

18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru

**DOCTOR.RU**

A PEER-REVIEWED  
JOURNAL OF RESEARCH  
AND CLINICAL MEDICINE

PEDIATRICS

**VOL. 24, No. 7 (2025)**

**LOBZIN, YU.V.**

For an interview with  
Academician of the Russian  
Academy of Sciences and the  
chief specialist for infectious  
diseases in children at the Ministry  
of Health and the Federal Medical  
and Biological Agency of Russia  
on pages 4–6

**Лобзин  
Юрий  
Владимирович**

Интервью с академиком  
РАН, главным внештатным  
специалистом Минздрава и  
ФМБА России  
по инфекционным болезням  
у детей читайте на с. 4–6

# Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ПЕДИАТРИЯ**

**ТОМ 24, № 7 (2025)**

Периодическое печатное издание,  
журнал «Доктор.Ру»

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Индексируется в Scopus

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:  
2-летний 2024 — 0,688

Редакционная коллегия журнала «Доктор.Ру»

Главный редактор  
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала  
Антониади Е.Г., eg.antonjadi@rusmedical.ru

Ответственный редактор выпуска  
«Доктор.Ру» Том 24, № 7 (2025)  
Геппе Н.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы выпуска  
«Доктор.Ру» Том 24, № 7 (2025)  
Аксёнов А.В., к. м. н.  
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор  
Горбунов С.Г., д. м. н., доцент  
Ни А.Н., д. м. н.  
Платонов В.В., к. м. н.  
Файзуллина Р.А., д. м. н., профессор  
Сибирская Е.В., д. м. н.  
Таточенко В.К., д. м. н., профессор  
Уварова Е.В., д. м. н., профессор  
Чебаненко Н.В., к. м. н.

Издательская группа выпуска

Главный выпускающий редактор

Сафонова А.В., a.kozyavkina@journaldoctor.ru

Литературные редакторы

Куртик Е.Г., Лазурина А.В., Гагальский О.П.

Дизайнер-верстальщик

Гордеев О.В., o.gordeev@rusmedical.ru

Информационная и коммерческая поддержка —  
проект Pediatric's school («Школа педиатров»)

Руководитель

Смольнякова О.В., o.smolnyakova@rusmedical.ru

Медицинский советник

Сино И.В., i.sino@rusmedical.ru

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 предоставлено Лобзиным Ю.В.

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала ссылка обязательна

Контакты редакции

127254, г. Москва, Огородный пр-д, д. 16/1, стр. 3.

Тел.: +7 (968) 873-70-27

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель и издатель: ООО «ГК «РУСМЕДИКАЛ»

107113, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ

Сокольники, ул. Маленковская, д. 32, строение 3,

помещение 1/1

Тел.: +7 (999) 924-96-11

E-mail: info@rusmedical.ru

Журнал зарегистрирован 5.08.2002. В запись о регистрации СМИ внесены изменения Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций — регистрационный номер ПИ № ФС77-84069 от 21.10.2022.

21.01.2025 в запись о регистрации СМИ внесены изменения Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций в связи со сменой учредителя.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы

Полные тексты статей доступны на journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU

Подписной индекс журнала в Объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ»: 18413.

Цена свободная

Дата выхода в свет: 24.10.2025

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603000, г. Нижний Новгород,

ул. Максима Горького, д. 43.

Периодичность: 8 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 15 000 адр.

18+

# Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 24, № 7 (2025)

ПЕДИАТРИЯ

## СОДЕРЖАНИЕ

### ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

4–6 Профессор Лобзин Ю.В.: «Мы лечим не анализы, а больных»

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 7–12 Цитокиновый профиль у пациентов с юношеским артритом с системным началом  
Юдина В.Т., Жолобова Е.С., Курбанова С.Х., Николаева М.Н., Афонина Е.Ю., Костина Ю.О., Батырева О.В., Федорова А.Ю., Наргизян А.К., Валиева С.И.
- 13–18 Качество жизни детей, перенесших болезнь Kawasaki: как и для чего его оценивать  
Самедова А.Г., Костина Ю.О., Трифонова Л.В., Голованова Н.Ю.
- 19–27 Оценка функции почек у недоношенных монохориальных близнецов в периоде ранней неонатальной адаптации  
Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Пестряева Л.А., Гусарова Е.О., Шумаков С.Ю.
- 28–35 Клиническая характеристика новорожденных с очень низкой и низкой массой тела, кишечник которых колонизирован *Klebsiella pneumoniae*  
Маханёк А.А., Чистякова Г.Н., Устюжанин А.В., Ремизова И.И., Бычкова С.В., Абакарова Д.А.
- 36–46 Ассоциации неконтролируемого течения бронхиальной астмы у подростков с особенностями их поведения  
Эверт Л.С., Терещенко С.Ю., Потупчик Т.В., Шубина М.В., Горбачева Н.Н., Костюченко Ю.Р.
- 47–55 Комплексная психофизиологическая диагностика при головной боли напряжения у детей и подростков  
Бородулина И.В., Герасименко М.Ю., Зайцева Т.Н., Павлова С.В., Котова О.В.
- 56–62 Телемедицинские консультации в педиатрической гинекологии: опыт и перспективы  
Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Курмангалеева А.Ю., Аннакулиева А.С.

### ОБЗОРЫ

- 63–70 Каши без добавленного сахара: миф или реальность?  
Захарова И.Н., Бережная И.В., Оробинская Я.В.
- 71–75 Сочетание сахарного диабета 1 типа и целиакии: взгляд детского эндокринолога на особенности диагностики и лечения  
Бобрин М.Н., Витебская А.В.
- 76–80 Опыт длительной терапии азитромицином у детей с первичной цилиарной дискинезией  
Мизерницкий Ю.Л., Пронькина Т.Н., Новак А.А.
- 81–86 Болезнь Kawasaki: эпидемиология, клиническая картина и оценка качества жизни детей  
Самедова А.Г., Трифонова Л.В., Голованова Н.Ю.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- 87–92 Гипертонический раствор с гиалуроновой кислотой в терапии респираторных заболеваний: механизмы действия и клиническая эффективность  
Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Озерская И.В., Бирюкова Е.А.
- 93–100 Лимфома Беркитта: клинические случаи детей 5 и 17 лет  
Бурлуцкая А.В., Статова А.В., Иноземцева Д.А., Брисин Ю.В., Масько Д.И.
- 101–106 Клиническое наблюдение идиопатического легочного гемосидероза легких в детском возрасте  
Хургаева А.Э., Гутырчик Т.А., Бережанский П.В., Овсянников Д.Ю., Нафанаилова Э.А., Малахов А.Б., Гитинов Ш.А.

# Doctor.Ru

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 24, No. 7 (2025)

## PEDIATRICS

### CONTENTS

#### INTERVIEW

- 4–6 **Professor Yu.V. Lobzin:** “We treat not test results, but people”

#### ORIGINAL PAPERS

- 7–12 **Cytokine Profile in Children with Systemic Juvenile Arthritis**  
V.T. Yudina, E.S. Zholobova, S.Kh. Kurbanova, M.N. Nickolaeva, E.Yu. Afonina, Yu.O. Kostina, O.V. Batyreva, A.Yu. Fedorova, A.K. Nargizyan, S.I. Valieva
- 13–18 **Quality of Life of Children Who Have Had Kawasaki Disease: How and Why Should It Be Assessed**  
A.G. Samedova, Yu.O. Kostina, L.V. Trifonova, N.Yu. Golovanova
- 19–27 **Assessment of Renal Function in Premature Monochorial Twins during the Period of Early Neonatal Adaptation**  
M.V. Pavlichenko, N.V. Kosovtsova, L.A. Pestryaeva, E.O. Gusarova, S.Yu. Shumakov
- 28–35 **Clinical Characteristics of Newborns with Extremely Low and Low Bodyweight with Intestinal Colonisation with *Klebsiella pneumoniae***  
A.A. Makhanyok, G.N. Chistyakova, A.V. Ustyuzhanin, I.I. Remizova, S.V. Bychkova, D.A. Abakarova
- 36–46 **Associations of Uncontrolled Course of Bronchial Asthma in Adolescents with the Peculiarities of Their Behavior**  
L.S. Evert, S.Yu. Tereshchenko, T.V. Potupchik, M.V. Shubina, N.N. Gorbacheva, Yu.R. Kostyuchenko
- 47–55 **Complex Psychophysiological Diagnosis of Tension Headache in Children and Adolescents**  
I.V. Borodulina, M.Yu. Gerasimenko, T.N. Zaytseva, S.V. Pavlova, O.V. Kotova
- 56–62 **Telemedicine Consultations in Pediatric Gynecology: Experience and Prospects**  
E.V. Sibirskaya, I.V. Karachentsova, A.Yu. Kurmangaleeva, A.S. Annakulieva

#### REVIEWS

- 63–70 **Porridges without Added Sugar: Myth or Reality?**  
I.N. Zakharova, I.V. Berezhnaya, Ya.V. Orobinskaya
- 71–75 **Combination of Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: a View of Pediatric Endocrinologist on Diagnostic and Therapeutic Characteristics**  
M.N. Bobrik, A.V. Vitebskaya
- 76–80 **Experience of Long-Term Azithromycin Therapy in Children with Primary Ciliary Dyskinesia**  
Yu.L. Mizernitskiy, T.N. Pronkina, A.A. Novak
- 81–86 **Kawasaki Disease: Epidemiology, Clinical Presentation and Quality of Life Assessment in Children**  
A.G. Samedova, L.V. Trifonova, N.Yu. Golovanova

#### CLINICAL EXPERIENCE

- 87–92 **Hypertonic Saline Solution with Hyaluronic Acid in the Treatment of Respiratory Diseases: Mechanisms of Action and Clinical Efficacy**  
N.A. Geppe, N.G. Kolosova, I.V. Ozerskaia, E.A. Biryukova
- 93–100 **Burkitt's Lymphoma: Clinical Cases of Children Aged 5 and 17 Years**  
A.V. Burlutskaya, A.V. Statova, D.A. Inozemtseva, Yu.V. Brisin, D.I. Masko
- 101–106 **Clinical Observation of Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis in Childhood**  
A.E. Khurgaeva, T.A. Gutyrchik, P.V. Berezhanskiy, D.Yu. Ovsyannikov, E.A. Nafanailova, A.B. Malakhov, S.A. Gitinov

Printed periodical, Doctor.Ru Journal

Founded in 2002

18+

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

Indexing in Scopus

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index 2-year impact factor (2024): 0.688

Editorial team Doctor.Ru

Editor-in-chief

Krasnov, V.N., Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

Antoniadi, E.G., eg.antonadi@journaldoctor.ru

Editor of Doctor.Ru Vol. 24, No. 7 (2025)

Geppe, N.A., Doctor of Medical Sciences, Professor

Science Editors of Doctor.Ru Vol. 24, No. 7 (2025)

Aksyonov, A.V., Candidate of Medical Sciences

Borovik, T.E., Doctor of Medical Sciences, Professor

Gorbunov, S.G., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Ni, A.N., Doctor of Medical Sciences

Platonov, V.V., Candidate of Medical Sciences

Faizullina, R.A., Doctor of Medical Sciences, Professor

Sibirskaya, E.V., Doctor of Medical Sciences

Tatochenko, V.K., Doctor of Medical Sciences, Professor

Uvarova, E.V., Doctor of Medical Sciences, Professor

Chebabenko, N.V., Candidate of Medical Sciences

Publishing group of Doctor.Ru Vol. 24, No. 7 (2025)

Publishing Editor

Safonova, A.V., a.kozyavkina@journaldoctor.ru

Literary Editors

Kurtik, E.G., Lazurina, A.V., Galgalchiy, O.P.

Design and layout

Gordeev O.V., o.gordeev@rusmedical.ru

Information and commercial support — Pediatric's school project

Head of Department

Smolnyakova, O.V., o.smolnyakova@rusmedical.ru

Medical Counselor

Sino I.V., i.sino@rusmedical.ru

For advertising inquiries please contact us at:

sales@journaldoctor.ru

Photos

Front cover, page 4: courtesy of Lobzin Yu.V.

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

bld 3, 16/1 Ogorodny proezd, Butyrsky district, Moscow,

Russian Federation 127254

Tel.: +7 (968) 873-70-27

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder and Editor: GC RUSMEDICAL, LLC

32, bld. 3, prem. 1/1, Malenkovskaya St., Moscow,

Russian Federation 107113

Tel.: +7 (999) 924-96-11

E-mail: info@rusmedical.ru

The Journal was registered on 05 August 2002. The Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications amended the entry of mass media registration, printed matter registration No. PI FS77-84069 dated 21 October 2022.

On 21 January 2025, the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications amended the entry of mass media registration due to the change in the founder.

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials. The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU

Subscription index of the journal in the United

Catalogue “The Russian Press”: 18413.

Open price

Imprint date: 24.10.2025

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 43 Maxim Gorky St., Nizhny Novgorod 603000

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 15,000 emails

# РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

**Краснов В.Н.**, д. м. н., профессор, руководитель отдела клинических нейронаук в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Авдеев С.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Аметов А.С.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Андреева Е.Н.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Анциферов М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Арков В.В.**, д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия  
**Бакулин И.Г.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Бельмер С.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Бокерия О.Л.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Бордин Д.С.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Боровик Т.Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Бохан Н.А.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Томск, Россия  
**Васильева Е.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Веселов В.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Генс Г.П.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Геппе Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Горелов А.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Губайдуллин Р.Р.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Гусев Е.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Дедов И.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Евсегнеев Р.А.**, д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь  
**Заболотских Т.В.**, д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия  
**Ильина Н.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Илькович М.М.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Канцевой Сергей**, MD, профессор, г. Балтимор, США  
**Карпов Ю.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Карпова Е.П.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

**Козлова Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия  
**Кондюрина Е.Г.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
**Короткий Н.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Кочетков А.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Маев И.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мазуров В.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Малахов А.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Малфертейнер Питер**, MD, профессор, г. Магдебург, Германия  
**Малявин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мегро Фрэнсис**, профессор, г. Бордо, Франция  
**Мисникова И.В.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Нечипай А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Овечкин А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Оганян М.Р.**, к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения  
**Одинак М.М.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**О'Морэйн Колм**, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия  
**Осипенко М.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
**Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Петров Р.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Петунина Н.А.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Подчерняева Н.С.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Прилепская В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Проценко Д.Н.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**Радзинский В.Е.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Разумов А.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Рассулова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

**Ревякина В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Серов В.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Сизыкина Л.П.**, д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия  
**Старков Ю.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Степанян И.Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Студеникин В.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Сутурин Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия  
**Сухих Г.Т.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Табеева Г.Р.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Тору Ито**, MD, профессор, г. Канадзава, Япония  
**Турбина Л.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Турова Е.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Фаткуллин И.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Казань, Россия  
**Фитце Инго**, MD, профессор, г. Берлин, Германия  
**Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Цуканов В.В.**, д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия  
**Чазова И.Е.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Чернеховская Н.Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Чернуха Г.Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шамрей В.К.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Шептулин А.А.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Шестакова М.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Школьников М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шульженко Л.В.**, д. м. н., г. Краснодар, Россия  
**Щербаков П.Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Щербакова М.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Яхно Н.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

## EDITORIAL COUNCIL

### EDITOR-IN-CHIEF DOCTOR.RU

**Krasnov, V.N.**, MD, Head of the Department of Clinical Neurosciences in Psychiatry at Moscow Research Institute of Psychiatry — a branch of V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

## EDITORIAL COUNCIL

**Ametov, A.S.**, MD, Moscow, Russia  
**Andreeva, E.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Antsiferov, M.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Arkov, V.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Avdееv, S.N.**, Academician at the RAS\*, MD, Moscow, Russia  
**Bakulin, I.G.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Belmer, S.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Bokeriya, O.I.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Bokhan, N.A.**, Academician at the RAS, MD, Tomsk, Russia  
**Bordin, D.S.**, MD, Moscow, Russia  
**Borovik, T.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Chazova, I.E.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Chernekhovskaya, N.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Chernukha, G.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Dedov, I.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Evsegneeв, R.A.**, MD, Minsk, Belarus  
**Fatkullin, I.F.**, MD, Kazan, Russia  
**Fitze Ingo**, MD, Prof., Berlin, Germany  
**Geppe, N.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Gorelov, A.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Gubaydullin, R.R.**, MD, Moscow, Russia  
**Guens, G.P.**, MD, Moscow, Russia  
**Gusev, E.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Ilykovich, M.M.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Ilyina, N.I.**, MD, Moscow, Russia  
**Kantsevov Sergey V.**, MD, Prof., Baltimore, USA  
**Karpov, Yu.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Karpova, E.P.**, MD, Moscow, Russia

**Khamoshina, M.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Kochetkov, A.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Kondyurina, E.G.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Korotky, N.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Kozlova, L.V.**, MD, Smolensk, Russia  
**Luss, L.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Maev, I.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Malakhov, A.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Malfertheiner Peter**, MD, Prof., Magdeburg, Germany  
**Malyavin, A.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Mazurov, V.I.**, Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
**Megraud Francis**, Prof., Bordeaux, France  
**Misnikova, I.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Nechipay, A.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Odinak, M.M.**, Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
**Ohanian, M.R.**, MD, PhD, Yerevan, Armenia  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland  
**Osipenko, M.F.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Ovechkin, A.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Pasechnik, I.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Petrov, R.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Petunina, N.A.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Podchernyaeva, N.S.**, MD, Moscow, Russia  
**Prilepskaya, V.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Protzenko, D.N.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
**Radzinsky, V.E.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia

**Razumov, A.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Rassulova, M.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Revyakina, V.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Shcherbakov, P.L.**, MD, Moscow, Russia  
**Scherbakova, M.Yu.**, MD, Moscow, Russia  
**Serov, V.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Shamrey, V.K.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Sheptulin, A.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Shestakova, M.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Shkolnikova, M.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Shmelev, E.I.**, MD, Moscow, Russia  
**Shulzhenko, L.V.**, MD, Krasnodar, Russia  
**Sizyakina, L.P.**, MD, Rostov-on-Don, Russia  
**Starkov, Y.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Stepanyan, I.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Studenikin, V.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Sukhikh, G.T.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Suturina, L.V.**, MD, Irkutsk, Russia  
**Tabeeva, G.R.**, MD, Moscow, Russia  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Kanazawa, Japan  
**Tsukanov, V.V.**, MD, Krasnoyarsk, Russia  
**Turбина, L.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Turova, E.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Vasilieva, E.Yu.**, MD, Moscow, Russia  
**Veselov, V.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Yakhno, N.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Zabolotskikh, T.V.**, MD, Blagoveschensk, Russia

\*RAS — The Russian Academy of Sciences

## «Мы лечим не анализы, а больных»



**Лобзин Юрий Владимирович** — академик РАН, д. м. н., профессор, генерал-майор медицинской службы, почетный президент ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФМБА России по инфекционным болезням у детей, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, директор Института инфекционных болезней, клинической микробиологии и медицинской паразитологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Автор и соавтор 4 научных открытий, 1 300 научных трудов, из них 42 учебных пособия, 9 справочников, 23 руководства для врачей и 40 монографий. При его научном консультировании и руководстве подготовлены 27 докторских и 49 кандидатских диссертаций.

Заслуженный деятель науки Российской Федерации (2002). Награжден орденом «За военные заслуги» (1996), орденом Почета (2017), орденом Пирогова (2024). Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области образования (2013). Ветеран боевых действий (Афганистан, Чечня).

## "We treat not test results, but people"

**Professor Yuri Lobzin**, academician of the Russian Academy of Science, MD; Major General of the medical service; Honorary President of the Federal Scientific Clinical Centre for Infectious Diseases at the Federal Medical and Biological Agency; chief external specialist of the Ministry of Health of Russia and the Federal Medical and Biological Agency of Russia in children infectious diseases; Head of the Chair of Infectious Diseases at North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Director of the Institute of Infectious Diseases, Clinical Microbiology and Medical Parasitology of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

He is the author and co-author of 4 scientific discoveries, 1,300 scientific papers, including 42 study guides, 9 reference books, 23 manuals for healthcare professionals, and 40 monographs. He supervised the preparation and defence of 27 doctorate and 49 PhD theses.

An Honoured Scientist of the Russian Federation (2002). Awarded with the Order of Military Merit (1996), Order of Honour (2017), Pirogov's Order (2024). A winner of the award from the Government of the Russian Federation in education (2013). Combat veteran (Afghanistan, Chechnya)

Yuri Lobzin talked about the crucial moment in his career, which defined him as an infection specialist, and shared the key principle in the doctor's work.

The focus of the interview was the new challenges associated with climate changes and globalisation and the preparedness of the Russian infection service for these challenges. Professor Lobzin also shared his attitude to the use of mRNA vaccines in children and mentioned priorities in the improvement of the National Immunisation Schedule. The interview touched on the problem of overdiagnosis in the hi-tech era.

The interview ended up with the talk about the Academician's scientific dream and about how he manages to keep energy and emotional balance in his extremely stressful job.

— Юрий Владимирович, Ваш профессиональный путь — это уникальный пример синтеза клинической практики, научной работы и руководства на переднем крае борьбы с инфекциями. Был ли в Вашей карьере ключевой переломный момент, который заставил Вас выбрать именно это направление и не давал остановиться?

— Такой момент был, и он навсегда врезался в мою память. В начале 1970-х годов я был слушателем Военно-медицинской академии и активным участником научного кружка при кафедре инфекционных болезней. На одном из дежурств я принимал участие в лечении молодого человека, который поступил в крайне тяжелом состоянии с менингококковой инфекцией. Это молниеносная форма, которая часто заканчивается трагически. Борьба шла за каждую минуту. И мы победили!

Пациент не только выжил, но и полностью восстановился, избежав тяжелых последствий. Тогда я испытал ни с чем не сравнимое чувство — огромное удовлетворение от победы над смертью. Это был не просто клинический опыт, а откровение. Я понял, что инфектология является полем битвы, где от знаний, решительности и мастерства врача напрямую зависит жизнь человека. Именно тогда я осознал, что борьба с инфекциями — мое истинное призвание, и это ощущение не покидало меня никогда.

«...инфектология является полем битвы, где от знаний, решительности и мастерства врача напрямую зависит жизнь человека»

— Как главный внештатный специалист Вы видите всю страну. Какую самую частую и критичную ошибку в диагностике и лечении инфекций у детей Вы регулярно встречаете в практике региональных врачей и как с ней бороться?

— Самый главный и, к сожалению, распространенный враг — поспешность и, как следствие, поверхностный осмотр. В условиях высокой загруженности соблазн поставить диагноз по первым, самым очевидным симптомам велик. Но инфекционные болез-

ни — мастера маскировки. Одна и та же лихорадка может быть признаком и банальной острой респираторной вирусной инфекции, и начала менингита, и дебютом тяжелой бактериальной инфекции. Недооценка состояния, невнимательный сбор анамнеза, пропущенный симптом чреват катастрофическими диагностическими ошибками.

«...инфекционные болезни — мастера маскировки»

То же самое и с лечением. Оно должно быть взвешенным и аккуратным. Неоправданно раннее или неправильное назначение антибиотиков, попытка «сбить» любую температуру нарушают естественные защитные механизмы и могут смазать картину болезни. Я постоянно возвращаюсь к древней, но вечной врачебной заповеди: *primum non nocere* (прежде всего не навреди).

«...*primum non nocere* (прежде всего не навреди)»

Бороться с данной проблемой нужно непрерывным образованием, разбором сложных случаев и формированием у врачей, особенно молодых, клинического мышления, а не просто умения следовать шаблону.

— Глобализация и изменение климата — это уже не абстракция, а реальность инфекционной службы. Какие новые, нетипичные для России патогены Вы считаете наиболее вероятной угрозой для детей в ближайшее десятилетие?

— Изменение климата — очень серьезный вызов, который уже меняет ландшафт инфекционной патологии. С потеплением в ранее прохладных регионах, включая центральную часть России, к нам неизбежно придут инфекции, которые были для этих областей экзотикой. Речь идет в первую очередь о трансмиссивных инфекциях, то есть тех, что передаются через укусы кровососущих насекомых.

Комары — потенциальные переносчики лихорадки Западного Нила, Денге, Зика. Расширяется ареал

обитания клещей, которые переносят не только клещевой энцефалит и боррелиоз, но и другие опасные заболевания.

Мы должны быть готовы к тому, что врач в Тверской или Ленинградской области может столкнуться со случаем болезни, который раньше видел только в учебнике по тропической медицине. Это требует усиления эпидемиологического надзора, подготовки кадров и информирования как врачей, так и населения.

— Почему полностью победить бактериальные инфекции невозможно? Медицина ведь постоянно развивается, и создаются новые антибиотики.

— Это абсолютно верное наблюдение. Основная причина кроется не в нашей медицине, а в феноменальной способности бактерий к адаптации и выживанию. Мы имеем дело с противником, который совершенствовался миллиарды лет, задолго до появления человечества. По сути, это мы пришли в их мир, и сопротивление — естественная реакция древнейшей формы жизни.

Чтобы понять масштаб, важно посмотреть на их стратегию. Бактерии не существуют поодиночке; они формируют сложные сообщества — биопленки. Внутри таких сообществ клетки общаются друг с другом с помощью механизма, который называется quorum sensing, и координируют свои действия. Они обмениваются генами устойчивости, делая их невероятно подвижными. Представьте: одна бактерия может передать резистентность десяткам других, которые ранее были уязвимы.

Но и это не все. Даже когда нам кажется, что мы победили — курс антибиотиков пройден, и анализы нормальные, — может таиться угроза. Выживают так называемые «персисторы» — клетки, которые впали в спячку и пережили атаку. Через какое-то время они «просыпаются» и дают начало совершенно новой популяции, которая уже изначально обладает повышенной устойчивостью. Это бесконечная эволюционная гонка вооружений, и бактерии в ней — очень сильный игрок.

Поэтому, говоря строго, победить инфекцию как явление в принципе невозможно. Она была, есть и будет. Единственным триумфом в нашей борьбе сейчас является ликвида-

ция натуральной оспы. И здесь стоит отдать должное отечественным ученым: именно в Советском Союзе работали и блестяще реализовали глобальную программу вакцинации, которая в итоге привела к искоренению этой болезни во всем мире к 1977 году. Однако расслабляться нельзя — вирус сохраняется в некоторых лабораториях, и угроза, хоть и гипотетическая, остается. Это лишний раз доказывает, что в противостоянии с миром микробов бдительность терять нельзя никогда.

**— В вакцинации взрослых совершили революцию мРНК-технологии. Видите ли Вы для них место в рутинной педиатрической практике с учетом особых требований к безопасности вакцин для детей? Какие инфекции ждут своих «прорывных» вакцин?**

— Вакцинация — не прихоть, а жизненно важная норма. Что касается мРНК-технологий, то они, безусловно, открыли новую эру в иммунологии. Их потенциал огромен. В педиатрии их применение возможно и перспективно, но только после тщательнейших исследований, подтверждающих их эффективность и безопасность именно для детского организма, который находится в стадии развития. Здесь не может быть места спешке.

Если же говорить о приоритетах в вакцинопрофилактике в целом, то совершенствование национального календаря прививок — это ключевая государственная задача. В первую очередь необходимо массово внедрить и сделать доступными для всех детей вакцины от менингококковой инфекции, которая может убить за сутки, от ветряной оспы, способной давать тяжелые осложнения, от ротавирусной инфекции — главной причины госпитализаций с диареей у малышей, и от папилломавирусной инфекции, чтобы предотвратить рак в будущем.

*«Вакцинация — не прихоть, а жизненно важная норма»*

**— Проблема борьбы с нерешительностью в отношении вакцинации среди родителей становится все более актуальной. Какой, с Вашей точки зрения, самый эффектив-**

**ный аргумент для сомневающегося родителя?**

— Единственно верная стратегия — это абсолютная честность. Нельзя ничего утаивать, приукрашивать или, наоборот, запугивать. Нужно спокойно, доступно и аргументированно рассказывать родителям всю правду о болезни, о ее реальных, а не мифических рисках, о вакцине, о механизме ее действия и о возможных поствакцинальных реакциях. Родитель должен видеть во враче партнера, а не чиновника, выдающего предписание.

Самый главный аргумент, который я часто использую, звучит просто: «Любишь своего ребенка — вакцинируй, спасай ему жизнь и здоровье». Вакцина — щит, который мы можем дать ребенку в мире, полном невидимых угроз.

*«Единственно верная стратегия — это абсолютная честность»*

**— Внедрение ПЦР-панелей и секвенирования нового поколения порождает новую проблему — гипердиагностику и обнаружение «незначимых» находок. Как врачу у постели больного ребенка не потеряться в море данных и принять верное решение?**

— Это одна из самых актуальных проблем современной медицины. Мы получаем огромные массивы данных, но нужно помнить золотое правило: «Мы лечим не анализы, а больных». Никакой, даже самый высокотехнологичный анализ не отменяет необходимости тщательного клинического обследования. Врач должен сначала сам осмотреть, послушать пациента, собрать анамнез, а уже потом интерпретировать лабораторные данные в контексте клинической картины.

Обнаружение какого-либо вируса в ПЦР не означает, что именно он является причиной болезни. Он может быть просто «случайным пассажиром». Если данные анализа противоречат тому, что врач видит своими глазами, нужно критически оценивать и то, и другое, и чаще всего доверять следует клинической картине. Главный инструмент врача — не компьютер, а его собственные знания, опыт и клиническое мышление.

**— Если бы у Вас были неограниченные ресурсы на одно единственное научное исследование в области детских инфекций, какую самую главную загадку Вы бы попытались разгадать?**

*«Главный инструмент врача — не компьютер, а его собственные знания, опыт и клиническое мышление»*

— Моя мечта — создать и внедрить в широкую практику метод точной молекулярной этиологической диагностики. Представьте себе: у ребенка высокая температура, признаки тяжелой инфекции, и мы в течение 15–20 минут прямо у его постели получаем ответ — какой именно у него патоген, бактерия или вирус, и если бактерия, то к каким антибиотикам она чувствительна. Это спасло бы множество жизней, позволило бы сразу назначить правильную терапию, избежав назначения ненужных лекарств вслепую, и резко сократило бы время лечения. Это святой Грааль инфектологии, и я верю, что мы к нему придем.

*«Это святой Грааль инфектологии, и я верю, что мы к нему придем»*

**— Ваша работа неизбежно связана с колоссальным стрессом и принятием сложных решений. Что позволяет Вам сохранять активную позицию и эмоциональное равновесие?**

— В такой работе невозможно держаться только на профессиональном интересе. Меня всегда поддерживали три основы. Первое — уважение к коллегам, команде, с которой мы плечом к плечу идем через все трудности. Второе — искренняя любовь к нашим пациентам, к детям, их мужеству и их улыбкам, которые являются самой большой наградой. И третье, не менее важное, — поддержка семьи. Это тот надежный тыл, где можно найти силы и обрести душевный покой, чтобы на следующий день с новыми силами вернуться к работе.

Специально для *Доктор.Ру*  
Сафонова А.В.

# Цитокиновый профиль у пациентов с юношеским артритом с системным началом

В.Т. Юдина<sup>1, 2</sup>✉, Е.С. Жолобова<sup>1, 2</sup>, С.Х. Курбанова<sup>2</sup>, М.Н. Николаева<sup>1</sup>, Е.Ю. Афонина<sup>1</sup>, Ю.О. Костина<sup>1</sup>,  
О.В. Батырева<sup>1</sup>, А.Ю. Федорова<sup>1</sup>, А.К. Наргизян<sup>2</sup>, С.И. Валиева<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Выявить среди цитокинов наиболее специфичные маркеры юношеского артрита с системным началом (сЮИА), а также предикторы риска развития синдрома активации макрофагов (САМ) у больных сЮИА.

**Дизайн.** Когортное ретроспективно-проспективное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование, проведенное в период с января 2023 года по январь 2024 года, вошли 32 пациента от 1 года до 17 лет с лихорадкой неясного генеза, поступившие в стационар с подозрением на сЮИА. У 13 пациентов по результатам обследования был диагностирован сЮИА в соответствии с критериями PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization), у 5 человек с уже верифицированным диагнозом сЮИА отмечено обострение, 14 больным с лихорадкой неясного генеза были поставлены другие диагнозы. С целью определения цитокинового профиля у каждого пациента было взято по одному образцу крови. Исследовались уровни интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-18, а также фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$  при помощи твердофазового хемилюминесцентного иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Статистически значимым у пациентов с сЮИА оказалось повышение уровня ИЛ-18 по сравнению с другими цитокинами ( $p = 0,016$ ). При исследовании цитокинов у больных с сЮИА, в отличие от лиц, имевших другие заболевания из группы лихорадок неясного генеза, было выявлено значимое повышение ИЛ-18 ( $p < 0,05$ ). Увеличение уровня ИЛ-18 выше 1549 пг/л статистически значимо ассоциировано с риском развития САМ.

**Заключение.** Среди спектра изучаемых провоспалительных цитокинов ИЛ-18 может использоваться в качестве вспомогательного биомаркера на ранних стадиях сЮИА в момент диагностики, а уровень ИЛ-18 в титре  $> 1549$  нг/мл является предиктором развития САМ.

**Ключевые слова:** юношеский артрит с системным началом, синдром активации макрофагов, интерлейкин 18.

**Для цитирования:** Юдина В.Т., Жолобова Е.С., Курбанова С.Х., Николаева М.Н., Афонина Е.Ю., Костина Ю.О., Батырева О.В., Федорова А.Ю., Наргизян А.К., Валиева С.И. Цитокиновый профиль у пациентов с юношеским артритом с системным началом. Доктор.Ру. 2025;24(7):7–12. DOI: 10.31550/1727-2378-P39.24

## Cytokine Profile in Children with Systemic Juvenile Arthritis

V.T. Yudina<sup>1, 2</sup>✉, E.S. Zholobova<sup>1, 2</sup>, S.Kh. Kurbanova<sup>2</sup>, M.N. Nickolaeva<sup>1</sup>, E.Yu. Afonina<sup>1</sup>, Yu.O. Kostina<sup>1</sup>,  
O.V. Batyreva<sup>1</sup>, A.Yu. Fedorova<sup>1</sup>, A.K. Nargizyan<sup>2</sup>, S.I. Valieva<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Morozovskaya Children's City Clinical Hospital; Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim.** To identify the most specific cytokine markers of systemic-onset juvenile arthritis (sJIA), as well as predictors of the risk of developing macrophage activation syndrome (MAS) in patients with sJIA.

**Design.** Cohort retrospective-prospective study.

**Materials and methods.** The study, conducted from January 2023 to January 2024, included 32 patients aged 1 to 17 years with fever of unknown genesis, admitted to the hospital with suspected sJIA. Based on the examination results, 13 patients were diagnosed with sJIA in accordance with the PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization) criteria, 5 people with an already verified diagnosis of sJIA had an exacerbation, 14 patients with fever of unknown genesis were given other diagnoses. One blood sample was taken from each patient to determine the cytokine profile. The levels of interleukin (IL) 1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 and IL-18, as well as tumor necrosis factor  $\alpha$ , interferons  $\alpha$  and  $\gamma$  were studied using solid-phase chemiluminescent enzyme immunoassay.

**Results.** Statistically significant in patients with sJIA was an increase in the level of IL-18 compared to other cytokines ( $p = 0.016$ ). When studying cytokines in patients with sJIA, in contrast to individuals with other diseases from the group of fevers of unknown genesis, a significant increase in IL-18 was found ( $p < 0.05$ ). An increase in the level of IL-18 above 1549 pg/l is statistically significantly associated with the risk of developing SAM.

**Conclusion.** Among the spectrum of studied proinflammatory cytokines, IL-18 can be used as an auxiliary biomarker in the early stages of sJIA at the time of diagnosis, and the level of IL-18 in titer  $> 1549$  ng/ml is a predictor of the development of SAM.

**Keywords:** juvenile arthritis with systemic onset, macrophage activation syndrome, interleukin 18.

✉ Юдина Валерия Тимуровна / Yudina, V.T. — E-mail: valeriyayussupova@gmail.com

**For citation:** Yudina V.T., Zholobova E.S., Kurbanova S.Kh., Nickolaeva M.N., Afonina E.Yu., Kostina Yu.O., Batyreva O.V., Fedorova A.Yu., Nargizyan A.K., Valieva S.I. Cytokine profile in children with systemic juvenile arthritis. Doctor.Ru. 2025;24(7):7–12. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-P39.24

## ВВЕДЕНИЕ

Юношеский артрит с системным началом, или системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА), — ревматологическое заболевание, характеризующееся развитием лихорадки продолжительностью не менее трех последующих дней в течение двух недель, артритом и одним либо несколькими из нижеперечисленных симптомов: сыпью, генерализованной лимфаденопатией, гепато- и/или спленомегалией, серозитом [1]. Несмотря на то, что сЮИА рассматривается как вариант юношеского идиопатического артрита, в связи с патофизиологическими особенностями, заключающимися в преимущественной дисрегуляции клеточного звена иммунитета с развитием гиперпродукции провоспалительных цитокинов, в последние годы его относят к числу аутовоспалительных болезней [2].

В настоящее время сложность верификации диагноза сЮИА связана с необходимостью выявления соответствия его проявлений критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR). При этом в дебюте заболевания не у всех пациентов развивается артрит, хотя его наличие является облигатным симптомом для постановки диагноза сЮИА, что удлиняет сроки определения окончательного диагноза и назначения специфичной таргетной терапии. Так, в ретроспективном исследовании E. Sag и соавт. в дебюте сЮИА частота выявленного артрита составила 78,7% [3].

До настоящего времени не установлено специфичного маркера для диагностики сЮИА, что требует проведения сложной и длительной дифференциальной диагностики у пациентов с лихорадкой неясного генеза, особенно в тех случаях, когда отсутствуют явные проявления артрита. Учитывая патофизиологические особенности заболевания, можно предположить, что исследование провоспалительных цитокинов, а именно интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 18 и фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в крови у пациентов с сЮИА позволит определить наиболее специфический биомаркер данной нозологии. В перспективе это поможет уменьшить объем инструментальных и лабораторных исследований пациентов с подозрением на сЮИА, упростить дифференциальную диагностику и сократить сроки ее проведения.

Предыдущие работы показали, что уровни кальций-связывающих белков S100A8 и S100A9 были значительно повышены у пациентов с активным сЮИА, что вызвало предложение использовать их в качестве биомаркеров [4, 5]. В дальнейшем теория о специфичности данных белков для сЮИА была опровергнута Y. Xia и соавт., которые установили, что сравнение этих показателей у пациентов с сЮИА и лиц с синдромом системной воспалительной реакции не имело дифференциально-диагностической ценности [6]. Авторы предложили использовать ИЛ-18 в качестве биомаркера сЮИА, показав, что данный цитокин продемонстрировал высокие чувствительность и специфичность по сравнению с его показателями при других заболеваниях (остром лимфобластном лейкозе, синдроме системной воспалительной реакции при инфекциях, болезни Кавасаки, ювенильном идиопатическом артрите и у здоровых лиц). Подобные исследования единичны и неоднозначны и включают небольшие выборки пациентов с сЮИА, сравнения с различными заболеваниями из группы лихорадок неясного генеза, в связи с чем необходимо дальнейшее изучение цитокинового профиля у лиц с подозрением на сЮИА.

Одним из самых жизнеугрожающих состояний у пациентов с сЮИА является синдром активации макрофагов (САМ), принадлежащий к группе заболеваний, относящихся к гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу, и по своим этиологическим особенностям характеризующийся как вторичный гемофагоцитоз. В ряду ревматологических болезней вторичный гемофагоцитоз принято называть САМ [7].

Развитие САМ у пациентов с сЮИА острое, сопровождается высокой лихорадкой, панцитопенией, поражением печени, коагулопатией, неврологической симптоматикой. Основным звеном патогенеза при этом является неконтролируемая пролиферация Т-лимфоцитов, в связи с чем происходит гиперпродукция цитокинов.

**Целью исследования** являлось выявление наиболее специфичных маркеров сЮИА среди цитокинов, а также предикторов риска развития САМ у больных сЮИА.

Задачи исследования включали:

- определение цитокинового профиля у больных сЮИА;
- сравнение цитокинового профиля у пациентов сЮИА с показателями больных другими заболеваниями из группы лихорадок неясного генеза;
- выявление наиболее специфичных цитокинов как маркеров риска развития САМ у пациентов с сЮИА.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В когортное ретроспективно-проспективное исследование, проведенное в период с января 2023 года по январь 2024 года на базе двух клинических центров, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) и ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», вошли 32 пациента от 1 года до 17 лет с лихорадкой неясного генеза, поступившие в стационар с подозрением на сЮИА.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 02-23 от 26.01.2023). От всех родителей, а также пациентов в возрасте от 15 до 18 лет было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Пациентам проводились рутинные лабораторные и инструментальные обследования: выполнялись клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, серологические исследования на инфекции, бактериологический посев, эхокардиограмма, ультразвуковое исследование внутренних органов, включая эхокардиографию, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, пункция костного мозга с целью исследования миелограммы, иммунологическое исследование с целью исключения диффузных болезней соединительной ткани/васкулитов, а также для дифференциальной диагностики пациентов с сЮИА осуществлялось исследование согласно клиническим рекомендациям PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization).

У каждого пациента был взят один образец крови для определения цитокинового профиля. Кровь была центрифугирована с частотой 2000 оборотов в минуту на аппарате СМ-6М, сыворотки хранились в аликвотах в морозильной камере при температуре  $-70$  °С. Исследовались уровни ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-18, а также ФНО- $\alpha$ , интерферонов (ИФН)  $\alpha$  и  $\gamma$  посредством твердофа-

зового хемилюминесцентного иммуноферментного анализа при помощи микропланшетного ридера ST-960.

На момент взятия образцов для определения уровня интерлейкинов у всех пациентов была отмечена фебрильная лихорадка.

Диагноз сЮИА устанавливался в соответствии с критериями PRINTO: на основании лихорадки на протяжении трех последующих дней, повторяющейся в течение двух недель, и наличия двух больших критериев или одного большого и двух малых критериев. В большие критерии включены такие симптомы, как эритематозная исчезающая сыпь и артрит, в малые — генерализованная лимфаденопатия, гепато- и/или спленомегалия, серозит, артралгии, длящиеся в течение двух недель и более при отсутствии артрита, лейкоцитоз 15 тыс. мкм/л и более в сочетании с нейтрофилией.

Среди пациентов, вошедших в исследование, у 5 человек на этапе взятия крови уже был верифицирован диагноз сЮИА в стадии обострения артрита и/или системных проявлений; 27 пациентов в период проведения дифференциальной диагностики были нативными: у 13 из них, соответственно, образцы крови были взяты в дебюте заболевания и сЮИА диагностирован в период госпитализации; у 14 пациентов установлены другие диагнозы (реактивный артрит, ювенильный спондилоартрит, лимфома, острый лимфобластный лейкоз, болезнь Кавасаки, диффузные заболевания соединительной ткани, сепсис), образцы крови для анализа цитокинового профиля у них были взяты до верификации окончательного диагноза, этим пациентам проводилась дифференциальная диагностика в связи со схожестью симптомокомплексов, характерных для сЮИА.

У больных с диагнозом сЮИА медиана возраста дебюта заболевания составила 8 лет, у пациентов с другими заболеваниями — 5 лет (табл. 1).

Соотношение лиц мужского/женского пола у больных с сЮИА, составившее 1 : 2,6, не отображает гендерной предрасположенности в связи с малой выборкой пациентов. Среди клинических и лабораторных характеристик отмечены более высокие концентрации ферритина и более низкие уровни С-реактивного белка у пациентов с диагнозом сЮИА в сравнении с лицами, у которых были установлены другие заболевания, остальные характеристики в целом не имели диагностической ценности, что осложняет дифференциальную диагностику (табл. 2).

Статистическая обработка полученных данных производилась при помощи компьютерной программы IBM SPSS Statistics v26.0. В качестве классификационных признаков

использовали параметры, полученные при исследовании крови пациентов: С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), ферритин, интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18), ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ .

Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных величин в виде абсолютных значений и частот, выраженных в процентах. Для описания количественных признаков при нормальном распределении переменных использовались средние арифметические (M) и средние квадратические отклонения (SD). При отсутствии нормального распределения признаков для их описания применялись медиана (Me) и квартили (Q<sub>25</sub>, Q<sub>75</sub>). Для оценки взаимосвязи критерия между двумя группами использовался  $\chi^2$  Пирсона (возраст пациентов, лабораторные показатели). Статистически значимыми являлись значения  $p < 0,05$ .

Чувствительность и специфичность модели оценивались посредством ROC-анализа. Интерпретация результатов осуществлялась при помощи построения ROC-кривых с использованием величины показателя AUC (Area under ROC curve — площадь под ROC-кривой), отражающего степень приближенности точности модели к 100%. При 100% вероятности наступления прогнозируемого события значение AUC соответствует единице. Для показателя площади под кривой рассчитывались стандартная ошибка и 95% доверительный интервал (ДИ).

**Таблица 2.** Клинические и лабораторные характеристики больных юношеским артритом с системным началом (сЮИА) и пациентов с другими заболеваниями

**Table 2.** Clinical and laboratory characteristics of patients with juvenile arthritis with systemic onset and in patients with other diseases

Параметр	Пациенты с сЮИА (n = 18)	Пациенты с другими заболеваниями (n = 14)
Пол, мальчики/девочки	5/13	8/6
Пациенты с артритом, n (%)	8 (44)	7 (50)
Артралгии, n (%)	18 (100)	14 (100)
Лихорадка, n (%)	18 (100)	12 (85)
Сыпь, n (%)	13 (72)	5 (36)
Лимфаденопатия, n (%)	17 (94)	10 (71)
Серозит, n (%)	3 (9)	1 (3)
С-реактивный белок, мг/л, M $\pm$ SD	63,7 $\pm$ 62,98	104,35 $\pm$ 80,77
Скорость оседания эритроцитов, мм/час, M $\pm$ SD	40,50 $\pm$ 47,28	59,5 $\pm$ 30,92
Ферритин, мкг/л, M $\pm$ SD	462,5 $\pm$ 3357,75	233 $\pm$ 2628,89
Гемоглобин, г/мл, M $\pm$ SD	90 $\pm$ 5	110 $\pm$ 20
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л, M $\pm$ SD	655 $\pm$ 152	250 $\pm$ 52

**Таблица 1.** Возраст дебюта заболевания у больных юношеским артритом с системным началом (сЮИА) и пациентов с другими заболеваниями, годы

**Table 1.** Age at onset of disease in patients with juvenile arthritis with systemic onset and in patients with other diseases, years

Группа пациентов	Min	Max	Q <sub>25</sub>	Me	Q <sub>75</sub>
С сЮИА (n = 18)	1	17	5,75	8	12,5
С другими заболеваниями (n = 14)	1	17	3	5	12,5

С целью определения оптимального уровня вероятности для прогнозирования предполагаемого события использовался индекс Юдена:

$$\text{Индекс Юдена} = \text{чувствительность} + \text{специфичность} - 1.$$

Точкой отсечения является значение вероятности, соответствующее наибольшему значению индекса Юдена. При значении вероятности, большем или равном точке отсечения, прогноз о вероятности прогнозируемой категории можно считать положительным.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно полученным данным, среди изучаемых цитокинов наиболее высокие значения имели ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-18 у пациентов с сЮИА. При этом чаще всего встречалось повышение ИЛ-18 и ИЛ-6 (в 15 (83%) случаях) и ИЛ-1 (у 12 (66,7%) пациентов), остальные показатели были неинформативны. Однако при высчитывании критерия  $\chi^2$  статистически значимой оказалась корреляция между сЮИА и увеличением уровня ИЛ-18 в сравнении с другими цитокинами ( $p = 0,016$ ) (табл. 3). Стоит также отметить, что повышение ИЛ-8 потенциально коррелирует с сЮИА ( $p = 0,051$ ), и, возможно, при большей выборке пациентов будут получены достоверные данные о взаимосвязи ИЛ-8 и сЮИА.

Посредством ROC-кривой проведен анализ прогнозирования сЮИА при повышенном уровне ИЛ-18. При построении ROC-кривой для показателя ИЛ-18 как предиктора наличия сЮИА площадь под кривой (AUC) составила  $0,877 \pm 0,057$  (95% ДИ: 0,768–0,989), что статистически значимо ( $p < 0,001$ ) и соответствует очень хорошему качеству прогноза (рис. 1).

При сравнении цитокинового профиля у больных, имеющих сЮИА, и пациентов с другими заболеваниями статистически значимым для прогнозирования сЮИА вновь оказался уровень ИЛ-18 ( $p < 0,005$ ), а также ИЛ-8 ( $p = 0,034$ ) (табл. 3).

У 9 больных сЮИА были установлены симптомы и лабораторные показатели, характерные для САМ: повышение ферритина  $> 600$  нг/мл, увеличение печеночных трансаминаз, триглицеридов и холестерина, двухростковая цитопения, а также у всех из них отмечалось значительное повышение ИЛ-18: среднее значение составило 2231 [965; 3829,23] пг/мл.

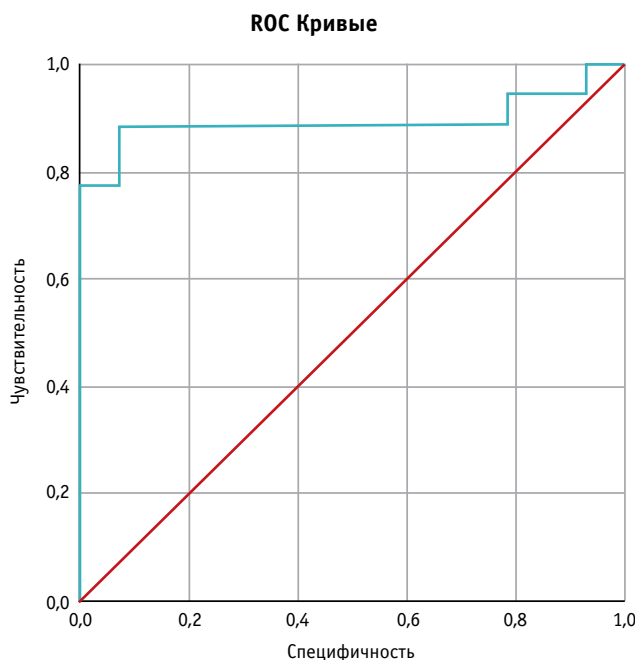
С целью определения специфичности показателей, характерных для САМ, была построена структурная матрица, объе-

динящая внутригрупповые корреляции между дискриминирующими переменными и стандартизованными каноническими дискриминантными функциями. Установлено, что наиболее весомый вклад в результаты классификации вносит ИЛ-18 (1,128), вторым по значимости параметром является ИФН- $\alpha$  (-0,613) и третьим — СОЭ (-0,512) (табл. 4).

С учетом полученных результатов, а именно статистически значимого повышения уровня ИЛ-18 у пациентов с сЮИА и у больных с сЮИА, осложненным САМ, в дальнейшем данный интерлейкин использовался для прогнозирования САМ (рис. 2).

При помощи индекса Юдена определен уровень ИЛ-18, при котором достигаются максимальная чувствительность

**Рис. 1.** ROC-кривая прогнозирования наличия юношеского артрита с системным началом в зависимости от уровня интерлейкина 18  
**Fig. 1.** ROC curve for forecasting juvenile arthritis with systemic onset depending on interleukin 18 levels



**Таблица 3.** Сравнение интерлейкинового профиля у больных юношеским артритом с системным началом (сЮИА) и пациентов с другими заболеваниями

**Table 3.** Comparison of interleukin profile in patients with juvenile arthritis with systemic onset and in patients with other diseases

Показатель	Пациенты с сЮИА (n = 18)			Пациенты с другими диагнозами (n = 14)			p
	Q <sub>25</sub>	Me	Q <sub>75</sub>	Q <sub>25</sub>	Me	Q <sub>75</sub>	
Интерлейкин 1, пг/мл	4,24	22,10	99,02	1,96	19,11	46,15	0,184
Интерлейкин 6, пг/мл	17,33	43,50	107,35	24,23	63,10	114,68	0,485
Интерлейкин 18, пг/мл	1407,44	1891,50	2942,73	20,13	115,07	1035,58	< 0,05
Фактор некроза опухоли $\alpha$ , пг/мл	2,60	4,27	16,44	2,52	5,54	12,41	0,652
Интерлейкин 8, пг/мл	30,25	81,55	354,75	16,38	21,30	132,33	0,034
Интерлейкин 10, пг/мл	2,73	5,95	16,33	5,93	9,00	22,10	0,100
Интерлейкин 12, пг/мл	6,89	8,39	11,56	4,96	7,46	9,05	0,083
Интерферон $\alpha$ , пг/мл	1,33	2,57	6,78	1,38	2,29	9,63	0,910
Интерферон $\gamma$ , пг/мл	2,13	3,56	22,06	1,22	3,24	7,23	0,280

**Таблица 4.** Нормированные коэффициенты канонических дискриминантных функций для прогнозирования синдрома активации макрофагов у больных ювенильным артритом с системным началом

**Table 4.** Standardised coefficients of accepted discriminant functions to forecast macrophage activation syndrome in patients with juvenile arthritis with systemic onset

Признак	Структурная матрица		Каноническая дискриминантная функция
	I	II	
Интерлейкин 18	0,736	1,128	
Интерлейкин 8	0,334	–	
Интерлейкин 1	0,298	–	
Интерлейкин 12	0,241	–	
Скорость оседания эритроцитов	–0,228	–0,613	
Фактор некроза опухоли α	–0,204	–	
Интерферон γ	0,176	–	
Ферритин	0,157	–	
С-реактивный белок	–0,096	–	
Интерлейкин 6а	–0,071	–	
Интерферон α	–0,059	–0,512	
Интерлейкин 10	–0,025	–	

и специфичность прогнозирования наличия САМ, возникшего при сЮИА: 1549,0 пг/л.

При индексе Юдена 0,706 чувствительность прогнозирования САМ при сЮИА составила 77,8%, а специфичность соответствовала 92,6% (табл. 5)

### ОБСУЖДЕНИЕ

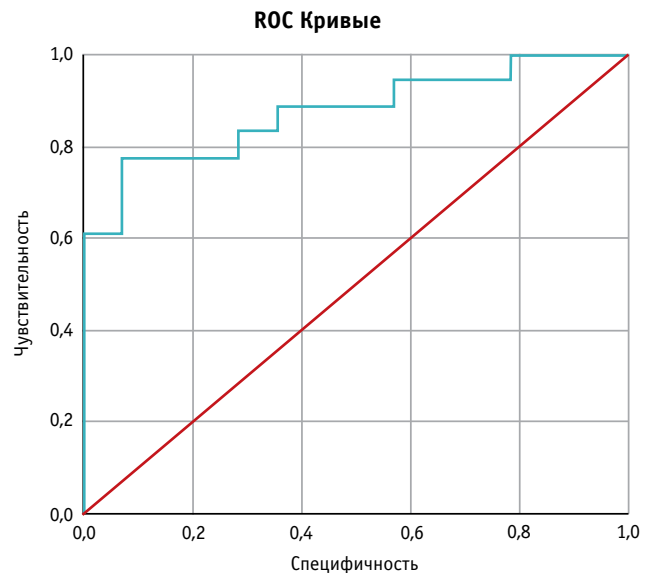
Многие исследователи выдвигают гипотезу о том, что повышение уровня ИЛ-18 является наиболее характерным для сЮИА и риска развития САМ. Была также выявлена корреляция между вариантом заболевания и увеличением уровня определенного цитокина [2, 9]. Чрезвычайно высокие показатели ИЛ-18 в сыворотке крови при активном заболевании отмечались и в нашем наблюдении: выявлено, что для сЮИА является специфичным повышение уровня ИЛ-18, корреляция была подтверждена статистически ( $p < 0,05$ ). Установлено также, что предиктором риска развития САМ является уровень ИЛ-18, составляющий 1549 пг/л.

В данном исследовании имеются методологические ограничения, а именно размер выборки. В наблюдение были включены 32 пациента, получены статистически значимые результаты касательно специфичности ИЛ-18 для сЮИА, однако статистические тесты требуют большей выборки для обеспечения справедливого представления.

Не исключено, что отсутствие взаимосвязи заболевания с другими цитокинами (помимо ИЛ-18) также обусловлено малым количеством обследованных пациентов с сЮИА и заболеваниями из группы лихорадок неясного генеза.

**Рис. 2.** ROC-кривая прогнозирования наличия синдрома активации макрофагов при ювенильном артрите с системным началом в зависимости от уровня интерлейкина 18

**Fig. 2.** ROC curve for forecasting the onset of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis with systemic onset depending on interleukin 18 levels



**Таблица 5.** Координаты ROC-кривой прогнозирования синдрома активации макрофагов в зависимости от уровня интерлейкина 18

**Table 5.** Coordinates of ROC curve for forecasting macrophage activation syndrome depending on interleukin 18 levels

Точка отсечения	Чувствительность	Специфичность	Индекс Юдена
1083,4	0,778	0,786	0,563
1361,0	0,778	0,857	0,635
<b>1549,0</b>	<b>0,778</b>	<b>0,929</b>	<b>0,706</b>
1561,2	0,722	0,929	0,651
1577,7	0,667	0,929	0,595

Так, в исследование, проведенное S. Yasin и соавт., было включено 40 пациентов с сЮИА, уровень ИЛ-18 сравнивался с учетом активности заболевания, истории САМ и других биомаркеров. Полученные данные в целом сопоставимы с нашим исследованием, однако авторами были отмечены более высокие значения ИЛ-18, особенно в активной стадии заболевания и при присоединении САМ (медиана — 1164 и 13380 пг/мл соответственно) [9].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования установлено, что ИЛ-18 можно использовать как вспомогательный биомаркер на ранних этапах заболевания в момент диагностики сЮИА. Кроме того, уровень ИЛ-18 > 1549 пг/мл может быть предиктором развития САМ и/или обострения сЮИА.

**Вклад авторов / Contributions**

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Юдина В.Т. — концептуализация, разработка методов исследования, написание, подготовка черновика рукописи, формальный анализ; Жолобова Е.С. — научное руководство исследованием, написание, редактирование рукописи; Курбанова С.Х., Николаева М.Н., Афонина Е.Ю., Костина Ю.О., Батырева О.В., Наргизян А.К. — ресурсы, предоставление данных пациентов; Федорова А.Ю. — ресурсы, предоставление реагентов; Валиева С.И. — ресурсы, предоставление данных пациентов, лабораторных образцов.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Yudina, V.T. — conceptualization, development of research methods, writing and preparation of the draft manuscript, formal analysis; Zholobova, E.S. — scientific supervision of the study, writing and editing the manuscript; Kurbanova, S.Kh., Nikolaeva, M.N., Afonina, E.Yu., Kostina, Yu.O., Batyreva, O.V., Nargizyan, A.K. — resources, provision of patient data; Fedorova, A.Yu. — resources, provision of reagents; Valieva, S.I. — resources, provision of patient data, laboratory samples.

**Конфликт интересов / Disclosure**

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование / Funding source**

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

The authors declare that there was no external funding for this study.

**Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication**

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 02-23 от 26.01.2023 г.). От всех родителей, а также пациентов в возрасте от 15 до 18 лет было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

The study was approved by the local ethics committee at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (protocol No. 02-23 dated 01.26.2023). Informed voluntary consent to participate in the study was obtained from all parents, as well as patients aged 15 to 18 years.

**Об авторах / About the authors**

Юдина Валерия Тимуровна / Yudina, V.T. — аспирант ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); врач-ревматолог ГБУЗ Морозовская ДГКБ. <https://orcid.org/0009-0008-6696-2196>. E-mail: [valeriyayussupova@gmail.com](mailto:valeriyayussupova@gmail.com)

Жолобова Елена Спартаковна / Zholobova, E.S. — д. м. н., профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); врач-ревматолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». <https://orcid.org/0000-0002-2835-2839>. E-mail: [zholobova\\_1959@mail.ru](mailto:zholobova_1959@mail.ru)

Курбанова Седа Хасановна / Kurbanova, S.Kh. — к. м. н, заведующий отделением ревматологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». <https://orcid.org/0000-0003-0509-1055>. E-mail: [seda2709@mail.ru](mailto:seda2709@mail.ru)

Николаева Марина Николаевна / Nickolaeva, M.N. — врач-ревматолог, заведующий отделением ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). <https://orcid.org/0000-0002-6696-1950>. E-mail: [marnic@inbox.ru](mailto:marnic@inbox.ru)

Афонина Елена Юрьевна / Afonina, E.Yu. — врач детского ревматологического отделения Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). <https://orcid.org/0000-0001-9643-5567>. E-mail: [lenaf23@mail.ru](mailto:lenaf23@mail.ru)

Костина Юлия Олеговна / Kostina, Yu.O. — к. м. н., врач-ревматолог детского ревматологического отделения ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). <http://orcid.org/0000-0002-6389-5177>. E-mail: [julialonkos@mail.ru](mailto:julialonkos@mail.ru)

Батырева Оксана Владимировна / Batyreva, O.V. — к. м. н., врач-ревматолог детского ревматологического отделения ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: [batyreva\\_o\\_v@mail.ru](mailto:batyreva_o_v@mail.ru)

Федорова Алина Юрьевна / Fedorova, A.Yu. — к. м. н., заведующая отделением биохимической лаборатории ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). <https://orcid.org/0000-0001-8283-5359>. E-mail: [Alinaf2002@gmail.com](mailto:Alinaf2002@gmail.com)

Наргизян Анжелика Камовна / Nargizyan, A.K. — врач-ревматолог отделения ревматологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». <https://orcid.org/0000-0002-1955-5423>. E-mail: [nargizyan1994@mail.ru](mailto:nargizyan1994@mail.ru)

Валиева Саня Ириковна / Valieva, S.I. — д. м. н., заместитель главного врача по медицинской части и научно-образовательной работе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; профессор кафедры педиатрии имени академика М.Я. Студеникина Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). eLIBRARY.RU SPIN: 2902-2501. <https://orcid.org/0009-0009-6241-9142>. E-mail: [valieva.sania@yandex.ru](mailto:valieva.sania@yandex.ru)

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Koker O., Demirkan F.G., Cakmak F., Aktay Ayaz N. Performance of recent PRINTO criteria versus current ILAR criteria for systemic juvenile idiopathic arthritis: a single-centre experience. *Mod. Rheumatol.* 2023;33(1):187–93. DOI: 10.1093/mr/roab115
- Shimizu M., Yokoyama T., Yamada K., Kaneda H. et al. Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1645–53. DOI: 10.1093/rheumatology/keq133
- Sağ E., Uzunoğlu B., Bal F., Sönmez H.E. et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a single center experience. *Turk. J. Pediatr.* 2019;61(6):852–8. DOI: 10.24953/turkjped.2019.06.005
- Mellins E.D., Macaubas C., Grom A.A. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011;7(7):416–26. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.68
- Holzinger D., Frosch M., Kastrop A., Prince F.H. et al. The toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71:974–80. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200598
- Frosch M., Ahlmann M., Vogl T., Wittkowski H. et al. The myeloid-related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll-like receptor 4, and interleukin-1beta form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):883–91. DOI: 10.1002/art.24349
- Xia Y., Cui P., Li Q., Liang F. et al. Extremely elevated IL-18 levels may help distinguish systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other febrile diseases. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2017;50(2):e5958. DOI: 10.1590/1414-431X20165958
- Schulert G.S., Grom A.A. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies. *Annu. Rev. Med.* 2015;66:145–59. DOI: 10.1146/annurev-med-061813-012806
- Yasin S., Fall N., Brown R.A., Henderlight M. et al. IL-18 as a biomarker linking systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. – 2020;59(2):361–6. DOI: 10.1093/rheumatology/kez282

Поступила / Received: 16.12.2024

Принята к публикации / Accepted: 04.02.2025

# Качество жизни детей, перенесших болезнь Кавасаки: как и для чего его оценивать

А.Г. Самедова ✉, Ю.О. Костина, Л.В. Трифонова, Н.Ю. Голованова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Комплексная оценка качества жизни детей, перенесших болезнь Кавасаки.

**Дизайн.** Когортное ретроспективно-проспективное исследование.

**Материалы и методы.** Данное исследование включало последовательную выборку 104 человек из базы данных пациентов с болезнью Кавасаки, проживавших на территории Российской Федерации. Дети наблюдались в Сеченовском центре материнства и детства с 1 января 2010 года по 31 декабря 2023 года. Нами отобраны 50 семей с детьми в возрасте от 5 до 17 лет, перенесшими болезнь Кавасаки. Родители и пациенты опрошены по четырем блокам опросника «Оценка качества жизни ребенка» (для детей, для родителей). Максимальным для каждого опросника был результат 100 баллов. Достоверность опросника определяли при помощи  $\alpha$ -коэффициента Кронбаха.

**Результаты.** Согласно полученным значениям блока «Оценка качества жизни» опросника Pediatric Quality of Life (PedsQL 4.0) для детей и для родителей, во всех возрастных подгруппах снижение наблюдалось по физическому функционированию. Таким образом, дети и их родители с увеличением возраста пациентов оценивали качество жизни по остальным шкалам функционирования (эмоционального, социального и ролевого) выше. Этот факт может быть связан не только с принятием заболевания и адаптацией ребенка в социальной среде, но и с отрицанием заболевания и нежеланием отличаться от сверстников. Выявлена согласованность оценок родителей и детей. Своевременная диагностика и начало терапии внутривенным иммуноглобулином (своевременное введение — до 10-го дня от дебюта болезни) гарантирует более высокое качество жизни ребенка и его семьи.

**Заключение.** Качество жизни детей с болезнью Кавасаки — актуальная проблема, заслуживающая особого внимания. Оценка показателей качества жизни (по опроснику PedsQL 4.0) детей, перенесших болезнь Кавасаки, может быть использована и для формирования большей осторожности у родителей и детей с целью профилактики негативных последствий заболевания в ближайшем и отдаленном будущем, при этом создается адекватное, спокойное отношение к болезни и ее осложнениям.

**Ключевые слова:** болезнь Кавасаки, аневризма коронарной артерии, гигантская аневризма, внутривенный иммуноглобулин, опросник Pediatric Quality of Life, качество жизни, педиатрия.

**Для цитирования:** Самедова А.Г., Костина Ю.О., Трифонова Л.В., Голованова Н.Ю. Качество жизни детей, перенесших болезнь Кавасаки: как и для чего его оценивать. Доктор.Ру. 2025;24(7):13–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-13-18

## Quality of Life of Children Who Have Had Kawasaki Disease: How and Why Should It Be Assessed

A.G. Samedova ✉, Yu.O. Kostina, L.V. Trifonova, N.Yu. Golovanova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim.** Comprehensive assessment of the quality of life of children who have had Kawasaki disease.

**Design.** Cohort retrospective-prospective study.

**Materials and methods.** This study included a consecutive sample of 104 people from the database of patients with Kawasaki disease living in the Russian Federation. Children were observed at the Sechenov Center for Maternal and Child Health from January 1, 2010 to December 31, 2023. We selected 50 families with children aged 5 to 17 years who had had Kawasaki disease. Parents and patients were interviewed using four blocks of the questionnaire “Assessment of the quality of life of the child” (for children, for parents). The maximum result for each questionnaire was 100 points. The reliability of the questionnaire was determined using Cronbach's  $\alpha$ -coefficient.

**Results.** According to the obtained values of the “Quality of Life Assessment” block of the Pediatric Quality of Life (PedsQL 4.0) questionnaire for children and parents, a decrease was observed in physical functioning in all age subgroups. Thus, children and their parents assessed the quality of life according to other functioning scales (emotional, social and role) higher with increasing age of patients. This fact may be associated not only with the acceptance of the disease and the child's adaptation in the social environment, but also with the denial of the disease and the unwillingness to be different from peers. Consistency of assessments of parents and children was revealed. Timely diagnosis and initiation of therapy with intravenous immunoglobulin (timely administration — up to 10 days from the onset of the disease) guarantees a higher quality of life for the child and his family.

**Conclusion.** The quality of life of children with Kawasaki disease is a pressing issue that deserves special attention. The assessment of quality of life indicators (according to the PedsQL 4.0 questionnaire) of children who have had Kawasaki disease can also be used to develop greater caution in parents and children in order to prevent negative consequences of the disease in the near and distant future, while creating an adequate, calm attitude towards the disease and its complications.

**Keywords:** Kawasaki disease, coronary artery aneurysm, giant aneurysm, intravenous immunoglobulin, Pediatric Quality of Life, quality of life, pediatrics.

**For citation:** Samedova A.G., Kostina Yu.O., Trifonova L.V., Golovanova N.Yu. Quality of life of children who have had Kawasaki disease: how and why should it be assessed. Doctor.Ru. 2025;24(7):13–18 (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-13-18

✉ Самедова Айтэн Габил кызы / Samedova, A.G. — E-mail: samedovaayten@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Кавасаки (БК) — это остро протекающее системное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением средних и мелких артерий (артериитом), развитием деструктивно-пролиферативного васкулита, поражением коронарных артерий (КА) и других висцеральных артерий [1].

Изучение БК, перенесенной в детстве, определяется высокой частотой формирования патологии сердца и КА во взрослом возрасте [2].

Одна из основных отдаленных проблем БК — угроза возникновения тромбов в сформированных аневризмах КА. Однако даже при отсутствии аневризм или при их полном обратном развитии происходит изменение эндотелия КА, что является фактором высокого риска атеросклероза во взрослом возрасте [3].

В связи с этим пациентам с БК требуется долгосрочный контроль у педиатра, терапевта, ревматолога, кардиолога [4].

В современных условиях представляется целесообразным включать в регулярное наблюдение таких больных не только комплексную оценку состояния соматического статуса, КА, сердечного ритма и т. д., но и определение различных аспектов качества жизни: когнитивных, физических возможностей, эмоционального спектра, социализации, адаптационного потенциала [5, 6].

**Цель исследования:** комплексная оценка качества жизни детей, перенесших БК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включали детей в возрасте 5–17 лет с диагнозом БК, которые совместно с родителями прошли специальное анкетирование с помощью международного опросника оценки качества жизни пациентов Pediatric Quality of Life (PedsQL 4.0) Generic Core Scales, перевод которого на русский язык признан валидным [7]. Качество жизни детей в возрасте 5–7 лет по понятным причинам оценивалось только родителями.

Контрольную группу составляли дети в возрасте 5–17 лет, не имевшие симптомов БК, входившие в группы здоровья 1 или 2, без соматических жалоб и хронических заболеваний. Они также участвовали в анкетировании совместно с родителями.

Критерии включения в исследование: возраст с 5 до 17 лет, диагноз БК (полная и неполная формы), установленный на основании диагностических критериев American Heart Association 2017 г., подписание родителями формы добровольного информированного согласия на участие ребенка в настоящем исследовании, получение ответов на все вопросы анкет от детей и родителей (для детей 5–7 лет — только родителей).

Критерии невключения: неподтвержденный или сомнительный диагноз БК, отказ ребенка или его родителей от участия в настоящем исследовании и/или отказ родителей от подписания формы добровольного информированного согласия.

Критерии включения в контрольную группу: возраст с 5 до 17 лет, подписание родителями формы добровольного информированного согласия на участие ребенка в настоящем исследовании, группа здоровья 1 или 2, отсутствие соматических жалоб и хронических заболеваний.

Ретроспективно проанализированы 104 истории болезни пациентов с БК, из них 65 (62,5%) мальчиков и 39 (37,5%) девочек; средний возраст дебюта БК составлял 30 месяцев (1,5–108 месяцев): 26 детей моложе 12 меся-

цев, 66 — в возрасте от 12 до 60 месяцев, 12 — старше 60 месяцев.

Из 104 в основную группу внесены 50 пациентов, а 54 из них не обследованы, так как 29 детей не соответствовали критериям включения, а 25 законных представителей отказались, они считали, что не нуждаются в такой оценке качества жизни (их дети не наблюдаются и не обследуются у кардиолога, они считают ребенка здоровым).

Нами опрошены 50 детей в возрасте от 5 до 17 лет и их родители, из них 29 мальчиков (58%) и 21 девочка (42%), средний возраст пациентов составил 10 лет. Для дополнительной объективизации результатов оценки межгрупповых различий для участия в исследовании качества жизни при помощи опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales дети были разделены на возрастные подгруппы ко времени анкетирования: 5–7, 8–12 и 13–17 лет [8]. Анализ данных, полученных в каждой подгруппе, проводился отдельно.

Качество жизни оценивали с помощью опросника PedsQL 4.0, на который отвечали родители и их дети в возрасте от 8 до 17 лет (8–12 лет, 13–17 лет), за детей 5–7 лет отвечали только родители. Опросник состоит из четырех блоков: физическое функционирование — 8 вопросов, эмоциональное функционирование — 5, социальное функционирование — 5, ролевое функционирование (школа/детский сад) — 5 [9].

Каждый вопрос подразумевает варианты ответов от 0 до 4, полученные ответы кодируются по следующей схеме: 0 — 100 баллов, 1 — 75, 2 — 50, 3 — 25, 4 — 0. Таким образом, опросник использует 100-балльную шкалу измерения, чем выше итоговая величина, тем выше качество жизни.

Каждый опросник перед анализом был подвергнут процедуре проверки на надежность. В нашей работе надежность определяли методом вычисления  $\alpha$ -коэффициента Кронбаха.

Для статистического анализа полученных данных использовали программы IBM SPSS Statistics 26, Microsoft Excel 2016. Для анализа результатов применяли непараметрические методы статистического анализа — коэффициент корреляции Спирмена и Т-критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Дизайн исследования представлен на рисунке.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Оценка качества жизни детей (блок для детей)

Нами проведен анализ блока «Оценка качества жизни — опросник для детей» в каждой возрастной подгруппе основной и контрольной групп (табл. 1) и в целом у участников основной и контрольной групп 5–17 лет (табл. 2). Согласно полученным данным, во всех возрастных подгруппах снижение наблюдалось по физическому функционированию. Таким образом, дети и их родители с увеличением возраста пациентов оценивали качество жизни по остальным шкалам функционирования (эмоционального, социального и ролевого) выше. Этот факт может быть связан не только с принятием заболевания и адаптацией ребенка в социальной среде, но и с отрицанием заболевания и нежеланием отличаться от сверстников.

Значения шкал физического, эмоционального и социального функционирования в основной группе детей 5–7 лет оказались ниже, т. е. функционирование по этим шкалам хуже, чем в контрольной подгруппе. По шкале ролевого функционирования сравниваемые группы являлись статистически однородными.

Показатели шкал физического, эмоционального и ролевого функционирования в основной подгруппе детей 8–12

Рис. Дизайн исследования  
Fig. Study design

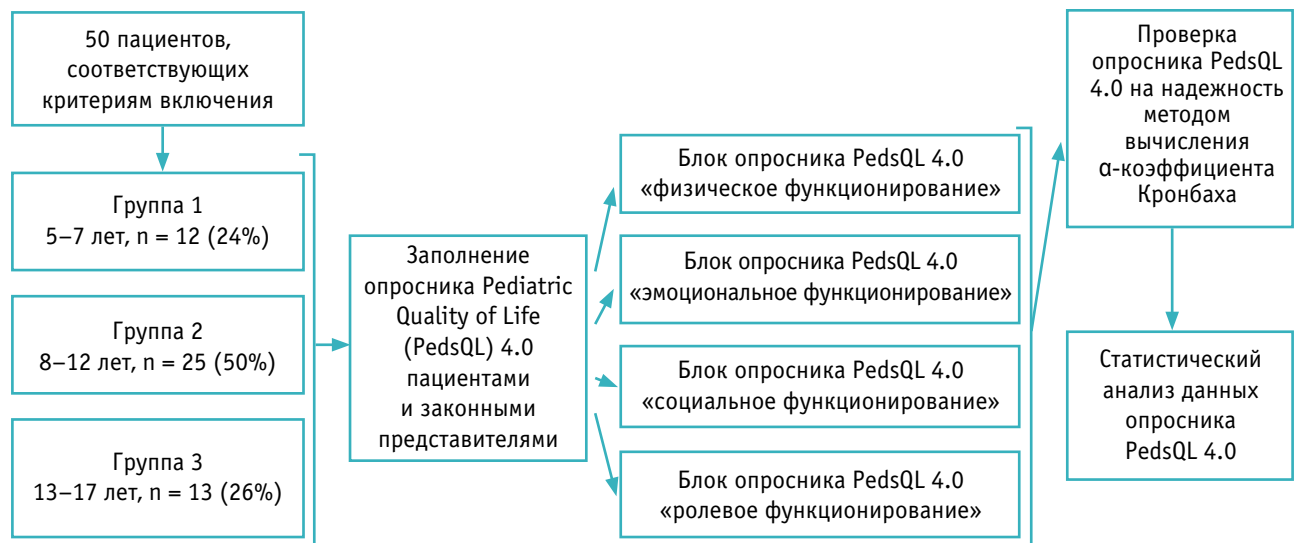


Таблица 1. Значения блока «Оценка качества жизни детей (блок для детей)» для каждой возрастной подгруппы основной и контрольной групп по четырем модулям  
Table 1. Values of the block “Assessment of the quality of life of children (block for children)” for each age subgroup of the main and control groups for four modules

Шкала	Подгруппа 1 основная (от 5 до 7 лет) (n = 12)	Подгруппа 1 контрольная (от 5 до 7 лет) (n = 30)	Подгруппа 2 основная (от 8 до 12 лет) (n = 25)	Подгруппа 2 контрольная (от 8 до 12 лет) (n = 30)	Подгруппа 3 основная (от 13 до 17 лет) (n = 13)	Подгруппа 3 контрольная (от 13 до 17 лет) (n = 30)
Общий показатель	72,8 <sub>63,0 78,3</sub>	83,2 <sub>79,9 87,0</sub>	71,5 <sub>65,4 77,3</sub>	79,8 <sub>76,0 83,6</sub>	71,6 <sub>63,2 79,5</sub>	76,7 <sub>73,2 80,2</sub>
Физическое функциональное	76,1 <sub>71,1 81,0</sub>	90,0 <sub>86,0 93,6</sub>	75,0 <sub>67,6 82,0</sub>	85,9 <sub>82,7 89,0</sub>	76,2 <sub>65,4 86,8</sub>	82,7 <sub>78,5 86,6</sub>
Эмоциональное функциональное	55,0 <sub>47,5 61,7</sub>	70,8 <sub>64,2 77,0</sub>	63,6 <sub>56,2 70,6</sub>	71,2 <sub>65,3 76,8</sub>	59,2 <sub>46,5 71,9</sub>	63,8 <sub>58,8 68,5</sub>
Социальное функциональное	77,1 <sub>67,5 85,4</sub>	94,5 <sub>92,3 96,2</sub>	79,6 <sub>71,2 87,4</sub>	84,2 <sub>79,8 88,0</sub>	83,1 <sub>72,7 92,3</sub>	88,5 <sub>83,0 93,2</sub>
Ролевое функциональное	70,8 <sub>62,9 78,3</sub>	74,8 <sub>69,7 79,7</sub>	65,6 <sub>57,2 73,4</sub>	74,3 <sub>69,2 79,0</sub>	65,0 <sub>52,7 76,9</sub>	68,2 <sub>63,0 72,8</sub>

лет были также ниже, чем в контрольной. Параметры шкалы социального функционирования в подгруппах значимо не различались.

Значения шкалы физического функционирования в основной подгруппе детей 13–17 лет, по нашим данным, меньше, чем в контрольной, таким образом, функционирование по этой шкале хуже, чем в контрольной подгруппе. По показателям остальных шкал статистически значимые различия отсутствовали.

**Сравнение значений блоков «Оценка качества жизни ребенка» родителей и их детей**

В основной группе произведено сравнение значений блока «Оценка качества жизни — опросник для родителей» (табл. 3) с таковыми блока «Оценка качества жизни — опросник для детей». Выявлена согласованность оценок родителей и детей. Таким образом, во всех возрастных подгруппах отсутствовали статистически значимые различия в качестве жизни детей по общему показателю опросника при его оценке родителями и детьми.

Таблица 2. Значения блока «Оценка качества жизни детей (блок для детей)» в возрасте 5–17 лет в основной и контрольной группах по четырем модулям  
Table 2. Values of the block “Assessment of the quality of life of children (block for children)” at the age of 5–17 years in the main and control groups for four modules

Шкала	Группа основная (n = 50)	Группа контрольная (n = 90)
Общий показатель	71,5 <sub>67,4 75,3</sub>	80,0 <sub>77,9 82,1</sub>
Физическое функциональное	76,1 <sub>71,1 81,0</sub>	86,2 <sub>83,9 88,3</sub>
Эмоциональное функциональное	60,4 <sub>55,1 65,6</sub>	68,6 <sub>65,2 71,9</sub>
Социальное функциональное	79,9 <sub>74,6 85,2</sub>	89,1 <sub>86,6 91,4</sub>
Ролевое функциональное	66,7 <sub>61,1 71,9</sub>	72,4 <sub>69,4 75,3</sub>

**Таблица 3.** Значения блока «Оценка качества жизни детей (блок для родителей)» в каждой возрастной подгруппе по четырем модулям  
**Table 3.** Values of the block “Assessment of the quality of life of children (block for parents)” in each age subgroup for four modules

Шкала	Подгруппа 1 (от 5 до 7 лет) (n = 12)	Подгруппа 2 (от 8 до 12 лет) (n = 25)	Подгруппа 3 (с 13 до 17 лет) (n = 13)
Общий показатель	63,0 72,8 78,3	62,2 69,3 75,9	61,9 71,0 80,0
Физическое функционирование	71,1 76,1 81,0	63,0 72,0 80,0	62,0 75,0 86,8
Эмоциональное функционирование	47,5 55,0 61,7	54,2 62,0 69,2	49,6 60,0 70,0
Социальное функционирование	67,5 77,1 85,4	69,6 78,0 85,4	73,5 83,5 91,9
Рольное функционирование	62,9 70,8 78,3	55,0 63,8 71,8	49,6 63,1 75,4

**Зависимость значений блоков «Оценка качества жизни ребенка» от наследственного анамнеза, возраста дебюта болезни Kawasaki, своевременности постановки диагноза, наличия или отсутствия аневризм коронарных артерий, успешного ответа на лечение**

Значения шкал физического и рольного функционирования в подгруппе с несвоевременной диагностикой БК и поздним началом терапии внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) были ниже, чем в подгруппе со своевременной диагностикой и введением ВВИГ. Статистически значимые различия между параметрами шкал эмоционального и социального функционирования не наблюдались (табл. 4). Своевременное введение ВВИГ — до 10-го дня от дебюта болезни.

В подгруппе с аневризмами КА показатели шкал эмоционального и социального функционирования оказались ниже, чем в подгруппе без аневризм (табл. 5).

Аневризмы КА были сформированы у 17 детей из 50 в основной группе, из них гигантские аневризмы — у 8 человек, средние — у 5, мелкие — у 4. Классификация аневризм представлена в таблице 6. Из восьми пациентов с гигантскими аневризмами КА у двух они случайно выявлены при диспансерном обследовании (диагноз поставлен ретроспективно), качество жизни не страдало ни по одной шкале.

При сравнении значений шкал функционирования в подгруппах основной группы с дебютом БК в возрасте до и после 12 месяцев, с отягощенным и неотягощенным семейным анамнезом статистически значимые различия между показателями всех шкал (физического, эмоционального, социального и рольного) функционирования не найдены, подгруппы являлись статистически однородными по всем шкалам и по итоговому баллу, а значит, взаимосвязи отсутствуют.

**Таблица 4.** Данные шкал функционирования в подгруппах основной группы со своевременной/ несвоевременной диагностикой болезни Kawasaki (БК) и своевременным/поздним началом терапии внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ)  
**Table 4.** Functioning scale data in subgroups of the main group with timely/untimely diagnosis of Kawasaki disease and timely/late initiation of intravenous immunoglobulin therapy

Шкала	Своевременные диагностика БК и введение ВВИГ (n = 30)	Несвоевременная диагностика БК и позднее введение ВВИГ (n = 17)*
Общий показатель	67,4 72,5 77,5	61,1 68,0 74,8
Физическое функционирование	71,4 78,0 84,6	61,2 70,0 78,8
Эмоциональное функционирование	51,4 58,2 64,9	53,4 62,4 71,3
Социальное функционирование	71,8 79,0 86,2	70,7 80,3 89,8
Рольное функционирование	64,6 71,5 78,3	48,8 57,9 67,0

\* Трём пациентам, перенесшим болезнь Kawasaki, не был введен внутривенным иммуноглобулин ввиду поздней диагностики.

\* Intravenous immunoglobulin was not administered to three patients with Kawasaki disease owing to late diagnosis.

**Таблица 5.** Данные шкал подгрупп пациентов со сформированными аневризмами и без аневризм коронарных артерий  
**Table 5.** Data of subgroup scales of patients with and without formed aneurysms of coronary arteries

Шкала	Со сформированными аневризмами (n = 17)	Без аневризм (n = 33)
Общий показатель	65,6 70,5 75,5	66,3 73,5 80,7
Физическое функционирование	69,6 75,9 82,2	67,3 76,6 85,8
Эмоциональное функционирование	51,5 58,1 64,7	55,7 65,3 74,9
Социальное функционирование	70,1 76,6 83,1	77,4 86,9 96,3
Рольное функционирование	61,4 68,2 75,1	53,5 63,4 73,4

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В иностранной литературе последних лет проблеме качества жизни детей и подростков, перенесших БК, уделяется все больше внимания. Опубликованные данные неоднозначны. В отечественной литературе информация о качестве жизни пациентов с БК отсутствует.

Опросник PedsQL 4.0 служит надежным инструментом для определения качества жизни детей и может применяться у них после перенесенной БК.

**Таблица 6.** Классификация аневризм в зависимости от размера (метод доплерографии, критерии American Heart Association 2017 г.)  
**Table 6.** Classification of aneurysms depending on size (Doppler method, American Heart Association criteria 2017)

Название аневризмы	Диаметр, мм
Мелкая	< 5
Средняя	5–8
Гигантская	> 8

По данным одних авторов, состояние КА, даже при наличии гигантских аневризм и длительном приеме непрямых антикоагулянтов, не влияло на качество жизни. Но в ходе специального анкетирования родители указывали на большее количество поведенческих проблем по субшкалам гиперактивности и эмоциональности у пациентов по сравнению с таковым в обычной детской популяции [10].

Другие исследователи сообщали о значительном ограничении физических возможностей детей со сформировавшимися аневризмами [11].

Имеется информация о том, что пациенты с БК страдают от значительного снижения качества жизни, более сильного, чем у детей, например, с впервые диагностированным раком [4].

Y. Zhou и соавт. (2025) провели исследование на базе Детской больницы Нанкинского медицинского университета в Китае с оценкой долгосрочного качества жизни детей с БК с помощью опросников PedsQL, заполняемых детьми и их родителями. Всего были доступны 152 опросника PedsQL, в том числе 114 опросников, заполненных детьми самостоятельно, и 38 опросников, заполненных родителями.

Исследование показало, что последствия аневризмы КА действительно оказывают негативное влияние на жизнь пациентов: качество жизни в долгосрочной перспективе у детей, перенесших БК, с гигантскими аневризмами оказалось существенно сниженным. Чрезмерная раздражительность стала распространенным симптомом в острой фазе; дети описывали широкий спектр эмоций, которые оказывали сильное негативное влияние на их жизнь [12, 13].

N. Shahal и соавт. (2017) опросили родителей детей с аневризмами КА, связанными с БК, и обнаружили, что основной причиной их постоянной тревоги являлась неопределенность прогноза, которая обусловлена степенью поражения КА [14].

Согласно исследованию I. Naïmi и соавт. (2022), в котором изучалось долгосрочное влияние БК на качество

жизни, у детей с БК на момент госпитализации наблюдалось значительное уменьшение качества жизни, более выраженное, чем у детей с недавно диагностированной пневмонией, но несмотря на это, пациенты с БК быстро и стабильно восстанавливались и почти все достигали исходного уровня качества жизни при долгосрочном наблюдении. В указанном исследовании только у 7 из 61 пациента сохранялись коронарные аневризмы через 6 недель после дебюта болезни [15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценивая результаты исследования, мы пришли к выводу, что качество жизни детей с БК — актуальная проблема, заслуживающая особого внимания. Мы предполагаем, что полученные нами данные о качестве жизни детей с БК, проживающих на территории РФ, будут представлять академический и практический интерес.

Необходимо учитывать, что своевременная диагностика и своевременное начало терапии ВВИГ гарантируют более высокое качество жизни ребенка и его семьи.

С одной стороны, представляется положительным, что качество жизни у некоторых пациентов со сформировавшимися аневризмами КА и у их родителей, согласно их субъективным ощущениям, не меняется. Однако их оценка качества жизни может быть ложной. Такие дети находятся в группе высокого риска по развитию тромбоза даже на фоне отрегулированной антикоагулянтной терапии. Поэтому, несмотря на субъективную удовлетворительную оценку качества жизни этих пациентов и их родителей, не отличающуюся от таковой у здоровых детей, они могут потерять бдительность и не придерживаться более осторожного образа жизни. Им следует особенно тщательно выполнять рекомендации врачей, так как они находятся в группе высокого риска.

Важен также факт отказа многих родителей детей с БК (в том числе родителей пациентов с аневризмами КА) от участия в оценке качества жизни их детей. Наша работа предполагает дальнейшие исследования в этой области, для чего представляется целесообразным определять качество жизни таких пациентов как можно раньше, после снижения активности основного заболевания.

Таким образом, оценка показателей качества жизни (использование опросника PedsQL 4.0) детей, перенесших БК, может быть использована и для формирования большей осторожности у родителей и детей с целью профилактики негативных последствий заболевания в ближайшем и отдаленном будущем, при этом создается адекватное, спокойное отношение к болезни и ее осложнениям.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Голованова Н.Ю. — научное руководство исследованием, разработка дизайна исследования, написание и редактирование рукописи; Самедова А.Г. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; Костина Ю.О., Трифонова Л.В. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Golovanova, N.Yu. — scientific supervision of the study, development of study design, writing and editing the manuscript; Samedova, A.G. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical processing of data, development of study design, writing the manuscript; Kostina, Yu.O., Trifonova, L.V. — selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование / Funding source**

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.  
This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication**

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 15-24 от 06.06.2024 г.). От всех родителей, а также от пациентов в возрасте от 15 до 17 лет получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

The study was approved by the local ethics committee at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (protocol No. 15-24 dated 06.06.2024). Informed voluntary consent to participate in the study was obtained from all parents, as well as from patients aged 15 to 17 years.

**Об авторах / About the authors**

Самедова Айтэн Габил кызы / Samedova, A.G. — аспирант ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: samedovaayten@mail.ru

Костина Юлия Олеговна / Kostina, Yu.O. — к. м. н., врач-ревматолог детского ревматологического отделения ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) eLIBRARY.RU SPIN: 1240-9417 <http://orcid.org/0000-0002-6389-5177>. E-mail: julialonkos@mail.ru

Трифорова Людмила Вячеславовна / Trifonova, L.V. — врач-ревматолог детского ревматологического отделения ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: maiolica@mail.ru

Голованова Наталья Юрьевна / Golovanova, N.Yu. — профессор кафедры детских болезней Клинического института здоровья детей имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), д. м. н., профессор. eLIBRARY.RU SPIN: 2240-4427. <http://orcid.org/0000-0003-0813-1155>. E-mail: ngolovan2008@yandex.ru

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Jone P.N., Tremoulet A., Choueiter N., Dominguez S.R. et al. Update on diagnosis and management of Kawasaki disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2024;150(23):e481–500. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001295
- Huang B., Tan W., Liao S., Jiang W. Clinical characteristics of Kawasaki disease in children with different age groups: a literature review and retrospective study. *Curr. Pharm. Design*. 2023;29(19):1516–23. DOI: 10.2174/1381612829666230609162009
- Burns J.C., Roberts S.C., Tremoulet A.H., He F. et al. Infliximab versus second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki disease in the USA (KIDCARE): a randomised, multicentre comparative effectiveness trial. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2021;5(12):852–61. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00270-4
- Pan Y., Jiao F.Y. Imperative for long-term management and surveillance in Kawasaki disease. *World J. Clin. Cases*. 2025;13(4):99637. DOI: 10.12998/wjcc.v13.i4.99637
- Gao W., Meng Y., Chen Y., Chen M. Long-term health-related quality of life in Kawasaki disease complicated with coronary artery aneurysm in the Nanjing region of China: results of the largest single-center assessment. *Arch. Rheumatol*. 2024;39(4):549–57. DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2024.10546
- Golovanova N.Yu., Podchernyaeva N.C., Shpionkova O.V., Frolkova E.V. et al. Psychological problems of children with genetic ossification of soft tissues. *New Armenian Med. J*. 2020;14(3):52–9.
- Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. и др. Надежность, валидность и чувствительность русских версий опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(1):30–40. Denisova R.V., Alexeeva E.I., Al'bitsky V.Yu., Vinyarskaya I.V. et al. Reliability, validity and sensitivity of Russian versions of PedsQL Generic Core Scale and PedsQL Rheumatology Module questionnaires. *Current Pediatrics*. 2009;8(1):30–40. (in Russian). DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.11.006
- Kwon J., Raghunandan R., Nghiem S.H., Howard K. et al. Development of a health state classification system for the PedsQL 4.0 Generic Core Scales for preference-based valuation in Australia. *Value Health*. 2024;28(1):88–98. DOI: 10.1016/j.jval.2024.08.005
- Smyth M., Jacobson K. Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 short form generic core scale across pediatric populations review data. *Data Brief*. 2021;39:107599. DOI: 10.1016/j.dib.2021.107599
- Tacke C.E., Haverman L., Berk B.M., van Rossum M.A. et al. Quality of life and behavioral functioning in Dutch children with a history of Kawasaki disease. *J. Pediatr*. 2012;161(2):314–19.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.01.071
- McCordle B.W., Manlhiot C., Newburger J.W., Harahsheh A.S. et al. Medium-term complications associated with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease: a study from the International Kawasaki Disease Registry. *J. Am. Heart Assoc*. 2020;9(15):e016440. DOI: 10.1161/JAHA.119.016440
- Zhou Y., Chen M., Gao W., Chen Y. et al. Long-term health-related quality of life in Kawasaki disease-related coronary artery aneurysm: a large single-center assessment in Nanjing, China. *Tex. Heart Inst. J*. 2025;52(1):e248393. DOI: 10.14503/THIJ-24-8393
- Liu X., Zhou K., Hua Y., Wu M. et al. Neurological involvement in Kawasaki disease: a retrospective study. *Pediatr. Rheumatol. Online J*. 2020;18(1):61. DOI: 10.1186/s12969-020-00452-7
- Chahal N., Jelen A., Rush J., Manlhiot C. et al. Kawasaki disease with coronary artery aneurysms: psychosocial impact on parents and children. *J. Pediatr. Health Care*. 2017;31(4):459–69. DOI: 10.1016/j.pedhc.2016.11.007
- Naimi I., Slee A.E., Kourtidou S., Mangione-Smith R.M. et al. Long-term impact of hospitalization for Kawasaki disease on health-related quality of life. *Hosp. Pediatr*. 2022;12(3):248–57. DOI: 10.1542/hpeds.2021-006308

Поступила / Received: 01.09.2025

Принята к публикации / Accepted: 02.10.2025

# Оценка функции почек у недоношенных монохориальных близнецов в периоде ранней неонатальной адаптации

М.В. Павличенко<sup>1</sup>✉, Н.В. Косовцова<sup>1</sup>, Л.А. Пестряева<sup>1</sup>, Е.О. Гусарова<sup>1</sup>, С.Ю. Шумаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России; Россия, г. Екатеринбург

<sup>2</sup> ГБУЗ «Областной перинатальный центр»; Россия, г. Челябинск

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Оценить функцию почек у недоношенных монохориальных (МХ) близнецов по показателям креатинина, мочевины, калия (K+), натрия и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в течение периода ранней неонатальной адаптации с учетом специфических антенатальных осложнений.

**Дизайн.** Проспективное сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 240 пар (n = 480) недоношенных МХ близнецов гестационного возраста 25/0–36/6 недель, которые были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 80 пар (n = 160) МХ близнецов, перенесших фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС) после внутриутробной хирургической коррекции методом лазерной коагуляции плацентарных анастомозов; во 2-ю группу — 60 пар (n = 120) МХ близнецов с синдромом селективной задержки роста (СЗРП); в 3-ю группу — 100 пар (n = 200) МХ близнецов с неосложненным антенатальным периодом. В каждой паре МХ близнецов фиксировался новорожденный с меньшей массой тела при рождении (I подгруппа) и с большей массой тела при рождении (II подгруппа). Исследовались показатели венозной крови беременных МХ двойнями (в течение 2–4 ч до родов) и их новорожденных близнецов: уровни мочевины, креатинина, K+, натрия. Рассчитана СКФ у новорожденных.

**Результаты.** Минимальная СКФ зафиксирована во 2-й группе: у МХ близнецов с признаками СЗРП и меньшей массой тела при рождении она была значимо ниже, чем у близнецов с большей массой тела (p = 0,008) и у МХ близнецов с меньшей массой тела при рождении при неосложненном внутриутробном периоде (p = 0,002). Значение СКФ у МХ близнецов с меньшей массой тела при рождении, перенесших ФФТС (бывшие доноры), имело тенденцию (p = 0,065) к снижению при сравнении с таковой у МХ близнецов с большей массой тела при рождении (аналогичными близнецами из группы с неосложненным течением антенатального периода). При анализе концентрации мочевины в сыворотке крови МХ близнецов обнаружены значимые различия между группами с осложненным антенатальным периодом и группой с неосложненным течением антенатального периода: в группе СЗРП — 3,7 [3,0; 4,5] ммоль/л (p = 0,027), в группе ФФТС — 3,7 [3,0; 4,4] ммоль/л (p = 0,025) против 3,4 [2,8; 4,3] ммоль/л в 3-й группе. Выявлена отрицательная корреляционная зависимость (высокая статистическая значимость, p < 0,001) между СКФ у МХ близнецов в периоде ранней неонатальной адаптации и показателями мочевины в сыворотке крови, а также уровнями мочевины и креатинина в сыворотке крови их матерей перед родами. Показатель K+ у МХ близнецов с осложнениями антенатального периода был значимо выше, чем при неосложненном течении внутриутробного развития. Гиперкалиемия в периоде ранней адаптации в подгруппах МХ близнецов с меньшей массой тела при рождении зафиксирована в группах ФФТС ( $\chi^2 = 0,039$ ) и СЗРП ( $\chi^2 = 0,002$ ) значимо чаще, чем в группе с неосложненным течением неонатального периода. При анализе группы МХ близнецов с большей массой тела при рождении выявлено значимое повышение частоты гиперкалиемии при наличии специфических осложнений, характерных для МХ многоплодия: в группе ФФТС  $\chi^2 < 0,001$ , в группе СЗРП  $\chi^2 < 0,001$ .

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о снижении функционального почечного резерва у МХ близнецов с признаками СЗРП и после преодоленного трансфузионного синдрома (внутриутробных доноров), обусловленном в большей степени имеющейся морфологической незрелостью нефронов при осложненном течении внутриутробного периода и преждевременном родоразрешении. Следовательно, расчет СКФ и изучение почечного резерва у недоношенных МХ близнецов постнатально являются актуальными.

**Ключевые слова:** скорость клубочковой фильтрации, мочевина, креатинин, монохориальные диамниотические двойни.

**Для цитирования:** Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Пестряева Л.А., Гусарова Е.О., Шумаков С.Ю. Оценка функции почек у недоношенных монохориальных близнецов в периоде ранней неонатальной адаптации. Доктор.Ру. 2025;24(7):19–27. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-19-27

## Assessment of Renal Function in Premature Monochorial Twins during the Period of Early Neonatal Adaptation

M.V. Pavlichenko<sup>1</sup>✉, N.V. Kosovtsova<sup>1</sup>, L.A. Pestryaeva<sup>1</sup>, E.O. Gusarova<sup>1</sup>, S.Yu. Shumakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ural Research Institute of Maternal and Infant Care; Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Regional Perinatal Center; Chelyabinsk, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim.** To assess renal function in preterm monochorionic (MC) twins based on creatinine, urea, potassium (K+), sodium, and glomerular filtration rate (GFR) during the early neonatal adaptation period, taking into account specific antenatal complications.

**Design.** Prospective comparative study.

**Materials and methods.** The study included 240 pairs (n = 480) of preterm MC twins between 25/0 and 36/6 weeks' gestational age, divided into three groups. Group 1 included 80 pairs (n = 160) of MC twins who had twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) after intrauterine

✉ Павличенко Мария Васильевна / Pavlichenko, M.V. — E-mail: pavlichenko-mariya@mail.ru

surgical correction using laser coagulation of placental anastomoses; Group 2 included 60 pairs ( $n = 120$ ) of MC twins with selective growth retardation (SGR); Group 3 included 100 pairs ( $n = 200$ ) of MC twins with an uncomplicated antenatal period. Each pair of MC twins included a newborn with a lower birth weight (subgroup 1) and a newborn with a higher birth weight (subgroup 2). Venous blood parameters were analyzed in the 2–4 hours before delivery of MC twins and their newborn twins, including urea, creatinine,  $K^+$ , and sodium levels. The GFR of the newborns was calculated.

**Results.** The minimum GFR was recorded in the 2<sup>nd</sup> group: in MC twins with signs of SGR and lower birth weight, it was significantly lower than in twins with a higher birth weight ( $p = 0.008$ ) and in MC twins with a lower birth weight with an uncomplicated prenatal period ( $p = 0.002$ ). The GFR value in MC twins with a lower birth weight who underwent TTTS (former donors) tended ( $p = 0.065$ ) to decrease when compared with that in MC twins with a higher birth weight (former recipients); but a significant difference was noted with MC twins with a lower birth weight from the group with an uncomplicated antenatal period ( $p = 0.015$ ). When analyzing the concentration of urea in the blood serum of MC twins, significant differences were found between the groups with a complicated antenatal period and the group with an uncomplicated antenatal period: in the SGR group — 3.7 [3.0; 4.5] mmol/l ( $p = 0.027$ ), in the TTTS group — 3.7 [3.0; 4.4] mmol/l ( $p = 0.025$ ) versus 3.4 [2.8; 4.3] mmol/l in Group 3. A negative correlation (high statistical significance,  $p \leq 0.001$ ) was found between the GFR in MC twins in the period of early neonatal adaptation and the urea levels in the blood serum, as well as the levels of urea and creatinine in the blood serum of their mothers before childbirth. The  $K^+$  level in MC twins with antenatal complications was significantly higher than in those with uncomplicated intrauterine development. Hyperkalemia during the early adaptation period in the MC twin subgroups with lower birth weights was significantly more common in the TTTS ( $\chi^2 = 0.039$ ) and SGR ( $\chi^2 = 0.002$ ) groups than in the group with uncomplicated neonatal development. Analysis of the MC twin group with higher birth weights revealed a significantly higher incidence of hyperkalemia in the presence of specific complications characteristic of MC multiple pregnancy:  $\chi^2 < 0.001$  in the TTTS group and  $\chi^2 < 0.001$  in the SGR group.

**Conclusion.** The study results demonstrate a decrease in functional renal reserve in MC twins with signs of SGR and after overcoming transfusion syndrome (intrauterine donors), largely due to the underlying morphological immaturity of nephrons during a complicated intrauterine period and preterm delivery. Therefore, calculating the GFR and studying renal reserve postnatally in preterm MC twins are relevant.

**Keywords:** glomerular filtration rate, urea, creatinine, mono chorionic diamniotic twins.

**For citation:** Pavlichenko M.V., Kosovtsova N.V., Pestryaeva L.A., Gusarova E.O., Shumakov S.Yu. Assessment of renal function in premature mono chorionic twins during the period of early neonatal adaptation. Doctor.Ru. 2025;24(7):19-27. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-19-27

## ВВЕДЕНИЕ

Многоплодие относится к факторам высокого риска при беременности в связи с высокой частотой неблагоприятных перинатальных исходов [1, 2]. Специфические осложнения антенатального периода, обусловленные монохориальным (МХ) типом плацентации, оказывают влияние на состояние плодов и на последующее течение периода ранней неонатальной адаптации [3]. В настоящее время внимание исследователей привлекает не только совершенствование методов внутриутробной хирургической коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома (ФФТС) и селективной задержки роста плода (СЗРП), но и комплексная оценка состояния здоровья МХ близнецов [4, 5].

ФФТС и СЗРП осложняют течение беременности в 10–15% и 10–25% случаев МХ многоплодия соответственно [6]. Несмотря на успехи фетальной хирургии, данные осложнения беременности сопряжены с высоким риском перинатальной заболеваемости и смерти [7]. Известно, что основными антенатальными диагностическими критериями ФФТС, определяемыми эхографически, являются многоводие у одного плода и маловодие у другого [8]. Близнец-донор испытывает состояние гиповолемии, что способствует стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и приводит в дальнейшем к развитию олигурии и маловодию.

Деадаптивный ответ на сосудистые изменения определяет постоянное снижение кровотока у донора, что необратимо изменяет структуру артерий, приводя к постнатальным изменениям в сосудистой системе [9]. Это в значительной степени относится и к почкам, от нормального функционирования которых зависит жизнедеятельность всего организма.

Напротив, у другого близнеца (реципиента) наблюдается гиперволемиа, вызывающая гипертрофию сердечной мышцы и дилатацию камер сердца, что увеличивает высвобождение биологически активных веществ, способствующих развитию полиурии и многоводию [10].

Ишемическое повреждение почек у близнеца-реципиента обусловлено полицитемией, повышением вязкости крови, вазоконстрикцией и гипертензией, что ведет к гипоперфузии почек [11]. Выраженная постнатальная почечная дисфунк-

ция с олигурией характерна для МХ близнецов с не купированным внутриутробно или купированным не полностью трансфузионным синдромом, а также с декомпенсированными формами нарушения маточно-плацентарного кровообращения [12].

Патогенез осложнений, приводящих к СЗРП, связан с неравномерным распределением площади плаценты между близнецами, снижением возможности сосудистой системы обеспечивать адекватное кровоснабжение, доставку питательных веществ и кислорода [13].

Согласно рекомендациям Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является расчетным показателем, характеризующим функциональное состояние почек на основании концентрации сывороточного креатинина и объема выделяемой мочи [14]. Оценка СКФ в периоде ранней адаптации у недоношенных МХ близнецов с осложненным антенатальным периодом необходима для диагностики особенностей внутриутробного функционирования почек, а также выявления групп риска ренальной дисфункции в постнатальном периоде.

Снижение почечной функции приводит к ухудшению выведения калия ( $K^+$ ) и риску развития гиперкалиемии. Серьезную опасность этого электролитного нарушения подтвердил и метаанализ, в который включены более 1,2 млн человек, период наблюдения — около 7 лет [15]. Результаты исследования показали, что даже незначительное повышение или понижение концентрации  $K^+$  в сыворотке крови увеличивает риск смерти.

В настоящее время все чаще исследуют новые маркеры функции клубочков почек, наиболее известные — эндогенные маркеры, такие как цистатин С,  $\beta$ -трейс протеин,  $\beta$ 2-микроглобулин. Тем не менее в современной клинической неонатальной практике одним из доступных и широко используемых критериев, отражающим функциональные возможности почек, остается СКФ, рассчитываемая по содержанию сывороточного креатинина.

Поиск объективных критериев развития ранней деадаптации новорожденных, родившихся от многоплодной бере-

менности, включает анализ совокупности факторов антенатального и интранатального периодов.

**Цель исследования:** оценить функцию почек у недоношенных МХ близнецов по показателям креатинина, мочевины, К+, натрия и СКФ в течение периода ранней неонатальной адаптации с учетом специфических антенатальных осложнений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России (г. Екатеринбург) в период с 01.01.2020 г. по 29.12.2023 г. обследованы 240 пар ( $n = 480$ ) недоношенных МХ близнецов гестационного возраста (ГВ) 25/0–36/6 недель, которые были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 80 пар ( $n = 160$ ) МХ близнецов, перенесших ФФТС после внутриутробной хирургической коррекции методом лазерной коагуляции плацентарных анастомозов; во 2-ю группу — 60 пар ( $n = 120$ ) МХ близнецов с СЗРП; в 3-ю группу — 100 пар ( $n = 200$ ) МХ близнецов с неосложненным антенатальным периодом (отсутствием ФФТС и СЗРП). В каждой паре МХ близнецов фиксировался новорожденный с меньшей массой тела при рождении (I подгруппа) и с большей массой тела при рождении (II подгруппа). Все наблюдаемые дети рождены с помощью кесарева сечения.

Обследование и лечение новорожденных проводились, согласно Порядку оказания медицинской помощи по профилю «неонатология», установленному Приказом Минздрава России № 921н от 15 ноября 2012 г., а также в соответствии со статьей 76 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г., клиническими рекомендациями по неонатологии.

Анализ исследуемых параметров, клинических данных и медицинской документации (медицинская карта стационарного больного — форма № 003/у, медицинская карта беременной — форма № 096/у, история развития новорожденного — форма № 097/у, индивидуальная карта беременной и родильницы — форма № 111/у) проведен у 240 пар ( $n = 480$ ) недоношенных МХ близнецов ГВ 25/0–36/6 недель.

В исследование не включали новорожденных от женщин с тяжелой экстрагенитальной патологией, с тяжелой преэклампсией, эклампсией, HELLP-синдромом; а также при наличии подтвержденных врожденных пороков развития почек и мочевыводящих путей у одного или обоих плодов.

Исследовались показатели венозной крови беременных МХ двойнями (в течение 2–4 ч до родов) и их новорожденных близнецов: уровни мочевины, креатинина, К+, натрия (Na+). Биохимическое исследование сыворотки венозной крови выполнено на автоматическом анализаторе HumaStar 600 (Германия) с использованием тест-систем Human (Германия).

Концентрацию креатинина определяли кинетическим методом Яффе (без депротеинизации), мочевины — кинетическим УФ-методом (реакция с уреазой/глутаматдегидрогеназой). Уровни К+ и Na+ в сыворотке венозной крови измеряли на газоанализаторе ABL700 фирмы Radiometer.

Расчет СКФ по клиренсу эндогенного креатинина проводили по модифицированной формуле Шварца [18] для новорожденных детей (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>):

$$\text{СКФ} = k \times \text{рост (см)} / \text{креатинин (мг/дл)},$$

$$k = 0,0414 \times \text{возраст (годы)} + 0,3018$$

Статистический анализ осуществляли с помощью программы SPSS 27.0 (IBM, США). Проверка нормального распределения величин проводилась с применением теста Шапиро — Уилка. Большинство рассматриваемых величин имели распределение, отличное от нормального. Для количественных данных результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25-й; 75-й процентиля].

Сравнение трех и более независимых групп производилось при помощи критерия Краскела — Уоллиса с последующим попарным сравнением с поправкой на множественные сравнения. Две независимые группы сравнивали с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни. Сравнение двух зависимых групп проводили с помощью критерия Вилкоксона.

Корреляционная зависимость оценивалась с применением рангового коэффициента корреляции Спирмена с поправкой на множественные сравнения. В статье представлены результаты средней ( $p \leq 0,01 > 0,001$ ) и высокой ( $p \leq 0,001$ ) статистической значимости коэффициента корреляции Спирмена; корреляционные связи, имеющие низкую статистическую значимость ( $p \leq 0,05 > 0,01$ ), не учитывались.

Для качественных переменных представлены абсолютные значения и проценты, сравнение осуществлялось с помощью критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера, при множественном сравнении использовалась поправка Бонферрони (различия считались статистически значимыми при  $p < 0,017$ ).

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Известно, что СКФ является маркером повреждения почек. Оценка СКФ у недоношенных новорожденных после осложненных многоплодных беременностей необходима для диагностики особенностей внутриутробного функционирования почек и выявления групп риска ренальной дисфункции в постнатальном периоде.

Анализ особенностей внутриутробного функционирования почек, а также адаптивные изменения в течение первых 2 часов жизни у МХ близнецов проведен по показателю СКФ, результаты представлены в *таблице 1*.

Минимальная СКФ зафиксирована во 2-й группе: у МХ близнецов с признаками СЗРП и меньшей массой тела при рождении она была значимо ниже, чем у близнецов с большей массой тела ( $p = 0,008$ ) и у МХ близнецов с меньшей массой тела при рождении при неосложненном внутриутробном периоде ( $p = 0,002$ ).

Значение СКФ у МХ близнецов с меньшей массой тела при рождении, перенесших ФФТС (бывшие доноры), имело тенденцию ( $p = 0,065$ ) к снижению при сравнении с таковой у МХ близнецов с большей массой тела при рождении (бывших реципиентов), но значимо более низкий показатель ( $p = 0,015$ ) отмечен при сравнении с МХ близнецами с меньшей массой тела при рождении из группы с неосложненным течением антенатального периода.

В группе МХ близнецов с большей массой тела при рождении уровень СКФ не зависел от особенностей внутриутробного периода ( $p > 0,05$ ); средний показатель СКФ у всех МХ близнецов с большей массой тела при рождении из всех групп составил 20,75 [17,57; 24,18] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

СКФ зависит от уровня сывороточного креатинина у новорожденного, ГВ, массы тела, перенесенной острой или хронической гипоксии [18].

Поскольку креатинин и мочевина проходят через плаценту [19], мы изучили содержание указанных показателей в сыворотке крови беременных МХ двойнями (*табл. 2*).

**Таблица 1.** Скорость клубочковой фильтрации у монохориальных близнецов в первые 2 часа жизни, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, Me [Q1; Q3]

**Table 1.** Glomerular filtration rate in monochorionic twins in the first 2 hours of life, ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, Me [Q1; Q3]

Группа	МХ близнецы с меньшей массой тела при рождении (I подгруппа)	МХ близнецы с большей массой тела при рождении (II подгруппа)	p для различий между I и II подгруппами
МХ близнецы после ФФТС (n = 160) <sub>1</sub>	18,87 [15,0; 22,08]	20,84 [16,94; 23,76]	0,065
МХ близнецы с СЗРП (n = 120) <sub>2</sub>	17,87 [15,88; 21,45]	20,32 [17,66; 22,38]	<b>0,008</b>
МХ близнецы с неосложненным внутриутробным периодом (n = 200) <sub>3</sub>	20,85 [17,38; 25,78]	21,98 [17,72; 26,0]	0,243
p для различий между МХ близнецами с большей и меньшей массой тела при рождении	p <sub>1-2</sub> > 0,05 <b>p<sub>1-3</sub> = 0,015</b> <b>p<sub>2-3</sub> = 0,002</b>	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05	–

**Примечание.** Здесь и далее: МХ — монохориальный, СЗРП — селективная задержка роста плода, ФФТС — фето-фетальный трансфузионный синдром.

**Таблица 2.** Уровни сывороточного креатинина и мочевины у беременных монохориальными двойнями, Me [Q1; Q3]

**Table 2.** Levels of serum creatinine and urea in pregnant women with monochorionic twins, Me [Q1; Q3]

Показатель	Группа ФФТС (n = 80) <sub>1</sub>	Группа СЗРП (n = 60) <sub>2</sub>	Группа с неосложненным антенатальным периодом (n = 100) <sub>3</sub>	p
Креатинин, мкмоль/л	59,0 [57,0; 63,0]	61,0 [57,0; 63,3]	60,6 [56,0; 69,3]	p <sub>1-2</sub> = 0,313 p <sub>1-3</sub> = 0,131 p <sub>2-3</sub> = 0,428
Мочевина, ммоль/л	2,8 [2,3; 3,6]	3,2 [2,5; 3,7]	2,8 [2,3; 3,5]	p <sub>1-2</sub> = 0,159 p <sub>1-3</sub> = 0,983 p <sub>2-3</sub> = 0,126

Фактор наличия/отсутствия специфических осложнений МХ многоплодия не влиял на изучаемые показатели у беременных МХ двойнями (p > 0,05): среднее значение сывороточного креатинина — 59,7 [56,2; 65,6] мкмоль/л; средний уровень мочевины в сыворотке крови — 2,9 [2,3; 3,7] ммоль/л.

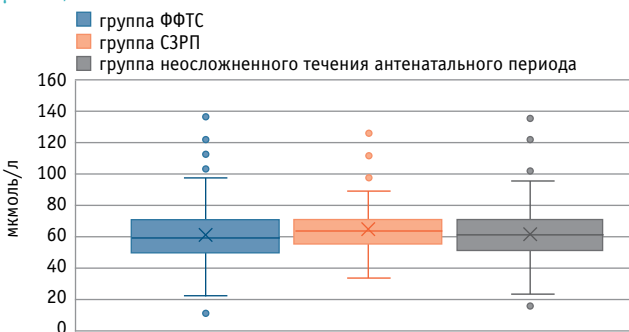
Содержание креатинина (рис. 1) в сыворотке крови в парах МХ близнецов наблюдаемых групп значимо не различалось, поэтому мы объединили его значения в группы в зависимости от наличия/отсутствия осложнений антенатального периода.

Показатели креатинина в сыворотке крови наблюдаемых новорожденных были сходными (p > 0,05): 59,0 [50,0; 71,0] мкмоль/л в группе ФФТС, 63,0 [56,0; 70,9] мкмоль/л

в группе СЗРП, в группе с неосложненным течением антенатального периода — 61,0 [51,0; 73,0] мкмоль/л. Повышение уровня сывороточного креатинина более 100 мкмоль/л, являющееся достоверным критерием почечной недостаточности, зафиксировано в единичных случаях, зависимость от массы тела при рождении и осложнений антенатального периода не выявлена (p > 0,05): у 3 (3,8%) МХ с меньшей массой тела при рождении и у 2 (2,5%) МХ близнецов с большей массой тела при рождении в группе ФФТС, у 3 (5%) и 1 (1,7%) в группе СЗРП и у 4 (4%) и у 3 (3%) МХ близнецов из группы неосложненного течения антенатального периода соответственно.

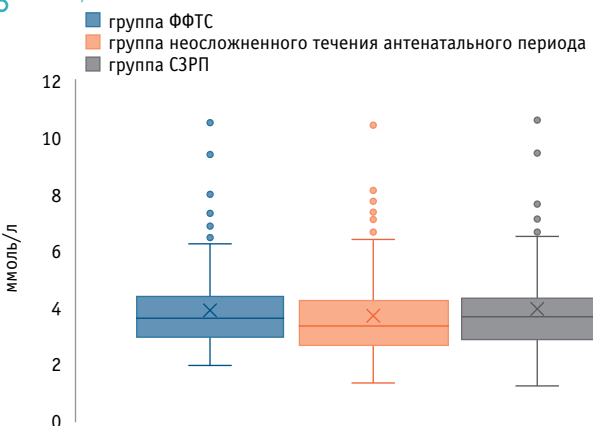
**Рис. 1.** Уровень сывороточного креатинина у монохориальных близнецов, мкмоль/л

**Fig. 1.** Serum creatinine level in monochorionic twins, μmol/l



**Рис. 2.** Уровень мочевины в сыворотке крови монохориальных близнецов, ммоль/л

**Fig. 2.** Serum urea level in monochorionic twins, mmol/l



Уровень мочевины (рис. 2) в крови ребенка — это важный показатель баланса между ее синтезом в печени и выведением почками. При анализе концентрации мочевины в сыворотке крови МХ близнецов обнаружены значимые различия между группами с осложненным антенатальным периодом и группой с неосложненным течением антенатального периода: в группе СЗРП — 3,7 [3,0; 4,5] ммоль/л ( $p = 0,027$ ), в группе ФФТС — 3,7 [3,0; 4,4] ммоль/л ( $p = 0,025$ ) против 3,4 [2,8; 4,3] ммоль/л в 3-й группе.

Выявленные особенности уровней мочевины в сыворотке крови в периоде ранней адаптации у МХ близнецов с осложненным течением антенатального периода связаны с более выраженными катаболическими процессами в организме и сниженной почечной экскрецией азотистых продуктов.

Поскольку в литературе [20, 21] есть данные о разных патофизиологических механизмах развития ФФТС и СЗРП, мы провели поиск корреляционных зависимостей у МХ близнецов между СКФ и комплексом клинико-лабораторных показателей в периоде ранней неонатальной адаптации с учетом наличия/отсутствия специфических осложнений антенатального периода.

По результатам нашего исследования, корреляция СКФ с ГВ у МХ близнецов не найдена. Выявлена отрицательная корреляционная зависимость (высокая статистическая значимость,  $p \leq 0,001$ ) между СКФ у МХ близнецов в периоде ранней неонатальной адаптации и показателями мочевины в сыворотке крови, а также уровнями мочевины и креатинина в сыворотке крови их матерей перед родами (табл. 3).

Анализ корреляций СКФ у МХ близнецов показал отрицательную связь средней и высокой статистической значимости ( $p \leq 0,001$ ) с изучаемыми лабораторными параметрами.

У МХ близнецов с меньшей массой тела при рождении, перенесших ФФТС, обнаружена умеренная отрицательная корреляция СКФ с массой тела при рождении ( $r = 0,363$ ;  $p = 0,001$ ), с длиной тела при рождении ( $r = 0,332$ ;  $p = 0,003$ ) и с массо-ростовым показателем, кг/м ( $r = 0,323$ ;  $p = 0,004$ ). У МХ близнецов с признаками СЗРП отмечена аналогичная связь СКФ с оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте жизни ( $r = 0,415$ ;  $p = 0,001$ ) и парциальным давлением углекислого газа капиллярной крови ( $r = 0,386$ ;  $p = 0,003$ ).

ГВ наблюдаемых пациентов составил 30,4 [28,0; 33,3] недели в группе ФФТС, в группе СЗРП — 33,5 [31,0; 34,5] недели, в группе с неосложненным течением антенатального периода — 33,4 [32,2; 34,4] недели. МХ близнецы, перенесшие ФФТС, родились значительно раньше ( $p < 0,0001$ ), чем МХ новорожденные 2-й и 3-й групп. Корреляционная зависимость СКФ от ГВ не выявлена.

Почки играют существенную роль в поддержании баланса кислотно-основного состояния (КОС). К главным патогенетическим механизмам уменьшения или нивелирования сдвигов КОС крови, которые реализуются нефронами почек, относят ацидогенез, аммионогенез, секрецию  $K^+$  и  $Na^+$  [22].

Для всех МХ близнецов было характерно повышение медианы уровня  $K^+$  (табл. 4) в венозной крови в период ранней неонатальной адаптации. Показатель  $K^+$  у МХ близнецов с осложнениями антенатального периода был значительно выше, чем при неосложненном течении внутриутробного развития.

**Таблица 3.** Корреляционная зависимость между скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) в периоде ранней неонатальной адаптации у монохориальных близнецов и изучаемыми лабораторными показателями

**Table 3.** Results of the correlation between glomerular filtration rate during the period of early neonatal adaptation in monochorionic twins and the studied laboratory parameters

Показатель	СКФ/уровень креатинина в сыворотке крови беременной, мкмоль/л		СКФ/уровень мочевины в сыворотке крови беременной, ммоль/л		СКФ/уровень мочевины в сыворотке крови новорожденного, ммоль/л	
	r	p	r	p	r	p
<i>Группа ФФТС</i>						
МХ близнецы с меньшей массой тела при рождении (n = 80)	-0,419	0,001	-0,167	> 0,05	-0,481	< 0,0001
МХ близнецы с большей массой тела при рождении (n = 80)	-0,489	0,0001	-0,028	> 0,05	-0,373	0,001
<i>Группа СЗРП</i>						
МХ близнецы с меньшей массой тела при рождении (n = 60)	-0,205	> 0,05	-0,498	< 0,0001	-0,439	0,001
МХ близнецы с большей массой тела при рождении (n = 60)	-0,139	> 0,05	-0,437	0,001	-0,355	0,007
<i>Группа МХ близнецов с неосложненным антенатальным периодом</i>						
МХ близнецы с меньшей массой тела при рождении (n = 100)	-0,532	< 0,0001	-0,455	< 0,0001	-0,438	< 0,0001
МХ близнецы с большей массой тела при рождении (n = 100)	-0,483	< 0,0001	-0,449	< 0,0001	-0,445	< 0,0001

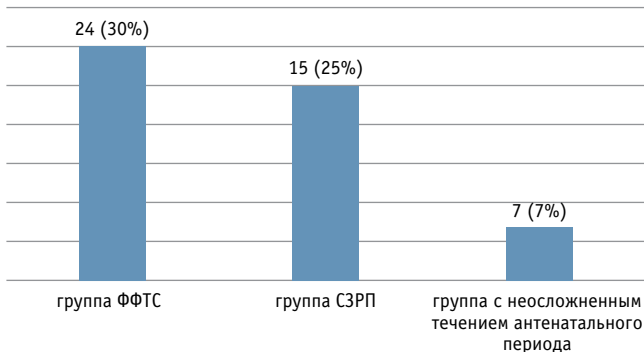
**Таблица 4.** Концентрации калия в венозной крови у монохориальных близнецов с учетом специфических осложнений антенатального периода, Me [Q1; Q3]

**Table 4.** Potassium concentration in venous blood in monozygotic twins, taking into account specific complications of the antenatal period, Me [Q1; Q3]

Группа	МХ близнецы с меньшей массой тела при рождении (I подгруппа)	МХ близнецы с большей массой тела при рождении (II подгруппа)
МХ близнецы после ФФТС (n = 160) <sub>1</sub>	5,83 [5,40; 6,67]	6,14 [5,65; 6,81]
МХ близнецы с СЗРП (n = 120) <sub>2</sub>	5,95 [5,64; 6,45]	6,12 [5,68; 6,77]
МХ близнецы с неосложненным внутриутробным периодом (n = 200) <sub>3</sub>	5,02 [4,60; 5,64]	5,81 [5,21; 6,40]
p для различий между группами МХ близнецов	p <sub>1-3</sub> < 0,0001 p <sub>2-3</sub> < 0,0001	p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,004

**Рис. 3.** Частота гиперкалиемии в группах монохориальных близнецов с меньшей массой тела при рождении

**Fig. 3.** Incidence of hyperkalemia in groups of monozygotic twins with lower birth weight



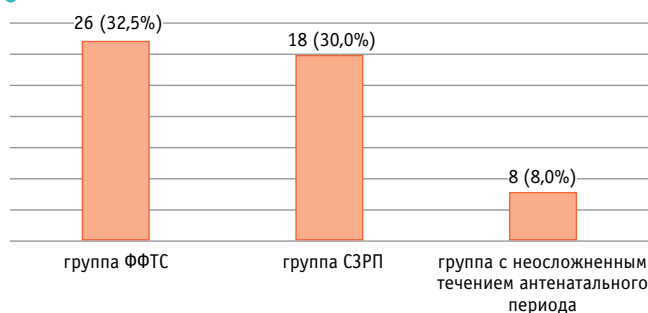
Гиперкалиемия (рис. 3) в периоде ранней адаптации в подгруппах МХ близнецов с меньшей массой тела при рождении зафиксирована в группах ФФТС ( $\chi^2 = 0,039$ ) и СЗРП ( $\chi^2 = 0,002$ ) значительно чаще, чем в группе с неосложненным течением неонатального периода.

При анализе группы МХ близнецов с большей массой тела при рождении (рис. 4) выявлено значимое повышение частоты гиперкалиемии (концентрации  $K^+$  в крови более 6,5 ммоль/л) при наличии специфических осложнений, характерных для МХ многоплодия: в группе ФФТС  $\chi^2 < 0,001$ , в группе СЗРП  $\chi^2 < 0,001$ .

Содержание  $Na^+$  в венозной крови у наблюдаемых МХ близнецов в периоде ранней адаптации значимо не различалось (табл. 5). Сравнение частоты гипонатриемии (концентрации  $Na^+$  в крови менее 135 ммоль/л) представлено на рисунке 5.

**Рис. 4.** Частота гиперкалиемии в группах монохориальных близнецов с большей массой тела при рождении

**Fig. 4.** Incidence of hyperkalemia in groups of monozygotic twins with higher birth weight



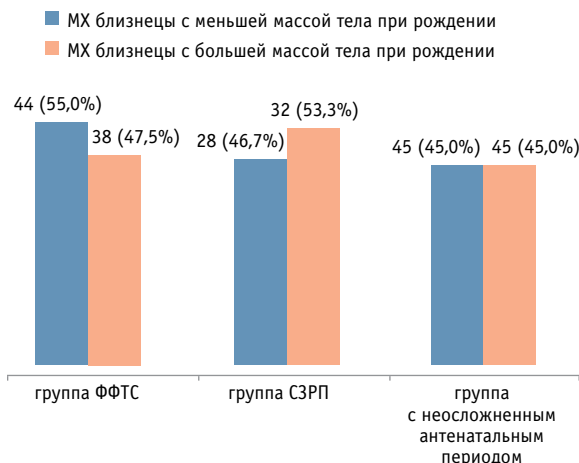
**Таблица 5.** Концентрации натрия в венозной крови у монохориальных близнецов с учетом специфических осложнений антенатального периода, Me [Q1; Q3]

**Table 5.** Sodium concentration in venous blood in monozygotic twins, taking into account specific complications of the antenatal period, Me [Q1; Q3]

Группа	МХ близнецы с меньшей массой тела при рождении	МХ близнецы с большей массой тела при рождении
МХ близнецы после ФФТС (n = 160)	134,7 [132,0; 137,0]	135,0 [132,5; 136,7]
МХ близнецы с СЗРП (n = 120)	135,1 [131,9; 137,0]	134,5 [132,2; 137,3]
МХ близнецы с неосложненным внутриутробным периодом (n = 200)	135,4 [132,5; 136,9]	135,0 [131,5; 136,7]

**Рис. 5.** Частота гипонатриемии в группах монохориальных близнецов с учетом особенностей течения антенатального периода

**Fig. 5.** The incidence of hyponatremia in groups of monozygotic twins, taking into account the characteristics of the antenatal period



Недоношенные дети более интенсивно теряют натрий, чем доношенные, что может быть обусловлено сниженной реакцией канальцев почек на альдостерон, первичной или вторичной надпочечниковой недостаточностью, повышенной секрецией антидиуретического гормона и чаще приводит к развитию гипонатриемии [23, 24], однако клинические проявления, связанные с патологическими потерями Na<sup>+</sup>, в нашем исследовании отсутствовали.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности организма и процессы адаптации почек у младенцев, родившихся преждевременно, принципиально отличаются от таковых у доношенных новорожденных, поскольку нефрогенез начинается на пятой неделе беременности у развивающегося плода и завершается на 35–36 неделе беременности [25]. Согласно литературным данным [26, 27], ведущими факторами риска нарушения функции почек у недоношенных детей являются хронические заболевания и состояния матери, приводящие к длительным нарушениям трофики плода, преждевременные роды, малая масса тела при рождении и др.

После перерезания пуповины идеальный внутриутробный биохимический баланс матери и плода нарушается. Поддержание метаболической и физиологической стабильности в периоде ранней неонатальной адаптации может оказать серьезное влияние на выживаемость и отдаленные благоприятные исходы [28, 29].

По результатам проведенного исследования, очевидно, что функционирование почек у недоношенных МХ близнецов после ФФТС (внутриутробных доноров) и с признаками СЗРП значительно хуже, чем у МХ близнецов с неосложненным антенатальным периодом. Это подтверждается значимо более низкими показателями СКФ у МХ близнецов с признаками СЗРП ( $p = 0,002$ ) и МХ близнецов (внутриутробных доноров) после ФФТС ( $p = 0,015$ ), чем у новорожденных с неосложненным антенатальным периодом, а также значимо большей частотой гиперкалиемии у младенцев в периоде ранней неонатальной адаптации, развивавшихся в условиях специфических осложнений, характерных для МХ многоплодия.

Анализ корреляций СКФ у МХ близнецов показал отрицательную связь средней и высокой статистической значимости ( $p \leq 0,001$ ) с изучаемыми лабораторными параметрами (уровнем мочевины у новорожденных, содержанием мочевины и креатинина у беременной матери).

Выявленные особенности концентраций мочевины в сыворотке крови у МХ близнецов с осложненным течением антенатального периода обусловлены более выраженными катаболическими процессами в организме и сниженной почечной экскрецией азотистых продуктов: обнаружены значимые различия между группами с осложненным антенатальным периодом и группой МХ близнецов с неосложненным течением антенатального периода. При этом содержание сывороточного креатинина у беременных МХ двойнями и их новорожденных не различалось в зависимости от наличия/отсутствия специфических осложнений антенатального периода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о снижении функционального почечного резерва у МХ близнецов с признаками СЗРП и после преодоленного трансфузионного синдрома (внутриутробных доноров), обусловленном в большей степени имеющейся морфологической незрелостью нефронов при осложненном течении внутриутробного периода и преждевременном родоразрешении. Следовательно, расчет СКФ и изучение почечного резерва у недоношенных МХ близнецов постнатально являются актуальными.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что для предупреждения формирования и прогрессирования ренальных дисфункций в периоде ранней неонатальной адаптации у недоношенных МХ близнецов, перенесших ФФТС и СЗРП, рекомендуется проводить нефропротективные мероприятия: мониторинг баланса жидкости, адекватную нутритивную поддержку, рациональное применение диуретиков, контроль гемодинамики, исключение назначения нефротоксичных препаратов.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Павличенко М.В. — постановка проблемы, разработка концепции статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, критический анализ литературы, табличное и графическое представление результатов и формирование выводов исследования; Косовцова Н.В. — разработка дизайна исследования, участие в подготовке текста и редактировании, утверждение публикуемой версии рукописи; Пестряева Л.А. — разработка концепции статьи, анализ и интерпретация данных, формирование выводов исследования; Гусарова Е.О. — участие в подготовке текста рукописи и редактировании, подбор и анализ литературных источников; Шумаков С.Ю. — сбор литературных данных, выполнение рутинной работы по систематизации материала, участие в оформлении рисунков и таблиц.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Pavlichenko, M.V. — problem statement, article concept development, clinical material collection, data processing, analysis, and interpretation, statistical processing, manuscript writing, critical literature review, tabular and graphical presentation of results, and drawing conclusions; Kosovtsova, N.V. — study design development, participation in text preparation and editing, approval of the published version of the manuscript; Pestryaeva, L.A. — article concept development, data analysis and interpretation, drawing conclusions; Gusarova, E.O. — participation in manuscript preparation and editing, selection and analysis of literary sources; Shumakov, S.Yu. — literature data collection, routine work on material systematization, participation in the design of figures and tables.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

## Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.  
The authors state that there is no sponsorship.

**Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication**

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, протокол № 13 от 12.10.2020 г. Все женщины подписали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the independent ethics committee of the Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Protocol No. 13 dated October 12, 2020. All women signed written informed voluntary consent to participate in the study.

**Об авторах / About the authors**

Павличенко Мария Васильевна / Pavlichenko, M.V. — к. м. н., старший научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста, заведующая отделением детской реабилитации ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 5121-5672. <https://orcid.org/0000-0002-4941-9318>. E-mail: pavlichenko-mariya@mail.ru

Косовцова Наталья Владимировна / Kosovtsova, N.V. — д. м. н., заведующая отделом биофизических и лучевых методов исследований ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 7402-9379. <https://orcid.org/0000-0002-4670-798X>. E-mail: kosovcovan@mail.ru


Пестряева Людмила Анатольевна / Pestryaeva, L.A. — к. б. н., заведующая отделением биохимических методов исследования ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 6087-1876. <https://orcid.org/0000-0002-8281-7932>. E-mail: pestryaeval@yandex.ru

Гусарова Евгения Олеговна / Gusarova, E.O. — младший научный сотрудник отдела биофизических методов исследования, врач ультразвуковой диагностики высшей категории ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 3279-5957. <https://orcid.org/0009-0002-8483-0265>. E-mail: evgeniyagusarova89@yandex.ru

Шумаков Сергей Юрьевич / Shumakov, S.Yu. — заведующий отделением «Клиника одного дня» ГБУЗ «ОПЦ» (г. Челябинск). <https://orcid.org/0009-0003-2510-2660>. E-mail: term74@mail.ru

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Байко С.В., Кулакова Е.Н., Аксёнова М.Е., Шумихина М.В. и др. Определение скорости клубочковой фильтрации у детей и подростков: теоретические и практические аспекты. Нефрология и диализ. 2024;26(2):186–203. Bayko S.V., Kulakova E.N., Aksenova M.E., Shumikhina M.V. et al. Determination of glomerular filtration rate in children and adolescents: theoretical and practical aspects. *Nephrology and Dialysis*. 2024;26(2):186–203. (in Russian). DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-186-203
2. Inker L.A., Titan S. Measurement and estimation of GFR for use in clinical practice: core curriculum 2021. *Am. J. Kidney Dis*. 2021;78(5):736–49. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.04.016
3. Косовцова Н.В., Маркова Т.В., Поспелова Я.Ю., Юминова А.В. и др. Опыт применения лазерной коагуляции плацентарных анастомозов при синдроме селективной задержки роста плода. Доктор.Ру. 2022;21(5):43–6. Kosovtsova N.V., Markova T.V., Pospelova Ya.Yu., Yuminova A.V. et al. Experience in laser coagulation of placental anastomoses in selective foetal growth retardation. *Doctor.Ru*. 2022;21(5):43–6. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-43-46
4. Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Поспелова Я.Ю., Маркова Т.В. Перинатальные исходы при дискордантности физического развития монохориальных близнецов. Доктор.Ру. 2023;22(1):68–75. Pavlichenko M.V., Kosovtsova N.V., Pospelova Ya.Yu., Markova T.V. Perinatal outcomes in the discordance of the physical development of monozygotic twins. *Doctor.Ru*. 2023;22(1):68–75. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-68-75
5. Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Поспелова Я.Ю., Маркова Т.В. Особенности физического развития недоношенных новорожденных из монохориальных диамниотических двойн при рождении: ретроспективное когортное исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2023;30(1):37–48. Pavlichenko M.V., Kosovtsova N.V., Pospelova Ya.Yu., Markova T.V. Physical development of preterm monozygotic diamniotic twins at birth: retrospective cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(1):37–48. (in Russian). DOI: 10.25207/1608-6228-2023-30-1-37-48
6. Sorrenti S., Khalil A., D'Antonio F., D'Ambrosio V. et al. Counselling in fetal medicine: complications of monozygotic diamniotic twin pregnancies. *J. Clin. Med*. 2024;13(23):7295. DOI: 10.3390/jcm13237295
7. Giorgione V., D'antonio F., Manji A., Reed K. et al. Perinatal outcome of pregnancy complicated by twin anemia-polycythemia sequence: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2021;58(6):813–23. DOI: 10.1002/uog.23585
8. Brock C.O., Bergh E.P., Johnson A., Ruano R. et al. The Delphi definition for selective fetal growth restriction may not improve detection of pathologic growth discordance in monozygotic twins. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*. 2022;4(3):100561. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2022.100561
9. Reforma L.G., Febres-Cordero D., Trochtenberg A., Modest A.M. et al. Incidence of small-for-gestational-age infant birthweight following early intertwin fetal growth discordance in dichorionic and monozygotic twin pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2022;226(5):726.e1–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.11.1358
10. Li S., Wu K., Zhou S., Yin B. et al. Predictive value of maternal serum placental growth factor levels for discordant fetal growth in twins: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):10. DOI: 10.1186/s12884-023-06212-1
11. Башмакова Н.В., Косовцова Н.В., Мальгина Г.Б., Павличенко М.В. Коррекция патологии плода методами внутриутробной хирургии. Вестник Росздравнадзора. 2016;3:19–26. Bashmakova N.V., Kosovtsova N.V., Mal'gina G.B., Pavlichenko M.V. Managing fetal pathology with fetal surgery. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016;3:19–26. (in Russian)
12. Бугеренко А.Е. Синдром фето-фетальной трансфузии: современный взгляд. Российский вестник акушера-гинеколога. 2021;21(5):15–21. Bugerenco A.E. Twin-to-twin transfusion syndrome: a modern view. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(5):15–21. (in Russian). DOI: 10.17116/rosakush20212105115
13. Miller W.G. Perspective on new equations for estimating glomerular filtration rate. *Clin. Chem*. 2021;67(6):820–2. DOI: 10.1093/clinchem/hvab029
14. Узлева Т.Н., Алексеенко Л.А. Функция почек у новорожденных детей. Евразийский союз ученых. 2020;7(76):54–9. Ugleva T.N., Alexeenko L.A. Kidney function in newborns. *Eurasian Union of Scientists*. 2020;7(76):54–9. (in Russian). DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2020.5.76.932
15. Adingwupu O.M., Barbosa E.R., Palevsky P.M., Vassalotti J.A. et al. Cystatin C as a GFR estimation marker in acute and chronic illness: a systematic review. *Kidney Med*. 2023;5(12):100727. DOI: 10.1016/j.xkme.2023.100727
16. Emma F., Goldstein S.L., Bagga A., Bates C.M. et al., eds. *Pediatric nephrology*. Springer Nature Switzerland AG; 2022. 2057 p.
17. Володин Н.Н., Дегтярёв Д.Н., Албегова М.Б. Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 752 с. Volodin N.N., Degtyarev D.N., Albegova M.B. *Neonatology. National leadership*. М.: GEOTAR-Media; 2023. 752 p. (in Russian)
18. Wilhelm-Bals A., Combesure C., Chehade H., Daali Y. et al. Variables of interest to predict glomerular filtration rate in preterm newborns

- in the first days of life. *Pediatr. Nephrol.* 2020;35(4):703–12. DOI: 10.1007/s00467-019-04257-z
19. Inker L.A., Tighiouart H., Adingwupu O.M., Ng D.K. et al. Performance of GFR estimating equations in young adults. *Am. J. Kidney Dis.* 2024;83(2):272–6. DOI: 10.1053/j.ajkd.2023.06.008
  20. Pierce C.B., Muñoz A., Ng D.K., Warady B.A. et al. Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021;99(4):948–56. DOI: 10.1016/j.kint.2020.10.047
  21. Бугеренко А.Е., Кунях Ж.Ю., Панина О.Б., Миракян Ю.С. Отдаленные результаты развития детей из монохориальных двоен, родившихся после лазерной коагуляции фето-фетальных анастомозов. *Вопросы практической педиатрии.* 2020;15(5):52–6. Bугеренко А.Е., Кунях Ж.Ю., Панина О.Б., Mirakyan Yu.S. Long-term outcomes of laser coagulation of fetofetal anastomoses in monochorionic twins. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2020;15(5):52–6. (in Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-52-56
  22. Pottel H., Nyman U., Björk J., Berg U. et al. Extending the cystatin C based EKFC-equation to children — validation results from Europe. *Pediatr. Nephrol.* 2024;39(4):1177–83. DOI: 10.1007/s00467-023-06192-6
  23. Ткачук Е.А., Мартынович Н.Н. Возрастные особенности мочевыделительной системы у детей. *Методика исследования. Семиотика нарушений: учебное пособие для студентов.* Иркутск: ФГБОУ ИГМУ Минздрава России; 2020. 89 с. Tkachuk E.A., Martynovich N.N. Age-related features of the urinary system in children. *Research methodology. Semiotics of violations: a textbook for students.* Irkutsk: Irkutsk State Medical University; 2020. 89 p. (in Russian)
  24. Smeets N.J.L., Int'Hout J., van der Burgh M.J.P., Schwartz G.J. et al. Maturation of GFR in term-born neonates: an individual participant data meta-analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2022;33(7):1277–92. DOI: 10.1681/ASN.2021101326
  25. Wang Y., Adingwupu O.M., Shlipak M.G., Doria A. et al. Discordance between creatinine-based and cystatin c-based estimated GFR: interpretation according to performance compared to measured GFR. *Kidney Med.* 2023;5(10):100710. DOI: 10.1016/j.xkme.2023.100710
  26. Kurugol S., Afacan O., Lee R.S., Seager C.M. et al. Prospective pediatric study comparing glomerular filtration rate estimates based on motion-robust dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and serum creatinine (eGFR) to 99mTc DTPA. *Pediatr. Radiol.* 2020;50(5):698–705. DOI: 10.1007/s00247-020-04617-0
  27. Чузунова О.Л., Амергулова С.Б., Коваленко Л.А., Суходолова Г.Н. и др. Ранняя диагностика острого повреждения почек у детей с отравлениями химической этиологии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2023;68(6):50–60. Chugunova O.L., Amergulova S.B., Kovalenko L.A., Sukhodolova G.N. et al. Early diagnosis of acute kidney injury in children with poisoning of chemical etiology. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2023;68(6):50–60. (in Russian). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-50-60
  28. Jančić S.G., Močnik M., Marčun Varda N. Glomerular filtration rate assessment in children. *Children (Basel).* 2022;9(12):1995. DOI: 10.3390/children9121995
  29. Astono J., Poulsen K.O., Larsen R.A., Jessen E.V. et al. Metabolic maturation in the infant urine during the first 3 months of life. *Sci. Rep.* 2024;14(1):5697. DOI: 10.1038/s41598-024-56227-7 

Поступила / Received: 09.07.2024

Принята к публикации / Accepted: 12.09.2024

# Клиническая характеристика новорожденных с очень низкой и низкой массой тела, кишечник которых колонизирован *Klebsiella pneumoniae*

А.А. Маханёк , Г.Н. Чистякова, А.В. Устюжанин, И.И. Ремизова, С.В. Бычкова, Д.А. Абакарова

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России;  
Россия, г. Екатеринбург

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Оценить клиническую адаптацию новорожденных с очень низкой и низкой массой тела, кишечник которых колонизирован *Klebsiella pneumoniae* (KP).

**Дизайн.** Проспективное сравнительное когортное исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 90 недоношенных детей в гестационном возрасте (ГВ) от 28,0 до 36,85 недели, которые были разделены на четыре группы: дети с очень низкой массой тела (ОНМТ) в ГВ 28,0–31,85 недели ( $n = 25$ ) и с низкой массой тела (НМТ) в ГВ 32,0–36,85 недели ( $n = 30$ ), кишечник которых колонизирован KP (1-я и 2-я группа соответственно, основные группы); дети с ОНМТ в ГВ 28,0–31,85 недели ( $n = 16$ ) и с НМТ в ГВ 32,0–36,85 недели ( $n = 19$ ), в кишечнике которых не обнаружена KP (3-я и 4-я группа соответственно, группы сравнения). Клинический анализ крови выполняли на анализаторе ABX Micros 60 OT-18 (Франция), биохимические показатели исследовали на анализаторе Sapphire 400 (Япония), газовый гомеостаз и кислотно-основное состояние — на анализаторе Gem Premier 3100 (Instrumentation Laboratory Co., США). Для идентификации KP и определения чувствительности к антимикробным препаратам применяли культуральный метод (анализатор VITEK 2 Compact производства bioMérieux, Франция). Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладных программ Microsoft Excel 2007 для Windows, Statistica 6.0, IBM SPSS Statistics 26.

**Результаты.** У новорожденных с ОНМТ в ГВ 28,0–31,85 недели, кишечник которых колонизирован KP, статистически значимо чаще, чем в группе сравнения, отмечалось наличие неонатальной желтухи ( $p_{1-3} = 0,023$ ) и ретинопатии I стадии ( $p_{1-3} = 0,045$ ). У детей с НМТ большего ГВ с колонизацией кишечника KP статистически значимо чаще, чем в группе сравнения, регистрировались клинические признаки запоров ( $p_{2-4} < 0,001$ ). В основных группах чаще, чем в группах сравнения, наблюдался синдром нарушения микрофлоры кишечника (84,0% случаев в 1-й группе против 56,2% в 3-й,  $p_{1-3} = 0,053$ ; 70,0% случаев во 2-й группе против 42,1% в 4-й,  $p_{2-4} = 0,102$ ). При этом у детей основных групп он статистически значимо чаще проявлялся метеоризмом ( $p_{1-3} = 0,006$ ,  $p_{2-4} = 0,019$ ) и срыгиваниями ( $p_{1-3} = 0,045$ ,  $p_{2-4} = 0,016$ ). При исследовании электролитного состава крови установлены статистически значимые различия между 1-й и 3-й группами: у детей 1-й группы выявлены гиперкалиемия ( $7,61 \pm 2,33$  ммоль/л против  $5,97 \pm 1,86$  в 3-й группе,  $p_{1-3} = 0,023$ ) и гипонатриемия ( $134,41 \pm 3,11$  ммоль/л против  $137,86 \pm 5,07$  в 3-й группе,  $p_{1-3} = 0,009$ ).

**Заключение.** С целью предотвращения инфекционных осложнений у недоношенных детей с очень низкой и низкой массой тела, кишечник которых колонизирован KP, необходимо проведение дальнейших исследований и наблюдений для разработки алгоритма обследования данной когорты пациентов.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, очень низкая масса тела, низкая масса тела, *Klebsiella pneumoniae*, неонатальный период, кишечник.

**Для цитирования:** Маханёк А.А., Чистякова Г.Н., Устюжанин А.В., Ремизова И.И., Бычкова С.В., Абакарова Д.А. Клиническая характеристика новорожденных с очень низкой и низкой массой тела, кишечник которых колонизирован *Klebsiella pneumoniae*. Доктор.Ру. 2025;24(7):28–35  
DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-28-35

## Clinical Characteristics of Newborns with Extremely Low and Low Bodyweight with Intestinal Colonisation with *Klebsiella pneumoniae*

А.А. Makhanyok , G.N. Chistyakova, A.V. Ustyuzhanin, I.I. Remizova, S.V. Bychkova, D.A. Abakarova


Ural Research Institute of Maternal and Infant Care; Yekaterinburg, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim.** To evaluate the clinical adaptation of newborns with extremely low and low bodyweight with intestinal colonisation with *Klebsiella pneumoniae* (KP).

**Design.** Prospective comparative cohort study.

**Materials and methods.** We examined 90 pre-term newborns with a gestation age (GA) of 28.0 to 36.85 weeks, who were allocated in one of the four groups: newborns with extremely low bodyweight (ELBW) at GA of 28.0 to 31.85 weeks ( $n = 25$ ) and low bodyweight (LBW) at GA of 32.0 to 36.85 weeks ( $n = 30$ ) with intestinal KP colonisation (group 1 and group 2, respectively; study groups); ELBW newborns at GA of 28.0 to 31.85 weeks ( $n = 16$ ) and LBW at GA of 32.0 to 36.85 weeks ( $n = 19$ ) without intestinal KP colonisation (group 3 and group 4, respective, comparison groups). ABX Micros 60 OT-18 (France) was used for the complete blood count; blood biochemistry was performed using Sapphire 400 (Japan), while gas homeostasis and acid-base metabolism were evaluated with the help of Gem Premier 3100 (Instrumentation Laboratory Co., USA). The culture technique (VITEK 2 Compact by bioMérieux, France) was employed to identify KP and test antibiotic sensitivity. Statistical data processing was performed with the help of Microsoft Excel 2007 for Windows, Statistica 6.0, IBM SPSS Statistics 26.

 Маханёк Анна Алексеевна / Makhanyok, A.A. — E-mail: a.a.makhanek@yandex.ru

**Results.** The incidence of neonatal jaundice ( $p_{1-3} = 0.023$ ) and stage I retinopathy ( $p_{1-3} = 0.045$ ) in ELBM newborns at GA of 28.0 to 31.85 weeks was significantly higher than in the comparison groups. Clinical signs of constipation ( $p_{2-4} < 0.001$ ) were observed more often in LBW newborns at a later GA with intestinal *KP* colonisation compared to the comparison groups. The study groups had higher rates of impaired gut flora syndrome (84.0% in group 1 vs. 56.2% in group 3,  $p_{1-3} = 0.053$ ; 70.0% in group 2 vs. 42.1% in group 4,  $p_{2-4} = 0.102$ ) vs. the comparison groups. In newborns in the study groups, the most common manifestations were bloating ( $p_{1-3} = 0.006$ ,  $p_{2-4} = 0.019$ ) and regurgitation ( $p_{1-3} = 0.045$ ,  $p_{2-4} = 0.016$ ). An analysis of electrolyte blood composition showed statistically significant differences between group 1 and group 3: newborns in group 1 had hyperkalaemia ( $7.61 \pm 2.33$  mmol/l vs.  $5.97 \pm 1.86$  in group 3,  $p_{1-3} = 0.023$ ) and hyponatraemia ( $134.41 \pm 3.11$  mmol/l vs.  $137.86 \pm 5.07$  in group 3,  $p_{1-3} = 0.009$ ).

**Conclusion.** In order to prevent infectious complications in pre-term newborns with extremely low and low bodyweight with intestinal *KP* colonisation, further studies and observations are required for the development of a diagnostic algorithm for this patient cohort.

**Keywords:** pre-term newborns, extremely low bodyweight, low bodyweight, *Klebsiella pneumoniae*, neonatal period, intestine.

**For citation:** Makhanyok A.A., Chistyakova G.N., Ustyuzhanin A.V., Remizova I.I., Bychkova S.V., Abakarova D.A. Clinical characteristics of newborns with extremely low and low bodyweight with intestinal colonisation with *Klebsiella pneumoniae*. Doctor.Ru. 2025;24(7):28–35. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-28-35

## ВВЕДЕНИЕ

Патологические состояния в перинатальном периоде, которые приводят к нарушению адаптации, заболеваниям и неблагоприятным исходам, в том числе в отдаленные постнатальные периоды, могут возникать вследствие анатомической и функциональной незрелости органов и систем у недоношенного ребенка [1, 2]. К отдаленным последствиям недоношенности относят поражения центральной нервной системы (формирование внутрижелудочковых кровоизлияний различной степени тяжести, постгеморрагической гидроцефалии, энцефалопатии ишемически-гипоксического генеза), дыхательной системы (формирование бронхолегочной дисплазии с развитием рецидивирующего и хронического бронхита, облитерирующего бронхоолита, локального пневмосклероза), поражения органов чувств (развитие ретинопатии, глухоты). К неблагоприятным исходам относят также задержку роста и развития плода, инфекционные заболевания и функциональные нарушения (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушение формирования микрофлоры кишечника) [3–6].

В настоящее время выделяют взаимодействие между кишечником и представителями его микробиоценоза с одной стороны и головным мозгом с другой, которое носит название «ось кишечник — мозг». Кишечный микробиом через иммунные, нервные и эндокринные пути может воздействовать на развитие головного мозга. И наоборот, благодаря вегетативной нервной системе и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе мозг оказывает влияние на функции (в том числе моторную, секреторную функции, проницаемость слизистой оболочки) и видовой состав микроорганизмов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7, 8].

Микробиоценоз кишечника — это сложная экологическая система, состоящая из ассоциаций бактерий и представляющая собой отдельный «метаболический орган» [9]. С появлением современных молекулярно-генетических методов исследования, в частности секвенирования гена *16S* рибосомальной рибонуклеиновой кислоты бактерий, стала возможна идентификация всех видов, представляющих микробиоценоз биотопов человека, и это позволило выяснить, что кишечник новорожденного ребенка внутриутробно колонизирован бактериями, а не является стерильным, как предполагалось ранее [10–12]. Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, уже на 24-й неделе беременности в кишечнике плода идентифицируется небольшое количество кишечной палочки, бифидо- и лактобактерий [13, 14].

В 2011 г. появились данные о разделении кишечного микробиоценоза на три энтеротипа, каждый из которых объ-

единяет популяции бактерий вне зависимости от массовых характеристик, места жительства и гендерной принадлежности. В первом энтеротипе преобладают *Bacteroides*, во втором и третьем — *Prevotella* и *Ruminococcus* [15–17]. В период новорожденности состав кишечного биотопа неоднороден, изменчив и зависит от влияния факторов как со стороны матери (хроническая внутриматочная инфекция, использование антимикробных лекарственных препаратов, течение беременности, способ родоразрешения), так и со стороны ребенка (недоношенность, позднее прикладывание к груди, течение неонатального периода, антибактериальная терапия и др.) [18–20]. Так, дети, родившиеся через естественные родовые пути, имели микробиоту ЖКТ, схожую с микробиотой влагалища матери (бифидо- и лактобактерии, стрепто- и стафилококки, бактероиды). При родоразрешении женщин путем операции кесарева сечения у младенцев отмечалось недостаточное количество представителей нормального микробиоценоза кишечника (снижение и/или отсутствие бифидобактерий, бактероидов) и преобладание стрептококков и энтеробактерий [21–24].

Одним из наиболее часто встречающихся представителей семейства энтеробактерий является *Klebsiella pneumoniae* (*KP*), которая представляет собой доминирующий микроорганизм, вызывающий госпитальную инфекцию, во всем мире. *KP* обитает повсеместно, колонизирует нестерильные локусы организма человека (полость рта, кожу, кишечник, мочевыделительную систему и др.), может проникать в легкие, центральную нервную систему и вызывать инфекционно-воспалительные заболевания различной степени тяжести [25]. В настоящее время наблюдается повышенный интерес к изучению *KP* в связи с увеличением заболеваемости и смертности из-за развития тяжелых инвазивных клебсиеллезных инфекций, что напрямую связано с патогенетическими механизмами возбудителя и устойчивостью к антибактериальным препаратам [26].

С 2009 г. *KP* входит в группу бактерий ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*), эти бактерии отличаются повышенной способностью формировать устойчивость к антибактериальным препаратам [27, 28]. Особенностью микроорганизмов группы ESKAPE является также способность к биопленкообразованию и, как следствие, формированию резистентности к широкому спектру антимикробных препаратов, что оказывает влияние на длительность и тяжесть течения инфекционного процесса [27, 29].

Вероятность колонизации *KP* недоношенных детей определяется многими факторами окружающей среды и состоянием органов и систем макроорганизма. Недоношенные дети в силу морфофункциональной незрелости, длительного нахождения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, зависимости от респираторной поддержки, антибиотикотерапии, наличия постоянных венозных доступов и проведения инвазивных манипуляций подвержены более высокому риску колонизации кишечника *KP* и, как следствие, развития инфекционных заболеваний на фоне сниженного врожденного иммунитета.

Имеющиеся в литературе данные в большинстве случаев касаются проблемы течения различных клинических форм клебсиеллезной инфекции у новорожденных детей, а также генетического разнообразия факторов вирулентности *KP*. Крайне мало работ, посвященных динамическому наблюдению за течением неонатального периода у младенцев в гестационном возрасте (ГВ) 28,0–36,85 недели с очень низкой и низкой массой тела, кишечник которых колонизирован *KP*, что и определило цель нашей работы.

**Цель исследования** — оценка клинической адаптации новорожденных с очень низкой и низкой массой тела, кишечник которых колонизирован *Klebsiella pneumoniae*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» (ФГБУ «НИИ ОММ») Минздрава России и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» (протокол № 15 от 18.11.2020).

В рамках проспективного сравнительного когортного исследования обследованы 90 недоношенных новорожденных в ГВ от 28,0 до 36,85 недели включительно, которые после рождения были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. В зависимости от массы тела, ГВ и выделения либо невыделения *KP* при бактериологическом исследовании фекалий младенцы были разделены на четыре группы:

- 1-я группа — дети с очень низкой массой тела (ОНМТ) в ГВ 28,0–31,85 недели, кишечник которых колонизирован *KP* (основная группа,  $n = 25$ );
- 2-я группа — дети с низкой массой тела (НМТ) в ГВ 32,0–36,85 недели, кишечник которых колонизирован *KP* (основная группа,  $n = 30$ );
- 3-я группа — дети с ОНМТ в ГВ 28,0–31,85 недели, в кишечнике которых не обнаружена *KP* (группа сравнения,  $n = 16$ );
- 4-я группа — дети с НМТ в ГВ 32,0–36,85 недели, в кишечнике которых не обнаружена *KP* (группа сравнения,  $n = 19$ ).

У всех женщин перед родоразрешением было получено добровольное информированное согласие на обработку персональных данных, взятие биоматериала, обследование и лечение ребенка.

В условиях операционно-родового блока для оценки клинического статуса новорожденных применяли шкалу Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни. Соответствие ребенка ГВ проводилось по шкале Баллард (1979) с оценкой физической и нервно-мышечной зрелости; антропометрические показатели проанализированы путем оценки роста недоношенных детей по шкале Фентона для мальчиков и девочек (2013).

С целью идентификации микроорганизма и определения его чувствительности к группе антибактериальных препара-

тов использовали культуральный метод исследования (анализатор VITEK 2 Compact производства bioMérieux, Франция). Показатели красной крови определяли на гематологическом анализаторе ABX Micros 60 OT-18 (Франция), биохимические параметры — на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire 400 (Япония). При анализе кислотно-основного и электролитного состояния использовали анализатор Gem Premier 3100 (Instrumentation Laboratory Co., США). Все исследования проводились у детей первых, 10–14-х суток жизни и перед выпиской.

Для анализа полученных результатов использовали статистические методы исследования, применяли пакет прикладных программ Microsoft Excel 2007 для Windows, Statistica 6.0, IBM SPSS Statistics 26. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину (проценты). В случае подчинения признака закону нормального распределения данные представляли в виде средней величины ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ). Статистическую значимость межгрупповых различий определяли с использованием точного критерия Фишера, критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Матери обследованных детей были сопоставимы по возрасту, социальному положению, акушерско-гинекологическому анамнезу, течению беременности, соматической патологии.

Средние антропометрические показатели и оценки по шкале Апгар детей основных групп и групп сравнения при рождении представлены в *таблице 1*.

Анализ значимых антропометрических параметров различий между группами 1 и 3, 2 и 4 не выявил, все показатели соответствовали ГВ. При оценке результатов по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, отражающих тяжесть перенесенной гипоксии, статистически значимых различий между основными группами и группами сравнения также не обнаружено.

Учитывая наличие клинических признаков дыхательной недостаточности, связанное с незрелостью легочной ткани и дефицитом эндогенного сурфактанта при рождении, новорожденным была начата респираторная поддержка в условиях операционно-родового блока. В 1-й и 3-й группах стартовая СРАР-терапия применялась у 72,0 и 68,8% детей соответственно, инвазивная респираторная поддержка — у 44 и 37,5% (в обоих случаях  $p_{1-3} > 0,05$ ). У недоношенных новорожденных в ГВ 32,0–36,85 недели в основной группе ИВЛ использовалась в 4 раза чаще, чем в группе сравнения ( $p_{2-4} = 0,049$ ), частота неинвазивной вентиляции легких в обеих группах не превышала 67% ( $p_{2-4} > 0,05$ ). Диагноз «синдром дыхательного расстройства у новорожденного» (МКБ-10: P22.0) был поставлен всем детям с ОНМТ вне зависимости от наличия или отсутствия колонизации *KP* и в 86,7% случаев во 2-й группе в сравнении с 78,9% в 4-й группе ( $p_{2-4} = 0,694$ ).

Частота встречаемости инфекционной патологии в основных группах и группах сравнения была сопоставимой. Так, диагноз «инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная» (МКБ-10: P39.9) был зарегистрирован у 32,0% детей 1-й группы в сравнении с 31,3% в 3-й ( $p_{1-3} = 1,000$ ) и у 40,0% новорожденных 2-й группы в сравнении с 15,8% в 4-й ( $p_{2-4} = 0,113$ ). В первые 72 часа после рождения при наличии клинической картины (дыхательные нарушения, признаки инфекционного токсикоза, гипертермический

Таблица 1. Характеристика обследованных детей с очень низкой и низкой массой тела при рождении,  $M \pm SD$   
 Table 1. Characteristics of study children with extremely low and low bodyweight at birth,  $M \pm SD$

Показатели	Основные группы		Группы сравнения		p
	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 30)	3-я группа (n = 16)	4-я группа (n = 19)	
Масса тела, г	1352,00 ± 232,07	2085,50 ± 586,57	1380,62 ± 232,01	2063,42 ± 590,64	$p_{1-3} = 0,702$ $p_{2-4} = 0,898$
Длина тела, см	38,44 ± 3,05	43,75 ± 3,92	38,50 ± 2,68	44,05 ± 2,77	$p_{1-3} = 0,949$ $p_{2-4} = 0,783$
Окружность головы, см	29,12 ± 1,76	31,73 ± 1,83	26,93 ± 6,63	31,36 ± 1,73	$p_{1-3} = 0,124$ $p_{2-4} = 0,492$
Окружность груди, см	26,80 ± 3,46	30,73 ± 2,31	27,25 ± 2,72	30,05 ± 2,17	$p_{1-3} = 0,662$ $p_{2-4} = 0,310$
Шкала Апгар, 1-я минута, баллы	4,96 ± 1,17	5,53 ± 1,19	4,87 ± 1,20	5,63 ± 0,76	$p_{1-3} = 0,823$ $p_{2-4} = 0,751$
Шкала Апгар, 5-я минута, баллы	6,56 ± 0,58	6,83 ± 0,83	6,43 ± 0,72	6,89 ± 0,45	$p_{1-3} = 0,554$ $p_{2-4} = 0,770$

синдром, ранняя желтуха), соответствующих результатов физикальных обследований, рентгенологических и лабораторных данных у 36,0% детей с ОНМТ основной группы и 37,5% новорожденных группы сравнения была диагностирована врожденная пневмония (МКБ-10: P23) ( $p_{1-3} = 1,000$ ). Во 2-й и 4-й группах данная патология выявлялась значительно реже — в 3,3 и 10,5% случаев ( $p_{2-4} = 0,551$ ).

Следует отметить, что только у одного ребенка 1-й группы (4,0%) и одного ребенка 3-й группы (6,3%) был обнаружен поздний сепсис новорожденного, обусловленный другими бактериальными агентами (МКБ-10: P36.8). Кроме того, лишь в 1-й группе у 2 детей (8,0%) был зарегистрирован поздний сепсис, вызванный КР. До развития септического процесса, этиологическим агентом которого выступала КР, дети не получали антибактериальную терапию и не выделяли данный микроорганизм с калом, что подтверждало бактериологическое исследование. В структуре микробиоценоза кишечника были обнаружены другие представители семейства энтеробактерий (*K. oxytoca*, *E. cloacae* в диагностическом титре не более  $10^5$  КОЕ/г).

У недоношенных новорожденных генерализованная инфекция, вызванная КР, развивалась быстро, состояние расценивалось как тяжелое. В первую очередь отмечалось развитие цианоза и дыхательных нарушений (неоднократные эпизоды задержки дыхания с десатурацией, тахипноэ, втяжение уступчивых мест грудной клетки), изменений со стороны сердечно-сосудистой системы (брадикардия). При физикальном осмотре — субфебрильная температура ( $37,5^\circ\text{C}$ ), кожные покровы бледные с сероватым оттенком, со стороны нервной системы обращали на себя внимание такие симптомы, как диффузная гипотония и гипорефлексия. Развились клинические признаки энтеральной недостаточности (срыгивание створоженными массами, а также застойным содержимым в желудке с примесями желчи, выраженный метеоризм без изменения характера стула), имелись признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (кровоточивость из мест вколов, геморагическое отделяемое по желудочному зонду).

По результатам тромбоэластографии отмечались хронометрическая гипокоагуляция, снижение активности плазменных факторов гемокоагуляции, что в совокупности с

клиническими проявлениями потребовало переливания свежезамороженной плазмы.

В общем анализе крови выявлены лейкопения ( $2,70 \pm 0,59 \times 10^9$  Ед/л), палочкоядерный сдвиг (палочкоядерные нейтрофилы —  $13,5 \pm 1,5\%$ , сегментоядерные нейтрофилы —  $44 \pm 2\%$ ), тромбоцитопения ( $135,5 \pm 5,5 \times 10^9$  Ед/л), в биохимическом исследовании — превышение уровня С-реактивного белка ( $56,4 \pm 17,5$  мг/л), гипергликемия ( $12,9 \pm 0,1$  ммоль/л). Показатели кислотно-основного состояния соответствовали декомпенсированному метаболическому ацидозу ( $\text{pH} = 7,23 \pm 0,02$ ,  $\text{pCO}_2 = 48,4 \pm 8,7$  мм рт. ст.,  $\text{BE} = 6,8 \pm 1,4$  ммоль/л, лактат —  $4,31 \pm 0,41$  ммоль/л).

При проведении рентгенологического обследования органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не обнаружено.

Учитывая полиорганную недостаточность на фоне развития инфекционного процесса, детей перевели в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных для коррекции витальных функций. С помощью бактериологического метода была выделена положительная гемокультура КР (количественный тест не выполнялся, так как в норме кровь является стерильной внутренней средой организма и любое содержание бактериальных клеток в крови клинически значимо). В обоих случаях изоляты КР, которые вызвали развитие жизнеугрожающего состояния, были резистентны к ампициллину, что подтверждало данные об ожидаемой (природной) устойчивости этого микроорганизма<sup>1</sup>. У одного новорожденного с развившимся клебсиеллезным сепсисом анализ антибиотикорезистентности штамма КР показал наличие продукции  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра, изолят имел устойчивость к амоксициллину + клавулановой кислоте и цефалоспорином 3-го и 4-го поколения.

Течение неонатального периода также характеризовалось наличием таких патологий, как гипербилирубинемия, ретинопатия, анемия, синдром нарушения микрофлоры кишечника. Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением (МКБ-10: P59.0), статистически значимо чаще встречалась у детей 1-й группы, чем в группе сравнения ( $56,0\%$  против  $18,8\%$ ,  $p_{1-3} = 0,023$ ); у детей большего ГВ (2-й и 4-й групп) ее частота была сопоставимой ( $63,3\%$  против  $57,9\%$ ,  $p_{2-4} = 0,937$ ). Другая пролиферативная ретинопатия

<sup>1</sup> Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: Российские рекомендации. МАКМАХ, СГМУ: Смоленск; 2024. 192 с.

(МКБ-10: Н35.2) — ретинопатия недоношенных I стадии — более часто встречалась у новорожденных 1-й группы, чем в группе сравнения (44,0% против 12,5%,  $p_{1-3} = 0,045$ ). У детей в ГВ 32,0–36,85 недели статистически значимых различий в частоте встречаемости ретинопатии не выявлено независимо от ее стадии (во всех случаях  $p_{2-4} > 0,05$ ). Развитие анемии недоношенных (МКБ-10: Р61.2) разной степени тяжести в неонатальном периоде диагностировано у детей всех четырех групп без статистически значимых различий по частоте между 1-й и 3-й, 2-й и 4-й группами (68,0% против 68,8%,  $p_{1-3} > 0,05$ ; 43,3% против 52,6%,  $p_{2-4} > 0,05$ ).

Со стороны органов ЖКТ на основании клинических данных, а также выявления условно-патогенных микроорганизмов в фекалиях (в диагностическом титре  $10^5$  КОЕ/г и более) было установлено смещение соотношения представителей микробиоценоза кишечника с преобладанием представителей энтеробактерий, которое регистрировалось в 1-й и 3-й, 2-й и 4-й группах в 84,0 и 56,2%, 70,0 и 42,1% случаев соответственно ( $p_{1-3} = 0,053$ ,  $p_{2-4} = 0,102$ ). Наибольшее количество клинических проявлений при нарушении функционального состояния ЖКТ наблюдалось у детей основных групп. В 1-й и 2-й группах с КР статистически значимо чаще регистрировались срыгивания ( $p_{1-3} = 0,045$ ,  $p_{2-4} = 0,016$ ) и метеоризм ( $p_{1-3} = 0,006$ ,  $p_{2-4} = 0,019$ ). Помимо этого, у детей 2-й группы чаще, чем в группе сравнения, отмечались запоры ( $p_{2-4} < 0,001$ ) (табл. 2).

Результаты исследования кислотно-основного состояния показали, что дети с ОНМТ в ГВ 28,0–31,85 недели при наличии и отсутствии КР в кишечном локусе имеют сопоставимую частоту респираторного ацидоза (40,0% в 1-й группе и 37,5% в 3-й,  $p_{1-3} > 0,05$ ) и смешанного ацидоза (20,0% в 1-й группе и 18,8% в 3-й,  $p_{1-3} > 0,05$ ). У детей 2-й и 4-й групп статистически значимых различий по этим показателям также не выявлено: респираторный ацидоз наблюдался в 53,3 и 31,6% случаев соответственно ( $p_{2-4} > 0,05$ ), а смешанный — в 13,3 и 15,8% ( $p_{2-4} > 0,05$ ).

В числе показателей электролитного состава крови в первые часы жизни нами были определены уровни натрия,

калия и кальция. У младенцев с ОНМТ в ГВ 28,0–31,85 недели, кишечник которых колонизирован КР, наблюдались одновременно гиперкалиемия ( $cK^+ = 7,61 \pm 2,33$  ммоль/л) и гипонатриемия ( $cNa^+ = 134,41 \pm 3,11$  ммоль/л), в отличие от детей группы сравнения ( $cK^+ = 5,97 \pm 1,86$  ммоль/л,  $p_{1-3} = 0,023$ ;  $cNa^+ = 137,86 \pm 5,07$  ммоль/л,  $p_{1-3} = 0,009$ ). Повышение уровня калия в крови выше референсных значений у данной когорты пациентов может быть связано с морфофункциональной незрелостью почек (недостаточным развитием дистальных отделов почечных канальцев), развитием метаболического ацидоза. Сниженную концентрацию ионов натрия у детей 1-й группы можно объяснить воздействием стресса на ребенка (рождение, внешние источники раздражения), гипоксическими нарушениями. Кроме того, причиной дефицита натрия может быть его недостаточное поступление при парентеральном питании. У детей 2-й и 4-й групп уровни калия и натрия были сопоставимы ( $cK^+$ : 6,50  $\pm$  1,26 ммоль/л во 2-й группе и 6,19  $\pm$  1,66 ммоль/л в 4-й,  $p_{2-4} = 0,456$ ;  $cNa^+$ : 135,16  $\pm$  3,52 ммоль/л во 2-й группе и 134,64  $\pm$  4,10 ммоль/л в 4-й,  $p_{2-4} = 0,641$ ). Концентрация кальция вне зависимости от ГВ и наличия либо отсутствия колонизации КР оставалась в пределах допустимых значений.

Показатели газового гомеостаза и кислотно-основного состояния крови в динамике периода наблюдения в основных группах и группах сравнения были сопоставимы.

Результаты изучения показателей красной крови при рождении в исследуемых группах представлены в таблице 3.

У младенцев с ОНМТ в ГВ 28,0–31,85 недели, кишечник которых колонизирован КР, установлены более высокие, чем в группе сравнения, уровни гемоглобина, гематокрита и эритроцитов при рождении ( $p < 0,05$ ). У детей 2-й и 4-й групп данные показатели были сопоставимы ( $p > 0,05$ ). Другие гематологические показатели периферической крови (уровни лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула) в основных группах и группах сравнения были сопоставимы и соответствовали возрастной норме. Статистически значимых различий показателей общего анализа крови у младенцев

Таблица 2. Клинические симптомы нарушения функционального состояния желудочно-кишечного тракта у наблюдаемых детей

Table 2. Clinical symptoms of gastrointestinal dysfunction in the observed children

Симптомы	Основные группы				Группы сравнения				p
	1-я группа (n = 25)		2-я группа (n = 30)		3-я группа (n = 16)		4-я группа (n = 19)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Срыгивание	11	44,0	8	26,7	2	12,5	0	0	$p_{1-3} = 0,045$ $p_{2-4} = 0,016$
Трудности с расширением энтерального объема	7	28,0	5	16,7	2	12,5	1	5,3	$p_{1-3} = 0,440$ $p_{2-4} = 0,383$
Метеоризм	21	84,0	21	70,0	6	37,5	6	31,6	$p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-4} = 0,019$
Запоры	14	56,0	16	53,3	7	43,8	1	5,3	$p_{1-3} = 0,656$ $p_{2-4} < 0,001$
Жидкий стул	7	28,0	1	3,3	1	6,3	3	15,8	$p_{1-3} = 0,120$ $p_{2-4} = 0,285$

Примечание. Общее количество наблюдений в группах превышает численность групп вследствие выявления нескольких патологических признаков у одного и того же ребенка.

Note. The total number of observations in the groups exceeds the number of subjects because several pathological symptoms were observed in one and the same child.

Таблица 3. Показатели красной крови у недоношенных новорожденных при рождении,  $M \pm SD$   
 Table 3. Erythrocyte levels in preterm newborns at birth,  $M \pm SD$

Показатели	Основные группы		Группы сравнения		p
	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 30)	3-я группа (n = 16)	4-я группа (n = 19)	
Гемоглобин, г/л	172,80 ± 22,23	145,36 ± 17,07	156,37 ± 15,06	162,73 ± 26,43	$p_{1-3} = 0,013$ $p_{2-4} = 0,138$
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,16 ± 0,62	4,92 ± 0,57	3,79 ± 0,39	4,16 ± 0,66	$p_{1-3} = 0,042$ $p_{2-4} = 0,391$
Гематокрит, %	48,13 ± 7,09	49,41 ± 13,56	43,66 ± 5,01	45,04 ± 7,71	$p_{1-3} = 0,040$ $p_{2-4} = 0,447$

исследуемых групп в возрасте 10–14 суток жизни и перед выпиской не выявлено.

При оценке результатов биохимического анализа крови при рождении статистически значимых различий между группами не обнаружено. После родоразрешения у всех недоношенных детей наблюдалась гипопроотеинемия и гипогликемия. К 10–14-м суткам жизни у детей, кишечник которых колонизирован *KP*, вне зависимости от ГВ отмечались более низкие значения аланинаминотрансферазы (АЛТ). Так, в периферической крови у младенцев 1-й и 3-й групп уровень АЛТ составлял  $10,6 \pm 5,09$  и  $14,9 \pm 7,11$  МЕ/л соответственно ( $p_{1-3} = 0,045$ ), а 2-й и 4-й —  $14,6 \pm 6,84$  и  $29,0 \pm 7,87$  МЕ/л ( $p_{2-4} = 0,055$ ). В динамике периода наблюдения более высокие показатели креатинина определялись у детей большего ГВ с *KP* ( $40,5 \pm 10,84$  мкмоль/л против  $27,5 \pm 12,36$  мкмоль/л в группе сравнения,  $p_{2-4} = 0,040$ ). У новорожденных 1-й группы при выписке было выявлено статистически значимое повышение уровня прямого билирубина ( $13,0 \pm 6,87$  мкмоль/л против  $8,0 \pm 4,16$  мкмоль/л в 3-й группе,  $p_{1-3} = 0,017$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая адаптация новорожденных с очень низкой массой тела гестационного возраста (ГВ) от 28,0 до 31,85 недели, кишечник которых колонизирован *Klebsiella pneumoniae* (*KP*), характеризовалась высокой частотой развития неонатальной желтухи, ретинопатии I стадии. В лабораторных анализах у этих детей отмечались гипонатриемия, гиперкалие-

мия, повышение показателей красной крови при рождении (гемоглобина, эритроцитов, гематокрита), снижение уровня АЛТ в возрасте 10–14 суток жизни, увеличение концентрации прямого билирубина при выписке, что определялось их ГВ и морфофункциональной незрелостью органов и систем.

Колонизация нестерильного в норме кишечного биотопа условно-патогенными микроорганизмами — это естественный процесс неонатального периода. Развитие инфекции является нежелательным осложнением стационарного этапа выхаживания и определяется как индивидуальными особенностями макроорганизма, так и патогенным потенциалом бактериальной клетки. Клинические проявления нарушения функционального состояния ЖКТ у всех детей с *KP* статистически значимо чаще включали в себя метеоризм, срыгивания, у детей с низкой массой тела на фоне выявленных изменений регистрировалась также бóльшая частота запоров.

Учитывая недоношенность, наличие экзогенных факторов риска, которые могут стать триггером в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний у детей с колонизацией кишечника условно-патогенными микроорганизмами (в данном случае *KP*), необходимо проведение дальнейших исследований и наблюдений за недоношенными детьми с очень низкой и низкой массой тела для разработки алгоритма обследования данной когорты пациентов с целью предотвращения инфекционных осложнений.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Маханёк А.А. — сбор и обработка материала, написание текста; Чистякова Г.Н. — разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации; Устюжанин А.В. — разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование; Ремизова И.И. — статистическая обработка данных, научное редактирование; Бычкова С.В. — научное редактирование рукописи; Абакарова Д.А. — написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Makhanyok, A.A. — collection and processing of materials, writing of the text; Chistyakova, G.N. — development of the concept and design of the study, scientific editing, approval of the manuscript for publication; Ustyuzhanin, A.V. — development of the concept and design of the study, scientific editing; Remizova, I.I. — statistical data processing, scientific editing; Bychkova, S.V. — scientific editing of the manuscript; Abakarova, D.A. — writing of the text.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
 The authors declare no conflict of interest.

## Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при написании статьи.  
 The authors state that there is no sponsorship.

**Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication**

Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2008 г., а также Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава России № 226 от 19.06.2003 г., и одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России (протокол № 15 от 18.11.2020 г.). У всех матерей недоношенных детей было получено добровольное информированное согласие на проведение исследования.

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2008 version) and the Rules of Clinical Practice in the Russian Federation (approved by Order No. 226 of the Ministry of Health of the Russian Federation, dated June 19, 2003). The study protocol was approved by the local ethical committee of the Ural Research Institute of Maternal and Infant Care (protocol No. 15, dated November 18, 2020). Written informed consent was obtained from all mothers of the preterm infants included in the study.

**Об авторах / About the authors**

Маханёк Анна Алексеевна / Makhanuk, A.A. — заочный аспирант, младший научный сотрудник, врач-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. eLIBRARY SPIN: 2612-4389. <https://orcid.org/0000-0002-2834-6754>. E-mail: a.a.makhanek@yandex.ru

Чистякова Гузель Нуховна / Chistyakova, G.N. — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель научного отдела микробиологии, иммунологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. eLIBRARY SPIN: 5436-8941. <https://orcid.org/0000-0002-6766>. E-mail: chistyakovagn@niiom.ru

Устюжанин Александр Владимирович / Ustyuzhanin, A.V. — к. м. н., ведущий научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего лабораторией иммунологии и клинической микробиологии ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, врач-бактериолог, врач клинической лабораторной диагностики. eLIBRARY SPIN: 8861-0584. <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>. E-mail: ust103@yandex.ru


Ремизова Ирина Ивановна / Remizova, I.I. — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и клинической микробиологии ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. eLIBRARY SPIN: 7222-4271. <https://orcid.org/0000-0002-4238-4642>. E-mail: RemizovaII@yandex.ru

Бычкова Светлана Владимировна / Vuchkova, S.V. — к. м. н., руководитель научного отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. eLIBRARY SPIN: 474-2896. <https://orcid.org/0000-0002-8892-7585>. E-mail: simomm@mail.ru

Абакарова Диана Арсеновна / Abakarova, D.A. — младший научный сотрудник ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. eLIBRARY SPIN: 5387-5345. <https://orcid.org/0000-0002-2900-4422>. E-mail: dianka.abakarova@yandex.ru

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Humberg A., Fortmann I., Siller B., Kopp M.V. et al.; German Neonatal Network, German Center for Lung Research and Priming Immunity at the beginning of life (PRIMAL) Consortium. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. *Semin. Immunopathol.* 2020;42(4):451–68. DOI: 10.1007/s00281-020-00803-2
- Saigal S., Morrison K., Schmidt L.A. Health, wealth and achievements of former very premature infants in adult life. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2020;25(3):101107. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101107
- Litt J.S., Halfon N., Msall M.E., Russ S.A. et al. Ensuring optimal out-comes for preterm infants after NICU discharge: A life course health development approach to high-risk infant follow-up. *Children (Basel).* 2024;11(2):146. DOI: 10.3390/children11020146
- Pravia C.I., Benny M. Long-term consequences of prematurity. *Cleve. Clin. J. Med.* 2020;87(12):759–67. DOI: 10.3949/ccjm.87a.19108
- Morkuniene R., Levulienė R., Gegzna V., Jakimaviciene E.M. et al. Surviving prematurity: retrospective longitudinal study of multisystem consequences in preterm-born individuals from infancy to adolescence. *BMC Pediatr.* 2025;25(1):46. DOI: 10.1186/s12887-025-05393-2
- Колтунцева И.В., Сахно Л.В., Баирова С.В., Мишкина Т.В. и др. Трудности наблюдения недоношенных в учреждениях амбулаторного звена (третьего этапа выхаживания). *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021;66(6):108–14. Koltuntseva I.V., Sakhno L.V., Bairova S.V., Mishkina T.V. et al. Difficulties in monitoring of premature infants in outpatient facilities (third stage of nursing). *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2021;66(6):108–14. (in Russian). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-108-114
- Шаполова Н.С., Новикова В.П. Ось кишечник-мозг и ее роль в развитии функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Детская медицина Северо-Запада.* 2022;9(4):33–50. Shapovalova N.S., Novikova V.P. The role of the gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Children's Medicine of the North-West.* 2022;9(4):33–50. (in Russian). URL: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed/article/view/3823> (дата обращения — 31.10.2024).
- Rusch J.A., Layden B.T., Dugas L.R. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023;14:1130689. DOI: 10.3389/fendo.2023.1130689
- Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Богородская С.Л. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016;61(10):723–6. Kuznetsova E.E., Gorokhova V.G., Bogorodskaya S.L. The microbiota of intestine. The role in development of various pathologies. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics).* 2016;61(10):723–6. (in Russian). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-10-723-726
- Захарова И.Н., Бережная И.В., Skorobogatova E.V., Дмитриева Д.К. и др. Формирование микробиоты младенца: мать — плацента — плод — ребенок. *Медицинский Совет.* 2024;1:269–75. Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Skorobogatova E.V., Dmitrieva D.K. et al. Infant microbiota formation: mother — placenta — fetus — baby. *Meditsinskiy Sovet (Medical Council).* 2024;1:269–75 (in Russian). DOI: 10.21518/ms2024-002
- Джапаридзе Л.А., Солдатова О.А. Формирование микробиоты детей: ее роль в общем метаболизме. *Журнал инфектологии.* 2022;14(1):20–30. Dzhaparidze L.A., Soldatova O.A. Formation of the children microbiota: its role in overall metabolism. *Journal Infectology.* 2022;14(1):20–30. (in Russian). DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-1-20-30
- Suárez-Martínez C., Santaella-Pascual M., Yagüe-Guirao G., Martínez-Graciá C. Infant gut microbiota colonization: influence of prenatal and postnatal factors, focusing on diet. *Front. Microbiol.* 2023;14:1236254. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1236254
- Stinson L.F., Boyce M.C., Payne M.S., Keelan J.A. The not-so-sterile womb: evidence that the human fetus is exposed to bacteria prior to birth. *Front. Microbiol.* 2019;10:1124–30. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01124
- Николаева А.В., Козлова А.А., Баранов И.И., Припутневич Т.В. Современные представления о взаимосвязи кишечной и вагинальной микробиоты. *Акушерство и гинекология.* 2021;9:5–11. Nikolaeva A.V., Kozlova A.A., Baranov I.I., Priputnevich T.V. Current understanding of the relationship between gut and vaginal microbiotas. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;9:5–11. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2021.9.5-11
- Кайтмазова Н.К. Микробиота кишечника и ее влияние на организм. *Современные вопросы биомедицины.* 2022;3(20):72–8. Kajtmazova N.K. Gut microbiota and its impact on the body.

- Modern Issues of Biomedicine*. 2022;3(20):72–8. (in Russian). DOI: 10.51871/2588-0500202206038
16. Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. Доказательная гастроэнтерология. 2020;9(2):42–55. Kaibysheva V.O., Zharova M.E., Filimendikova K.Yu., Nikonov E.L. Human Microbiome: age-related changes and functions. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):42–55. (in Russian). DOI: 10.17116/dokgastro2020902142
  17. Bulygin I., Shatov V., Rykachevskiy A., Raiko A. et al. Absence of enterotypes in the human gut microbiomes reanalyzed with non-linear dimensionality reduction methods. *PeerJ*. 2023;11:e15838. DOI: 10.7717/peerj.15838
  18. Mercer E.M., Arrieta M.C. Probiotics to improve the gut microbiome in premature infants: are we there yet? *Gut Microbes*. 2023;15(1):2201160. DOI: 10.1080/19490976.2023.2201160
  19. Martín-Peláez S., Cano-Ibáñez N., Pinto-Gallardo M., Amezcua-Prieto C. The impact of probiotics, prebiotics, and synbiotics during pregnancy or lactation on the intestinal microbiota of children born by cesarean section: a systematic review. *Nutrients*. 2022;14(2):341. DOI: 10.3390/nu14020341
  20. Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;161(1):55–63. Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Borzakova S.N. Human microbiote: how a new scientific paradigm changes medical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;161(1):55–63. (in Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63
  21. Корниенко Е.А. Проблемы становления кишечной микробиоты как фактор риска развития иммунопатологических заболеваний и возможности их профилактики. Педиатрия. *Consilium Medicum*. 2022;2:174–9. Kornienko E.A. Problems of gut microbiota formation as a risk factor for the development of immunopathological diseases and opportunities for their prevention: a review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;2:174–9. (in Russian). DOI: 10.26442/26586630.2022.2.201551
  22. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Еreshko О.А., Ясаков Д.С. и др. Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний. Педиатрическая фармакология. 2019;16(1):7–18. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Ereshko O.A., Yasakov D.S. et al. Intestinal microbiota and allergy. Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of allergic diseases. *Pediatric pharmacology*. 2019;16(1):7–18. (in Russian). DOI: 10.15690/pf.v16i1.1999
  23. Нароган М.В. Нарушения кишечной микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения, и возможности их коррекции. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(2):24–32. Narogan M.V. Alterations in intestinal microbiota composition in cesarean section-born children and possibility of its correction. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie (Neonatology: News, Opinions, Training)*. 2021;9(2):24–32. (in Russian). DOI: 10.33029/2308-2402-2021-9-2-24-32
  24. Дедикина О.В., Захарова И.Н., Кучина А.Е., Бережная И.В. и др. Формирование микробиоты кишечника младенца в зависимости от способа родоразрешения: отдаленные последствия и варианты коррекции. Педиатрия. *Consilium Medicum*. 2023;1:25–9. Dedikova O.V., Zakharova I.N., Kuchina A.E., Berezhnaya I.V. et al. Formation of the infant's intestinal microbiota depending on the delivery method: longterm consequences and correction options: a review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2023;1:25–9. (in Russian). DOI: 10.26442/26586630.2023.1.202092
  25. Spadar A., Perdigão J., Phelan J., Charleston J. et al. Methylation analysis of *Klebsiella pneumoniae* from Portuguese hospitals. *Sci. Rep.* 2021;11(1):6491. DOI: 10.1038/s41598-021-85724-2
  26. Лев А.И. Молекулярно-генетическая характеристика клинических штаммов *Klebsiella pneumoniae*: вирулентность и устойчивость к антимикробным препаратам: дис. ... к-та биол. наук. Оболensk: ФБУН ГНЦ ПМБ; 2018. 182 с. Lev A.I. Molecular genetic characteristics of clinical strains of *Klebsiella pneumoniae*: virulence and resistance to antimicrobial drugs: ... Obolensk: FBUN SRCAMB; 2018. 182 p. (in Russian).
  27. Ярец Ю.И. Патогенный потенциал бактерий группы ESKAPE, выделенных из ран: характеристика фено- и генотипических маркеров и возможность их практического применения. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022;20(4):400–13. Yarets Yu.I. Pathogenic potential of bacteria of the ESKAPE group isolated from wounds: characteristics of phenotypic and genotypic markers and the possibility of their practical application. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022;20(4):400–13. (in Russian). DOI: 10.25298/2221-8785-2022-20-4-400-413
  28. Николаева И.В., Шайхиева Г.С., Григорьева Т.В., Васильев И.Ю. и др. Антибиотикорезистентность кишечных штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных у новорожденных в родильном доме. Практическая медицина. 2020;18(6):128–32. Nikolaeva I.V., Shaikhiyeva G.S., Grigoryeva T.V., Vasilyev I.U. et al. Antibiotic resistance of intestinal strains of *Kl. pneumoniae* in newborns in a maternity hospital. *Practical Medicine*. 2020;18(6):128–32. (in Russian). DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-128-132
  29. Li L., Gao X., Li M., Liu Y. et al. Relationship between biofilm formation and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* and updates on antibiofilm therapeutic strategies. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2024;14:1324895. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1324895 

Поступила / Received: 10.01.2024

Принята к публикации / Accepted: 12.07.2024

# Ассоциации неконтролируемого течения бронхиальной астмы у подростков с особенностями их поведения

Л.С. Эверт<sup>1,2</sup>, С.Ю. Терещенко<sup>1</sup>, Т.В. Потупчик<sup>3</sup> ✉, М.В. Шубина<sup>1</sup>, Н.Н. Горбачева<sup>1</sup>, Ю.Р. Костюченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова»; Россия, г. Абакан

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, г. Красноярск

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Изучить особенности поведения и межличностные взаимоотношения у подростков с бронхиальной астмой (БА) и их ассоциации с неконтролируемым течением заболевания.

**Дизайн.** Одномоментное сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** Протестированы 212 подростков с БА: 90 пациентов с неконтролируемой астмой (НКБА) — основная группа; 22 с частично контролируемой (ЧКБА) и 100 с контролируемой астмой (КБА) — группы сравнения. Из 212 подростков было 136 (64,2%) мальчиков и 76 (35,8%) девочек; возраст — 14 [13; 15] лет. Оценка психического состояния и его составляющих (гиперактивности, поведения, взаимоотношений со сверстниками) проводилась с помощью опросника Strengths and Difficulties Questionnaire. Показатели оценивали в том числе и с учетом возраста и пола.

**Результаты.** Установлены статистически значимые различия между группами по частоте легкого, средней тяжести и тяжелого течения БА. Для разницы в распространенности легкого течения болезни между группами КБА и ЧКБА  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 11,18$ , между группами КБА и НКБА —  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 58,86$ , ЧКБА и НКБА —  $p = 0,013$ ,  $\chi^2 = 6,19$ . При сравнении частоты БА средней тяжести значимые различия найдены между группой КБА и группами ЧКБА и НКБА:  $p = 0,016$ ,  $\chi^2 = 5,82$  и  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 11,56$  соответственно; различие между группами ЧКБА и НКБА оказалось незначимым ( $p = 0,922$ ,  $\chi^2 = 0,01$ ). По распространенности тяжелого течения разница также была существенной между группой КБА и группами ЧКБА и НКБА ( $p = 0,028$ ,  $\chi^2 = 4,87$  и  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 20,24$  соответственно), а между группами ЧКБА и НКБА — незначимой ( $p = 0,090$ ,  $\chi^2 = 2,87$ ). Зафиксирована более частая ассоциация НКБА с аллергическим ринитом (64,4%) и атопическим дерматитом (59,8%). У большинства обследованных характеристики анализируемых шкал не отклонялись от нормы, второе и третье место занимали пограничные и отклоняющиеся показатели. У 84% всех обследованных психическое состояние классифицировано как нормальное, у 10,4% — как пограничное, у 5,6% — как отклоняющееся.

**Заключение.** Необходимы дальнейшие исследования социально-психологических факторов неконтролируемого течения БА для оптимизации коррекционных и профилактических мероприятий у подростков с данной патологией.

**Ключевые слова:** подростки, бронхиальная астма, контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая, поведение, проблемы со сверстниками, гиперактивность, психическое состояние.

**Для цитирования:** Эверт Л.С., Терещенко С.Ю., Потупчик Т.В., Шубина М.В., Горбачева Н.Н., Костюченко Ю.Р. Ассоциации неконтролируемого течения бронхиальной астмы у подростков с особенностями их поведения. Доктор.Ру. 2025;24(7):36-46. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-36-46

## Associations of Uncontrolled Course of Bronchial Asthma in Adolescents with the Peculiarities of Their Behavior

L.S. Evert<sup>1,2</sup>, S.Yu. Tereshchenko<sup>1</sup>, T.V. Potupchik<sup>3</sup> ✉, M.V. Shubina<sup>1</sup>, N.N. Gorbacheva<sup>1</sup>, Yu.R. Kostyuchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Centre “Krasnoyarsk Science Centre” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, separate division “Research Institute of Medical Problems of the North”; Krasnoyarsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Khakass State University named after N.F. Katanov; Abakan, Russian Federation

<sup>3</sup> Professor V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Krasnoyarsk, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim.** To study the behavioral characteristics and interpersonal relationships of adolescents with bronchial asthma (BA) and their association with uncontrolled progression of the disease.

**Design.** Cross-sectional comparative study.

**Materials and methods.** 212 adolescents with BA were tested: 90 people with uncontrolled asthma (UBA) — the main group, 22 with partially controlled asthma (PCBA) and 100 with controlled asthma (CBA), included in the comparison groups. Of the 212 adolescents, 136 (64.2%) were boys and 76 (35.8%) girls; age — 14 [13; 15] years. Assessment of mental state and its components (hyperactivity, behavior, relationships with peers) was carried out using the Strengths and Difficulties Questionnaire. Indicators in comparison groups were assessed, including taking into account age and gender.

**Results.** Statistically significant differences were found between the groups in the incidence of mild, moderate, and severe asthma. For the difference in the prevalence of mild asthma between the CBA and PCBA groups,  $p < 0.001$ ,  $\chi^2 = 11.18$ , between the CBA and UBA groups —  $p < 0.001$ ,  $\chi^2 = 58.86$ , PCBA and UBA —  $p = 0.013$ ,  $\chi^2 = 6.19$ . When comparing the incidence of moderate asthma, significant differences were found between the CBA group and the PCBA and UBA groups:  $p = 0.016$ ,  $\chi^2 = 5.82$  and  $p < 0.001$ ,  $\chi^2 = 11.56$ , respectively; the difference between the PCBA and UBA groups was insignificant ( $p = 0.922$ ,  $\chi^2 = 0.01$ ). In terms of the prevalence of severe course, the difference was also significant between the CBA group and the CBA and UBA groups ( $p = 0.028$ ,  $\chi^2 = 4.87$  and  $p < 0.001$ ,  $\chi^2 = 20.24$ , respectively),

✉ Потупчик Татьяна Витальевна / Potupchik, T.V. — E-mail: potupchik\_tatyana@mail.ru

and insignificant between the CBCA and UBA groups ( $p = 0.090$ ,  $\chi^2 = 2.87$ ). Significant intergroup differences in the severity of asthma in adolescents with UBA, PCBA and CBA were established, with a more frequent association of UBA with allergic rhinitis (64.4%) and atopic dermatitis (59.8%). For the majority of those surveyed, the characteristics of the analyzed scales did not deviate from the norm; the second and third places were occupied by borderline and deviating indicators. In 84% of all examined subjects, the mental state was classified as normal, in 10.4% as borderline, and in 5.6% as deviant.

**Conclusion.** Further research into the socio-psychological factors of the uncontrolled course of asthma is needed to optimize corrective and preventive measures for adolescents with this type of pathology.

**Keywords:** adolescents, bronchial asthma, controlled, partially controlled, behavior, problems with peers, hyperactivity, mental state.

**For citation:** Evert L.S., Tereshchenko S.Yu., Potupchik T.V., Shubina M.V., Gorbacheva N.N., Kostyuchenko Yu.R. Associations of uncontrolled course of bronchial asthma in adolescents with the peculiarities of their behavior. Doctor.Ru. 2025;24(7):36-46. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-36-46

## ВВЕДЕНИЕ

До настоящего времени бронхиальная астма (БА) продолжает оставаться одной из наиболее распространенных форм хронической патологии у детей и подростков, она часто негативно влияет на качество жизни пациентов [1]<sup>1</sup>. При значительной вариабельности распространенности БА в детско-подростковой популяции (от 5 до 10%) она почти в 2 раза превышает аналогичный показатель среди взрослого населения<sup>2</sup>. По мнению ряда исследователей, рост заболеваемости БА у детей и подростков в значительной степени обусловлен негативным воздействием факторов окружающей среды и расширением спектра потенциальных аллергенов [2]. При неконтролируемом течении астмы высока вероятность инвалидизации, тяжелые формы заболевания сопряжены с риском смерти [3].

По уровню контроля БА делится на контролируруемую (КБА), частично контролируемую (ЧКБА) и неконтролируемую (НКБА). Уровень контроля БА верифицируется с учетом частоты астматических эпизодов в дневное и ночное время, потребности в симптоматическом лечении и ограничений активности. Обострение БА возникает из-за воздействия различных триггеров, вызывающих воспалительный процесс в дыхательных путях или провоцирующих острый бронхоспазм. К основным триггерам относятся и психосоциальные факторы [4–6]. Особенности психоэмоционального статуса, нежелание постоянно применять препараты, недооценка тяжести болезни, курение (активное и пассивное, в т. ч. электронных сигарет) являются у подростков факторами, predisposing к неконтролируемому течению БА [4, 7–10]<sup>3</sup>.

В последние годы внимание исследователей привлекает значительно возросшая роль психоэмоциональных и психосоциальных факторов в этиологии и патогенезе данного заболевания [11–14]. Проблемы межличностных взаимоотношений (в семье, школе) у детей и подростков с астмой оказывают отрицательное влияние на эффективность ее лечения и прогноз. Эмоциональные переживания, стрессы становятся почвой для обострения заболевания, эмоции — самый мощный предшественник астматического приступа [15–19]. Установлено, что тревога и депрессия часто сопутствуют БА, а также связаны с синдромом дефицита внимания и гиперактивности у детей [20–23].

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении БА, контроль над заболеванием остается недостаточным у значительного количества пациентов, что обусловлено не только сложностью патофизиологических механизмов астмы, но и выраженным влиянием психосоциальных факторов на течение болезни. Проблема психосоциальной коморбидности

у подростков с НКБА, безусловно, актуальна и требует незамедлительного решения [24–28]. Указанные выше положения послужили основанием для проведения нашей работы.

**Цель исследования:** изучить особенности поведения и межличностных взаимоотношений у подростков с БА и их ассоциации с неконтролируемым течением заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено психологическое тестирование клинической выборки 212 подростков с БА — пациентов легочно-аллергологического центра: 90 (42,4%) с НКБА, 22 (10,4%) с ЧКБА и 100 (47,2%) с КБА. Выборка включала 136 (64,2%) мальчиков и 76 (35,8%) девочек; возраст пациентов составил 14 [13; 15] лет. В основную группу вошли подростки с НКБА, в группы сравнения — больные с ЧКБА и КБА.

Мальчиков с НКБА было 60 (28,3%), их возраст — 14 [13; 16] лет, девочек с НКБА — 30 (14,2%), их возраст — 15 [13; 16] лет; мальчиков с ЧКБА — 18 (8,5%), их возраст — 14 [13; 16] лет, девочек с ЧКБА — 4 (1,9%), их возраст — 17 [14; 17] лет; мальчиков с КБА — 58 (27,3%), их возраст — 14 [13; 15] лет, девочек с КБА — 42 (19,8%), их возраст — 14 [13; 15] лет.

Анализ особенностей поведения и в целом психического состояния подростков проводился с применением стандартизованного международно принятого скринингового опросника Р. Гудмана «Сильные стороны и трудности» (Strengths and Difficulties Questionnaire, SDQ), русскоязычная версия которого была ранее валидизирована Е.Р. Слободской и Г.Г. Князевым [29]. Опросник состоит из 25 утверждений, касающихся проблемного и социально одобряемого поведения у подростков за последние 6 месяцев. Ответы оцениваются по 3-балльной шкале Лайкерта как «неверно», «отчасти верно» или «верно» и группируются по шести шкалам: 1) просоциальное поведение, 2) эмоциональные симптомы, 3) проблемы с поведением, 4) гиперактивность/невнимательность, 5) проблемы со сверстниками, 6) общее число проблем. Каждая шкала состоит из пяти пунктов, общая оценка определяется суммированием соответствующих значений.

В зависимости от количества баллов значения по каждой шкале интерпретировались как нормальные, пограничные и отклоняющиеся, при этом использовались критерии шкальной оценки, разработанные автором опросника. На основании общей оценки SDQ (по шкале «Общее число проблем») психическое состояние у подростков классифицируется как нормальное (0–15 баллов), пограничное (16–19 баллов) и отклоняющееся (20–40 баллов).

Дизайн исследования предусматривал изучение у подростков основной группы (с НКБА) и двух групп сравнения

<sup>1</sup> Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2020. URL: <https://www.ginasthma.org> (дата обращения — 15.07.2025).

<sup>2</sup> Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с.

<sup>3</sup> World Drug Report 2018: United Nations publication, Sales No. E.18.XI.9. URL: <https://www.unodc.org/wdr2018/> (дата обращения — 15.07.2025).

(с ЧКБА и КБА) показателей 4 из указанных выше 6 шкал опросника SDQ и их характеристик (нормальные, пограничные, отклоняющиеся). Сравнительный анализ показателей проводился с учетом пола и принадлежности к младшей (12–14 лет) или старшей (15–18 лет) возрастной группе.

Контроль течения БА оценивался с использованием шкалы «Тест по контролю над астмой» (Asthma Control test, АСТ) для подростков 12 лет и старше [30]. Шкала АСТ, состоящая из 5 пунктов, предусматривает самостоятельное заполнение пациентом в возрасте 12 лет и старше, каждому пункту присваивается значение от 1 до 5 баллов, которые затем суммируются (общее значение шкалы — 5–25 баллов). Сумма 25 баллов свидетельствует о полном контроле над астмой, 20–24 балла — о частично контролируемом течении астмы, 19 баллов и менее — о неконтролируемой астме.

Работа выполнена при финансовой поддержке поискового научного исследования НИИ медицинских проблем Севера «Разработка технологий оценки факторов риска и маркеров неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей» 2024–2026 гг. Этическая экспертиза осуществлена в соответствии с процедурой комплексной экспертной оценки, предусмотренной для исследований по данному направлению. Авторы подтверждают соблюдение этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Проведение исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике ФИЦ Красноярский научный центр СО РАН (протокол № 3 от 11.03.2024 г.). Информированное согласие получено от родителей/опекунов подростков 12–14 лет и самих подростков в возрасте 15 лет и старше.

Обработка данных проведена с помощью пакета статистических программ Statistica 12.0. Статистический анализ качественных порядковых признаков проводился путем регистрации количества объектов в выборке, имеющих одинаковое значение качественной переменной, с дальнейшим подсчетом относительной частоты, или доли (%). Количественные показатели представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3] и значений Mo (мода). Форма представления бинарных признаков — абсолютные величины и относительные частоты объектов исследования (n, %) с указанием границ 95% доверительного интервала (ДИ), оцененного по методу Уилсона и рассчитанного с использованием онлайн-калькулятора.

При описании статистических показателей указывалась статистическая значимость различий, а для бинарных признаков — и абсолютное значение  $\chi^2$  Пирсона. Уровень значимости различий (p) для количественных показателей при сравнении двух несвязанных выборок оценивался по критерию Манна — Уитни (Mann — Whitney), для бинарных признаков — по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Различия между группами считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение обследованных по степени тяжести астмы представлено на *рисунке 1*. Степень тяжести БА оценена у 169 подростков, из них у 48 (28,4%; 95% ДИ: 22,1–35,6%) течение болезни было легким, у 89 (52,7%; 95% ДИ: 45,2–60%) — средней тяжести, у 32 (18,9%; 95% ДИ: 13,7–25,5%) — тяжелым.

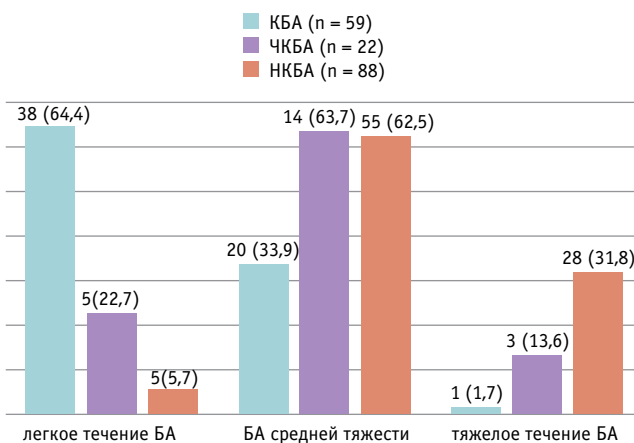
Результаты сравнительного анализа выявили наличие статистически значимых различий между группами по частоте легкого, средней тяжести и тяжелого течения БА. Для различия в распространенности легкого течения болезни между группами КБА и ЧКБА  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 11,18$ , между группами

КБА и НКБА —  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 58,86$ , ЧКБА и НКБА —  $p = 0,013$ ,  $\chi^2 = 6,19$ . При сравнении частоты БА средней тяжести значимые различия найдены между группой КБА и группами ЧКБА и НКБА:  $p = 0,016$ ,  $\chi^2 = 5,82$  и  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 11,56$  соответственно; различие между группами ЧКБА и НКБА оказалось незначимым ( $p = 0,922$ ,  $\chi^2 = 0,01$ ). По распространенности тяжелого течения разница также была существенной между группой КБА и группами ЧКБА и НКБА ( $p = 0,028$ ,  $\chi^2 = 4,87$  и  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 20,24$  соответственно), а между группами ЧКБА и НКБА — незначимой ( $p = 0,090$ ,  $\chi^2 = 2,87$ ).

Частота ассоциированных с БА аллергического ринита и атопического (аллергического) дерматита приведена на *рисунке 2* (оценена у 169 подростков).

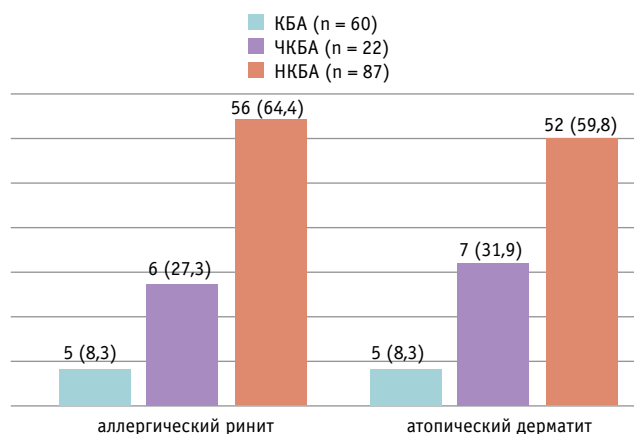
**Рис. 1.** Распределение подростков по степени тяжести заболевания в группах с контролируемой (КБА), частично контролируемой (ЧКБА) и неконтролируемой (НКБА) бронхиальной астмой, n (%)

**Fig. 1.** Distribution of adolescents by severity of disease in groups with controlled, partially controlled and uncontrolled bronchial asthma, n (%)



**Рис. 2.** Распределение подростков по наличию аллергического ринита и атопического дерматита в группах с контролируемой (КБА), частично контролируемой (ЧКБА) и неконтролируемой (НКБА) бронхиальной астмой, n (%)

**Fig. 2.** Distribution of adolescents by the presence of allergic rhinitis and atopic dermatitis in groups with controlled, partially controlled and uncontrolled bronchial asthma, n (%)



Аллергический ринит значительно чаще регистрировался у подростков с НКБА (64,4%), чем у участников с ЧКБА (27,3%) и КБА (8,3%): для отличия группы КБА от групп ЧКБА и НКБА  $p = 0,026$ ,  $\chi^2 = 4,97$  и  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 45,93$  соответственно; для различия между группами ЧКБА и НКБА  $p = 0,002$ ,  $\chi^2 = 9,85$ .

Атопический дерматит, ассоциированный с БА, значительно чаще отмечался у подростков с НКБА (59,8%), чем при КБА (8,3%;  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 39,57$ ), и при ЧКБА (31,9%;  $p = 0,019$ ,  $\chi^2 = 5,52$ ). Распространенность атопического дерматита в группе ЧКБА (31,9%) значимо превышала таковую в группе КБА (8,3%;  $p = 0,008$ ,  $\chi^2 = 7,11$ ).

Результаты сравнительного анализа показателей по шкалам «Проблемы с поведением» и «Проблемы со сверстниками» у подростков с КБА, ЧКБА и НКБА отражены на рисунке 3. По этим шкалам значимых различий в показателях между группами не было.

Данные шкал «Гиперактивность» и «Общее число проблем» у подростков с различным течением БА приведены на рисунке 4.

По шкале «Гиперактивность» проявления гиперактивности/невнимательности у большинства обследованных отсутствовали ( $n = 181$ ; 85,4%), пограничные (умеренно выраженные) отклонения диагностированы у 17 (8%), отклоняющиеся (значительно выраженные) — у 14 (6,6%) подростков.

В группе ЧКБА не было участников без гиперактивности ( $p = 0,0269$ ,  $\chi^2 = 4,90$  для отличия от группы НКБА). Подростков с пограничными (умеренно выраженными) явлениями гиперактивности в группе НКБА оказалось значимо больше, чем при КБА (13,3 против 5%,  $p = 0,0445$ ,  $\chi^2 = 4,04$ ), а в группе ЧКБА таких больных вовсе не было ( $p = 0,0699$ ,  $\chi^2 = 3,29$ ) (см. рис. 4).

По шкале «Общее число проблем», позволяющей оценить ряд показателей психического здоровья подростков, значимые межгрупповые различия не выявлены, за исключением того, что в группе НКБА пациентов с пограничными отклонениями психического статуса было больше, чем в группе КБА (14,4 против 6%,  $p = 0,0527$ ,  $\chi^2 = 3,75$ ) (см. рис. 4).

Нами проведено также сравнение изучаемых показателей в зависимости от возрастной группы — младшей (12–14 лет) или старшей (15–18 лет). По шкале «Проблемы с поведением» существенно различались только показатели значительно выраженных проблем с поведением у подростков 15–18 лет с КБА и с ЧКБА — 2,8 против 25%,  $p = 0,0241$ ,  $\chi^2 = 5,09$ .

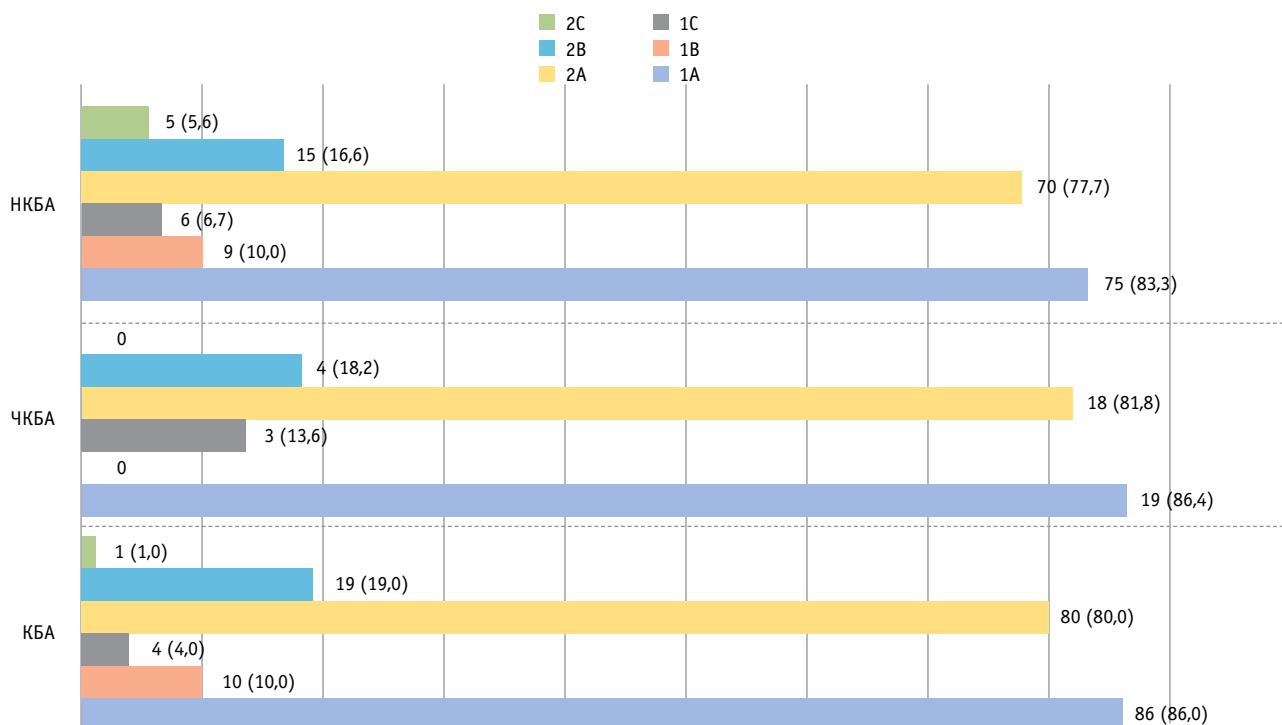
По шкале «Проблемы со сверстниками» пограничные (умеренно выраженные) проблемы во взаимоотношениях со сверстниками чаще регистрировались у подростков 12–14 лет с КБА, чем среди участников 15–18 лет с КБА —  $p = 0,0414$ ,  $\chi^2 = 4,16$ . Статистически значимые различия в распространенности значительно выраженных проблем со сверстниками выявлены между пациентами 12–14 лет групп НКБА (7,8%) и КБА, где таких участников вообще не было ( $p = 0,0226$ ,  $\chi^2 = 5,20$ ).

Анализ межгрупповых различий показателей шкалы «Гиперактивность» в двух возрастных группах подростков с КБА, ЧКБА и НКБА статистически значимые различия не показал. По шкале «Общее число проблем» пограничные (умеренно выраженные) отклонения регистрировались у 10,3% подростков 15–18 лет с НКБА, тогда как среди их сверстников с КБА такие больные отсутствовали ( $p = 0,0483$ ,  $\chi^2 = 3,90$ ).

Кроме межгрупповых различий, мы проанализировали внутригрупповые различия показателей по каждой из исследуемых шкал. Установлено, что в большинстве случаев

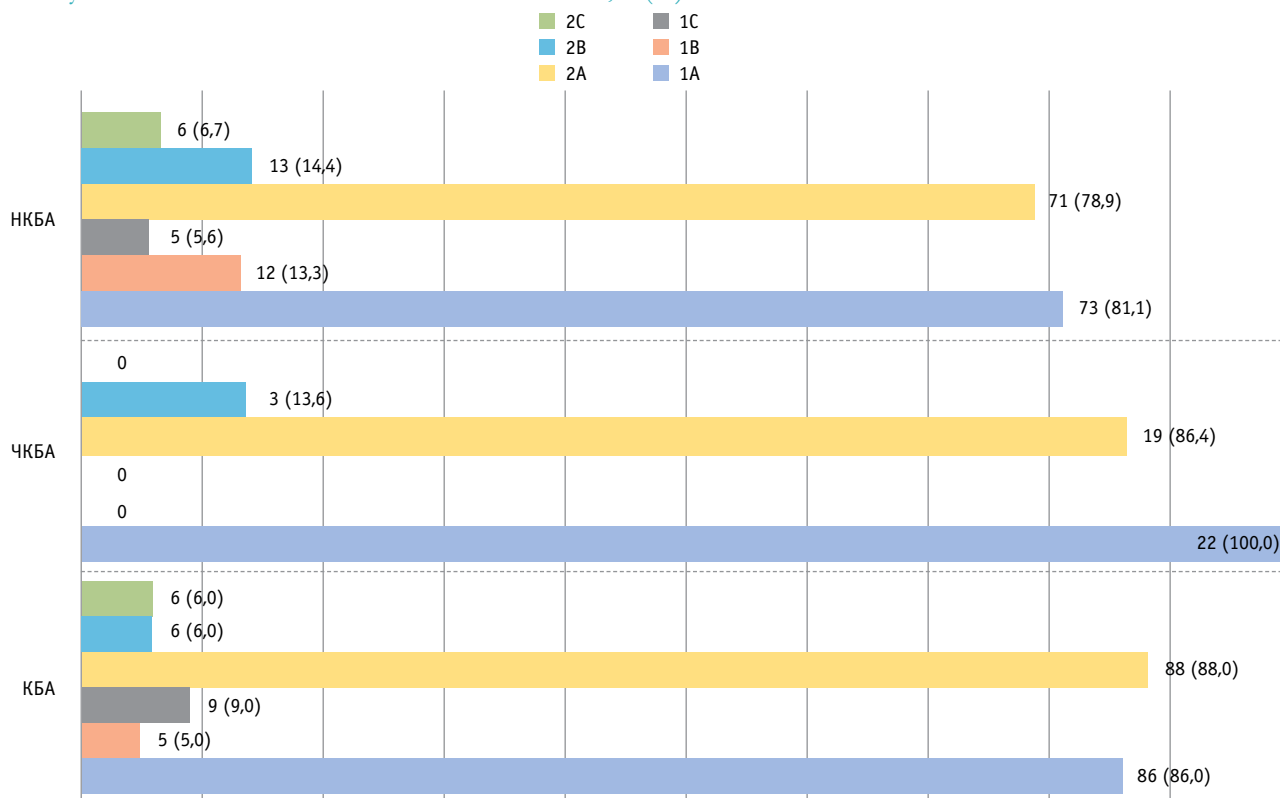
**Рис. 3.** Нормальные (1А), пограничные (1В) и отклоняющиеся (1С) показатели по шкале «Проблемы с поведением»; нормальные (2А), пограничные (2В) и отклоняющиеся (2С) показатели по шкале «Проблемы со сверстниками» у подростков с контролируемой (КБА), частично контролируемой (ЧКБА) и неконтролируемой (НКБА) бронхиальной астмой, n (%)

**Fig. 3.** Normal (1A), borderline (1B) and deviant (1C) scores on the Behavior Problems scale; normal (2A), borderline (2B) and deviant (2C) scores on the Peer Problems scale in adolescents with controlled, partially controlled and uncontrolled bronchial asthma, n (%)



**Рис. 4.** Нормальные (1А), пограничные (1В) и отклоняющиеся (1С) показатели по шкале «Гиперактивность»; нормальные (2А), пограничные (2В) и отклоняющиеся (2С) показатели по шкале «Общее число проблем» у подростков с контролируемой (КБА), частично контролируемой (ЧКБА) и неконтролируемой (НКБА) бронхиальной астмой, n (%)

**Fig. 4.** Normal (1A), borderline (1B) and deviating (1C) scores on the “Hyperactivity” scale; normal (2A), borderline (2B) and deviating (2C) scores on the “Total number of problems” scale in adolescents with controlled, partially controlled and uncontrolled bronchial asthma, n (%)



второе место занимали пограничные (умеренно выраженные) отклонения, третье — значительно выраженные.

В таблице 1 представлены результаты сравнения особенностей поведения подростков с различным уровнем контроля БА (в общей выборке и группах мальчиков и девочек).

Изменения параметра «Проблемы с поведением» были разнонаправленными, статистически значимые внутригрупповые различия между частотой пограничного и отклоняющегося поведения отсутствовали. Исключение — более

высокая частота пограничных (умеренно выраженных), чем значительно выраженных, нарушений поведения у мальчиков с КБА — 15,5% (95% ДИ: 8,4–26,9) против 3,5% (95% ДИ: 1,0–11,7).

Подавляющее большинство обследованных подростков проблем с поведением не имели, внутригрупповые различия при сравнении с участниками с пограничным и отклоняющимся поведением в большинстве случаев были статистически значимыми (см. табл. 1).

**Таблица 1.** Проблемы с поведением у подростков с контролируемой (КБА), частично контролируемой (ЧКБА) и неконтролируемой (НКБА) бронхиальной астмой

**Table 1.** Behavioral problems in adolescents with controlled, partially controlled and uncontrolled bronchial asthma

Группа	Проблем с поведением нет <sub>1</sub>		Проблемы с поведением умеренно выражены <sub>2</sub>		Проблемы с поведением значительно выражены <sub>3</sub>		p
	n (%)	95% ДИ, %	n (%)	95% ДИ, %	n (%)	95% ДИ, %	
<i>В общей группе обследованных</i>							
КБА (n = 100)	86 (86,0)	77,9–91,5	10 (10,0)	5,5–17,4	4 (4,0)	1,6–9,8	p <sub>1-2</sub> < 0,0001 p <sub>1-3</sub> < 0,0001 p <sub>2-3</sub> = 0,0964
ЧКБА (n = 22)	19 (86,4)	66,7–95,3	0	0–14,9	3 (13,6)	4,7–33,3	p <sub>1-2</sub> < 0,0001 p <sub>1-3</sub> < 0,0001 p <sub>2-3</sub> = 0,0728
НКБА (n = 90)	75 (83,3)	74,3–89,6	9 (10,0)	5,4–17,9	6 (6,7)	3,1–13,8	p <sub>1-2</sub> < 0,0001 p <sub>1-3</sub> < 0,0001 p <sub>2-3</sub> = 0,4185

Группа	Проблем с поведением нет <sub>1</sub>		Проблемы с поведением умеренно выражены <sub>2</sub>		Проблемы с поведением значительно выражены <sub>3</sub>		p
	n (%)	95% ДИ, %	n (%)	95% ДИ, %	n (%)	95% ДИ, %	
<i>В группах мальчиков и девочек</i>							
КБА мальчики (n = 58)	47 (81,0)	69,1–89,1	9 (15,5)	8,4–26,9	2 (3,5)	1,0–11,7	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0265$
КБА девочки (n = 42)	39 (92,9)	81,0–97,5	1 (2,4)	0,4–12,3	2 (4,8)	1,3–15,8	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,5556$
ЧКБА мальчики (n = 18)	15 (83,3)	60,8–94,2	0	0–17,6	3 (16,7)	5,8–39,2	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0704$
ЧКБА девочки (n = 4)	4 (100,0)	51,0–100,0	0	0–49,0	0	0,0–49,0	$p_{1-2} = 0,0047$ $p_{1-3} = 0,0047$
НКБА мальчики (n = 60)	56 (93,3)	84,1–97,4	3 (5,0)	1,7–13,7	1 (1,7)	0,3–8,9	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,3091$
НКБА девочки (n = 30)	19 (63,3)	45,5–78,1	6 (20,0)	9,5–37,3	5 (16,7)	7,3–33,6	$p_{1-2} = 0,0254$ $p_{1-3} = 0,0002$ $p_{2-3} = 0,7387$
Всего (n = 212)	180 (84,9)	79,5–89,1	19 (9,0)	5,8–13,6	13 (6,1)	3,6–10,2	–

В таблице 2 приведена распространенность проблем со сверстниками у подростков обследованных групп, в том числе с учетом половой принадлежности.

Прослеживалась четкая закономерность — пограничные (умеренно выраженные) проблемы со сверстниками встречались чаще значительных, что оказалось характерным для большинства групп, при этом внутригрупповые различия, как правило, наблюдались у подростков с КБА и ЧКБА. У мальчиков и девочек с НКБА аналогичная тенденция сохранялась, но различия не достигали статистической значимости. Три четверти обследованных подростков проблем со сверстниками не имели (см. табл. 2).

Данные таблицы 3 дают представление об особенностях проявлений гиперактивности/невнимательности у подростков сравниваемых групп (в общей выборке и в группах мальчиков и девочек).

У подавляющего большинства пациентов отсутствовала симптоматика гиперактивности/невнимательности (от 66,7 до 100%). На втором месте были пограничные (умеренно выраженные), на третьем — значительно выраженные проявления гиперактивности, это касалось всех групп обследованных. Статистически значимые внутригрупповые различия по распространенности умеренно и значительно выраженных проявлений гиперактивности не выявлены, только у мальчиков с НКБА существенно чаще встречались умеренно выраженные проявления гиперактивности — 10% (95% ДИ: 4,7–20,1) против 1,7% (95% ДИ: 0,3–8,9) значительно выраженных ( $p = 0,0515$ ).

Суммарная оценка SDQ (по шкале «Общее число проблем») позволяет определить в целом психический статус подростков, важными компонентами которого являются нарушения поведения, проблемы межличностных взаимоотношений, проявления гиперактивности с дефицитом

**Таблица 2.** Проблемы со сверстниками у подростков с контролируемой (КБА), частично контролируемой (ЧКБА) и неконтролируемой (НКБА) бронхиальной астмой

**Table 2.** Peer problems in adolescents with controlled, partially controlled and uncontrolled bronchial asthma

Группа	Проблем со сверстниками нет <sub>1</sub>		Проблемы со сверстниками умеренно выражены <sub>2</sub>		Проблемы со сверстниками значительно выражены <sub>3</sub>		p
	n (%)	95% ДИ, %	n (%)	95% ДИ, %	n (%)	95% ДИ, %	
<i>В общей группе обследованных</i>							
КБА (n = 100)	80 (80,0)	71,1–86,7	19 (19,0)	12,5–27,8	1 (1,0)	0,2–5,4	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$
ЧКБА (n = 22)	18 (81,8)	61,5–92,7	4 (18,2)	7,3–38,5	0	0–14,9	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0359$
НКБА (n = 90)	70 (77,8)	68,2–85,1	15 (16,7)	10,4–25,7	5 (5,5)	2,4–12,4	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0177$

Группа	Проблем со сверстниками нет <sub>1</sub>		Проблемы со сверстниками умеренно выражены <sub>2</sub>		Проблемы со сверстниками значительно выражены <sub>3</sub>		p
	n (%)	95% ДИ, %	n (%)	95% ДИ, %	n (%)	95% ДИ, %	
<i>В группах мальчиков и девочек</i>							
КБА мальчики (n = 58)	45 (77,6)	65,3–86,4	12 (20,7)	12,3–32,8	1 (1,7)	0,3–9,1	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0012$
КБА девочки (n = 42)	35 (83,3)	69,4–91,7	7 (16,7)	8,3–30,6	0	0–8,4	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0057$
ЧКБА мальчики (n = 18)	14 (77,8)	54,8–91,0	4 (22,2)	9,0–45,2	0	0–17,6	$p_{1-2} = 0,0009$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0339$
ЧКБА девочки (n = 4)	4 (100,0)	51,0–100,0	0	0–49,0	0	0–49,0	$p_{1-2} = 0,0047$ $p_{1-3} = 0,0047$
НКБА мальчики (n = 60)	47 (78,3)	66,4–86,9	10 (16,7)	9,3–28,0	3 (5,0)	1,7–13,7	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,3091$
НКБА девочки (n = 30)	23 (76,7)	59,1–88,2	5 (16,7)	7,3–33,6	2 (6,6)	1,8–21,3	$p_{1-2} = 0,0254$ $p_{1-3} = 0,0002$ $p_{2-3} = 0,7387$
Всего (n = 212)	168 (79,3)	73,3–84,2	38 (17,9)	13,3–23,6	6 (2,8)	1,3–6,0	–

внимания. Данные сравнительного анализа параметров указанной шкалы представлены в таблице 4.

У большинства (84%, 95% ДИ: 78,4–88,3) подростков общей выборки психическое состояние было классифицировано как нормальное, у 10,4% (95% ДИ: 7,0–15,2) — как пограничное, у 5,6% (95% ДИ: 3,3–9,6) — как отклоняющееся. Внутригрупповые различия между частотой пограничного и отклоняющегося психического статуса не были статистически значимыми (см. табл. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Из данных литературы известно, что БА является распространенным хроническим заболеванием и серьезной проблемой общественного здравоохранения для детей, подростков и взрослых, и ее частота все больше возрастает [2, 31–34]. БА в подростковом возрасте может вызывать социальные,

психологические [35] и поведенческие проблемы [36, 37]. Подростковый возраст, переломный в формировании физического и психологического статуса человека, влияет на течение ряда заболеваний. Наряду с важностью преодоления проблем самого подросткового возраста, дети, страдающие астмой, сталкиваются с необходимостью длительного лечения и риском ее последствий, включая летальный исход [3].

Несмотря на достижения современной пульмонологии, БА до настоящего времени считается необратимым заболеванием, однако оно поддается контролю. Общеизвестно, что биологические и психосоциальные факторы способствуют распространению астмы во всем мире. Психосоциальные факторы связаны с тяжестью астмы, но остаются малоизученными<sup>4</sup>.

Важность выявления и коррекции психосоциальных факторов давно признана, симптомы и психосоциальные

**Таблица 3.** Проблемы со сверстниками у подростков с контролируемой (КБА), частично контролируемой (ЧКБА) и неконтролируемой (НКБА) бронхиальной астмой

**Table 3.** Peer problems in adolescents with controlled, partially controlled and uncontrolled bronchial asthma

Группа	Гиперактивности нет <sub>1</sub>		Гиперактивность умеренно выражена <sub>2</sub>		Гиперактивность значительно выражена <sub>3</sub>		p
	n (%)	95% ДИ, %	n (%)	95% ДИ, %	n (%)	95% ДИ, %	
<i>В общей группе обследованных</i>							
КБА (n = 100)	86 (86,0)	77,9–91,5	5 (5,0)	2,2–11,2	9 (9,0)	4,8–16,2	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,2676$
ЧКБА (n = 22)	22 (100,0)	85,1–100,0	0	0–14,9	0	0–14,9	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$
НКБА (n = 90)	73 (81,1)	71,8–87,9	12 (13,3)	7,8–21,9	5 (5,6)	2,4–12,4	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0744$

<sup>4</sup> World Drug Report 2018...

Группа	Гиперактивности нет <sub>1</sub>		Гиперактивность умеренно выражена <sub>2</sub>		Гиперактивность значительно выражена <sub>3</sub>		p
	n (%)	95% ДИ, %	n (%)	95% ДИ, %	n (%)	95% ДИ, %	
<i>В группах мальчиков и девочек</i>							
КБА мальчики (n = 58)	51 (87,9)	77,1–94,0	3 (5,2)	1,8–14,1	4 (6,9)	2,7–16,4	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,6966$
КБА девочки (n = 42)	35 (83,3)	69,4–91,7	2 (4,8)	1,3–15,8	5 (11,9)	5,2–25,0	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,2363$
ЧКБА мальчики (n = 18)	18 (100,0)	82,4–100,0	0	0–17,6	0	0–17,6	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$
ЧКБА девочки (n = 4)	4 (100,0)	51,0–100,0	0	0–49,0	0	0–49,0	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$
НКБА мальчики (n = 60)	53 (88,3)	77,8–94,2	6 (10,0)	4,7–20,1	1 (1,7)	0,3–8,9	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0515$
НКБА девочки (n = 30)	20 (66,7)	48,8–80,8	6 (20,0)	9,5–37,3	4 (13,3)	5,3–29,7	$p_{1-2} = 0,0003$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,4884$
Всего (n = 212)	181 (85,4)	80,0–89,5	17 (8,0)	5,1–12,5	14 (6,6)	4,0–10,8	–

Таблица 4. Психическое состояние подростков с контролируемой (КБА), частично контролируемой (ЧКБА) и неконтролируемой (НКБА) бронхиальной астмой по шкале «Общее число проблем»

Table 4. Mental state of adolescents with controlled, partially controlled and uncontrolled bronchial asthma according to the “Total number of problems” scale

Группа	Психическое состояние нормальное <sub>1</sub>		Психическое состояние пограничное <sub>2</sub>		Психическое состояние отклоняющееся <sub>3</sub>		p
	n (%)	95% ДИ, %	n (%)	95% ДИ, %	n (%)	95% ДИ, %	
<i>В общей группе обследованных</i>							
КБА (n = 100)	88 (88,0)	80,2–93,0	6 (6,0)	2,8–12,5	6 (6,0)	2,8–12,5	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 1,0000$
ЧКБА (n = 22)	19 (86,4)	66,7–95,3	3 (13,6)	4,7–33,3	0	0–14,9	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0728$
НКБА (n = 90)	71 (78,9)	69,4–86,0	13 (14,4)	8,6–23,2	6 (6,7)	3,1–13,8	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0895$
<i>В группах мальчиков и девочек</i>							
КБА мальчики (n = 58)	52 (89,6)	79,2–95,2	3 (5,2)	1,8–14,1	3 (5,2)	1,8–14,1	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 1,0000$
КБА девочки (n = 42)	36 (85,8)	72,2–93,3	3 (7,1)	2,5–19,0	3 (7,1)	2,5–19,0	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 1,0000$
ЧКБА мальчики (n = 18)	15 (83,3)	60,8–94,2	3 (16,7)	5,8–39,2	0	0–17,6	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0704$
ЧКБА девочки (n = 4)	4 (100,0)	51,0–100,0	0	0–49,0	0	0–49,0	$p_{1-2} = 0,0047$ $p_{1-3} = 0,0047$
НКБА мальчики (n = 60)	54 (90,0)	79,9–95,3	4 (6,7)	2,6–15,9	2 (3,3)	0,9–11,4	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,4022$
НКБА девочки (n = 30)	17 (56,7)	39,2–72,6	9 (30,0)	16,7–47,9	4 (13,3)	5,3–29,7	$p_{1-2} = 0,0371$ $p_{1-3} = 0,0004$ $p_{2-3} = 0,1172$
Всего (n = 212)	178 (84,0)	78,4–88,3	22 (10,4)	7,0–15,2	12 (5,6)	3,3–9,6	–

переменные могут влиять на приверженность к лечению [8]. Нередко манифестация астмы у подростков происходит вследствие психосоциальных стрессовых воздействий: смерти близкого человека, развода родителей, разрыва романтических взаимоотношений, проблем межличностных коммуникаций в семье [38].

Наличие у ребенка тяжелой соматической патологии сказывается на формировании его личности, особенностях отношений с родителями и сверстниками, учебной деятельности и возможностях социально-психологической адаптации. До настоящего времени немногочисленны исследования, посвященные социально-психологическим проблемам [39, 40], особенностям эмоционального статуса детей с БА [16, 41], выделению значимых симптомокомплексов психосоматических расстройств, ассоциированных с астмой [42]. Не разработаны оптимальные методы психотерапевтического воздействия с учетом индивидуальных факторов, что значительно снижает эффективность терапии и вторичной профилактики данных проявлений при БА у детей.

В рамках нашего исследования изучены социально-психологические проблемы у подростков с НКБА, ЧКБА и КБА. Установлено наличие статистически значимых различий в показателях тяжести течения астмы между группами с КБА, ЧКБА и НКБА. Выявлена более частая ассоциация НКБА с аллергическим ринитом (64,4%) и атопическим дерматитом (59,8%).

По всем четырем шкалам абсолютное большинство обследованных, независимо от степени контроля течения БА и пола, не имели отклонений от нормы, реже диагностировались пограничные (умеренно выраженные) и еще реже — отклоняющиеся от нормы (значительно выраженные) категории анализируемых характеристик.

Кроме межгрупповых различий, мы проанализировали внутригрупповые различия показателей каждой из четырех рассматриваемых шкал. Во всех группах независимо от степени контроля БА у подростков преобладали нормальные показатели, их частота внутри групп почти во всех случаях статистически значимо отличалась от таковой пограничных (умеренно выраженных) и выраженных отклонений поведения, гиперактивности и проблем взаимоотношений со сверстниками.

Полученные нами результаты подтверждаются выполненными в последние годы исследованиями, указывающими на актуальность рассматриваемой проблемы и важность ее решения [4, 8, 43]<sup>5</sup>. Все это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения ассоциированных с астмой социально-психологических факторов для их своевременной диагностики и коррекции с целью повышения эффективности лечения и улучшения прогноза данного заболевания у подростков.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важной задачей лечения БА у подростков является достижение полного контроля симптомов заболевания. Мы полагаем, что для ее решения целесообразно использовать современные высокоинформативные психодиагностические опросники для выявления характерных для неконтролируемого течения астмы социально-психологических факторов, разработать оптимальные методы диагностики с учетом возрастнo-половых и личностных характеристик, что может значительно повысить эффективность лечения и вторичной профилактики у детей и подростков с неконтролируемым течением БА.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Эверт Л.С. — написание текста рукописи, редактирование статьи, утверждение рукописи для публикации; Терещенко С.Ю. — разработка концепции и дизайна исследования; Потупчик Т.В. — обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания; Шубина М.В., Горбачева Н.Н. — получение данных; Костюченко Ю.Р. — сбор и обработка материала.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Evert, L.S. — writing the text of the manuscript, editing the article, approving the manuscript for publication; Tereshchenko, S.Yu. — concept and design of the study; Potupchik, T.V. — review of publications on the topic of the article, verification of critical content; Shubina, M.V., Gorbacheva, N.N. — data acquisition; Kostyuchenko, Yu.R. — collection and processing of material.

## Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (протокол № 3 от 11.03.2024 г.). Информированное согласие дали все участники, включенные в исследование: получено согласие самих подростков 15–17 лет и родителей/опекунов подростков 12–14 лет.

The study was approved by the committee of biomedical ethic of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Science Centre” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science (protocol No. 3 of 03/11/2024). Informed voluntary consent to participate in the study was obtained from each adolescent. Informed consent was given by all participants included in the study: the consent of adolescents aged 15–17 years and parents/guardians of adolescents aged 12–14 years was obtained.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interests.

## Об авторах / About the authors

Эверт Лидия Семёновна / Evert, L.S. — д. м. н., главный научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН; профессор кафедры общепрофессиональных дисциплин Медицинского института ФГБОУ ВО «ХГУ им. Н.Ф. Катанова». eLIBRARY.RU SPIN: 4099-8973. <https://orcid.org/0000-0003-0665-7428>. E-mail: [lidija\\_evert@mail.ru](mailto:lidija_evert@mail.ru)

<sup>5</sup> World Drug Report 2018...

Терещенко Сергей Юрьевич / Tereshchenko, S.Yu. — д. м. н., руководитель клинического отделения соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 5291-5020. <https://orcid.org/0000-0002-1605-7859>. E-mail: legise@mail.ru

Потупчик Татьяна Витальевна / Potupchik, T.V. — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 8353-3513. <https://orcid.org/0000-0003-1133-4447>. E-mail: potupchik\_tatyana@mail.ru


Шубина Маргарита Валерьевна / Shubina, M.V. — младший научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 2341-0834. <https://orcid.org/0000-0002-6724-1058>. E-mail: marg-shubina@mail.ru

Горбачева Нина Николаевна / Gorbacheva, N.N. — старший научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 7613-7371. <https://orcid.org/0000-0003-3920-0694>. E-mail: n-n-gorbacheva@yandex.ru

Костюченко Юлия Ринатовна / Kostyuchenko, Yu.R. — младший научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 7480-2064. <https://orcid.org/0000-0001-6233-6472>. E-mail: axmeldinova@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- García-Sánchez D., Darssan D., Lawler S.P., Warren C.M. et al. Asthma and anxiety development in Australian children and adolescents. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2023;34(3):e13941. DOI: 10.1111/pai.13941
- Futamura M., Hiramitsu Y., Kamioka N., Yamaguchi C. et al. Prevalence of infantile wheezing and eczema in a metropolitan city in Japan: a complete census survey. *PLoS One.* 2022;17(5):e0268092. DOI: 10.1371/journal.pone.0268092
- Polloni L., Kalayci Ö., Eigenmann P. Editorial comments on “Asthma and anxiety development in Australian children and adolescents”. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2023;34(4): e13950. DOI: 10.1111/pai.13950
- Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н., Смоляков Ю.Н. Анализ значимых факторов при тяжелой бронхиальной астме у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2020;15(1):35–41. Potapova N.L., Gaymolenko I.N., Smolyakov Yu.N. Analysis of significant risk factors in children with severe bronchial asthma. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2020;15(1):35–41. (in Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-35-41
- Licari A., Castagnoli R., Ciprandi R., Brambilla I. et al. Anxiety and depression in adolescents with asthma: a study in clinical practice. *Acta Biomed.* 2022;93(1):e2022021. DOI: 10.23750/abm.v93i1.10731
- Nabors L., Merianos A.L., Stough C.O., Workman B. et al. Association among friendship skills, involvement in after-school activities, and flourishing for adolescents with asthma and comorbid emotional and behavioral problems. *J. Asthma.* 2024;61(5):417–26. DOI: 10.1080/02770903.2023.2281624
- Turi E.R., Reigada L.C., Liu J., Leonard S.I. et al. Associations among anxiety, self-efficacy, and self-care in rural adolescents with poorly controlled asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(6):661–6.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2021.09.010
- Adkins S.H., Anderson K.N., Goodman A.B., Twentyman E. et al. Demographics, substance use behaviors, and clinical characteristics of adolescents with e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury (EVALI) in the United States in 2019. *JAMA Pediatr.* 2020;174(7):e200756. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0756
- Tao Y., Cai Y., Rana C., Zhong Y. The impact of the extraversion-introversion personality traits and emotions in a moral decision-making task. *Personal Individ. Differ.* 2020;158(1):109840. DOI: 10.1016/j.paid.2020.109840
- Власов В.С. Сфера общения подростков как фактор социализации в подростковом возрасте. *Инновационная наука.* 2021;5:188–93. Vlasov V.S. The sphere of communication of adolescents as a factor of socialization in adolescence. *Innovation Science.* 2021;5:188–93. (in Russian)
- Özyurt G., Tuncel T., Elicağk K., Şenol H.D. et al. Adolescents with asthma reported more peer victimization, more anger repression, and less anger expression. *J. Asthma.* 2021;58(10):1307–13. DOI: 10.1080/02770903.2020.1782428
- Sweenie R., Cushing C.C., Fleming K.K., Prabhakaran S. Daily adherence variability and psychosocial differences in adolescents with asthma: a pilot study. *J. Behav. Med.* 2022;45(1):148–58. DOI: 10.1007/s10865-021-00247-5
- Agu K.M., Eze J.N., Muoneke U.V., Uwaezuoke S.N. Prevalence and determinants of psychosocial disorders in children and adolescents with asthma in Enugu, Nigeria: a comparative cross-sectional study. *J. Asthma.* 2023;60(5):920–30. DOI: 10.1080/02770903.2022.2109164
- Witusik A., Mokros Ł., Kamecki K., Pietras T. et al. Astma jako choroba psychosomatyczna. *Pol. Merk. Lekarski.* 2022;50(295):51–3.
- Valero-Moreno S., Montoya-Castilla I., Pérez-Marin M. Study of the emotional adjustment of the caregiver-patient dyad to bronchial asthma in adolescence. *Int. J. Nurs. Pract.* 2024;30(1):e13171. DOI: 10.1111/ijn.13171
- Valero-Moreno S., Montoya-Castilla I., Pérez-Marin M. Is bronchial asthma a risk factor for emotional well-being in adolescence? A comparative study. *Psychol. Health.* 2025;40(10):1685–702. DOI: 10.1080/08870446.2024.2349644
- Mpairwe H., Mpango R.S., Sembajje W., Webb E.L. et al. Anxiety disorders and asthma among adolescents in Uganda: role of early-life exposures. *ERJ Open Res.* 2021;7(2):00749-2020. DOI: 10.1183/23120541.00749-2020
- Ryu H.J., Lee S., Chung J.H. Association between asthma and generalized anxiety disorder-7 (GAD-7) in Korean adolescents. *J. Asthma.* 2023;60(1):123–9. DOI: 10.1080/02770903.2022.2032137
- Morin H., Worsley D., Zhang X., Faerber J. et al. Depression and anxiety symptoms during and after pediatric asthma hospitalization. *Hospital Pediatr.* 2021;11(11):1272–80. DOI: 10.1542/hpeds.2020-000950
- Plaza-González S., Zabala-Baños M.D.C., Astasio-Picado Á., Jurado-Palomo J. Psychological and sociocultural determinants in childhood asthma disease: impact on quality of life. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(5):2652. DOI: 10.3390/ijerph19052652
- Kulikova A., Lopez J., Antony A., Khan D.A. et al. Multivariate association of child depression and anxiety with asthma outcomes. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021;9(6):2399–405. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.043
- Saragondlu Lakshminarasappa D., Chandrasekaran V., Kandasamy P. Co-morbid anxiety and depression in childhood asthma and its effect on symptom control: a cross sectional study. *Pediatr. Pulmonol.* 2021;56(2):378–83. DOI: 10.1002/ppul.25180
- Averill S.H., McQuillan M.E., Slaven J.E., Weist A.D. et al. Assessment and management of anxiety and depression in a pediatric high-risk asthma clinic. *Pediatr. Pulmonol.* 2024;59(1):137–45. DOI: 10.1002/ppul.26727
- Halamba A.A., Kohutych A.I., Koval G.M., Vysochanska V.V. et al. Peculiarities of obesity effects on the quality of life and psychoemotional state of patients with bronchial asthma. *Wiad. Lek.* 2022;75(10):2430–3. DOI: 10.36740/WLek202210121
- Sharrad K.J., Sanwo O., Cuevas-Asturias S., Kew K.M. et al. Psychological interventions for asthma in children and adolescents. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2024;1(1):CD013420. DOI: 10.1002/14651858
- McGovern C., Arcoleo K., Melnyk B. Sustained effects from a school-based intervention pilot study for children with asthma and anxiety. *J. Sch. Nurs.* 2022;38(4):347–57. DOI: 10.1177/1059840520934178

27. McGovern C.M., Harrison R., Arcoleo K. Integrative review of programs to improve outcomes for children with comorbid asthma and anxiety/depressive symptoms. *J. Sch. Nurs.* 2023;39(1):37–50. DOI: 10.1177/10598405211061508
28. Wang H., Dong Q., Wang X. The impact of asthma education grounded in virtual reality technology upon the quality of life of pediatric patients with bronchial asthma. *Front. Pediatr.* 2025;13:1588562. DOI: 10.3389/fped.2025.1588562
29. Goodman R., Slobodskaya H.R., Knyazev G.G. Russian child mental health: a cross-sectional study of prevalence and risk factors. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2005;14(1):28–33. DOI: 10.1007/s00787-005-0420-8
30. Schatz M., Mosen D.M., Kosinski M., Vollmer W.M. et al. Validity of the Asthma Control Test completed at home. *Am. J. Manag. Care.* 2007;13(12):661–7.
31. Liccardi G., Calzetta L., Milanese M., Bilò M.B. et al. Anxiety/depression and impaired asthma control in adolescents. Is an increased basal cholinergic tone a possible link? *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2020;52(4):190–2. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.130
32. Valero-Moreno S., Montoya-Castilla I., Pérez-Marin M. Quality of life in patients with asthma: medical indicators and psychological variables. *J. Pediatr. Nurs.* 2023;69:e136–44. DOI: 10.1016/j.pedn.2022.12.030
33. Fayyaz F., Khashayar K., Rasmi M., Shahrestanaki E. et al. Prevalence of asthma symptoms in children and adolescents in Karaj, Iran: a report from the Global Asthma Network Phase I Study. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2022;21(4):388–98. DOI: 10.18502/ijaai.v21i4.10286
34. Ruppe N.M., Clawson A.H., Ankney R.L., Welch G. et al. Depressive symptom trajectories across adolescence and adulthood among individuals with asthma. *J. Pediatr. Psychology.* 2023;48(6):572–82. DOI: 10.1093/jpepsy/jsad022
35. Schwartz A.E., Beemer L.R., Ajibewa T.A., Scott-Andrews K.Q. et al. Psychological responses to intermittent activities in children with and without asthma. *Pediatr. Exerc. Sci.* 2022;34(4):175–84. DOI: 10.1123/pes.2021-0184
36. Leonard S.I., Turi E.R., Powell J.S., Usseglio J. et al. Associations of asthma self-management and mental health in adolescents: a scoping review. *Respir. Med.* 2022;200:106897. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106897
37. Keller W., Vogel M., Prenzel F., Genuneit J. et al. Atopic diseases in children and adolescents are associated with behavioural difficulties. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):197. DOI: 10.1186/s12887-021-02663-7
38. Parvane M., Rezaei F. Parental psychological model for children with asthma and its mediating role for child anxiety. *East Asian Arch. Psychiatry.* 2023;33(4):107–13. DOI: 10.12809/eaap2336
39. Kittel-Schneider S., Arteaga-Henriquez G., Vasquez A.A., Asherson P. et al. Non-mental diseases associated with ADHD across the lifespan: Fidgety Philipp and Pippi Longstocking at risk of multimorbidity? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2022;132:1157–80. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.10.035
40. Sharrad K.J., Kopsaftis Z.A., Carson-Chahhoud K.V., Stallman H.M. The modifiable biopsychosocial drivers of psychological distress for adolescents with asthma: implications for clinical care. *Paediatr. Respir. Rev.* 2022;41:68–72. DOI: 10.1016/j.prrv.2021.07.005
41. Fleischer N.J., Gosch E., Roberts M.B., Albano A.M. et al. Asthma and anxiety in children and adolescents: characteristics and treatment outcomes. *J. Asthma.* 2024;61(5):396–404. DOI: 10.1080/02770903.2023.2280906
42. Hsu C.Y., Lehman H.K., Wood B.L., Benipal J. et al. Comorbid obesity and depressive symptoms in childhood asthma: a harmful synergy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020;8(8):2689–97. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.03.036
43. Boeschoten S.A., Dulfer K., Boehmer A.L.M., Merkus P.J.F.M. et al. Quality of life and psychosocial outcomes in children with severe acute asthma and their parents. *Pediatr. Pulmonol.* 2020;55(11):2883–92. DOI: 10.1002/ppul.25034 

Поступила / Received: 16.09.2024

Принята к публикации / Accepted: 04.12.2024

# Комплексная психофизиологическая диагностика при головной боли напряжения у детей и подростков

И.В. Бородулина<sup>1, 2</sup>✉, М.Ю. Герасименко<sup>1, 3</sup>, Т.Н. Зайцева<sup>1</sup>, С.В. Павлова<sup>2</sup>, О.В. Котова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 39 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ФGAOU BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, г. Москва

<sup>4</sup> ФGAOU BO «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Провести комплексную психофизиологическую диагностику и изучить психофизиологические особенности детей и подростков с частой эпизодической и хронической головной болью напряжения.

**Дизайн.** Проспективное открытое когортное клиническое исследование.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 79 пациентов в возрасте 8–17 лет (средний возраст —  $13,36 \pm 2,55$  года) с диагнозом частой эпизодической и хронической головной боли напряжения. Комплексную психофизиологическую диагностику осуществляли с помощью аппаратно-программного комплекса для проведения психофизиологических и психологических тестов с регистрацией вегетативных и эмоциональных реакций «НС-Психотест Эксперт». Использовали тестирование простой зрительно-моторной реакции, теппинг-тест, регистрацию потоковой кинезиологической электромиограммы с мышц диафрагмы рта, восьмицветовой тест М. Люшера в адаптации Л.Н. Собчик, опросник Ч.Д. Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина для оценки уровня тревожности, Госпитальную шкалу тревоги и депрессии.

**Результаты.** Головная боль напряжения чаще наблюдалась у девочек в возрастной группе 13–16 лет, и частая эпизодическая форма была у большего количества пациентов, нежели хроническая (55,7 против 44,3%). У всех детей и подростков в проведенном исследовании выявлялся высокий уровень тревожности, а депрессивные симптомы, преимущественно субклинически выраженные, имелись у 48,1% пациентов. У 31,6% детей зафиксировано негативное изменение показателей скорости простой зрительно-моторной реакции, устойчивости реакции, уровня функциональных возможностей и функционального уровня системы, при этом чаще отклонения данных параметров отмечались в возрастной группе детей 17 лет. Наиболее распространенными были слабый тип нервной системы (отклонение коэффициента силы нервной системы в среднем составляло  $-40,68\%$ ) и инертность нервных процессов, вегетативный дисбаланс с преобладанием парасимпатических влияний, что указывает на общий энергодефицит и оптимизацию расходования сил, средний уровень работоспособности и наличие ситуативного стресса.

**Заключение.** Полученные в настоящем исследовании данные указывают на негативное изменение психофизиологических показателей у детей и подростков с хронической болью, ограничениями работы являются небольшой размер выборки и отсутствие контрольной группы.

**Ключевые слова:** головная боль напряжения, хроническая боль, психофизиология, диагностика, дети, подростки, педиатрия.

**Для цитирования:** Бородулина И.В., Герасименко М.Ю., Зайцева Т.Н., Павлова С.В., Котова О.В. Комплексная психофизиологическая диагностика при головной боли напряжения у детей и подростков. Доктор.Ру. 2025;24(7):47-55. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-47-55

## Complex Psychophysiological Diagnosis of Tension Headache in Children and Adolescents

I.V. Borodulina<sup>1, 2</sup>✉, M.Yu. Gerasimenko<sup>1, 3</sup>, T.N. Zaytseva<sup>1</sup>, S.V. Pavlova<sup>3</sup>, O.V. Kotova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Children's City Polyclinic No. 39; Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim.** To carry out a comprehensive psychophysiological diagnosis and study the psychophysiological characteristics of children and adolescents with frequent episodic and chronic tension headaches.

**Design.** A prospective open cohort clinical study.

**Materials and methods.** The study included 79 patients aged 8–17 years (average age —  $13.36 \pm 2.55$  years) with a diagnosis of frequent episodic and chronic tension headache. Comprehensive psychophysiological diagnostics was performed using a package “NS-Psychotest Expert” for conducting psychophysiological and psychological tests with registration of vegetative and emotional reactions using the following methods. Testing of a simple visual-motor reaction; tapping test; kinesiologic electromyogram from the muscles of the diaphragm of the mouth; eight-color test by M. Lüscher adapted by L.N. Sobchik; Spielberger's questionnaire adapted by Yu.L. Khanin to assess anxiety levels; Hospital Anxiety and Depression Scale were used.

✉ Бородулина Ирина Владимировна / Borodulina, I.V. — E-mail: irina.borodulina@gmail.com

**Results.** Tension headache was more often observed in girls in the age group of 13–16 years, and the frequent episodic form was present in more patients than the chronic one (55.7 vs. 44.3%). The study revealed a high level of anxiety in all children and adolescents, and 48.1% of patients had depressive symptoms, mostly subclinically pronounced. In 31.6% of children, negative changes in the speed of simple visual-motor reaction, reaction stability, level of functionality and functional level of the system were recorded, while deviations in these parameters were more often noted in the age group of children aged 17 years. There is a predominant weak type of nervous system (deviation of the central nervous system averages –40.68%) and inertia of the nervous processes; vegetative imbalance with a predominance of parasympathetic influences, which indicates a general energy deficit and optimization of energy expenditure, an average level of efficiency and the presence of situational stress

**Conclusion.** The data obtained in this study indicate a negative change in psychophysiological parameters in children and adolescents with chronic pain, the limitations of this work are the small sample size and the absence of a control group.

**Keywords:** tension headache, chronic pain, psychophysiology, diagnostics, children, adolescents, pediatrics.

**For citation:** Borodulina I.V., Gerasimenko M.Yu., Zaytseva T.N., Pavlova S.V., Kotova O.V. Complex psychophysiological diagnosis of tension headache in children and adolescents. Doctor.Ru. 2025;24(7):47-55. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-47-55

## ВВЕДЕНИЕ

Психофизиология является междисциплинарным направлением, которое позволяет установить и объяснить корреляции между психологическими и физиологическими параметрами; с другой стороны, психофизиологию можно определить как научную дисциплину, изучающую нейрофизиологические механизмы психических процессов, состояний и поведения [1, 2].

Основные задачи психофизиологии — исследование физиологических механизмов психических процессов, осуществляемых на системном, клеточном, синаптическом и молекулярном уровнях, а также объяснение психических действий через причинно-следственные связи с лежащими в их основе нейрофизиологическими механизмами [3, 4]. Психофизиология разделяется на три основных направления: теоретическую (психофизиологию восприятия, внимания, памяти и научения, движений и управления вегетативными реакциями, воли, мышления и речи), прикладную (профессиональную психофизиологическую диагностику в области таких профессий, которые предъявляют высокие требования к возможностям работающего человека), клиническую (оценку степени психологической и физической нагрузки, прогноз риска возникновения психосоматических заболеваний и заболеваний, связанных с нервным и физическим истощением).

К методам психофизиологической диагностики относятся инструментальные исследования (электромиография (ЭМГ), электроэнцефалография, вызванные потенциалы и другие электрофизиологические методики; оценка зрительно-моторных и простых моторных реакций; компьютерное картирование мозга и т. д.) и исследования с помощью шкал (тест Люшера, шкала личностной и ситуативной тревожности, тест субъективной самооценки состояния, тест «память на числа», нейрпсихологическое тестирование и проч.).

Психофизиологическая диагностика у детей различного возраста предназначена для выявления индивидуальных особенностей психофизиологического развития и основана на сравнении индивидуальных результатов психофизиологических обследований со среднестатистическими, отражающими возрастную норму [5].

В возрасте до трех лет наиболее развиты вегетативные отделы нервной системы, и ответные реакции на те или иные воздействия окружающей среды выражаются в изменениях вегетативных функций (пищеварения, сна и т. п.).

Возраст 4–10 лет характеризуется преобладанием развития двигательных функций и установлением субординационных отношений между подкорковыми и корковыми структурами головного мозга; ответные реакции на воздействия среды осуществляются двигательной сферой.

В 7–12 лет формируется и усложняется субъективный опыт ребенка, в том числе его эмоциональный аспект; на

данном этапе происходит преимущественно эмоциональное реагирование ребенка на воздействия факторов среды.

В 12–16 лет уже достаточно высок уровень психической зрелости ребенка, и нервно-психическое реагирование осуществляется на основе личностных особенностей (характера личности) [5].

Психофизиологическая оценка может быть проведена как у здоровых детей разных возрастов в зависимости от типа нагрузок, характера деятельности, так и у пациентов педиатрического профиля с различными патологиями, при этом исследование взаимосвязи заболеваний и психофизиологического статуса представляется перспективным направлением в педиатрической практике [3, 6, 7].

Особое место в связи с этим занимает хроническая боль, поскольку часто сопровождается поведенческими и эмоциональными симптомами, снижением когнитивных показателей (уменьшением объема кратковременной и долговременной памяти, снижением или неустойчивостью внимания), развитием астении и инсомнии [8–11].

Одним из частых типов хронических болевых синдромов у детей является головная боль напряжения (ГБН), ее распространенность составляет от 5 до 20,5% среди детей и подростков и увеличивается при переходе к старшему возрасту [12]. По частоте эпизодов ГБН подразделяется на нечастую (по меньшей мере 10 эпизодов головной боли, возникающих с частотой не более 1 дня в месяц (не более 12 дней в году) и отвечающих критериям диагноза); частую (по меньшей мере 10 эпизодов головной боли, возникающих в среднем с частотой от 1 до 14 дней в месяц на протяжении более 3 месяцев (более 12 и менее 180 дней в году) и отвечающих критериям диагноза); хроническую (головная боль, возникающая не менее 15 дней в месяц на протяжении в среднем более 3 месяцев (более 180 дней в году) и отвечающая критериям диагноза) [13].

**Цель настоящего исследования** — проведение комплексной психофизиологической диагностики (КПФД) и изучение психофизиологических особенностей детей и подростков с частой эпизодической и хронической ГБН.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное открытое когортное клиническое исследование детей с диагнозом частой эпизодической и хронической ГБН на базе Детской городской поликлиники № 39 г. Москвы проведено с мая по август 2025 г. Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 7 от 13.05.2025 г.).

Критерии включения в исследование: возраст 4–17 лет; установленный по критериям Международной классифика-

ции головной боли 3-го пересмотра диагноз ГБН с частотой эпизодов, соответствующих формам «частая эпизодическая» и «хроническая» [13]; наличие письменного информированного согласия родителя/законного представителя для детей 14 лет и младше и наличие письменного информированного согласия самих пациентов 15–17 лет на участие в клиническом исследовании.

Критерии невключения: другие формы первичной головной боли, вторичные головные боли, наличие острых инфекционных заболеваний, новообразования или подозрение на наличие опухолевого процесса головного мозга, отказ родителя/законного представителя или ребенка подписать информированное согласие на участие в клиническом исследовании, неспособность выполнить задания в ходе диагностики; несоответствие критериям включения.

Критерии исключения из исследования: добровольный отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

В исследование вошли 79 детей в возрасте 8–17 лет (средний возраст —  $13,36 \pm 2,55$  года). КПФД осуществляли с помощью аппаратно-программного комплекса для проведения нижеперечисленных психофизиологических и психологических тестов с регистрацией вегетативных и эмоциональных реакций «НС-Психотест Эксперт» (ООО «Нейрософт», Россия) [14].

Аппаратно-программный комплекс «НС-Психотест Эксперт» включает в себя большое количество разнообразных психологических и психофизиологических методик, которые позволяют реализовать многоуровневый подход в решении практических задач диагностики психических явлений, то есть устойчивых индивидуальных особенностей и текущих состояний человека.

*Тестирование простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР).* Увеличение среднего времени ПЗМР (нормативные значения для возраста 4–7 лет — 356–542 мс; 8–12 лет — 227–353 мс; 13–16 лет — 205–273 мс; 17 лет — 203–253 мс), отклонения в сторону снижения от референсных значений критериев функционального уровня системы (ФУС) (норма для 4–7 лет — 4,5–3,1; 8–12 лет — 4,5–3,3; 13–16 лет — 4,7–3,5; 17 лет — 4,9–4,1), устойчивости реакции (норма для 4–7 лет — 2,7–0,9; 8–12 лет — 2,2–0,8; 13–16 лет — 2,3–0,9; 17 лет — 2,5–1,3), уровня функциональных возможностей (УФВ) (норма для 4–7 лет — 3,6–2,0; 8–12 лет — 3,7–2,1; 13–16 лет — 3,8–2,4; 17 лет — 4,2–3,0) при бинокулярном тестировании красным световым сигналом свидетельствуют о плохом функциональном состоянии нервной системы, снижении работоспособности, астенизации и нервно-психическом перенапряжении.

*Методика теппинг-теста* для диагностики силы нервных процессов путем измерения динамики темпа движений кисти разработана Е.П. Ильиным в 1972 году [15]. Обследование проводится в течение 30 секунд при помощи двух специальных приборов — «карандаша» и резиновой «платформы»: обследуемому необходимо взять в ведущую руку «карандаш» и в течение заданного времени стучать им по «платформе» с максимально возможной частотой даже в том случае, если он почувствует утомление.

В настоящем исследовании тест проводился индивидуально в течение 33 секунд. Путем подсчета количества движений (частоты ударов в Гц) в каждом из пятисекундных интервалов обследования и коэффициента утомляемости определялся тип реакций нервной системы: сильный, средний, слабый, промежуточный (средне-слабый). Наличие слабого и средне-слабого типов свидетельствовало о высоком

эмоциональном напряжении и действии стрессовых факторов. Рассчитывался также коэффициент силы нервной системы (КСНС) по формуле:

$$(X_2 - X_1) + (X_3 - X_1) + (X_4 - X_1) + (X_5 - X_1) + (X_6 - X_1) / X_1 \times 100\%,$$

где  $X_1$  — сумма постукиваний в первом пятисекундном отрезке,  $X_2$  — сумма постукиваний во втором пятисекундном отрезке,  $X_3$  — сумма постукиваний в третьем пятисекундном отрезке и т. д. Чем выше КСНС, тем нервная система сильнее; чем ниже, тем нервная система слабее [16, 17].

По результатам теппинг-теста определялась также подвижность нервной системы по ударной частоте: меньше 4 Гц — выраженная инертность нервных процессов; 4–6 Гц — инертность нервных процессов; 7 Гц — средний тип нервных процессов; 8–9 Гц — подвижность нервных процессов; больше 9 Гц — выраженная подвижность нервных процессов [18, 19].

*Регистрация потоковой кинезиологической ЭМГ* перикраниальных мышц в области орального полюса — диафрагмы рта, включающей челюстно-подъязычную, двубрюшную (переднее брюшко) и подбородочно-подъязычную мышцы (накожные электроды в области подбородка; заземляющий электрод размещается на мочке уха) производилась для оценки их биоэлектрической активности в фоновом состоянии и при когнитивной нагрузке (выполнении тестирования).

*Восьмицветовой тест М. Люшера в адаптации Л.Н. Собчик для диагностики ситуативного или долговременного психического состояния человека.* Диагностический материал состоит из 8 цветowych карточек: 4 карточки с основными цветами (темно-синим, сине-зеленым, красно-оранжевым, светло-желтым), 1 карточка с нейтральным цветом (фиолетовым) и 3 с дополнительными цветами (серым, коричневым, черным). Обследуемому предлагается выбрать карточку с наиболее понравившимся ему цветом, затем сделать аналогичный выбор из оставшихся карточек и т. д., то есть разложить карточки в порядке предпочтения от наиболее до наименее понравившегося цвета, затем производится повторное тестирование [20].

В настоящем исследовании использовали интерпретационные коэффициенты, разработанные Г.А. Аминовым методом факторного анализа: оценивали параметры вегетативного коэффициента, который характеризует относительное преобладание влияний симпатической системы при значении  $> 1$  и отражает стремление к затрате энергии, тогда как преобладание парасимпатического компонента при значении  $< 1$  — к ее сбережению, накоплению, потребность в покое (оптимальное значение — 1,2 ед.). Значения от 1,8 и выше свидетельствуют о затруднениях в переносимости нагрузки; менее 0,6 — о парасимпатикотонии, недостаточном восстановлении или болезненном состоянии; более 1 характеризуют внутреннюю готовность к реализации сил в деятельности; менее 1 говорят об усталости, склонности к сохранению, накоплению сил [21, 22].

Оценивали также показатели работоспособности (минимальное значение — +9,1; максимальное значение — +20,9; чем выше значение показателя, тем выше работоспособность); стрессового состояния (минимальное значение — 0; максимальное значение — +41,8; более высокие значения соответствуют ситуативному стрессу) [23].

*Опросник Ч.Д. Спилбергера (адаптирован Ю.Л. Ханиным)* для оценки уровня тревожности человека как личностной

характеристики и как психического состояния включает 40 суждений, 20 из которых ориентированы на диагностику ситуативной тревожности и 20 — на диагностику личностной тревожности обследуемого. При количестве баллов 31 и более диагностируется тревожное расстройство [24, 25].

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (*Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*) — скрининг-тест для оценки тревоги и депрессии у соматических больных (шкала содержит 7 утверждений). При количестве баллов 8 и более диагностируются депрессивное состояние и тревога [26].

Статистическую обработку и оформление результатов анализа проводили с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 26, MS Excel 2013. Выбор параметрических или непараметрических критериев для представления данных и тестирования статистических гипотез определяли по результатам критерия Колмогорова — Смирнова. Для оценки корреляции использован ранговый коэффициент Спирмена. Статистические тесты были проведены для односторонней гипотезы при уровне статистической значимости, равном 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены клинико-демографические характеристики пациентов.

В исследуемой выборке средняя интенсивность головной боли напряжения составила  $6,24 \pm 1,3$  балла, а частота эпи-

зодов —  $3,96 \pm 1,06$  дня в неделю. ГБН чаще наблюдалась у девочек в возрастной группе 13–16 лет, и частая эпизодическая форма была у большего количества пациентов, нежели хроническая (55,7 против 44,3%).

Результаты оценки по шкалам тревоги и депрессии в рамках КПФД представлены в таблице 2, а распределение исследуемых по выраженности клинических симптомов — на рисунках 1 и 2.

В среднем у детей с частой эпизодической и хронической ГБН отмечалось повышение тревожности при оценке по шкалам HADS (субклинические значения) и Спилбергера — Ханина (высокий уровень ситуативной и личностной тревожности), при этом показатели значимо коррелировали друг с другом ( $r = 0,539$ ,  $p < 0,01$ ). Для участников были также характерны депрессивные симптомы, в среднем на уровне субклинических значений.

При оценке по шкале Спилбергера — Ханина тревожный паттерн личности наблюдался у всех детей (у 35 (44,3%) пациентов — умеренный уровень, у 44 (55,7%) — высокий); реактивная (ситуативная) тревожность отмечалась у 96,2% детей (у 41 (51,9%) — умеренный уровень, у 35 (44,3%) —

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов, n (%)

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients, n (%)

Группа	Количество пациентов
Девочки	60 (76,0)
Мальчики	19 (24,0)
Младшая школьная группа (8–12 лет)	22 (27,8)
Подростковая группа (13–16 лет)	51 (64,6)
Юношеская группа (17 лет)	6 (7,6)
Частая эпизодическая головная боль напряжения	44 (55,7)
Хроническая головная боль напряжения	35 (44,3)

Таблица 2. Клиническая характеристика фона эмоциональных нарушений у детей с головной болью напряжения

Table 2. Clinical characteristics of emotional disorders in children with tension headache

Шкала оценки	Баллы, M ± SD
Госпитальная шкала тревоги и депрессии, субшкала тревоги	9,92 ± 5,23
Госпитальная шкала тревоги и депрессии, субшкала депрессии	7,52 ± 3,85
Шкала Спилбергера — Ханина, личностная тревожность	50,04 ± 11,05
Шкала Спилбергера — Ханина, ситуативная тревожность	46,56 ± 12,84

Рис. 1. Распределение детей по выявленным депрессивным и тревожным паттернам и выраженности клинических симптомов, n  
Fig. 1. Distribution of children by identified depressive and anxiety patterns and severity of clinical symptoms, n

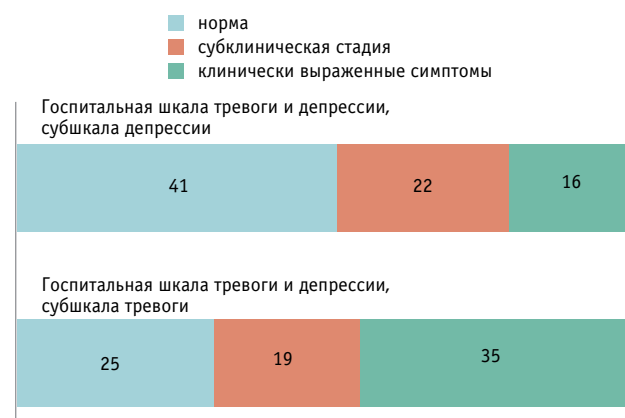
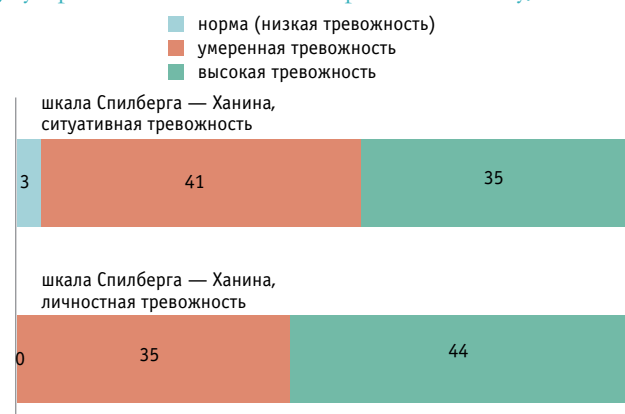


Рис. 2. Распределение детей по выраженности клинических симптомов ситуативной и личностной тревожности, n  
Fig. 2. Distribution of children by severity of clinical symptoms of situational and personal anxiety, n



**Таблица 3.** Параметры тестирования простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) у детей с головной болью напряжения разных возрастных групп

**Table 3.** Simple visual-motor reaction testing parameters children with tension headaches of different age groups

Группа	Скорость ПЗМР, мс	Уровень функциональных возможностей	Устойчивость реакции	Функциональный уровень системы
8–12 лет (n = 22)	343,69 (223,30; 365,74)	2,00 (1,65; 2,72)	1,09 (0,48; 1,41)	3,50 (3,27; 3,99)
13–16 лет (n = 51)	256,25 (222,485; 263,87)	3,19 (2,82; 3,57)	1,76 (1,32; 2,02)	4,24 (3,85; 4,44)
17 лет (n = 6)	251,73 (234,95; 268,51)	2,96 (2,77; 3,16)	1,40 (1,28; 1,53)	3,93 (3,82; 4,03)

высокий). Депрессивные симптомы выявлялись у 38 (48,1%) исследуемых (у 22 (27,8%) — субклинические симптомы, у 16 (20,3%) — клинически выраженные).

При оценке корреляции выявлены значимые положительные взаимосвязи между интенсивностью головной боли и количеством дней с болевыми эпизодами в неделю ( $r = 0,501, p < 0,05$ ), а также показателями по подшкале депрессии HADS ( $r = 0,409, p < 0,05$ ): чем чаще возникала головная боль, тем интенсивнее она была и тем выше был риск развития депрессивных симптомов.

Найдены положительные взаимосвязи между показателями тревожности по шкале Спилберга — Ханина и симптомами депрессии по шкале HADS ( $r = 0,632, p < 0,001$  и  $r = 0,56, p < 0,01$  соответственно): на фоне возрастания личностного компонента тревожности повышался и реактивный, а также выраженность депрессивного расстройства.

Результаты применения инструментальных методов КПФД (оценки параметров ПЗМР, теппинг-теста и кинезиологической ЭМГ), а также цветового теста Люшера представлены в *таблицах 3–5*.

При сравнении медианы параметров, полученных при тестировании ПЗМР, с референсными значениями для каждой из возрастных групп (на основании статистических показателей по [27]) выяснилось, что у детей 8–12 и 13–16 лет показатели функционального состояния нервной системы в основном находились в пределах нормы (незначительное уменьшение медианы УФВ (до 2) наблюдалось у детей 8–12 лет), в то время как у детей 17 лет ФУС и УФВ были снижены. Уменьшение функциональной активности центральной нервной системы (ЦНС) по совокупному анализу всех параметров ПЗМР в возрастной группе 8–12 лет отмечено у 9 (40,9%), в группе 13–16 лет — у 13 (25,5%), в группе 17 лет — у 3 (50%) человек.

Выявлены значимые умеренные отрицательные взаимосвязи между скоростью ПЗМР и показателями ФУС ( $r = -0,474, p < 0,05$ ), устойчивости реакции ( $r = -0,52, p < 0,01$ ), УФВ ( $r = -0,541, p < 0,01$ ): при увеличении средней скорости ПЗМР отмечался значимый регресс функциональных показателей нервной системы.

**Таблица 4.** Параметры теппинг-теста у обследованных пациентов

**Table 4.** Parameters of the tapping test in the examined patients

Параметр оценки	Значения параметра, M ± SD
Ударная частота, Гц	6,29 ± 1,94
Количество ударов	193,04 ± 56,35
Междударный интервал, мс	169,38 ± 33,55
Коэффициент силы нервной системы, %	-40,68 ± 68,53

Анализ результатов теппинг-теста показал, что в исследуемой когорте детей и подростков с ГБН преобладали слабый тип нервной системы и инертность нервных процессов в соответствии с показателями КСНС и средней ударной частотой.

При анализе интерпретационных коэффициентов для теста Люшера у детей с хронической и частой эпизодической ГБН нами обнаружены следующие тенденции: вегетативный дисбаланс с преобладанием парасимпатических влияний, что указывает на общий энергодефицит и оптимизацию расходования сил; средний уровень работоспособности и наличие ситуативного стресса. Однако оценка корреляции по Спирмену выявила значимые сильные положительные взаимосвязи ( $r = 0,769, p < 0,001$ ) между показателями стресса и работоспособности.

Кинезиологическая (динамическая) ЭМГ — метод регистрации мышечной активности во время движения, который дает информацию о времени мышечной активности и ее выраженности [28]. В настоящем исследовании проведен анализ амплитуды сигнала от перикраниальных мышц в области диафрагмы рта, находящихся в состоянии статики. Средние значения биоэлектрической мускулярной активности несколько были ниже при когнитивной нагрузке, чем при фоновой регистрации, однако находились в пределах нормы. При оценке корреляции отмечены значимые сильные положительные взаимосвязи между параметрами ЭМГ в покое и при нагрузке ( $r = 0,787, p < 0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Головная боль является достаточно распространенной жалобой в педиатрической практике, при этом существует значимая взаимосвязь между психогенными нарушениями и боле-

**Таблица 5.** Показатели теста Люшера и амплитуды биоэлектрической активности перикраниальных мышц у обследованных пациентов

**Table 5.** Lüscher test parameters and amplitudes of bioelectric activity of pericranial muscles in the examined patients

Параметр оценки	Значения параметра, M ± SD
Вегетативный коэффициент	0,7 (0,5; 1,4)
Вегетативный баланс	5 (-5; 7)
Показатель работоспособности	12 (10; 18)
Показатель стресса	19,8 (13,6; 23,0)
Фоновая амплитуда электромиограммы, мкВ	13,9 (8,7; 22,0)
Амплитуда электромиограммы при нагрузке, мкВ	10,6 (8,3; 18,8)

вым синдромом [29, 30]<sup>1</sup>. Необходимо своевременно выявлять предикторы возникновения ГБН, для профилактики проводить нейропсихологические обследования детей [29, 31].

В исследуемой выборке ГБН чаще наблюдалась у девочек в возрастной группе 13–16 лет, и частая эпизодическая форма была у большего количества пациентов, нежели хроническая (55,7 против 44,3%).

По опубликованным данным, ГБН имеет тесную взаимосвязь с психологическим неблагополучием у детей [32–35]. Так, в популяционном исследовании с участием 134 детей показано, что головная боль — основной клинический предиктор психиатрической морбидности, среди нозологических форм которой выделяются генерализованное тревожное расстройство, аффективные расстройства, расстройство поведения, синдром дефицита внимания и гиперактивности [33].

Влияние психологического статуса на развитие ГБН реализуется через изменение состояния лимбико-ретикулярного комплекса, задействованного в регуляции вегетативных функций, мышечного тонуса, восприятия боли через общие нейромедиаторные механизмы [32]. В настоящем исследовании у детей и подростков с ГБН выявлялся высокий уровень тревожности, при этом тревожный паттерн личности наблюдался у 100% детей, а депрессивные симптомы, преимущественно субклинически выраженные, — у 48,1% пациентов. Однако интенсивность головной боли имела значимые взаимосвязи с количеством дней с болью и показателями по подшкале депрессии HADS: чем чаще развивалась головная боль, тем интенсивнее она была и тем выше был риск развития депрессивных симптомов. Полученные результаты согласуются с опубликованными данными других авторов [10–12].

Оценка нервно-моторных реакций и функционального состояния ЦНС показала, что у 31,6% детей выявлялось с высокой степенью взаимной корреляции негативное изменение показателей скорости ПЗМР, устойчивости реакции, УФВ и ФУС, при этом чаще всего их отклонения отмечались в возрастной группе 17 лет.

ПЗМР представляет собой вид произвольной реакции человека на зрительный стимул, состоит из двух компонентов: сенсорного (латентного — восприятия и идентификации стимульного сигнала) и моторного (период выполнения движения) периодов. Скорость ПЗМР зависит от времени, затраченного на прохождение каждого из ее этапов, она обусловлена как анатомическими особенностями анализатора, так и свойствами нервных процессов, психофизиологическим состоянием организма и двигательного-координационным потенциалом обследуемого.

На основании скорости ПЗМР можно сделать вывод о временных параметрах более сложных составляющих поведения человека, также она позволяет оценить интегральные характеристики ЦНС.

Скорость ПЗМР позволяет сделать вывод о свойствах и текущем функциональном состоянии ЦНС (что указывает на работоспособность обследуемого), диагностировать подвижность нервных процессов: чем меньше время, тем выше скорость реакции и тем более подвижной является нервная система.

Выявленные в настоящем исследовании изменения параметров ПЗМР указывают на то, что у трети детей с хроничес-

кой и частой эпизодической ГБН были значимое снижение работоспособности, слабость и инертность нервных процессов и ухудшение функционального состояния нервной системы.

Данные по ПЗМР подтверждались результатами теппинг-теста, показавшего, что у детей и подростков с ГБН преобладали слабый тип нервной системы (отклонение КНС в среднем составляло – 40,68%) и инертность нервных процессов. Сила нервной системы отражает способность нейронов выдерживать очень сильные или длительно действующие возбуждения, не переходя в состояние торможения [16]. Теппинг-тест дает возможность оценки силы нервных процессов путем измерения динамики темпа движений кисти, что отражает общую работоспособность человека: человек с сильной нервной системой способен выдерживать более интенсивную и длительную нагрузку, чем человек со слабой нервной системой. При слабой нервной системе утомление вследствие психического или физического напряжения возникает быстрее, чем при сильной [36, 37].

Восьмицветовой тест М. Люшера (в адаптации Л.Н. Собчик) является проективным методом и предназначен для диагностики ситуативного или долговременного психического состояния человека. Данная методика, несмотря на критику валидности интерпретаций [38], достаточно широко используется в психодиагностике личностных свойств различных категорий пациентов и здоровых людей (в том числе в целях профориентации при подборе кадров, комплектовании производственных коллективов, определении психической напряженности военнослужащих и т. д.) [23, 39, 40].

Полученные в нашем исследовании данные указывают на преобладающие парасимпатические влияния и вегетативный дисбаланс у детей с ГБН, что интерпретируется как состояние общего энергодифицита и усталости, при этом выявлялись средний уровень работоспособности и наличие ситуативного стресса.

Взаимосвязь головной боли, стресса, невротических расстройств и эмоциональных нарушений показана во многих работах [41–44], при этом стрессовое состояние через механизмы центральной сенситизации потенцирует частоту и интенсивность головной боли, способствуя ее хронизации. Интересным результатом является выявленная положительная корреляция между показателями стресса и работоспособности, что, вероятно, обусловлено особенностями детской психофизиологии.

Показатель амплитуды ЭМГ отражает интенсивность мышечной активности, используется как динамический параметр, показывающий вовлечение тех или иных мышечных групп в патологический процесс, в том числе при цефалгии [45, 46]. По данным И.В. Хазовой и соавт., активация мышц орального полюса при значениях от 60 мкВ может свидетельствовать об эмоциональной составляющей нервно-психического напряжения, отражающей активацию структур лимбической системы мозга [47, 48]. При этом степень нервно-психического напряжения характеризуют максимальные значения физиологических показателей в период деятельности, отражающие уровень активации физиологических систем. В настоящем исследовании показатели кинезиологической ЭМГ были в пределах нормы, что указывает на отсутствие вовлечения в патогенез ГБН перикраниальных мышц у обследованных пациентов.

<sup>1</sup> Головная боль напряжения. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Дети. 2024 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным эпидемиологических исследований последних лет, ГБН стала не только самой распространенной формой головной боли, но и самым частым неврологическим заболеванием в мире, при этом ее дебют часто приходится на детский и подростковый возраст [49–55]. У детей и подростков с ГБН недостаточно внимания уделяется выявлению комор-

бидных расстройств, которые влияют на течение ГБН и могут способствовать ее хронизации.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о негативном изменении психофизиологических показателей у детей и подростков с хронической болью. Ограничениями данной работы являются небольшой размер выборки и отсутствие контрольной группы.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Герасименко М.Ю. — курация статьи, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Бородулина И.В. — сбор и обработка материала, написание текста статьи; Котова О.В. — сбор и обработка материала, редактирование текста статьи; Павлова С.В., Зайцева Т.Н. — сбор материала.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Gerasimenko, M.Yu. — article supervision, editing, approval the article for publication; Borodulina, I.V. — collection and processing of material, writing the text; Kotova, O.V. — collection and processing of material, editing the text of the article; Pavlova, S.V., Zaytseva, T.N. — collection of material.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

## Финансирование / Funding source

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Моснейро», что не повлияло на собственное мнение авторов.  
The article was prepared with the support of the Mosneuro LLC.; however, which did not influence the authors own opinion.

## Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 7 от 13.05.2025 г.). Информированное согласие на участие в исследовании получено от подростков 15–17 лет и родителей/законных представителей детей 8–14 лет.

The study was approved by the independent ethics committee of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (protocol No. 7 dated 05/13/2025). Informed consent to participate in the study was received from adolescents aged 15–17 and parents/legal representatives of children aged 8–14.

## Об авторах / About the authors

Герасименко Марина Юрьевна / Gerasimenko, M.Yu. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой физической терапии, спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; профессор кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). eLIBRARY.RU SPIN: 7625-6452. <https://orcid.org/0000-0002-1741-7246>. E-mail: mgerasimenko@list.ru

Бородулина Ирина Владимировна / Borodulina, I.V. — к. м. н., доцент кафедры физической терапии, спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-физиотерапевт ГБУЗ «ДГП № 39 ДЗМ». eLIBRARY.RU SPIN: 2152-5737. <http://orcid.org/0000-0001-7526-1553>. E-mail: irina.borodulina@gmail.com

Котова Ольга Владимировна / Kotova, O.V. — к. м. н., врач-невролог, психиатр, психотерапевт, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО Медицинского института РУДН. eLIBRARY.RU SPIN: 1954-7765. <https://orcid.org/0000-0002-3908-0381>. E-mail: ol\_kotova@mail.ru

Павлова Светлана Викторовна / Pavlova, S.V. — к. м. н., главный врач ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 39 ДЗМ». eLIBRARY.RU SPIN: 8300-934. <https://orcid.org/0000-0001-5188-3796>. E-mail: pavlovasv@zdrav.mos.ru

Зайцева Татьяна Николаевна / Zaytseva, T.N. — к. м. н., доцент кафедры физической терапии, спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 9416-4428 <https://orcid.org/0000-0001-7123-1568>. E-mail: zaytsevatn@rmapo.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Марютина Т.М., Ермолаев О.Ю. Введение в психофизиологию. М.; 2004. 400 с. Maryutina T.M., Ermolaev O.Y. Introduction to psychophysiology. M.; 2004. 400 p. (in Russian)
2. Данилова Н.Н. Психофизиология. М.; 2004. 368 с. Danilova N.N. Psychophysiology. M.; 2004. 368 p. (in Russian)
3. Герасименко М.Ю., Бородулина И.В. Значение психофизиологической оценки у детей с хроническими болевыми синдромами в комплексном лечении с применением физиотерапевтических методов. Курортная медицина. 2022;2:34–8. Gerasimenko M.Yu., Borodulina I.V. The value of psychophysiological evaluation in children with chronic pain syndromes in complex treatment with the use of physiotherapeutic methods. Resort Medicine. 2022;2:34–8. (in Russian). DOI: 10.51871/2304-0343\_2022\_2\_34
4. Крайг Г., Бокум Д. Психология развития. СПб.: Питер; 2001. 940 с. Craig G., Baucum D. Human development. SPb.: Peter; 2001. 940 p. (in Russian)
5. Соколов Е.Н., Черноризов А.М., ред.-сост. Хрестоматия по психофизиологии. М.: УМК «Психология»; 2001. Sokolov E.N., Chernorizov A.M., eds.-comp. Textbook on psychophysiology. M.: UMK "Psychology"; 2001. (in Russian)
6. Криволапчук И.А., Чернова М.Б., Савушкина Е.В. Особенности психофизиологической реактивности детей 5–6 и 6–8 лет при умственной, сенсомоторной и физической нагрузках. Science for Education Today. 2020;10(3):179–95. Krivolapchuk I.A., Chernova M.B., Savushkina E.V. Characteristics of psychophysiological reactivity of children aged 5–6 and 6–8 years during intellectual, sensomotor and physical challenges. Science for

- Education Today*. 2020;10(3):179–95. (in Russian). DOI: 10.15293/2658-6762.2003.10
7. Полянская Ю.Н., Грекова Н.А. Оценка психофизиологического статуса детей и подростков в зависимости от режимов использования электронных устройств в досуговой деятельности. В сб.: *Здоровье и окружающая среда: сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием. Минск: ГУ «Республиканская научная медицинская библиотека»; 2017: 213–14. Polyanskaya Yu.N., Grekova N.A. Assessment of the psychophysiological status of children and adolescents depending on the modes of use of electronic devices in leisure activities. In: Health and environment: collection of materials of the Republican scientific and practical conference with international participation. Minsk: Republican Scientific Medical Library; 2017: 213–14. (in Russian)*
  8. Реверчук И.В. Клинические лекции по психофизиологии боли: учебное пособие. Ижевск; 2016. 76 с. Reverchuk I.V. *Clinical lectures on the psychophysiology of pain: a textbook. Izhevsk; 2016. 76 p. (in Russian)*
  9. Измайлова И.Г., Белопасов В.В. Когнитивные функции у детей и подростков с первичными цефалгиями. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2010;4:35–7. Izmailova I.G., Belopasov V.V. *Cognitive functions in children and adolescents with primary headache. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2010;4:35–7. (in Russian)
  10. Измайлова И.Г. Нарушение сна у детей и подростков, страдающих головной болью напряжения и мигренью. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2012;3:53–8. Izmailova I.G. *Sleep disorders in children and adolescents suffering from tension-type headache and migraine. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2012;3:53–8. (in Russian)
  11. Слюсарь И.Н. Психологические особенности детей с хронической головной болью напряжения. *Медицинский алфавит*. 2019;1(2):70. Slyusar I.N. *Psychological features of children with chronic tension headache. Medical Alphabet*. 2019;1(2):70. (in Russian)
  12. Arruda M.A., Arruda R., Guidetti V., Bigal M.E. Psychosocial adjustment of children with migraine and tension-type headache — a nationwide study. *Headache*. 2015;55(suppl.1):39–50. DOI: 10.1111/head.12510
  13. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition (ICHD-3). Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202
  14. Мантрова И.Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике. Иваново; 2007. 216 с. Mantrova I.N. *Methodological guide to psychophysiological and psychological diagnostics. Ivanovo; 2007. 216 p. (in Russian)*
  15. Ильин Е.П. Психомоторная организация человека: учебник для вузов. М. — СПб. — Нижний Новгород — Воронеж — Ростов-на-Дону — Екатеринбург — Самара — Киев — Харьков — Минск: Питер; 2003. 382 с. Ilyin E.P. *Human psychomotor organization: a textbook for universities. M. — SPb. — Nizhny Novgorod — Voronezh — Rostov-on-Don — Yekaterinburg — Samara — Kiev — Kharkov — Minsk: Peter; 2003. 382 p. (in Russian)*
  16. Козлова Т.В. Определение силы нервной системы у студентов факультета информационных технологий технологического университета. В кн.: Борисов О.Л., Антипенко А.А., ред. *Физическая культура, спорт, здоровый образ жизни в XXI веке: сборник научных статей Международной научно-практической конференции, 13–14 декабря 2022 г., Могилёв. Могилёв; 2023: 81–7. Kozlova T.V. Determination of the strength of the nervous system in students of the faculty of information technology of the technological university. In: Physical culture, sports, healthy lifestyle in the 21<sup>st</sup> century: collection of materials of the International scientific and practical conference, December 13–14 2022, Mogilev. Mogilev; 2023: 81–7. (in Russian)*
  17. Озеров В.П. Психофизиологические основы индивидуализации обучения школьников. *Российский психологический журнал*. 2010;7(4):9–18. Ozerov V.P. *Psychophysiological basis of the individualization of schoolchildren training. Russian Psychological Journal*. 2010;7(4):9–18. (in Russian). DOI: 10.21702/rpj.2010.4.1
  18. Будукоол Л.К., Ховалыг А.М., Сарыг С.К. Нейродинамические показатели по теппинг-тесту у студентов Тувинского государственного университета. *Вестник ХГУ им. Н.Ф. Катанова*. 2013;6:16–19. Budukool L.K., Khovalyg A.M., Saryg S.K. *Neurodynamic parameters of tapping test in students of Tuvan State University. Bulletin of N.F. Katanov KhSU*. 2013;6:16–19. (in Russian)
  19. Акимова М.К., Козлова В.Т. Рекомендации по использованию результатов диагностики природных особенностей человека в педагогической практике. *Методики диагностики природных психофизиологических особенностей человека. М.; 1992. Вып. 2: 99–110. Akimova M.K., Kozlova V.T. Recommendations on the use of diagnostic results of natural human features in pedagogical practice. Methods of diagnosis of natural psychophysiological characteristics of man. M.; 1992. Issue 2: 99–110. (in Russian)*
  20. Собчик Л.Н. МЦВ — метод цветowych выборов. Модифицированный восьмицветовой тест Люшера. *Практическое руководство. СПб.: Речь; 2001. 112 с. Sobchik L.N. MCC — the method of color choices. Modified eight-color Lüscher test. A practical guide. SPb.: Rech, 2001. 112 p. (in Russian)*
  21. Прохоров А.О. Методики диагностики и измерения психических состояний личности. М.: ПЕРСЭ; 2004. 176 с. Prokhorov A.O. *Methods of diagnosis and measurement of mental states of personality. M.: PERSE; 2004. 176 p. (in Russian)*
  22. Черёмушников И.И., Витун Е.В., Петросиенко Е.С., Нотова С.В. Возможности теста Люшера (8-цветовой вариант) в диагностике характерологических и поведенческих особенностей студентов с различным уровнем физической подготовки. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2010;12-1(118):108–10. Cheremushnikov I.I., Vitun E.V., Petrosienko E.S., Notova S.V. *Features Lusher test (8 color options) in the diagnosis of character and behavioral features students with different physical training. Vestnik of the Orenburg State University*. 2010;12-1(118):108–10. (in Russian)
  23. Мельников В.И., Леонтьев В.Г. Применение модифицированного теста Люшера для диагностики психических состояний личности. *Психопедагогика в правоохранительных органах*. 2001;2(16):112–14. Melnikov V.I., Leontiev V.G. *Application of the modified Lüscher test for the diagnosis of mental states of personality. Psychopedagogics in Law Enforcement*. 2001;2(16):112–14. (in Russian)
  24. Зимкина А.М., Климова-Черкасова В.И., ред. *Нейрофизиологические исследования в экспертизе трудоспособности. Л.: Медицина; 1978. 280 с. Zimkina A.M., Klimova-Cherkasova V.I., eds. Neurophysiological research in the examination of working capacity. L.: Medicine; 1978. 280 p. (in Russian)*
  25. Spielberger C.D. *Test Anxiety Inventory: preliminary professional manual. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1980.*
  26. Ханин Ю.Л. Адаптация методики Ю.Л. Ханина. *Краткое руководство к шкале реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Spielbergera. Л.; 1976. 18 с. Khanin Yu.L. Adaptation of the method of Yu.L. Khanin. A short guide to the C.D. Spielberger Scale of Reactive and Personal Anxiety. L.; 1976. 18 p. (in Russian)*
  27. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand*. 1983;67(6):361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
  28. *Англо-русский толковый словарь наиболее употребительных нейрофизиологических терминов. Часть II: E–L. Невромышечные болезни. 2013;2:57–65. English-Russian explanatory dictionary of the most commonly used neurophysiological terms. Part II: E–L. Neuromuscular Diseases. 2013;2:57–65. (in Russian)*
  29. Бюфанова Н.С., Самохина И.Д. Головная боль напряжения у детей младшего школьного возраста. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):68–76. Bofanova N.S., Samokhina I.D. *Tension headache in children of primary school age. Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):68–76. (in Russian). DOI: 10.17116/pain20242201168
  30. Sundblad G., Saartok T., Engström L. Prevalence and co-occurrence of self-rated pain and perceived health in school-children: age and gender differences. *Eur. J. Pain*. 2007;11(2):171–80. DOI: 10.1016/j.ejpain.2006.02.006

31. Котова О.В., Бородулина И.В. Боль у детей и подростков. Клинический разбор в общей медицине. 2024;5(8):79–83. Kotova O.V., Borodulina I.V. Pain in children and adolescents. *Clinical Review for General Practice*. 2024;5(8):79–83. (in Russian). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00463
32. Заваденко Н.Н., Шипилова Е.М., Нестеровский Ю.Е., Заваденко А.Н. Головная боль напряжения — болезнь детей, подростков и взрослых. *Терапия*. 2021;7(5):66–76. Zavadenko N.N., Shypilova E.M., Nesterovskiy Yu.E., Zavadenko A.N. Tension-type headache — the disease of children, adolescents and adults. *Therapy*. 2021;7(5):66–76. (in Russian). DOI: 10.18565/therapy.2021.5.66-76
33. Knook L.M., Konijnenberg A.Y., van der Hoeven J., Kimpfen J.L. et al. Psychiatric disorders in children and adolescents presenting with unexplained chronic pain: what is the prevalence and clinical relevancy? *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2011;20(1):39–48. DOI: 10.1007/s00787-010-0146-0
34. Abu-Arafeh I., Ozge A. Headache in children and adolescents. A case-based approach. Switzerland: Springer International Publishing; 2016. 220 p.
35. Gopichandran L., Kanniammal C., Valli G., Srivastava A. et al. Factors influencing pain dimensions in patients with chronic tension-type headache: an exploratory survey. *Pain Manag. Nurs*. 2020;21(5):441–8. DOI: 10.1016/j.pmn.2020.02.066
36. Елисеев О.П. Определение коэффициента функциональной асимметрии и свойств нервной системы по психомоторным показателям: практикум по психологии личности. СПб.; 2003: 200–2. Eliseev O.P. Determination of the coefficient of functional asymmetry and properties of the nervous system by psychomotor indicators: a workshop on personality psychology. SPb.; 2003: 200–2. (in Russian)
37. Райгородский Д.Я., ред.-сост. Методика экспресс-диагностики свойств нервной системы по психомоторным показателям Е.П. Ильина (Теппинг-тест). Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Учебное пособие. Самара; 2001: 528–30. Raigorodsky D.Ya., ed.-comp. The method of rapid diagnostics of the properties of the nervous system according to E.P. Ilyin's psychomotor parameters (Tapping test). *Practical psychodiagnostics. Techniques and tests. Textbook. Samara*; 2001: 528–30. (in Russian)
38. Сугоняев К.В. Можно ли оценить личностные характеристики с помощью теста Люшера? *Психология. Психофизиология*. 2019;12(2):41–59. Sugonyaev K.V. Is it possible to assess personality traits by means of Lüscher test? *Psychology. Psychophysiology*. 2019;12(2):41–59. (in Russian). DOI: 10.14529/jpps190204
39. Утусиков С.А. Тест Люшера как метод изучения индивидуально-психологических особенностей обучающихся в учебно-тренировочном процессе. *Педагогическое образование*. 2024;5(11):47–52. Utusikov S.A. The Lusher test as a method of studying the individual psychological characteristics of students in the educational and training process. *Pedagogical Education*. 2024;5(11):47–52. (in Russian)
40. Чешихина В.В., Никифорова О.Н., Батанова О.А. Оценка психоэмоционального состояния подростков с умственной отсталостью по тесту Люшера в процессе физической реабилитации. *Педагогическое мастерство и педагогические технологии*. 2015;3(5):348–51. Cheshikhina V.V., Nikiforova O.N., Batanova O.A. Assessment of the psychoemotional state of adolescents with mental retardation according to the Lüscher test in the process of physical rehabilitation. *Pedagogical Skills and Pedagogical Technologies*. 2015;3(5):348–51. (in Russian)
41. Головачева В.А., Табеева Г.Р. Невротическое расстройство, головная боль, стресс: опыт ведения коморбидного пациента и роль препаратов магия. *Медицинский совет*. 2021;2:94–100. Golovacheva V.A., Tabeeva G.R. Neurotic disorder, headache, and stress: experience of managing a comorbid patient and the role of magnesium drugs. *Medical Council*. 2021;2:94–100. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-2-94-100
42. Cathcart S., Winefield A.H., Lushington K., Rolan P. Stress and tension-type headache mechanisms. *Cephalalgia*. 2010;30(10):1250–67. DOI: 10.1177/0333102410362927
43. Viero F.T., Rodrigues P., Trevisan G. Cognitive or daily stress association with headache and pain induction in migraine and tension-type headache patients: a systematic review. *Expert Rev. Neurother*. 2022;22(3):257–68. DOI: 10.1080/14737175.2022.2041414
44. Chen Y. Advances in the pathophysiology of tension-type headache: from stress to central sensitization. *Curr. Pain Headache Rep*. 2009;13(6):484–94. DOI: 10.1007/s11916-009-0078-x
45. Lehman G. Kinesiological research: the use of surface electromyography for assessing the effects of spinal manipulation. *J. Electromyogr. Kinesiol*. 2012;22(5):692–6. DOI: 10.1016/j.jelekin.2012.02.010
46. Бразин Е.А., Долгалев А.А., Брагарева Н.В. Особенности обследования и лечения пациентов с целостными зубными рядами и окклюзионными нарушениями. *Фундаментальные исследования*. 2014;2:44–7. Bragin E.A., Dolgalev A.A., Bragareva N.V. Features of examination and treatment of patients with holistic dentitions and occlusal disorders. *Fundamental Research*. 2014;2:44–7. (in Russian)
47. Хазова И.В., Шошмин А.В., Девятова О.Ф. Полифункциональное психофизиологическое тестирование в оценке функционирования, ограниченной жизнедеятельности и здоровья. *Методические указания. ФГУ «СПб НЦЭПР им. Г. А. Альбрехта ФМБА России»*; 2011. 63 с. Khazova I.V., Shoshmin A.V., Devyatova O.F. Multifunctional psychophysiological testing in the assessment of functioning, disability and health. *Methodological guidelines. Federal Scientific and Educational Centre of Medical and Social Expertise and Rehabilitation named after G.A. Albrecht*; 2011. 63 p. (in Russian)
48. Волынкина Г.Ю., Суворов Н.Ф. Нейрофизиологическая структура эмоциональных состояний человека. Л.: Наука; 1981. 160 с. Volinkina G.Yu., Suvorov N.F. The neurophysiological structure of human emotional states. L.: Nauka; 1981. 160 p. (in Russian)
49. Сергеев А.В. Головная боль напряжения: современные данные нейробиологии и возможности лечения. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2022;6(10):563–70. Sergeev A.V. Tension headache: modern neurobiology data and treatment options. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(10):563–70. (in Russian). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-563-570
50. Ashina S., Mitsikostas D.D., Lee M.J., Yamani N. et al. Tension-type headache. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2021;7(1):24. DOI: 10.1038/s41572-021-00257-2
51. Li X.Y., Yang C.H., Lv J.J., Liu H. et al. Global, regional, and national epidemiology of migraine and tension-type headache in youths and young adults aged 15–39 years from 1990 to 2019: findings from the global burden of disease study 2019. *J. Headache Pain*. 2023;24(1):126. DOI: 10.1186/s10194-023-01659-1
52. Stovner L.J., Hagen K., Linde M., Steiner T.J. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J. Headache Pain*. 2022;23(1):34. DOI: 10.1186/s10194-022-01402-2
53. Onofri A., Pensato U., Rosignoli C., Wells-Gatnik W. et al. Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J. Headache Pain*. 2023;24(1):8. DOI: 10.1186/s10194-023-01541-0
54. Safiri S., Kolahi A.A., Noori M., Nejadghaderi S.A. et al. Burden of tension-type headache in the Middle East and North Africa region, 1990–2019. *J. Headache Pain*. 2022;23(1):77. DOI: 10.1186/s10194-022-01445-5
55. Lu G., Xiao S., Wang Y., Jia Q. et al. Global epidemiology and burden of headache disorders in children and adolescents from 1990 to 2021. *Headache*. 2025;65(7):1170–9. DOI: 10.1111/head.14937

Поступила / Received: 09.09.2025

Принята к публикации / Accepted: 10.10.2025

# Телемедицинские консультации в педиатрической гинекологии: опыт и перспективы

Е.В. Сибирская<sup>1-4</sup>, И.В. Караченцова<sup>1,2</sup>, А.Ю. Курмангалева<sup>1,3</sup> ✉, А.С. Аннакулиева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> Российская детская клиническая больница — филиал ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Проанализировать возможности применения телемедицинских технологий в педиатрической гинекологии, изучить их влияние на доступность медицинской помощи, а также выявить преимущества и ограничения дистанционного консультирования в диагностике и лечении гинекологических заболеваний у детей и подростков.

**Дизайн.** Ретроспективное описательное исследование.

**Материалы и методы.** Исследование основано на анализе данных телемедицинских консультаций, выполненных в гинекологическом отделении Российской детской клинической больницы в период с июля 2022 года по сентябрь 2024 года. В исследование включены 902 телемедицинские консультации пациенток в возрасте до 17 лет 11 месяцев 29 дней включительно. Проведен анализ распределения случаев по нозологическим группам: образования яичников, нарушения менструального цикла, заболевания вульвы и влагалища, доброкачественные новообразования молочной железы, гормональные нарушения и врожденные пороки развития.

**Результаты.** За исследуемый период отмечен существенный рост числа телемедицинских консультаций: с 85 (9,4%) в 2022 году до 425 (47,1%) в 2023 году, при этом за первые 9 месяцев 2024 года проведены 392 (43,5%) консультации, что сопоставимо с общим объемом за предыдущий год. Чаще всего встречались пациентки с образованиями яичников (35,7%) и нарушениями менструального цикла (23,2%). Средний возраст обследуемых составил  $13,2 \pm 4,75$  года. Полученные данные свидетельствуют о стабильной тенденции роста востребованности телемедицинских услуг в педиатрической гинекологии.

**Заключение.** Телемедицинские технологии способствуют повышению доступности специализированной гинекологической помощи детям и подросткам, особенно в условиях территориальной удаленности медицинских учреждений, обеспечивая своевременную диагностику и возможность динамического наблюдения.

**Ключевые слова:** телемедицинские консультации, педиатрическая гинекология, репродуктивное здоровье.

**Для цитирования:** Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Курмангалева А.Ю., Аннакулиева А.С. Телемедицинские консультации в педиатрической гинекологии: опыт и перспективы. Доктор.Ру. 2025;24(7):56-62. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-56-62

## Telemedicine Consultations in Pediatric Gynecology: Experience and Prospects

E.V. Sibirskaia<sup>1-4</sup>, I.V. Karachentsova<sup>1,2</sup>, A.Yu. Kurmangaleeva<sup>1,3</sup> ✉, A.S. Annakulieva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Children's Clinical Hospital — branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Morozovskaya Children's City Clinical Hospital; Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Russian University of Medicine; Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim.** To analyze the potential applications of telemedicine technologies in pediatric gynecology, assess their impact on healthcare accessibility, and identify the advantages and limitations of remote consultations in the diagnosis and treatment of gynecological diseases in children and adolescents.

**Design.** Retrospective descriptive study.

**Materials and methods.** The study is based on an analysis of telemedicine consultations conducted at the Gynecology Department of the Russian Children's Clinical Hospital between July 2022 and September 2024. The study included 902 telemedicine consultations with female patients aged up to 17 years 11 months 29 days. Cases were categorized into the following nosological groups: ovarian masses, menstrual cycle disorders, vulvar and vaginal diseases, benign breast tumors, hormonal disorders, and congenital malformations.

**Results.** Over the study period, there was a marked increase in the number of telemedicine consultations: from 85 (9.4%) in 2022 to 425 (47.1%) in 2023; in the first nine months of 2024, 392 (43.5%) consultations were conducted, a figure comparable to the total for the previous year. The most frequent cases involved ovarian masses (35.7%) and menstrual cycle disorders (23.2%). The mean age of the patients was  $13.2 \pm 4.75$  years. The findings indicate a steady growth trend in the demand for telemedicine services in pediatric gynecology.

**Conclusion.** Telemedicine technologies improve access to specialized gynecological care for children and adolescents, particularly in settings with significant geographic barriers, enabling timely diagnosis and the possibility of continuous follow-up.

**Keywords:** telemedicine consultations, pediatric gynecology, reproductive health.

✉ Курмангалева Алия Юнусовна / Kurmangaleeva, A.Yu. — E-mail: askarova-aliya@yandex.ru

**For citation:** Sibirskaya E.V., Karachentsova I.V., Kurmangaleeva A.Yu., Annakulieva A.S. Telemedicine consultations in pediatric gynecology: experience and prospects. Doctor.Ru. 2025;24(7):56-62 (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-56-62

## ВВЕДЕНИЕ

Телемедицина становится важным компонентом современной медицинской практики, предлагая новые возможности для обеспечения своевременного и качественного доступа к медицинской помощи независимо от географического положения пациентов. В педиатрической гинекологии, когда доступ к узкоспециализированным врачам затруднен в ряде регионов, телемедицинские консультации (ТМК) способствуют улучшению диагностики и лечения. Они позволяют преодолеть барьеры, связанные с нехваткой специалистов, обеспечивая дистанционное консультирование и мониторинг состояния пациенток различных возрастных групп с гинекологическими патологиями, что повышает эффективность медицинской помощи и сокращает время ожидания консультаций.

Гинекологические заболевания у детей и подростков включают множество патологий, в том числе нарушения менструального цикла, воспалительные заболевания органов малого таза, гормональные дисфункции, а также другие состояния, требующие специализированного вмешательства. Эти нарушения часто сопровождаются значительным физическим и психоэмоциональным дискомфортом, и необходим деликатный подход к их диагностике и лечению. ТМК предоставляют комфортную и конфиденциальную среду общения с врачом, что может способствовать более открытому обсуждению проблем и повышению комплаентности пациенток.

Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на глобальные системы здравоохранения, ускорив внедрение телемедицинских услуг. Ограничения, связанные с социальным дистанцированием и сокращением плановых визитов, поставили под угрозу доступность специализированной медицинской помощи, что могло привести к ухудшению состояния пациентов и прогрессированию патологий. В ответ на эти вызовы многие медицинские учреждения оперативно адаптировали свои практики, внедрив телемедицинские технологии, чтобы поддерживать непрерывность медицинской помощи. Дистанционные консультации позволили проводить первичную оценку симптомов, мониторинг динамики состояния и коррекцию лечебных планов без необходимости очного посещения клиники, что не только снизило риск распространения инфекции, но и обеспечило доступность помощи для пациентов из отдаленных регионов, где доступ к специалистам традиционно ограничен.

В данной статье представлен опыт применения телемедицинских технологий в педиатрической гинекологии на базе специализированного гинекологического отделения. В исследовании анализируются различные форматы ТМК, используемые в педиатрической гинекологии. Консультации проводились как в формате «врач — врач», когда лечащие врачи направляли медицинскую документацию для экспертного заключения, так и в формате «врач — пациентка», включавшем дистанционное взаимодействие с родителями или самими пациентками. В зависимости от возраста и клинической ситуации инициаторами обращения могли быть детские гинекологи, родители или сами подростки. В случаях, когда пациентки были старше 15 лет, они могли самостоятельно подписывать информированное согласие на дистанционную консультацию.

**Цель исследования** — анализ возможностей применения телемедицинских технологий в педиатрической гинеко-

логии, изучение тенденций в структуре обращений и диагностируемых заболеваний, а также выявление потенциальных преимуществ дистанционного консультирования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные ТМК, проведенных в гинекологическом отделении Российской детской клинической больницы — филиале ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) (заведующая отделением — д. м. н., профессор Сибирская Е.В.) в период с июля 2022 года по сентябрь 2024 года, начиная с момента внедрения ТМК в практику отделения. Дизайн исследования — описательный ретроспективный анализ данных всех ТМК пациенток с различными гинекологическими заболеваниями.

В ходе исследования проведен статистический анализ данных ТМК с целью оценки количества обращений, возрастного распределения пациенток и спектра выявленных заболеваний. Критерии включения: все пациентки в возрасте до 17 лет 11 месяцев 29 дней включительно, обратившиеся за ТМК в период с июля 2022 г. по сентябрь 2024 г.; наличие гинекологических патологий, требующих консультирования. Критерии исключения отсутствовали, так как были учтены все телемедицинские обращения независимо от характера заболевания, его остроты или тяжести.

ТМК проводились в соответствии с утвержденными стандартами оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий. Каждая консультация включала сбор анамнеза, анализ доступных медицинских данных (ультразвуковых и лабораторных исследований), а также назначение дополнительных обследований и коррекцию терапии при необходимости. Пациентки были разделены на несколько групп в зависимости от диагноза, с которым они обращались за консультацией: образования яичников, нарушение менструального цикла, заболевания вульвы и влагалища, доброкачественные новообразования молочной железы, гормональные и эндокринные нарушения, пороки развития.

Выполнен также обзор современной научной литературы, посвященной применению телемедицинских технологий в гинекологической практике, для оценки их влияния на качество диагностики и лечения. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics версия 27. Для обработки информации применялись методы описательной статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с июля 2022 года по сентябрь 2024 года в гинекологическом отделении Российской детской клинической больницы проведены 902 ТМК. При сравнении динамики за три исследуемых периода наблюдался выраженный рост числа консультаций: если за второе полугодие 2022 года зарегистрированы 85 ТМК (9,4% от общего числа консультаций), то в 2023 году их количество возросло более чем в 5 раз, достигнув 425 (47,1%).

За 9 месяцев 2024 года проведены 392 (43,5%) консультации, что почти сопоставимо с годовым объемом предыдущего года, и это подчеркивает устойчивую тенденцию к повышению спроса на дистанционную медицинскую помощь.

Среднее количество консультаций в месяц в 2024 году составило 43,6; при этом наблюдались колебания от 36 до 53 консультаций в различные месяцы. Данный факт подтверждает, что телемедицинские технологии становятся все более интегрированными в повседневную практику отделения гинекологии, обеспечивая стабильную и высокую нагрузку на специалистов, несмотря на возможные сезонные или эпидемиологические факторы.

Пациентки, обратившиеся за ТМК, были распределены на несколько диагностических групп. Чаще всего встречались пациентки с образованиями яичников — 322 (35,7%), их средний возраст —  $13,9 \pm 3,8$  года. Нарушения менструального цикла наблюдались у 209 (23,2%) девочек, средний возраст —  $14,8 \pm 2,9$  года. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища диагностированы у 149 (16,5%) пациенток, средний возраст которых составил  $9,8 \pm 4,1$  года, что подтверждает распространенность данной патологии преимущественно среди младших возрастных групп. Доброкачественные новообразования молочной железы выявлены у 88 (9,8%) пациенток при среднем возрасте  $13,5 \pm 4,2$  года. Пороки развития встречались у 90 (9,9%) девочек (средний возраст —  $12,9 \pm 4,5$  года).

Реже всего наблюдались гормональные и эндокринные нарушения — 44 (4,9%) пациентки, их средний возраст был  $10,4 \pm 4,5$  года, что может указывать на недостаточную обращаемость или недостаточную диагностику эндокринных нарушений в условиях телемедицины.

Средний возраст пациенток, обратившихся за ТМК, —  $13,2 \pm 4,75$  года, при этом основную часть выборки составляли подростки, что отражается в высокой доле обращений по поводу образований яичников — наиболее частой причины дистанционных консультаций в данной возрастной группе.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Телемедицина представляет собой важный инструмент здравоохранения, использующий телекоммуникационные и информационные технологии для оказания медицинской помощи в удаленном формате, обеспечивая доступность медицинских услуг независимо от географического расположения пациента. В 2018 году в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» была внесена статья, регулирующая оказание медицинской помощи с использованием телемедицинских технологий<sup>1</sup>. Согласно действующему законодательству, телемедицинская помощь должна предоставляться в установленном порядке, который определяется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, и осуществляться в соответствии с утвержденными стандартами медицинской помощи. Эти правовые изменения создали условия для систематического внедрения телемедицины в клиническую практику, обеспечивая ее соответствие стандартам качества и безопасности, что существенно повышает доступность медицинских услуг для населения.

С учетом географических особенностей России, таких как значительная протяженность территории и низкая плотность населения в отдельных регионах, телемедицина становится эффективным инструментом для улучшения доступа к специализированной медицинской помощи. Полученные результаты свидетельствуют о значительном росте востребованности

ТМК в педиатрической гинекологии, что отражается в увеличении числа обращений по поводу образований яичников и нарушений менструального цикла. Это подчеркивает потенциал дистанционных консультаций для диагностики и мониторинга данных патологий.

В то же время низкая частота обращений по поводу эндокринных нарушений требует дальнейшего анализа, поскольку может быть обусловлена недостаточной информированностью пациенток и врачей о возможностях телемедицины в данной сфере. В целом результаты исследования подтверждают, что телемедицинские технологии играют важную роль в повышении доступности специализированной помощи и могут быть эффективным инструментом оптимизации диагностики и ведения пациенток в условиях ограниченного очного взаимодействия с врачом.

Ограничение телемедицинского формата, связанное с невозможностью проведения непосредственного визуального осмотра, компенсировалось использованием объективных диагностических данных, предоставляемых пациентками, их законными представителями или направляющими специалистами. В большинстве случаев постановка диагноза базировалась на анализе результатов инструментальных обследований, таких как ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография.

Данные визуализации, наряду с подробным анамнезом и жалобами, позволяли дистанционно оценивать характер патологических изменений, формулировать предварительное заключение и определять тактику дальнейшего ведения. При необходимости дополнительно запрашивалась расширенная медицинская документация, включая изображения и видеозаписи ультразвуковых исследований, заключения специалистов, данные лабораторных тестов. Такой подход обеспечивал достаточную диагностическую точность, позволяя врачам принимать клинические решения в отношении последующей маршрутизации пациентки — продолжения дистанционного наблюдения, направления на дообследование или очной консультации.

ТМК в учреждениях 3-го уровня позволяют оперативно привлекать экспертов и применять передовые методы диагностики для лечения сложных заболеваний. ТМК в России преимущественно осуществляются через телемедицинскую систему Минздрава РФ, что обеспечивает безопасный и быстрый обмен данными. Порядок оказания ТМК регулируется Приказом Минздрава РФ от 30 ноября 2017 г. № 965н, запросы на консультации могут поступать из любых регионов страны, и в последующем обрабатываются специалистами профильных центров<sup>2</sup>.

Юридическая значимость рекомендаций, предоставляемых в рамках ТМК, обеспечивается их оформлением в соответствии с действующими нормативно-правовыми актами. Каждое заключение заверяется усиленной квалифицированной электронной подписью врача, что придает документу официальный статус и делает его юридически эквивалентным очному медицинскому заключению.

В зависимости от возраста пациентки и особенностей клинической ситуации рекомендации адресуются родителям (законным представителям) или непосредственно пациентке (в случае, если она достигла возраста, позволяющего при-

<sup>1</sup> Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 08.08.2024 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 01.09.2024 г.). Статья 36.2; Приказ Минздрава России от 30.11.2017 г. № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий» (зарегистрировано в Минюсте России 09.01.2018 г. № 49577).

<sup>2</sup> Приказ Минздрава России от 30.11.2017 г. № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий»...

нимать медицинские решения в рамках законодательства). Маршрутизация пациенток после дистанционного консультирования осуществляется в соответствии с установленными медицинскими алгоритмами. На основании результатов ТМК могут быть даны рекомендации о продолжении дистанционного наблюдения, очной консультации у профильного специалиста, проведении дополнительной диагностики или госпитализации.

М. Gessner и соавт. (2023) проанализировали использование телемедицинских технологий в подростковой гинекологии в период с марта 2020 по март 2021 года [1]. В течение этого времени проведены 6159 ТМК, что составило 49,2% от общего числа амбулаторных визитов ( $n = 12\,527$ ). Основные типы обращений включали плановые повторные консультации (66,3%), первичные и консультативные визиты (28,4%), послеоперационные консультации (1,6%) и срочные обращения (0,2%); 71% консультаций касались менструальных и гормональных нарушений, среди которых доля аномальных маточных кровотечений — 37,5%, дисменореи и предменструального синдрома — 15%, гормональных нарушений — 9,5%, синдрома поликистозных яичников — 9%. Остальные 21% обращений относились к острым гинекологическим состояниям и профилактике различных заболеваний, а 8% — к хирургической патологии, включая врожденные аномалии, эндометриоз, сохранение фертильности и объемные образования малого таза.

Оценка показала высокий уровень удовлетворенности пациенток дистанционными консультациями: 87,3% отметили, что их ожидания от телемедицинского визита были полностью оправданы. Полученные в исследовании М. Gessner и соавт. результаты подтверждают высокий уровень востребованности ТМК в подростковой гинекологии, что согласуется с тенденциями, выявленными в нашем исследовании. Однако структура обращаемости в представленной выборке значительно отличается. В нашем исследовании ведущими нозологическими категориями стали образования яичников (35,7%) и нарушения менструального цикла (23,2%), тогда как хирургическая патология встречалась гораздо реже. Эти различия могут быть обусловлены отличиями в организации медицинской помощи, критериями направления пациенток на дистанционные консультации, а также разницей в возрастных и клинических характеристиках обследуемых групп.

В.К. Таточенко и соавт. провели ретроспективный анализ заявок на ТМК, поступивших в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, с целью их оптимизации и выявления ключевых проблем [2]. Исследование охватило 167 обращений за 2021–2022 годы по общепедиатрическому профилю. Наиболее распространенными причинами заявок (43,1%) были случаи «необъяснимой» лихорадки, часто связанной с фиктивной гипертермией у подростков, а также субфебрилитет (37,0–37,5°C) без явных клинических признаков заболевания.

Авторы подчеркивают необходимость повышения качества бактериологической диагностики и рационализации терапевтических стратегий, включая уменьшение неоправданного применения антибиотиков и полипрагмазии. Рекомендовано также регламентировать внесение данных о динамике клинических параметров в выписки и предусмотреть обратную связь для оценки эффективности проведенных ТМК.

Пандемия COVID-19 значительно усилила потребность в телемедицинских и дистанционных медицинских услугах, что было вызвано необходимостью социального дистанцирования и оказания медицинской помощи на дому. К примеру,

исследование, проведенное Т. Schulz и соавт., продемонстрировало резкий рост использования телемедицинских технологий в Австралии, где с февраля по апрель 2020 года объем таких услуг увеличился на 2255% [3].

Важно отметить, что в период пандемии и после нее наблюдался значительный рост числа обращений, связанных с аномальными маточными кровотечениями, что подтверждается результатами исследований, демонстрирующими связь между перенесенной инфекцией COVID-19 и нарушениями менструального цикла [4, 5].

В международной практике телемедицинские технологии широко используются для частичной замены очных визитов дистанционными при ведении беременности [6]. Особую значимость приобретает применение дистанционных консультаций при обсуждении вопросов, касающихся возможности прерывания беременности по запросу пациентки. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, телемедицина может способствовать улучшению доступа к безопасным абортам за счет проведения дистанционных консультаций, оценки состояния пациентки, предоставления рекомендаций по приобретению препаратов для медикаментозного аборта и удаленного мониторинга в процессе его проведения, что повышает безопасность и доступность медицинской помощи [7].

Стоит отметить, что ТМК стали важным инструментом улучшения доступа к консультациям по контрацепции, особенно в условиях пандемии COVID-19. Дистанционное консультирование и мониторинг значительно расширили возможности оказания медицинской помощи в сфере контрацепции, в том числе в труднодоступных и отдаленных регионах. По данным исследований, телемедицина способствует повышению осведомленности о методах контрацепции, увеличению приверженности пациентов к их использованию, а также показан высокий уровень удовлетворенности пользователей и медицинских работников [8, 9].

Пандемия COVID-19 послужила толчком к активному широкомасштабному внедрению телемедицинских технологий и в педиатрической практике. Ситуация кардинально изменилась в 2020 году: в отдельных медицинских учреждениях отмечалось увеличение числа педиатрических ТМК в 35 раз по сравнению с таковым до пандемии [10]. Американская академия педиатрии признает телемедицину эффективным инструментом для преодоления барьеров в оказании педиатрической помощи, обусловленных дефицитом специалистов и недостаточной междисциплинарной координацией [11].

ТМК обеспечивают высокую удовлетворенность медицинских специалистов и родителей детей с особыми медицинскими потребностями, особенно в регионах с ограниченной доступностью медицинских услуг.

В статье В.К. Balci рассматривается эффективность применения телемедицинских технологий для ведения пациенток с эндометриозом в условиях пандемии COVID-19 [12]. Исследование, включавшее 55 телефонных консультаций, показало, что 83,6% пациенток получили адекватную помощь дистанционно, в то время как 16,4% потребовалось очное вмешательство. Авторы подчеркивают, что, несмотря на положительные результаты, телемедицина не может полностью заменить традиционные методы лечения. Исследователи акцентируют внимание на критической важности очных консультаций для отдельных категорий пациенток. Это подчеркивает необходимость поиска баланса между инновационными и традиционными подходами в гинекологии.

В ретроспективном исследовании, проведенном J.Y. Shim и соавт. в педиатрической больнице Бостона, проанализированы 654 ТМК, из которых 76,8% составили повторные визиты, 17,6% — первичные консультации, а 4,89% — послеоперационные консультации [13]. Основными диагнозами были дисменорея/эндометриоз (485 случаев), аномальные маточные кровотечения (225 случаев) и хроническая тазовая боль (82 случая). Медиана продолжительности виртуальных визитов составила 12 минут, что указывает на оперативность и удобство данного формата. Лишь 14 пациенток потребовали очного осмотра в течение 90 дней, что свидетельствует о высокой эффективности телемедицинского подхода для диагностики и мониторинга гинекологических состояний, который обеспечивает результаты, сопоставимые с таковыми очных визитов, и снижает необходимость непосредственного контакта.

В исследовании, проведенном индийскими учеными под руководством A. Singh, использовалась онлайн-платформа e-Sanjeevani, которая позволила осуществлять дистанционные консультации между медицинскими работниками и специалистами [14]. За 10 месяцев через эту платформу были обслужены 3219 пациенток, из которых 71,5% обратились с гинекологическими проблемами, включая нарушения менструального цикла, а 29% беременных пациенток консультировались по поводу осложнений беременности. Важно отметить, что 5,8% пациенток были направлены на хирургическое вмешательство.

Авторы подчеркивают, что, хотя телемедицина снижает нагрузку на специализированные центры, она в основном перераспределяет ее, не решая фундаментальные проблемы с нехваткой медицинских кадров и перегрузкой системы здравоохранения.

Ошибки могут возникать как при очных консультациях, так и в процессе телемедицинских визитов, однако считается, что риск их возникновения выше при дистанционных консультациях. Тем не менее проведенные исследования не выявили зарегистрированные случаи врачебных ошибок, связанных с телемедициной, что свидетельствует о высокой безопасности данного подхода [15, 16].

Важно отметить, что вся информация, полученная во время ТМК, должна быть тщательно задокументирована, как и при традиционных визитах, включая историю болезни, текущее состояние пациента, соблюдение назначенной терапии, возможные осложнения и изменения симптомов. Необходимо получение информированного согласия пациента на использование телемедицинских технологий.

М.А. Курцер и соавт. провели ретроспективное исследование 319 обращений «врач — пациентка» с целью оценки эффективности ТМК в акушерско-гинекологической практике [17]. Основной мотив обращения (61,7%) — необходимость предварительной оценки целесообразности очного визита, причем в 94,6% случаев не требовалось оказание экстренной медицинской помощи. В 47,3% случаев ТМК позволяли полностью решить вопросы дистанционно, хотя законодательство предписывало очное посещение. Выводы исследования свидетельствуют о том, что при надлежащей организации ТМК могут быть столь же эффективными и безопасными, как традиционные визиты, с существенной экономией ресурсов и для пациенток, и для системы здравоохранения.

При консультации «врач — пациентка» дистанционный формат позволяет не только провести оценку состояния женщины и скорректировать тактику ведения, но и выдать

обоснованные рекомендации по дообследованию в медицинских учреждениях по месту жительства перед плановой госпитализацией. Это особенно важно в условиях территориальной удаленности специализированных центров, так как позволяет минимизировать необходимость дополнительных очных визитов, обеспечивая более рациональный подход к маршрутизации пациенток.

В рамках проведенного исследования многие пациентки, обратившиеся за ТМК, уже прошли предварительное обследование, что позволило врачам оценивать имеющиеся клинические данные и определять необходимость дальнейшего очного осмотра или дополнительных диагностических мероприятий. При этом у ряда пациенток на основании дистанционной консультации были скорректированы или дополнены ранее назначенные схемы обследования, что позволяло избежать необоснованных визитов в специализированные медицинские учреждения и снизить нагрузку на систему здравоохранения.

Телемедицинский формат взаимодействия не заменяет очный осмотр, однако играет важную роль в оптимизации маршрутизации, своевременной коррекции диагностической тактики и повышении доступности специализированной помощи.

R. Wagner и соавт. (2023) продемонстрировали, что дистанционные консультации у 690 педиатрических пациентов обеспечивали > 90% совпадения с очной диагностикой при оценке ряда клинических параметров, что подчеркивает потенциал телемедицины в оптимизации медицинской помощи, в том числе для маршрутизации пациенток и предварительной оценки состояния в педиатрической гинекологии [18].

В исследовании V. Giannakoulis и соавт. оценена эффективность гибридной модели ТМК в педиатрической и подростковой гинекологии [19]. Модель включает очный прием на первом этапе для сбора анамнеза и физического осмотра, после чего последующие консультации проводятся дистанционно через электронную почту: 81,3% пациенток и их родителей остались удовлетворены услугами, а 75% готовы воспользоваться ими вновь. Основные причины обращений: нарушения менструального цикла (68,8%), поликистоз яичников (15,6%) и оценка гормонального профиля (17,2%).

Несмотря на общую удовлетворенность, 45,3% пациенток потребовались очные визиты, что подчеркивает необходимость личных осмотров в некоторых случаях. Особое внимание уделено подросткам, у которых конфиденциальность играет ключевую роль. Гибридная модель показала свою эффективность, но для ее полноценного внедрения нужно устранить технические и организационные барьеры.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают высокую востребованность ТМК в педиатрической гинекологии, особенно в условиях ограниченной доступности узкопрофильных специалистов. Внедрение дистанционных технологий позволяет оптимизировать маршрутизацию пациенток, сократить временные и транспортные затраты, а также обеспечить возможность своевременной коррекции тактики обследования и лечения. Анализ динамики обращаемости свидетельствует о стабильном росте числа ТМК, что может указывать на повышение доверия пациентов и врачей к данному формату взаимодействия.

В формате «врач — врач» телемедицина помогает оперативно обмениваться экспертными мнениями и принимать кли-

нические решения, снижая необходимость необоснованных очных визитов. В формате «врач — пациентка» дистанционные консультации играют важную роль в подготовке пациентов к очному обследованию, позволяя назначить необходимые дополнительные исследования в медицинских учреждениях по месту жительства перед плановой госпитализацией.

В то же время существуют определенные ограничения в использовании телемедицины, включая отсутствие визуаль-

ного осмотра, технические сложности, вопросы юридического регулирования и защиты персональных данных. Будущие исследования должны быть направлены на разработку стандартов и регламентов для ТМК, повышение цифровой грамотности пациентов и медицинских работников, а также оценку клинической эффективности дистанционного наблюдения в гинекологической практике.

### Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Сибирская Е.В. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование рукописи, утверждение рукописи для публикации; Караченцова И.В. — сбор и анализ данных, участие в интерпретации результатов, редактирование рукописи; Курмангалеева А.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание рукописи; Аннакулиева А.С. — обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Sibirskaya, E.V. — development of the study concept and design, manuscript editing, approval of the manuscript for publication; Karachentsova, I.V. — data collection and analysis, participation in the interpretation of results, manuscript editing; Kurmangaleeva, A.Yu. — literature review on the topic of the article, data collection and analysis, statistical data processing, manuscript writing; Annakulieva A.S. — literature review on the topic of the article, data collection and analysis, manuscript writing.

### Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

### Финансирование / Funding source

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

The work was carried out at the initiative of the authors without any external funding.

### Об авторах / About the authors

Сибирская Елена Викторовна / Sibirskaya, E.V. — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; профессор кафедры акушерства и гинекологии имени академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета, заведующая хирургическим гинекологическим отделением РДКБ — филиала ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). eLIBRARY.RU SPIN: 1356-9252. <https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>. E-mail: elsibirskaya@yandex.ru

Караченцова Ирина Васильевна / Karachentsova, I.V. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии имени академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики РДКБ — филиала ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); главный внештатный специалист гинеколог детского и юношеского возраста Департамента здравоохранения города Москвы. eLIBRARY.RU SPIN: 6520-9747. <https://orcid.org/0000-0002-0254-690X>. E-mail: 5053104@list.ru

Курмангалеева Алия Юнусовна / Kurmangaleeva, A.Yu. — врач акушер-гинеколог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; аспирант кафедры акушерства и гинекологии имени академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). eLIBRARY.RU SPIN: 2739-8291. <https://orcid.org/0000-0002-2348-1607>. E-mail: askarova-aliya@yandex.ru

Аннакулиева Айна Сердаровна / Annakulieva, A.S. — врач акушер-гинеколог гинекологического отделения РДКБ — филиала ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). eLIBRARY.RU SPIN: 9044-1577. <https://orcid.org/0009-0006-0400-0974>. E-mail: i-nuxa@mail.ru

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gessner M., Seeland G., Gonzalez D.A., Dietrich J.E. Telehealth care in a pediatric and adolescent gynecology clinic during the COVID-19 pandemic. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2023;36(3):280–3. DOI: 10.1016/j.jpog.2022.12.003.
- Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Вершинин Г.С., Бабаян А.Р. Телемедицинские консультации в педиатрии — структура и анализ. *Доктор.Ру.* 2023;22(3):7–14. Tatochenko V.K., Bakradze M.D., Vershinin G.S., Babayan A.R. Telemedicine consultations in pediatrics: structure and analysis. *Doctor.Ru.* 2023;22(3):7–14. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-7-14
- Schulz T., Long K., Kanhutu K., Bayrak I. et al. Telehealth during the coronavirus disease 2019 pandemic: rapid expansion of telehealth outpatient use during a pandemic is possible if the programme is previously established. *J. Telemed. Telecare.* 2022;28(6):445–51. DOI: 10.1177/1357633X211039430
- Курмангалеева А.Ю., Сибирская Е.В., Короткова С.А., Осипова Г.Т. COVID-19 как предиктор развития аномальных маточных кровотечений. Эффективная фармакология. 2023;19(23):28–32. Kurmangaleeva A.Yu., Sibirskaya E.V., Korotkova S.A., Osipova G.T. COVID-19 as a predictor of abnormal uterine bleeding. *Effective Pharmacotherapy.* 2023;19(23):28–32. (in Russian). DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-23-28-32
- Сибирская Е.В., Курмангалеева А.Ю., Короткова С.А., Осипова Г.Т. Аномальные маточные кровотечения и COVID-19 (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2023;29(3):74–80. Sibirskaya E.V., Kurmangaleeva A.Yu., Korotkova S.A., Osipova G.T. Abnormal uterine bleeding and COVID-19 (literature review). *Problems of Reproduction.* 2023;29(3):74–80. (in Russian). DOI: 10.17116/repro20232903174
- Sun S.Y., Falbo Guazzelli C.A., Santos J.F.K.D., Nova C.G. et al. Telemedicine in obstetrics: new era, new attitudes. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2020;42(7):371–2. DOI: 10.1055/s-0040-1715145
- Ender M., Lavelanet A., Cleeve A., Ganatra B. et al. Telemedicine for medical abortion: a systematic review. *BJOG.* 2019;126(9):1094–102. DOI: 10.1111/1471-0528.15684
- Song B., Boulware A., Wong Z.J., Huang I. et al. “This has definitely opened the doors”: provider perceptions of patient experiences with telemedicine for contraception in Illinois. *Perspect. Sex. Reprod. Health.* 2022;54(3):80–9. DOI: 10.1363/psrh.12207
- Cristóbal García I., Herrero Conde M., Perelló Capó J., Gutiérrez-Alés J. et al. Telemedicine and contraceptive counseling: from pilot

- interventions to a mainstay. *EGO*. 2022;2022/01:018–022. DOI: 10.53260/EGO.224013
10. Pooni R., Pageler N.M., Sandborg C., Lee T. Pediatric subspecialty telemedicine use from the patient and provider perspective. *Pediatr. Res.* 2022;91(1):241–6. DOI: 10.1038/s41390-021-01443-4
  11. Fiks A.G., Kelly M.K., Nwokeji U., Ramachandran J. et al. A pediatric telemedicine research agenda: another important task for pediatric chairs. *J. Pediatr.* 2022;251:40–3.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.07.048
  12. Balci B.K. Is endometriosis telemedicine friendly? *Gynecol. Minim. Invasive Ther.* 2022;11(4):224–30. DOI: 10.4103/gmit.gmit\_119\_21
  13. Shim J.Y., Kaur R., Laufer M.R., Grimstad F.W. The use of telemedicine in pediatric and adolescent gynecology. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2022;35(2):133–7. DOI: 10.1016/j.jpag.2021.09.010
  14. Singh A., Agarwal A., Thakur G., Goel S. et al. Role of telemedicine in obstetrics and gynecology: an experience at tertiary care center. *Expert Rev. Med. Devices.* 2023;20(12):1251–6. DOI: 10.1080/17434440.2023.2264768
  15. Nittari G., Khuman R., Baldoni S., Pallotta G. et al. Telemedicine practice: review of the current ethical and legal challenges. *Telemed. J. E. Health.* 2020;26(12):1427–37. DOI: 10.1089/tmj.2019.0158
  16. Fogel A.L., Kvedar J.C. Reported cases of medical malpractice in direct-to-consumer telemedicine. *JAMA.* 2019;321(13):1309–10. DOI: 10.1001/jama.2019.0290
  17. Курцер М.А., Шалина Р.И., Спиридонов Д.С., Курцикидзе И.И. и др. Телемедицинские консультации в акушерстве и гинекологии. *Доктор.Ру.* 2023;22(1):7–10. Kurtser M.A., Shalina R.I., Spiridonov D.S., Kurtsikidze I.I. et al. Telemedicine consultations in obstetrics and gynecology. *Doctor.Ru.* 2023;22(1):7–10. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-7-10
  18. Wagner R., Lima T.C., Silva M.R.T.D., Rabha A.C.P. et al. Assessment of pediatric telemedicine using remote physical examinations with a mobile medical device: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Network Open.* 2023;6(2):e2252570. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.52570
  19. Giannakoulis V.G., Giannakodimos I., Kalampalikis A., Migklis K. et al. Hybrid pediatric and adolescent gynecology telemedicine consultation in the era of COVID-19: evaluation and feasibility. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2022;156(2):370–1. DOI: 10.1002/ijgo.13995

Поступила / Received: 07.10.2024

Принята к публикации / Accepted: 27.01.2025

# Каши без добавленного сахара: миф или реальность?

И.Н. Захарова<sup>1</sup>, И.В. Бережная<sup>1, 2</sup>✉, Я.В. Оробинская<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ МО «Химкинская клиническая больница»; Россия, Московская область, г. Химки

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Рассмотреть научные данные, указывающие на то, что дети с раннего возраста способны есть продукты с несладким вкусом. **Основные положения.** Пищевые предпочтения — важная составляющая любой культуры, они формируются у детей в раннем возрасте. Развитие способности к распознаванию вкусов и запахов у плода и новорожденного является ключевым аспектом раннего сенсорного совершенствования. Особенности питания беременной женщины оказывают влияние на способность плода различать вкусы и запахи. После рождения, особенно при грудном вскармливании, происходят дальнейшее развитие и обогащение сенсорных ощущений. Влияние материнского питания и факторов окружающей среды приводит к расширению вкусового восприятия у малышей, и предпочтения становятся более разнообразными. Это благоприятно воздействует на питание, состояние здоровья, снижает риск пищевых расстройств. Маленьким детям больше нравятся сладкие и соленые продукты, они нередко отвергают продукты с горьким вкусом (например, смеси на основе гидролизата белка). Приучение ребенка к здоровому питанию с исключением продуктов, содержащих генетически модифицированные организмы, консерванты, усилители вкуса и компоненты, не разрешенные по возрасту, способствует нормальному пищеварению и обмену веществ и в целом укрепляет здоровье. В настоящее время становятся популярными каши, в которых снижено содержание или исключено добавление сахара, но при этом не ухудшились их вкусовые качества.

**Заключение.** Результаты современных исследований убедительно демонстрируют, что дети способны легко адаптироваться к менее сладкому вкусу каш и с готовностью потребляют продукты с низким содержанием сахара. Это свидетельствует, что сохранение высокой степени гидролиза крахмала, традиционно применяемого для создания сладкого вкуса, не является необходимым. Более того, постепенный научно обоснованный отказ от избыточного гидролиза при производстве детских каш может стать реальным инструментом снижения количества добавленных сахаров в рационе младенцев.

**Ключевые слова:** дети, прикорм, грудное вскармливание, каша, сахар, центральная нервная система, глюкоза, фруктоза, амниотическая жидкость, приемлемость продуктов.

**Для цитирования:** Захарова И.Н., Бережная И.В., Оробинская Я.В. Каши без добавленного сахара: миф или реальность? Доктор.Ру. 2025;24(7):63-70. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-63-70

## Porridges without Added Sugar: Myth or Reality?

I.N. Zakharova<sup>1</sup>, I.V. Berezhnaya<sup>1, 2</sup>✉, Ya.V. Orobinskaya<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Z.A. Balyasheva Children's City Clinical Hospital; Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Khimki Clinical Hospital; Khimki, Moscow Region, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim.** Consider scientific evidence indicating that children from an early age are capable of eating foods with non-sweet tastes.

**Key points.** Food preferences are an important component of any culture, and they are formed in children at an early age. The development of the ability to recognize tastes and odors in the fetus and newborn is a key aspect of early sensory maturation. The diet of a pregnant woman influences the fetus's ability to distinguish tastes and smells. After birth, especially during breastfeeding, sensory experiences continue to develop and become enriched. The influence of maternal nutrition and environmental factors broadens infants' taste perception, and their preferences become more diverse. This has a beneficial effect on nutrition and health and reduces the risk of eating disorders. Young children tend to prefer sweet and salty foods and often reject bitter-tasting products (for example, protein hydrolysate-based formulas). Teaching a child a healthy diet that excludes foods containing genetically modified organisms, preservatives, flavor enhancers, and components not appropriate for their age promotes normal digestion and metabolism and overall strengthens health. Currently, porridges/cereals with reduced sugar content or without added sugar are becoming popular, without deterioration in palatability.

**Conclusion.** Contemporary research convincingly shows that children can readily adapt to a less sweet taste in cereals and willingly consume products with low sugar content. This indicates that maintaining a high degree of starch hydrolysis, traditionally used to create sweetness, is not necessary. Moreover, a gradual, evidence-based reduction of excessive hydrolysis in the production of infant cereals can be an effective tool for lowering added sugar amount in infants' diets.

**Keywords:** children, complementary feeding, breastfeeding, cereal, sugar, central nervous system, glucose, fructose, amniotic fluid, food acceptability.

**For citation:** Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Orobinskaya Ya.V. Porridges without added sugar: myth or reality? Doctor.Ru. 2025;24(7):63-70. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-63-70

✉ Бережная Ирина Владимировна / Berezhnaya, I.V. — E-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Пищевые привычки являются неотъемлемой частью любой культуры, они закладываются в раннем возрасте. Немецкий физиолог Адольф Фик еще в XIX веке описал четыре основных вкуса (сладкий, горький, соленый и кислый), которые в настоящее время признаны фундаментальными. В 1980-х годах официально введено понятие пятого вкуса — умами, характерного для некоторых натуральных продуктов (грибов-трюфелей, сыра рокфор и др.) и синтетических добавок. В восточной традиции зачастую выделяют жгучий вкус, но к нему не обнаружены рецепторы.

Некоторые исследователи указывают на существование металлического вкуса, связанного с присутствием солей железа, а также жирового и мелового ощущений, вызываемых солями кальция. Однако среди ученых до сих пор отсутствует единое мнение относительно целесообразности выделения этих дополнительных разновидностей вкусов [1].

В формировании вкуса участвуют вкусовые рецепторные клетки на слизистой языка, мягкого неба, ротоглотки, гортани, верхней трети пищевода; «датчики» давления вокруг корня зубов, вкусовые рецепторы в желудке, кишечнике, поджелудочной железе (рис. 1). Проводящий путь вкусового анализатора включает четыре нейрона: первичные псевдоуниполярные клетки коленчатого узла, вторичные клетки ядра одиночного тракта, третичные клетки в ядрах зрительного бугра и четвертичные нейроны в корковой области.

Первичные нейроны получают сигналы от вкусовых рецепторов на языке, глотке и гортани, передавая их к ядру одиночного тракта. Вторичные нейроны проецируют сигналы к медиальным и вентральным ядрам зрительного бугра, затем к корковым зонам анализа вкуса. Этот путь обеспечивает передачу вкусовых ощущений от периферии к коре головного мозга для их обработки.

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФИЗИОЛОГИЮ ВОСПРИЯТИЯ ВКУСА

В отличие от других сенсорных систем, таких как зрительная и слуховая, восприятие вкуса начинает формироваться относительно рано. Уже на 8-й неделе внутриутробного развития у плода появляются вкусовые рецепторы, которые к 14-й неделе гестации способны различать основные вкусовые ощущения. Открытые носовые ходы позволяют обонятельным нейронам воспринимать летучие соединения из амниотической жидкости, начиная с 24-й недели беременности [2].

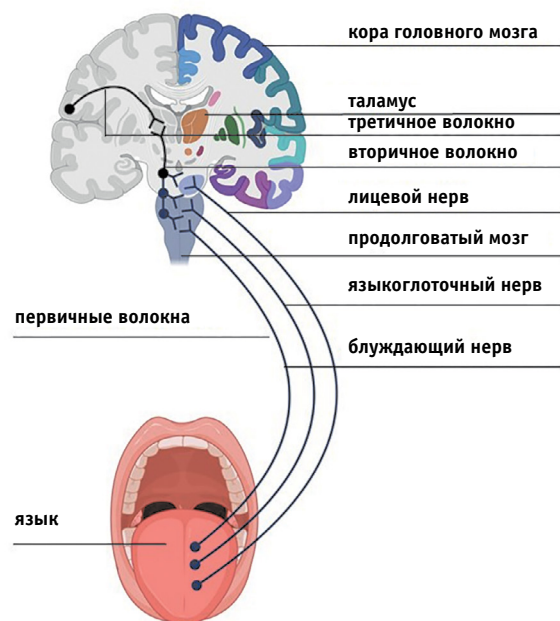
Данные научных работ, проведенных с использованием различных подходов, указывают на то, что у плода к последнему триместру достаточно развиты хеморецепторы, хотя они продолжают анатомически и функционально совершенствоваться после рождения, и он способен различать вкусы и запахи окружающей среды.

Сенсорные структуры языка обнаруживают химические раздражители и передают сигналы в отделы центральной нервной системы, отвечающие за формирование органолептических ощущений. К этому времени функционируют также обонятельная луковица и рецепторные клетки [3].

Амниотическая жидкость насыщена ароматическими соединениями, поступающими вместе с пищей беременной [4]. Немногочисленные научные данные свидетельствуют о том, что ароматизаторы, содержащиеся в продуктах питания и напитках, употребляемых матерью во время беременности, такие как алкоголь, анис, морковь и чеснок, могут передаваться в амниотическую жидкость и придавать ей вкус.

Рис. 1. Проводящий путь вкусового анализатора (создано при помощи BioRender)

Fig. 1. The conducting pathway of the gustatory analyzer (created with BioRender)



Воздействие этих веществ на плод усиливает его восприятие соответствующих ароматов в младенчестве и, возможно, в детском возрасте [5].

Это подтверждается исследованием J.A. Mennella и соавт., в котором у детей, чьи матери в третьем триместре беременности употребляли морковный сок, в возрасте 5–6 месяцев наблюдалось меньше негативных реакций на хлопья со вкусом моркови, чем у детей, мамы которых морковь не ели [6].

В 2022 году было проведено исследование с использованием 4D-ультразвуковых снимков и валидированной системы оценки движений плода. Ученые проанализировали реакцию плодов на различные вкусовые стимулы, передающиеся через амниотическую жидкость в ответ на пищу, употребляемую женщиной на сроке 32–36 недель гестации. Особое внимание уделялось тому, как, например, морковный сок, выпитый матерью, влияет на выражение лица внутриутробно.

Выяснилось, что у плодов, подвергавшихся регулярному воздействию определенных вкусов, реже наблюдались такие мимические проявления, как сморщивание носа, опускание бровей, поднятие верхней губы, зевота или поворот головы, чем у тех, кто таких стимулов не получал. Все реакции отнесены к объективной схеме кодирования, в которой каждому выражению лица соответствовал определенный комплекс мышечных движений. Например, FM6 — мышца, поднимающая щеку, а FM12 — мышца, оттягивающая угол рта (рис. 2) [7, 8].

С учетом активного пренатального развития хемосенсорной системы неудивительно, что новорожденный чувствителен и реагирует на запахи, вкусы и ароматические стимулы уже при рождении, потому что передача вкусов из рациона матери к ребенку продолжается через грудное молоко (ГМ), и младенцы аналогичным образом реагируют на изменения его вкуса, увеличивая или уменьшая сосательные движения [9].

В нескольких исследованиях отмечается, что дети, находящиеся на грудном вскармливании (ГВ), изначально более

восприимчивы к новым продуктам питания, у них более выражено расширяются предпочтения в ответ на многократное и разнообразное питание, чем у детей, находящихся на искусственном вскармливании (ИВ).

Это происходит, потому что у младенцев на фоне ИВ развиваются вкусовые предпочтения, которые отражают тип смеси. Например, смеси на основе коровьего молока описываются как имеющие низкий уровень сладости, с кислыми и злаковыми характеристиками, тогда как смеси на основе соевого белка имеют сладкий, кислый и горький вкус.

В смесях на основе высокогидролизованного белка (в лечебных смесях, для детей с аллергией к белкам коровьего молока, которые не переносят цельные белки) высоки уровни свободных аминокислот, поскольку их белки расщепляются ферментами. Эти свободные аминокислоты придают им горький и кислый вкус, а также неприятный запах летучих веществ (например, летучих соединений серы, которые содержатся в крестоцветных овощах, таких как брокколи) [10, 11].

Именно ГМ может служить «мостиком вкусов»: вкусовые предпочтения, сформировавшиеся в утробе матери, усиливаются и расширяются, готовя младенца к последующему прикорму и переходу на пищу, присущую семье и культуре [12, 13]. Длительное ГВ связано с более высоким потреблением овощей у детей в возрасте от 18 до 24 месяцев, даже с учетом социально-экономических факторов и режима питания матерей во время беременности. Кроме того, у детей в возрасте от 2 до 12 лет отмечается более частое и разнообразное потребление фруктов и овощей, что сохраняется после учета аналогичных социально-демографических переменных и привычек матерей в потреблении фруктов и овощей [14].

Интересен и тот факт, что во время лактации воздействие конкретных продуктов может больше зависеть от времени их употребления, чем от продолжительности. В исследовании J.A. Mennella и соавт. 75 кормящих матерей были разделены на пять групп: четыре экспериментальные с регулярным потреблением овощных соков (моркови, свеклы, сельдерея и смешанных овощей) в течение либо 3 месяцев, либо 1 месяца

в разное время после родов, и одну контрольную группу, участницей которой воздерживались от соков и пили лишь воду.

Оценка предпочтений младенцев по кашам со вкусами моркови и брокколи проводилась в возрасте 6–8 месяцев, и оказалось, что дети матерей, употреблявших соки в период с 0,5 до 1,5 месяцев после родов, ели значительно больше каш со вкусом моркови, чем младенцы контрольной группы. Не выявлены значимые различия между детьми, чьи матери начали воздействие позже — от 1,5 до 2,5 месяцев или от 2,5 до 3,5 месяцев, а длительность воздействия (3 против 1 месяца) не усиливала эффект. Кроме того, не обнаружено влияние такого воздействия на частоту или объем потребляемых стандартных каш или каш с брокколи [15].

В совокупности эти результаты свидетельствуют, что рацион матери во время беременности и лактации может значительно влиять на формирование пищевых предпочтений у ребенка. Однако прямые связи между воздействием определенных продуктов в пренатальный период и период лактации и предпочтениями малыша исчезают после расширения его рациона за счет введения твердой пищи.

### ОПТИМАЛЬНОЕ ВРЕМЯ ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА

В период отлучения от груди дети переходят с молочной диеты на смешанную, состоящую из ГМ или смеси и разнообразного прикорма. Малыши на фоне ИВ молочной смесью имеют приверженность к молочным кашам и меньше любят овощи. На фоне ГВ, когда у мамы разнообразная диета, грудное молоко может менять вкус в зависимости от употребляемых продуктов и вкусовые предпочтения младенца более разнообразные. Аналогичные результаты получены в нескольких экспериментальных исследованиях, подтверждающих, что для повышения приемлемости новой пищи детям требуется приблизительно 8–10 попыток для распознавания и привыкания ко вкусам [16].

В 2021 году Всемирная организация здравоохранения рекомендовала начинать введение продуктов прикорма с 6 месяцев на фоне продолжения ГВ. Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) установило сроки введения прикорма не раньше 17-й недели и не позднее 26-й недели.

В России Национальная программа по оптимизации вскармливания детей первого года жизни предусматривает введение прикорма в возрасте 4–7 месяцев. Что касается сроков введения продуктов прикорма у детей из группы риска развития аллергии, согласно рекомендациям ESPGHAN (2008), эти продукты не должны вводиться до 17 недель, но начинать прикорм следует не позднее 26 недель.

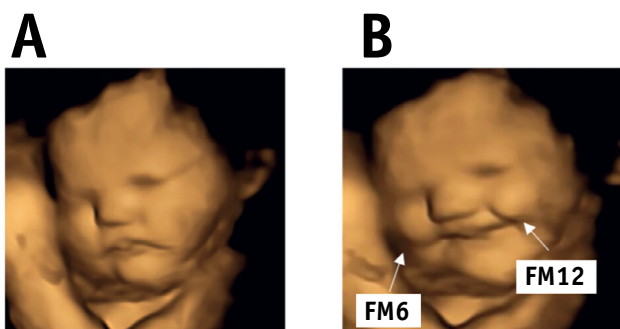
Нет убедительных доказательств того, что более позднее введение потенциально аллергенных продуктов, таких как рыба или яйца, снижает риск развития аллергии. Более того, задержка введения (после 6 месяцев) и избегание аллергенов могут увеличивать вероятность аллергической реакции, скорее всего, из-за недостаточного развития толерантности<sup>1</sup>.

Возраст введения прикорма считается «критическим окном» для формирования пищевых предпочтений и поведения. В ретроспективном исследовании, в котором приняли участие 7-летние дети, использовался опросник, охватывающий 7821 пару «мать — ребенок», включавший данные о

**Рис. 2.** «Смеющееся лицо» у плода, мать которого ела морковь (FM6 — мышца, поднимающая щеку, FM12 — мышца, оттягивающая угол рта):

A — исходное состояние; B — после употребления матерью моркови [7]

**Fig. 2.** “Smiling face” in a fetus whose mother ate carrot (FM6 — muscle lifting the cheek, FM12 — muscle retracting the corner of the mouth): A — baseline; B — after maternal carrot consumption [7]



<sup>1</sup> Fewtrell M.S., Haschke F., Prescott S., eds. Preventive aspects of early nutrition. 85<sup>th</sup> Nestlé Nutrition Institute Workshop. 2014. URL: <https://www.nestle.com/sites/default/files/asset-library/documents/media/events/nni-workshop/85th-nestle-nutrition-institute-workshop-programme.pdf> (дата обращения — 17.07.2025).

детях в возрасте 6, 15 месяцев и 7 лет. Участники были разделены на три группы по срокам введения прикорма: до 6 месяцев, с 6 до 9 месяцев и после 9 месяцев.

Результаты показали, что дети, получавшие прикорм после 9 месяцев (третья группа), в возрасте 7 лет проявляли меньшую склонность к разнообразию продуктов (из 10 категорий фруктов и овощей) и имели больше проблем, связанных с пищевым поведением, чем участники первой и второй групп. У детей из третьей группы отмечались наиболее выраженные нарушения пищевого поведения, что указывает на важность своевременного введения прикорма в раннем возрасте [17].

Родители и лица, осуществляющие уход за детьми, сталкиваются с распространенной проблемой обеспечения сбалансированного питания, способствующего здоровому росту и развитию. Рекомендуется, чтобы семьи решали эту задачу, предлагая малышам разнообразные и богатые питательными веществами продукты, включая овощи, фрукты, цельнозерновые продукты, нежирные молочные изделия и высококачественные источники белка.

Многие родители отмечают, что соблюдать такие рекомендации бывает сложно по ряду причин, одна из которых — естественное нежелание детей есть овощи, они отдают предпочтение сладким продуктам и напиткам. Такой приоритет быстрых углеводов и калорийных продуктов вместо питательных и полезных веществ может иметь серьезные последствия для здоровья. Неправильные пищевые привычки у детей являются фактором риска развития ряда заболеваний (детского ожирения, сахарного диабета 2 типа и гипертонии), которые чаще наблюдаются у взрослых [18].

Таким образом, ранний опыт знакомства с питательными продуктами и разнообразием вкусов может увеличить вероятность того, что по мере взросления дети будут предпочитать более здоровую пищу, поскольку им будут нравиться вкус и богатство ассортимента. В поддержку этой гипотезы можно привести результаты продольных исследований, которые показали, что пищевые привычки, сформировавшиеся в младенчестве, сохраняются в детстве и подростковом возрасте как в отношении продуктов, богатых питательными веществами, так и в отношении продуктов с низким содержанием питательных веществ.

Подобные модели питания, которые начинают формироваться в детстве, — важные факторы, определяющие качество рациона взрослого человека [19–21]. Наиболее заметные изменения в рационе питания происходят в раннем детстве, при этом дети в возрасте 2–3 лет охотнее пробуют новые продукты, чем дети более старшего возраста. После 3–4 лет рацион питания/пищевые привычки остаются довольно стабильными, что еще раз подчеркивает важность правильного подхода к питанию детей с самого начала обучения их приему пищи (< 3 лет) [22, 23].

Блюда прикорма призваны познакомить ребенка с разнообразными вкусовыми ощущениями, с более сложной консистенцией пищи и способствовать развитию таких важных физиологических навыков, как жевание и глотание.

### С ЧЕГО СЛЕДУЕТ НАЧИНАТЬ ПРИКОРМ?

В России рекомендации относительно возраста начала введения прикорма имеют свою историю. В прошлом внимание в первую очередь уделялось организации ГВ, а сроки и последовательность введения различных видов пищи различались. В руководстве «Основы рационального питания детей», хотя и рекомендовалось начинать введение основ-

ных видов прикорма — каш и овощных пюре — в возрасте 4–4,5 месяцев, соки предлагалось вводить с трехнедельного возраста, а фруктовое пюре — с 1,5–2 месяцев. С 3–3,5 месяцев рекомендовалось вводить желток куриного яйца, и не ранее 4 месяцев — творог. Основной идеей раннего прикорма было «обогащение» рациона ребенка дополнительными питательными веществами, но уже в работах Г.Н. Сперанского содержались рекомендации относительно изменения сроков введения прикорма: он предлагал начинать ввод соков в объеме 2–3 чайных ложек и каш с 6-го месяца жизни [24].

В настоящее время каши для прикорма имеют большое значение в рационе младенцев, поскольку являются одними из первых видов твердой пищи, вводимых в начале периода прикорма. Выбор в пользу детских каш в качестве первого продукта питания обусловлен двумя причинами:

- каши — отличный источник энергии, что очень важно в возрасте 6 месяцев, когда исключительно ГВ уже недостаточно для покрытия потребностей младенца в питании;
- каши обеспечивают значительное количество углеводов (крахмала и клетчатки) и белков, а также являются источником витаминов, минералов и биологически активных соединений [25].

Гречневая каша — важный источник белка (> 10%) с полноценным аминокислотным профилем, включающим лизин, треонин и триптофан. Она содержит сложные углеводы (клетчатку, пектин), витамины группы В, минералы (железо, цинк, селен, магний, калий, фосфор), а также биоактивные соединения, такие как лецитин и рутин, которые улучшают микроциркуляцию и укрепляют сосуды [26].

Рисовая каша характеризуется низкой аллергенностью и содержит витамин РР, медленно усваиваемые углеводы, селен и кальций. Крахмально-слизистые компоненты риса оказывают обволакивающее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта, что рекомендуется при диарее и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [27].

Кукуруза — низкокалорийный продукт с высоким гликемическим индексом, она содержит натрий, калий, витамины группы А, холин и лютеин. Натуральная клейковина кукурузы способствует загущению продукта (каши и пюре) и показана при ГЭРБ.

В большинстве стран покупные детские каши становятся одними из первых видов твердой пищи, вводимых в начале прикорма. К сожалению, многие из них содержат значительное количество сахара и мало цельного зерна. Однако исследование J.F. Haro-Vicente и соавт. показало, что добавление цельного зерна в детские каши воспринимается одинаково положительно родителями и детьми с сенсорной точки зрения, а каши из очищенного зерна требуют более длительного знакомства младенца с их вкусом.

Более того, цельнозерновые каши способствуют росту полезных бактерий, таких как *Megamonas*, которая ферментирует различные углеводы с образованием полезных органических кислот — уксусной, пропионовой и молочной. *Subdoligranulum* вырабатывает масляную кислоту, укрепляющую кишечный барьер и иммунную систему, что потенциально снижает риск развития рака толстой кишки. *Blautia* способна облегчать течение воспалительных и метаболических заболеваний, а также обладает противомикробным действием в отношении определенных микроорганизмов. *Phascolarctobacterium* играет роль ключевого регулятора баланса кишечной микробиоты, помогает прогнозировать риск развития ожирения и предотвращает колонизацию *Clostridium difficile*.

В целом употребление продуктов, богатых пищевыми волокнами, способствует увеличению выработки короткоцепочечных жирных кислот, подавляет рост вредной микрофлоры и стимулирует рост полезных микроорганизмов [28–30].

Роль сахара в пищевых продуктах не ограничивается только обеспечением сладости; он имеет и другие функции, такие как обеспечение текстуры, цвета и стабильности [31]. Например, ферментативный гидролиз детских каш — это процесс, при котором происходит расщепление сложных углеводов (крахмала) на быстрые сахара, благодаря чему продукт, даже без добавления сахара, приобретает сладковатый вкус. Данный метод применялся для стабилизации вязкости каш после приготовления и для улучшения физиологической усвояемости крахмала [32]. Однако многочисленные исследования показали, что младенцы способны переваривать крахмал и без гидролиза [33].

Использование исключительно гидролизованных злаков может привести к замедлению созревания ферментативной системы ребенка. Отказ от каш с гидролизованными злаками может сократить общее потребление сахара младенцем на 2 кг в год [34].

Конечно, многократно подтверждено, что младенцы предпочитают пить сладкие растворы вместо воды. Они способны различать разные уровни сладости, а также отличать различные виды сахаров, такие как сахароза, фруктоза, глюкоза и лактоза. Эти данные соответствуют результатам физиологических исследований: при введении капель водного раствора сахарозы у новорожденных наблюдалась значительная активность как левой, так и правой стороны мозга, что считается надежным показателем положительных эмоций.

Кроме того, добавление сахара в продукты делает их вкус более приятным и увеличивает удовольствие от их потребления. Да, в некоторых клинических ситуациях они и могут быть необходимы для здоровых детей, но все же не являются обязательным компонентом рациона.

Будучи источником калорий без других необходимых питательных веществ, сахара способны вытеснять продукты, богатые питательными веществами, и ухудшать состояние здоровья, что особенно опасно для детей [35, 36]. Мозг как основной источник энергии сильно зависит от сахаров, а регулирование их обмена играет важную роль в его нормальной физиологии.

Глюкоза и фруктоза — два наиболее важных моносахарида, содержат приблизительно одинаковое количество калорий, но метаболизируются разными способами. Глюкоза является мощным стимулятором секреции, вызывая высвобождение инсулина и гормонов насыщения, таких как GLP-1, из энтероэндокринных клеток, а также подавляет выработку гормона голода грелина.

Потребление фруктозы не оказывает такое сильное влияние на высвобождение инсулина, однако хроническое ее употребление может негативно сказываться на здоровье: вести к усиленному липогенезу в печени, гиперурикемии и ожирению [37]. Установлено, что увеличение потребления фруктозы совпадает с ростом распространенности ожирения, и считается, что диеты с высоким содержанием фруктозы вызывают повышение массы тела и развитие резистентности к инсулину.

Употребление фруктозы приводит к меньшему возрастанию уровней гормонов сытости в крови, чем употребление глюкозы, а введение фруктозы в центральную нервную систему провоцирует грызунов на прием пищи, в то время

как введение глюкозы в центральную нервную систему способствует насыщению [38, 39].

Существуют гипотезы, что сахар по-разному влияет на региональную активность мозга, лежащую в основе когнитивных функций. Исследования показывают, что гиппокамп, возможно, особенно уязвим к действию фруктозы, которая нарушает синаптическую пластичность и приводит к снижению эффективности рабочей памяти после потребления продуктов с высоким содержанием этого вещества. Чрезмерное употребление сахара, особенно в виде фруктозы, способно ухудшать когнитивные способности, что подтверждается исследованиями на крысах, оно негативно воздействует на работу мозга и обучаемость. В такой ситуации только омега-3 докозагексаеновая кислота играет важную роль, помогая защитить нервную систему от подобного разрушительного влияния [40].

Следовательно, разработка технических решений для изменения рецептур пищевых продуктов требует специальных знаний и ресурсов, однако принятие подобных продуктов населением остается существенной проблемой для производителей. Например, потребители могут быть недовольны вкусом продукции с пониженным содержанием сахара и отказаться от приобретения переработанных или более полезных вариантов. В целом реализация стратегий по снижению потребления сахара требует значительных усилий [41].

При разработке детских каш Semper учитываются принципы сохранения природных ценностей. За 80 лет компания из Швеции прошла долгий путь — от производства молочных смесей до создания современных инновационных продуктов прикорма и лечебного питания для детей. Каши Semper идеально подходят для малышей с 4 месяцев в качестве основного блюда. Злаки являются источником полезных пищевых волокон, они богаты витаминами и минералами, которые дополняют друг друга.

Каши Semper не содержат добавленный сахар и сохраняют естественную сладость благодаря вкусу натурального молока, злаков и фруктов. Они хорошо переносятся и имеют приятный вкус.

Подтверждают сенсорную приемлемость и хорошую переносимость каш с пониженным содержанием сахара результаты исследования L.M. Sanchez-Siles и соавт., в котором изучались сенсорная приемлемость, желудочно-кишечная переносимость и привычки кишечника у младенцев, потреблявших две разновидности детских каш с разным содержанием цельного зерна и сахара: хлопья А — 100% очищенных злаков с высоким содержанием сахара, полученным путем гидролиза крахмала, — 24 г/100 г; хлопья Б — 50% цельнозерновой муки со средним содержанием сахара — 12 г/100 г). Обе каши хорошо воспринимались младенцами в течение всего периода наблюдения и одинаково хорошо принимались родителями.

Кроме того, младенцы при последовательности кормления АВ (вначале меньший уровень сахара и высокий уровень цельного зерна) ели лучше, чем при последовательности кормления ВА (вначале высокий уровень сахара и нет цельного зерна) на протяжении всего исследования (рис. 3) [42].

Несмотря на то что младенцы рождаются с врожденным предпочтением сладкого вкуса, они способны научиться любить множество новых вкусов и продуктов в период прикорма независимо от уровня их сладости. Интересно, что отсутствие различий в восприятии младенцами и родителя-

ми детских каш с разным содержанием сахара (24 против 12%), по всей видимости, противоречит общепринятому мнению о том, что младенцы предпочитают только сладкую пищу. Более того, младенцы, которых кормили смесями на основе гидролиза белка, а также младенцы, получающие ГВ, положительно реагировали на каши с несладким вкусом, возможно, потому что, как мы уже отмечали ранее, ГМ и лечебная смесь содержат большое количество аминокислоты глутамата, придающей им подходящий привычный вкус [43, 44].

Представленные выше данные дополняются результатами более масштабного исследования, проведенного в 2022 году [34]. В нем оценивалось влияние значительного снижения содержания сахара в детских кашах (на 95,2%) на вкусовое восприятие и переносимость продукта. В исследовании приняли участие 165 младенцев, а также их родители, что позволило получить более надежные результаты. Важно отметить, что все участники уже имели опыт потребления каш с содержанием сахара от 15 до 25%, то есть были адаптированы к более сладкому вкусу.

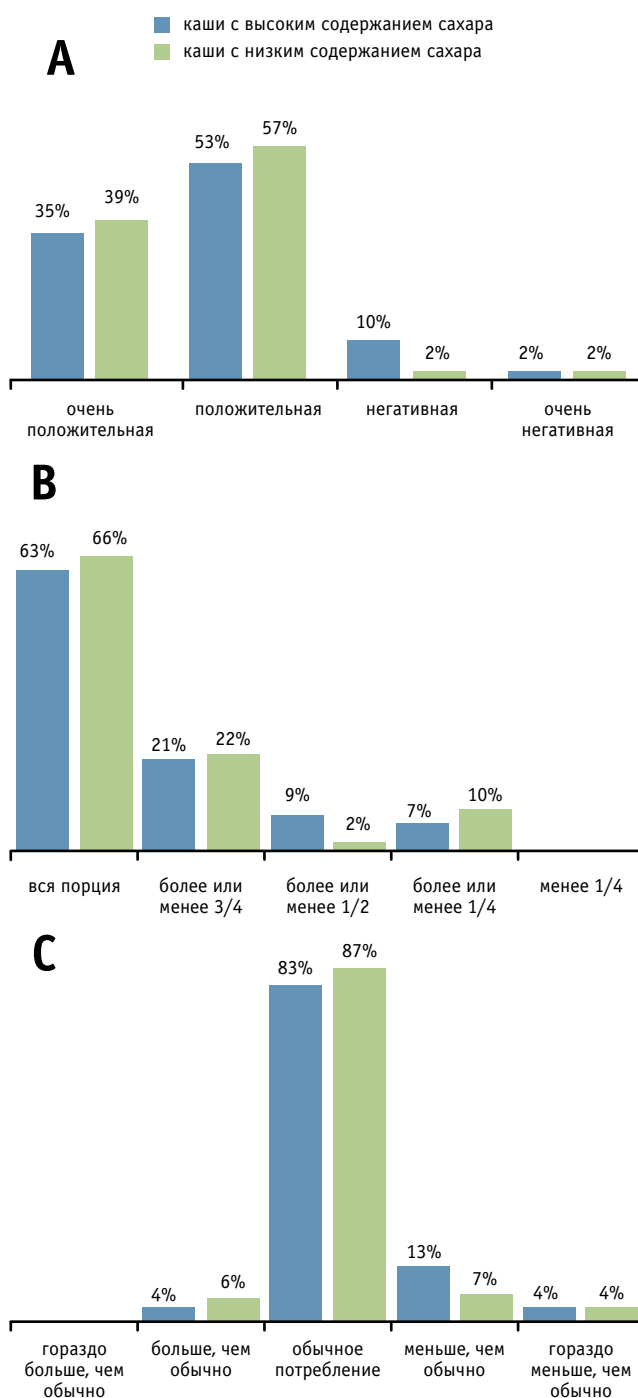
Несмотря на это, положительные и очень положительные сенсорные реакции, зафиксированные родителями, оказались сильно выраженными в группах каш и с высоким, и с пониженным содержанием сахара (рис. 4А). Предполагаемое потребление продукта также было высоким в обеих группах и превышало 60% (рис. 4В), а относительное потребление (по сравнению с таковым до начала исследования) составило 83 и 87% соответственно (рис. 4С), что указывает на хорошую адаптацию младенцев к менее сладким кашам.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

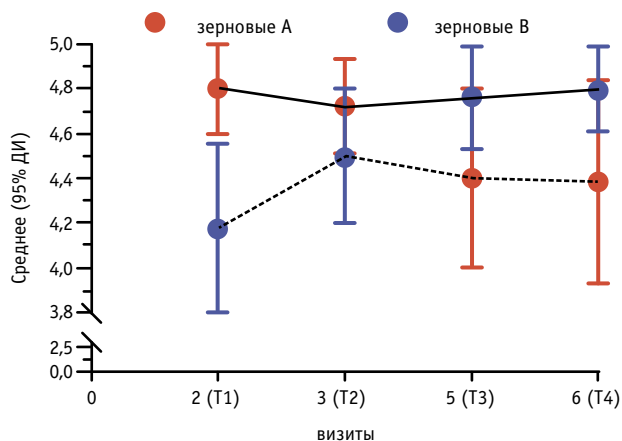
Результаты современных исследований убедительно демонстрируют, что дети способны легко адаптироваться к менее сладкому вкусу каш и с готовностью потребляют продукты с низким содержанием сахара, даже если ранее имели

опыт более сладкого прикорма. Это свидетельствует, что сохранение высокой степени гидролиза крахмала, традиционно применяемого для создания сладкого вкуса, не является необходимым. Более того, постепенный научно обоснованный отказ от избыточного гидролиза при производстве детских каш может стать реальным инструментом снижения количества добавленных сахаров в рационе младенцев. По оценкам, это может сократить потребление сахара одним

**Рис. 4.** Общая приемлемость каш с высоким и низким содержанием сахара для младенцев: А — реакция младенца; В — предполагаемое потребление; С — относительное потребление [34]  
**Fig. 4.** Overall acceptability of high- and low-sugar porridges for infants: A — infant response; B — estimated consumption; C — relative consumption [34]



**Рис. 3.** Оценка количества съеденного за каждый визит в обеих группах вмешательства. Шкала: от 0 «не ел ничего» до 5 «ел все». Данные представлены как среднее значение и 95% доверительный интервал (ДИ). Сплошная линия соответствует группе АВ, пунктирная — группе ВА [42]  
**Fig. 3.** Assessment of the amount eaten at each visit in both intervention groups. Scale: from 0 “ate nothing” to 5 “ate everything”. Data are presented as the mean and 95% confidence interval. The solid line corresponds to group AB, the dashed line to group BA [42]



ребенком на 2 кг в год без потери интереса к продукту и без ухудшения восприятия вкуса [33].

Производители, опираясь на научные данные, могут и должны переходить к созданию менее сладких каш, поддер-

живая формирование здоровых пищевых привычек с самого раннего возраста и внося вклад в профилактику хронических заболеваний, связанных с избыточным потреблением сахара [34].

### Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Захарова И.Н. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Бережная И.В. — редактирование статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Оробинская Я.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Zakharova, I.N. — review of publications on the topic of the article, writing the text, checking the critical content, approving the manuscript for publication; Berezhnaya, I.V. — editing the article, checking the critical content, approving the manuscript for publication; Orobinskaya, Ya.V. — review of publications on the topic of the article, writing the text.

### Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

### Финансирование / Funding source

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Хиру Рус», что не повлияло на собственное мнение авторов.  
The article was prepared with the support of the Hero Russia LLC.; however, which did not influence the authors own opinion.

### Об авторах / About the authors

Захаров Ирина Николаевна / Zakharova, I.N. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 4357-3897. <http://orcid.org/0000-0003-4200-4598>. E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна / Berezhnaya, I.V. — к. м. н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». <http://orcid.org/0000-0002-2847-6268>. E-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Оробинская Яна Владимировна / Orobinskaya, Ya.V. — ассистент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-педиатр поликлиники «Мама и малыш» ГБУЗ МО «Химкинская клиническая больница». eLIBRARY.RU SPIN: 9677-9116. <http://orcid.org/0009-0005-2121-4010>. E-mail: yanashbook@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Gordeeva E.A. От чего зависит формирование вкусовых предпочтений у младенцев? Вопросы современной педиатрии. 2012;11(6):69–74. Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Gordeeva E.A. What does the gustatory preferences development in infants depend on? Current Pediatrics. 2012;11(6):69–74. (in Russian)
- Payne T., Kronenbuenger M., Wong G. Gustatory testing. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- Forestell C.A., Mennella J.A. The ontogeny of taste perception and preference throughout childhood. In: Doty R.L., ed. Handbook of olfaction and gustation. John Wiley & Sons, Inc; 2015: 795–828. DOI: 10.1002/9781118971758
- Schaal B. How amniotic fluid shapes early odor-guided responses to colostrum and milk (and more). Flavor. 2016: 23–53. DOI: 10.1016/b978-0-08-100295-7.00002-5
- Spahn J.M., Callahan E.H., Spill M.K., Wong Y.P. et al. Influence of maternal diet on flavor transfer to amniotic fluid and breast milk and children's responses: a systematic review. Am. J. Clin. Nutr. 2019;109(suppl\_7):1003S–26S. DOI: 10.1093/ajcn/nqy240
- Mennella J.A., Jagnow C.P., Beauchamp G.K. Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. Pediatrics. 2001;107(6):E88. DOI: 10.1542/peds.107.6.e88
- Ustun B., Reissland N., Covey J., Schaal B. et al. Flavor sensing in utero and emerging discriminative behaviors in the human fetus. Psychol. Sci. 2022;33(10):1651–63. DOI: 10.1177/09567976221105460
- Ekman P., Friesen W.V. Manual for the facial action code. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press; 1978. DOI: 10.1037/t27734-000
- Sun Y., Wu Y., Liu B., Chen R. et al. Analysis for different flavor compounds in mature milk from human and livestock animals by GC × GC-TOFMS. Food Chem.: X. 2023;19:100760. DOI: 10.1016/j.fochx.2023.100760
- Nutten S., Schuh S., Dutter T., Heine R.G. et al. Design, quality, safety and efficacy of extensively hydrolyzed formula for management of cow's milk protein allergy: what are the challenges? Adv. Food Nutr. Res. 2020;93:147–204. DOI: 10.1016/bs.afnr.2020.04.004
- Mennella J.A., Beauchamp G.K. Flavor experiences during formula feeding are related to preferences during childhood. Early Hum. Dev. 2002;68(2):71–82. DOI: 10.1016/s0378-3782(02)00008-7
- Urkia-Susin I., Rada-Fernandez de Jauregui D., Orruño E., Maiz E. et al. A quasi-experimental intervention protocol to characterize the factors that influence the acceptance of new foods by infants: mothers' diet and weaning method. Dastatuz project. BMC Public Health. 2021;21(1):918. DOI: 10.1186/s12889-021-10967-7
- Santos M., Matias F., Loureiro I., Rito A.I. et al. Commercial baby foods aimed at children up to 36 months: are they a matter of concern? Foods. 2022;11(10):1424. DOI: 10.3390/foods11101424
- Okubo H., Miyake Y., Sasaki S., Tanaka K. et al. Feeding practices in early life and later intake of fruit and vegetables among Japanese toddlers: the Osaka Maternal and Child Health Study. Public Health Nutr. 2016;19(4):650–7. DOI: 10.1017/S1368980015001779
- Mennella J.A., Daniels L.M., Reiter A.R. Learning to like vegetables during breastfeeding: a randomized clinical trial of lactating mothers and infants. Am. J. Clin. Nutr. 2017;106(1):67–76. DOI: 10.3945/ajcn.116.143982
- Forestell C.A., Mennella J.A. Early determinants of fruit and vegetable acceptance. Pediatrics. 2007;120(6):1247–54. DOI: 10.1542/peds.2007-0858
- Coulthard H., Harris G., Emmett P. Delayed introduction of lumpy foods to children during the complementary feeding period affects child's food acceptance and feeding at 7 years of age. Matern. Child Nutr. 2009;5(1):75–85. DOI: 10.1111/j.1740-8709.2008.00153.x
- Bergwall S., Johansson A., Sonestedt E., Acosta S. High versus low-added sugar consumption for the primary prevention

- of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022;1(1):CD013320. DOI: 10.1002/14651858.CD013320.pub2
19. Chen J., Wu F., Magnussen C.G., Pakkala K. et al. Dietary patterns from youth to adulthood and cognitive function in midlife: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Nutrition.* 2023;112:112063. DOI: 10.1016/j.nut.2023.112063
  20. Pakkala K., Laitinen T.T., Niinikoski H., Kartiosuo N. et al. Effects of 20-year infancy-onset dietary counselling on cardiometabolic risk factors in the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP): 6-year post-intervention follow-up. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020;4(5):359–69. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30059-6
  21. Sun Q., Wen Q., Lyu J., Sun D. et al. Dietary pattern derived by reduced-rank regression and cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2022;32(2):337–45. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.10.008
  22. Moding K.J., Bellows L.L., Grimm K.J., Johnson S.L. A longitudinal examination of the role of sensory exploratory behaviors in young children's acceptance of new foods. *Physiol. Behav.* 2020;218:112821. DOI: 10.1016/j.physbeh.2020.112821
  23. Kostecka M., Jackowska I., Kostecka J. A comparison of the effects of young-child formulas and cow's milk on nutrient intakes in Polish children aged 13–24 months. *Nutrients.* 2021;13(8):2511. DOI: 10.3390/nu13082511
  24. Елкина Т.Н., Суrowикина Е.А., Грибанова О.А., Татаренко Ю.А. и др. От истории к практике введения прикормов здоровым детям первого года жизни на педиатрических участках. Мать и дитя в Кузбассе. 2024;2(97):59–63. Elkina T.N., Surovikina E.A., Gribanova O.A., Tatarenko Iu.A. et al. From history to practice of introducing complementary feedings to healthy children in the first year of life in pediatric sites. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2024;2(97):59–63. (in Russian)
  25. Plaza-Diaz J., Bernal M.J., Schutte S., Chenoll E. et al. Effects of whole-grain and sugar content in infant cereals on gut microbiota at weaning: a randomized trial. *Nutrients.* 2021;13(5):1496. DOI: 10.3390/nu13051496
  26. Похлёбкин В.В. История важнейших пищевых продуктов. М.; 1996. 493 с. Pokhlebkina V.V. The history of essential food products. М.; 1996. 493 p. (in Russian)
  27. Bryan S., Johnson C. The origins and development of agriculture. *Ann. Rev. Anthropol.* 2014;43:123–42.
  28. Theurich M.A., Koletzko B., Grote V. Nutritional adequacy of commercial complementary cereals in Germany. *Nutrients.* 2020;12(6):1590. DOI: 10.3390/nu12061590
  29. He M., Wei Y., Wu Q., Huang C. et al. Construction and acceptability of different complementary foods texture in infants and young children aged 6 to 23 months. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2024;53(3):396–402. (in Chinese). DOI: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2024.03.009
  30. Yu D., Zhu L., Gao M., Yin Z. et al. A comparative study of the effects of whole cereals and refined cereals on intestinal microbiota. *Foods.* 2023;12(15):2847. DOI: 10.3390/foods12152847
  31. Sayas-Barberá E., Paredes C., Salgado-Ramos M., Pallarés N. et al. Approaches to enhance sugar content in foods: is the date palm fruit a natural alternative to sweeteners? *Foods.* 2023;13(1):129. DOI: 10.3390/foods13010129
  32. Klerks M., Bernal M.J., Roman S., Bodenstab S. et al. Infant cereals: current status, challenges, and future opportunities for whole grains. *Nutrients.* 2019;11(2):473. DOI: 10.3390/nu11020473
  33. Rodriguez M.D., León A.E., Bustos M.C. Starch digestion in infants: an update of available in vitro methods — a mini review. *Plant Foods Hum. Nutr.* 2022;77(3):345–52. DOI: 10.1007/s11130-022-01001-1
  34. Sanchez-Siles L., Román S., Haro-Vicente J.F., Bernal M.J. et al. Less sugar and more whole grains in infant cereals: a sensory acceptability experiment with infants and their parents. *Front. Nutr.* 2022;9:855004. DOI: 10.3389/fnut.2022.855004
  35. Rios J.M., Miller A.L., Lumeng J.C., Rosenblum K. et al. Behavioral responses to sucrose as an indicator of positive hedonic response across the first six months of infancy. *Physiol. Behav.* 2020;223:112914. DOI: 10.1016/j.physbeh.2020.112914
  36. Yan R.R., Chan C.B., Louie J.C.Y. Current WHO recommendation to reduce free sugar intake from all sources to below 10% of daily energy intake for supporting overall health is not well supported by available evidence. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022;116(1):15–39. DOI: 10.1093/ajcn/nqac084. Erratum in: *Am. J. Clin. Nutr.* 2022;116(4):1187. DOI: 10.1093/ajcn/nqac231
  37. Zanchi D., Meyer-Gerspach A.C., Schmidt A., Suenderhauf C. et al. Acute effects of glucose and fructose administration on the neural correlates of cognitive functioning in healthy subjects: a pilot study. *Front. Psychiatry.* 2018;9:71. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00071
  38. Eckstein M.L., Brockfeld A., Haupt S., Schierbauer J.R. et al. Acute metabolic responses to glucose and fructose supplementation in healthy individuals: a double-blind randomized crossover placebo-controlled trial. *Nutrients.* 2021;13(11):4095. DOI: 10.3390/nu13114095
  39. Peters R., White D., Cleeland C., Scholey A. Fuel for thought? A systematic review of neuroimaging studies into glucose enhancement of cognitive performance. *Neuropsychol. Rev.* 2020;30(2):234–50. DOI: 10.1007/s11065-020-09431-x
  40. Agrawal R., Gomez-Pinilla F. "Metabolic syndrome" in the brain: deficiency in omega-3 fatty acid exacerbates dysfunctions in insulin receptor signalling and cognition. *J. Physiol.* 2012;590(10):2485–99. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.230078
  41. Velázquez A.L., Vidal L., Varela P., Ares G. Sugar reduction in products targeted at children: why are we not there yet? *J. Sens. Stud.* 2021;36(4):e12666. DOI: 10.1111/joss.12666
  42. Sanchez-Siles L.M., Bernal M.J., Gil D., Bodenstab S. et al. Are sugar-reduced and whole grain infant cereals sensorially accepted at weaning? A randomized controlled cross-over trial. *Nutrients.* 2020;12(6):1883. DOI: 10.3390/nu12061883
  43. Patel M.D., Donovan S.M., Lee S.Y. Considering nature and nurture in the etiology and prevention of picky eating: a narrative review. *Nutrients.* 2020;12(11):3409. DOI: 10.3390/nu12113409
  44. Haro-Vicente J.F., Bernal-Cava M.J., Lopez-Fernandez A., Ros-Berrueto G. et al. Sensory acceptability of infant cereals with whole grain in infants and young children. *Nutrients.* 2017;9(1):65. DOI: 10.3390/nu9010065

Поступила / Received: 06.08.2025

Принята к публикации / Accepted: 17.09.2025

# Сочетание сахарного диабета 1 типа и целиакии: взгляд детского эндокринолога на особенности диагностики и лечения

М.Н. Бобрик ✉, А.В. Витебская

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Систематизировать данные о распространенности целиакии среди пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1), ее влиянии на контроль уровня глюкозы, а также изучить особенности диагностики и лечения целиакии у больных СД1.

**Основные положения.** У детей с СД1 вероятность развития целиакии выше, так как наличие гаплотипов HLA-DR3-DQ2 и HLA-DR4-DQ8 увеличивает риск возникновения обоих состояний. Распространенность целиакии составляет 0,5–0,9% в общей популяции, а среди детей с СД1 — 4,5%. Большинство случаев целиакии диагностируются в первый год после манифестации СД1, однако болезнь может проявиться и спустя годы. Желудочно-кишечные симптомы целиакии редко встречаются у пациентов с СД1. Данные о влиянии скрытой целиакии на гликемический контроль противоречивы. Явная целиакия может привести к частым эпизодам кетоацидоза и гипогликемии. Соблюдение безглютеновой диеты в случае сочетания СД1 и целиакии способствует улучшению гликемического контроля, что является необходимым условием профилактики осложнений СД1. Однако на сегодняшний день массовый скрининг целиакии у пациентов с СД1 не организован.

**Заключение.** Ассоциация целиакии и СД1 хорошо известна и влияет на качество жизни пациентов, поэтому необходим регулярный скрининг целиакии у больных СД1. Своевременная диагностика целиакии позволяет предотвратить осложнения и улучшить качество жизни пациентов. Соблюдать две строгие диеты (безглютеновую при целиакии и диету с подсчетом углеводов при СД1) сложно, но планирование питания и поддержка специалистов помогут достичь успеха в лечении обоих заболеваний.

**Ключевые слова:** целиакия, сахарный диабет 1 типа, безглютеновая диета.

**Для цитирования:** Бобрик М.Н., Витебская А.В. Сочетание сахарного диабета 1 типа и целиакии: взгляд детского эндокринолога на особенности диагностики и лечения. Доктор.Ру. 2025;24(7):71–75. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-71-75

## Combination of Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: a View of Pediatric Endocrinologist on Diagnostic and Therapeutic Characteristics

M.N. Bobrik ✉, A.V. Vitebskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim.** To systematize data on the prevalence of celiac disease (CD) among patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM), to assess its impact on glycemic control, and to review the diagnostic and therapeutic features of celiac disease in individuals with T1DM.

**Key points.** Children with T1DM are at greater risk of developing CD, as the presence of HLA-DR3-DQ2 and HLA-DR4-DQ8 haplotypes increases the susceptibility to both conditions. The prevalence of CD is 0.5–0.9% in the general population and approximately 4.5% among children with T1DM. Most cases of CD are diagnosed within the first year after the onset of T1DM; however, the disease may also manifest years later. Gastrointestinal symptoms are uncommon in patients with T1DM. Evidence regarding the impact of silent CD on glycemic control remains inconsistent. Overt CD may lead to frequent episodes of ketoacidosis and hypoglycemia. Adherence to a gluten-free diet in patients with coexisting T1DM and CD contributes to improved glycemic control, which is essential for preventing T1DM-related complications. Nevertheless, universal screening for CD in patients with T1DM has not yet been implemented.

**Conclusion.** The association between CD and T1DM is well established and has a significant impact on patients' quality of life; therefore, regular screening for CD in individuals with T1DM is warranted. Timely diagnosis helps prevent complications and improves overall quality of life. Although following two strict diets — a gluten-free diet for CD and carbohydrate counting for T1DM — is challenging, careful meal planning and professional support can facilitate successful management of both conditions.

**Keywords:** celiac disease, type 1 diabetes mellitus, gluten-free diet.

**For citation:** Bobrik M.N., Vitebskaya A.V. Combination of type 1 diabetes mellitus and celiac disease: a view of pediatric endocrinologist on diagnostic and therapeutic characteristics. Doctor.Ru. 2025;24(7):71–75. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-71-75

У детей, больных сахарным диабетом 1 типа (СД1), нередко встречается синдром мальабсорбции (МА), что значительно утяжеляет течение диабета, вызывает гипогликемию, затрудняет подбор адекватной дозы инсулина. Причинами МА могут быть целиакия, недостаточность ферментов поджелудочной железы, диабетический гепатоз, дис-

бактериоз кишечника, дефицит интестинальных ферментов, энтеропатия, обусловленная непереносимостью белка коровьего молока, пищевая аллергия [1].

Дети с СД1 имеют более высокий риск возникновения сопутствующих аутоиммунных заболеваний, в частности целиакии [1, 2]. Наличие целиакии при СД1 может затруд-

✉ Бобрик Мария Николаевна / Bobrik, M.N. — E-mail: bobrik.mari@list.ru

нять лечение, так как требует не только дополнительного обучения семьи больного ребенка подсчету углеводов, но и диетотерапии. При комплексном ведении пациентов с СД1 и целиакией важно взаимодействие между детским эндокринологом и гастроэнтерологом. Оба специалиста могут осуществлять диагностику и лечение целиакии, что обеспечивает более эффективное управление СД1 [3].

### КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ HLA ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА И ЦЕЛИАКИИ

Целиакия — это генетически обусловленное заболевание, ассоциированное с генами главного комплекса гистосовместимости *HLA-DQ2* и *HLA-DQ8*, расположенными на хромосоме 6 (в локусе 6p21). Разные комбинации этих аллелей могут влиять на вероятность развития и тяжесть симптомов целиакии. Например, пациенты, гомозиготные по *DQ2*, имеют высокий риск этого заболевания. У большинства больных целиакией (около 90–95%) присутствует гетеродимер *DQ2*, а у остальных (5–10%) — *DQ8* [2].

Гены HLA играют ключевую роль в развитии не только целиакии, но и других аутоиммунных заболеваний, в частности СД1. Наличие гаплотипов *HLA-DR3-DQ2* и *HLA-DR4-DQ8* повышает риск обоих состояний [2].

Важно подчеркнуть, что гетеродимеры *HLA-DQ2/DQ8* встречаются в популяции с частотой около 30%, тогда как распространенность целиакии, по современным оценкам, составляет всего 1%. Считается, что HLA-гены определяют риск развития заболевания лишь на 36–53%, являясь обязательным, но недостаточным элементом патогенеза.

Изучение других потенциальных генетических факторов, способствующих развитию болезни, продолжается. Последние генетические исследования выявили возможную связь целиакии с не-HLA-генами, расположенными на хромосомах 5 (5q31–33), 2 (2q33), 19 (19p13) и 4 (4q27). Среди 39 типичных не-HLA-генов, выявляемых у пациентов с целиакией, 64% можно найти и при других аутоиммунных заболеваниях.

Крупное исследование, включавшее более 8 тыс. участников, показало, что пациенты с СД1 и целиакией имеют в своем геноме 26 общих не-HLA-генов, которые участвуют в регуляции продукции цитокинов (фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерферона  $\gamma$ , интерлейкинов 2, 21 и 10), активации естественных киллеров, Т- и В-лимфоцитов, а также в поддержании барьерной функции слизистой оболочки тонкой кишки [2].

### ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА И ЦЕЛИАКИИ

Распространенность целиакии колеблется от 0,5 до 0,9% в зависимости от популяции, причем она выше среди женщин, чем среди мужчин. Средняя частота целиакии у детей с СД1 составляет 4,5%, варьируя от 0,97 до 16,4%, что значительно превышает данные в общей популяции [3, 4].

Эпидемиологические показатели распространенности целиакии в Российской Федерации основываются на результатах исследований, проводимых в отдельных регионах. Наиболее крупное из них, открытое клиническое ретроспективное исследование с участием 1482 детей, проходивших обследование в стационаре ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой», показало среднюю частоту выявления целиакии 8,26% [5].

Согласно данным большинства центров по уходу за детским диабетом в Италии, распространенность потенциальной целиакии (наличия антител при отсутствии атрофии

ворсинок слизистой тонкой кишки) у пациентов с СД1 — 12,2%, выше у женщин, чем у мужчин. В то же время частота этого заболевания в контрольной популяции составила 8,4%, и лишь у немногих из таких пациентов наблюдались симптомы, связанные с целиакией [6].

Хотя уровень заболеваемости целиакией остается относительно стабильным, существует ряд факторов, повышающих риск ее развития. Например, вероятность возникновения целиакии выше у родственников больных целиакией, носителей гетеродимера *DQ2* или *DQ8*, а также у пациентов с селективным дефицитом иммуноглобулина класса А (IgA), аутоиммунными и хромосомными заболеваниями, такими как синдромы Дауна, Вильямса и Тернера [4].

Большинство случаев целиакии выявляются в первый год после манифестации СД1, а у молодых людей с СД1 возможно развитие заболевания в первые 5–10 лет после диагностики диабета. Тем не менее важно отметить, что диагноз целиакии может быть установлен и позже, даже в зрелом возрасте [3].

Австралийские ученые провели анализ частоты целиакии среди 4379 детей с СД1, которые находились под наблюдением в течение 20 лет, с 1990 по 2009 г. Средняя заболеваемость целиакией за 20 лет составила 7,7 случая на 1 тыс. человек. Заболеваемость целиакией среди детей с ранним дебютом СД1 (в возрасте до 5 лет) была статистически значимо выше, чем в случаях более поздней манифестации диабета (10,4 и 6,4 наблюдения на 1 тыс. человек соответственно). В этой же группе детей средний период с момента дебюта диабета до обнаружения целиакии был значительно более продолжительным (в среднем 3,3 года по сравнению с 0,7 года) [2].

Таким образом, риск развития целиакии обратно пропорционален возрасту манифестации СД1, причем самый высокий риск наблюдается у пациентов с дебютом СД1 в возрасте до 5 лет. Эта связь справедлива для обоих полов. Частота встречаемости целиакии увеличивается с длительностью течения диабета [3].

### КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ЦЕЛИАКИИ

Нарушения функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) различной этиологии у детей и подростков с СД1 встречаются часто и могут быть одной из причин трудного достижения компенсации углеводного обмена. Среди них существенное значение имеет нарушение пищевой абсорбции в результате появления антител к глиадину при целиакии [7].

Клиническая картина целиакии отличается многообразием, возникновением как гастроэнтерологических (хронической или интермиттирующей диареи, хронических запоров, не отвечающих на стандартную терапию, хронических абдоминальных болей, увеличенного вздутого живота, периодической тошноты и рвоты), так и внекишечных симптомов (снижения массы тела, отставания в физическом развитии, задержки полового созревания, аменореи, раздражительности, утомляемости, нейропатий, артритов/артралгий, хронической железодефицитной анемии, снижения минерализации костей (остеопении/остеопороза), повторных переломов, повторных афтозных стоматитов, герпетиформного дерматита, дефектов зубной эмали) [8]. При этом не существует ни одного признака, который бы встречался у 100% больных целиакией, что часто приводит к диагностическим ошибкам [8, 9].

Наиболее тяжелые проявления целиакии (недостаточное питание, диарея, анорексия, запор, рвота, вздутие живота и боль) обычно обусловлены нарушением всасывания в

ЖКТ и чаще встречаются у детей младше трех лет. Симптомы целиакии, не связанные с ЖКТ (задержка роста и полового созревания, усталость, дефицит витаминов и железодефицитная анемия), как правило, наблюдаются у детей старшего возраста [6, 8].

### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕЛИАКИЕЙ

Желудочно-кишечные проявления целиакии у пациентов с СД1 встречаются относительно редко (< 10%). У большинства больных целиакия протекает бессимптомно (скрытая целиакия) либо с легкими проявлениями. Кроме этого, пациенты могут иметь положительные антитела при отсутствии диагностически значимой атрофии ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки; такое состояние определяется как потенциальная целиакия [6, 9].

Данные о влиянии бессимптомной целиакии на гликемический контроль пациентов с СД1 сомнительны. В частности, в исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, было обнаружено, что средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в группе с бессимптомной целиакией был незначительно выше, чем в контрольной группе [10]. Аналогичное отсутствие влияния целиакии на контроль СД1 было также продемонстрировано в многоцентровом международном исследовании с участием 98 детей с СД1 и целиакией [11].

Влияние явной целиакии на гликемический контроль описано в различных исследованиях. При манифестации СД1 у пациентов с явной целиакией отмечена более высокая частота кетоацидоза<sup>1</sup>. При тяжелой МА вследствие целиакии высока вероятность развития гипогликемических состояний при адекватных уровнях HbA1c и сниженной потребности в эндогенном инсулине [12]<sup>2</sup>. Наблюдался также значительно более низкий уровень HbA1c, что, вероятно, связано со сниженным всасыванием нутриентов в ЖКТ у пациентов с целиакией или с лучшим контролем потребления углеводов у лиц, соблюдающих безглютеновую диету (БГД) [8].

### ДИАГНОСТИКА ЦЕЛИАКИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА. КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА ЦЕЛИАКИИ

Диагностика целиакии должна быть комплексной и основанной на совокупной оценке клинических данных, результатов серологического, морфологического исследований и, в некоторых случаях, присутствия/отсутствия в генотипе типичных аллелей HLA. Наличие СД1 никак не влияет на методы диагностики целиакии [3, 9].

В 2020 г. ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition — Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов) опубликовало обновленные клинические рекомендации с уточненными алгоритмами диагностики целиакии. На первом этапе тестирования детей предлагается определять IgA к тканевой трансглутаминазе (TGA) и общий IgA в условиях обычного содержания глютенсодержащих продуктов в рационе [8].

При нормальной (соответствующей возрасту) концентрации общего IgA и низком титре TGA-IgA диагноз целиакии исключается. При нормальной концентрации общего IgA и высоком уровне TGA-IgA рекомендуется провести исследо-

вание IgA к эндомизию (EMA-IgA). В случае положительного результата теста на EMA-IgA (качественного теста) диагноз целиакии считается более вероятным, а наличие у пациента с характерными симптомами целиакии высокого уровня TGA-IgA (более чем в 10 раз выше верхней границы нормы) и положительного титра EMA-IgA позволяет подтвердить его без выполнения гистологического исследования [8].

Поскольку с целиакией в 5–10% наблюдений ассоциирован селективный дефицит IgA, общий уровень IgA должен обязательно определяться при первичном серологическом обследовании. При обнаружении низкого уровня общего IgA дальнейшее серологическое обследование должно строиться на определении специфических антител класса IgG [13]. Выявляют как минимум один из видов антител IgG: к TGA, EMA или дезамидированным пептидам глиадина [8].

На втором этапе диагностики проводят эндоскопическое исследование с биопсией тонкой кишки (не менее 4 образцов из дистального отдела двенадцатиперстной кишки и не менее одного — из луковицы), чтобы подтвердить субтотальную атрофию ворсинок [3, 8].

### HLA-ТЕСТИРОВАНИЕ

По результатам метаанализа 2012 г., исследование HLA при целиакии обладает высокой чувствительностью (медиана — 96%), но низкой специфичностью (медиана — 54%). Таким образом, наличие гаплотипов HLA-DQ2/DQ8 само по себе не является основанием для установления диагноза целиакии, поскольку заболевание развивается лишь у небольшой части носителей данных гаплотипов. Однако их отсутствие практически полностью исключает диагноз целиакии [14].

Интересно, что в случаях постановки диагноза без проведения биопсии (при увеличении титра TGA-IgA более чем в 10 раз выше верхней границы нормы и положительном тесте на EMA-IgA) ESPGHAN не рекомендует проводить HLA-типирование для подтверждения целиакии, так как это не повышает достоверности диагноза [8]. В частности, в исследовании с участием 399 пациентов с высоким титром TGA-IgA (больше 10 норм верхнего предела нормального значения) и положительным результатом теста на EMA-IgA специфические для целиакии гаплотипы DQ2 или DQ8 были обнаружены у всех больных [15].

Исследование характерных для целиакии гаплотипов HLA-DQ2/DQ8, по мнению ESPGHAN, является полезным скрининговым методом для исключения целиакии у лиц из групп риска или у пациентов, которые начали придерживаться БГД еще до проведения диагностических тестов. Однако диагностическая ценность метода, например, у пациентов с СД1 из-за высокой доли положительных результатов типирования остается сомнительной [8].

Если у лиц из групп риска был обнаружен гаплотип DQ2 или DQ8, то следующим этапом диагностики должно стать определение общего IgA и TGA-IgA, как было описано выше. Однако болезнь может манифестировать позже, поэтому при отрицательных результатах серологического исследования рекомендуется повторять регулярно, каждые 2–3 года [8].

### СКРИНИНГ ЦЕЛИАКИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

В связи со значительно более высокой распространенностью целиакии среди больных СД1 после постановки дан-

<sup>1</sup> Медицинский вестник. Детский диабет и аутоиммунитет. URL: <https://medvestnik.by/konspektvracha/detskij-diabet-i-autoimmunitet> (дата обращения — 23.10.2024).

<sup>2</sup> Там же.

ного диагноза рекомендуется проводить скрининг целиакии [3, 4]. Однако на сегодняшний день массовый скрининг на целиакию у пациентов с СД1 не организован. Поскольку у большинства больных СД1 отсутствуют явные симптомы целиакии, это может приводить к неправильной постановке диагноза, когда проявления целиакии расцениваются как осложнения диабета [6, 16].

По данным ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes — Международное общество детского и подросткового диабета), скрининг на целиакию рекомендуется проводить в течение первого года после установления диагноза СД1 и далее с интервалом от 2 до 5 лет. Более частое обследование показано, если клиническая ситуация предполагает возможность симптоматической целиакии или у ребенка есть родственник первой степени родства с целиакией [3].

### ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕЛИАКИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Основным методом лечения целиакии и профилактики ее осложнений в настоящее время является строгая пожизненная БГД [17, 18]. Соблюдение диеты предполагает полное исключение из рациона продуктов, содержащих глютен или его следы. Принципиально важным является отказ от употребления продуктов, содержащих не только «явный» (ячменя, твердой пшеницы и других видов пшеницы (однозернянки, эммера, фарро, камута и полбы), булгура, кускуса, манной крупы, тритикале), но и «скрытый» глютен, который используется в качестве пищевой добавки в процессе производства (вареных колбас, сосисок, полуфабрикатов из измельченного мяса и рыбы, многих мясных, рыбных консервов, в особенности в томатном соусе, многих овощных и фруктовых консервов, обработанных, ароматизированных или смешанных молочных продуктов, ароматизированного кофе и коктейлей, ароматизированных масел, соевого соуса) [18, 19].

Правильное питание играет ключевую роль в управлении СД1, помогая поддерживать уровень глюкозы в пределах целевого диапазона, обеспечивать здоровый липидный профиль и сохранять здоровую массу тела. Регулярный мониторинг уровня глюкозы является крайне важным для предотвращения микро- и макрососудистых осложнений диабета, поэтому необходимо предоставлять пациентам рекомендации по потреблению углеводов: их количеству, типу и распределению в течение дня.

Отмечается особая польза продуктов с низким гликемическим индексом [20]. Однако введение БГД сопряжено с серьезными проблемами, так как многие безглютеновые

продукты имеют высокий гликемический индекс, и в результате их употребления могут измениться показатели гликемии, уровень HbA1c, потребность в инсулине, липидный профиль и даже, предположительно, развиваться хронические осложнения диабета [20].

Добавление БГД к диете пациентов с СД1 может обуславливать практические трудности и серьезно влиять на качество жизни. Дети с диагнозом целиакии должны получать консультативную помощь опытного детского диетолога, знающего об особенностях введения БГД. Для молодых людей с СД1 и целиакией и их семей должны быть доступны образовательные материалы, касающиеся как вопросов питания, так и адаптации к диете в домашних, школьных и социальных условиях [3].

В то же время соблюдение БГД в случае сочетания СД1 и целиакии позволяет добиться значительных положительных результатов. БГД способствует улучшению гликемического контроля, что является необходимым условием профилактики осложнений СД1 [21]. При соблюдении строгой БГД отмечается меньше эпизодов тяжелой гипогликемии на фоне терапии инсулином [22]. Положительное влияние БГД на гликемический контроль (уменьшение числа гипогликемий и снижение уровня HbA1c) при СД1 было продемонстрировано даже при субклинической целиакии [23]. Кроме этого, если на момент диагностики целиакии у ребенка отмечалась задержка роста, то на фоне БГД происходила его нормализация [21].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ассоциация целиакии и СД1 хорошо известна, достаточно широко распространена и может существенно влиять на качество жизни пациентов, что подчеркивает необходимость регулярного скрининга целиакии среди пациентов с СД1. Повышение настороженности и осведомленности врачей детских эндокринологов является важным аспектом для успешной организации скрининга, своевременного направления пациента к гастроэнтерологу. Своевременная диагностика целиакии имеет ключевое значение для предотвращения осложнений и улучшения качества жизни пациентов.

Соблюдение двух строгих диет — безглютеновой при целиакии и диеты со строгим подсчетом углеводов и учетом их гликемического индекса при СД1 — может представлять значительные трудности как для пациента, так и для его окружения. Однако тщательное планирование питания, поддержка со стороны медицинских специалистов и близких людей могут существенно облегчить этот процесс и способствовать достижению положительных результатов лечения обоих заболеваний.

### Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Бобрик М.Н. — разработка концепции статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи статьи; Витебская А.В. — разработка концепции статьи, доработка текста статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, reviewed it and approved the final version before publication. Special contribution: Bobrik, M.N. — concept development, thematic publications review, drafting of the manuscript; Vitebskaya, A.V. — concept development, text revision, critical review of the content, and approval of the manuscript for publication.

### Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.  
The authors claim that there is no external funding.

### Об авторах / About the authors

Бобрик Мария Николаевна / Bobrik, M.N. — ординатор 2-го года по специальности «Детская эндокринология» кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). <https://orcid.org/0009-0001-3778-2750>. E-mail: bobrik.mari@list.ru

Витебская Алиса Витальевна / Vitebskaya, A.V. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). eLIBRARY.RU SPIN: 9857-9551. <http://orcid.org/0000-0001-5689-0194>. E-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- De Melo E.N., Clarke A.B.M., McDonald C., Saibil F. et al. Gastrointestinal symptoms in type 1 diabetes: relationship with autoimmune and microvascular complications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022;107(6):e2431–7. DOI: 10.1210/clinem/dgac093
- Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н., Османов И.М., Самсонова Л.Н. и др. Целиакия и ассоциированные эндокринные заболевания. *Практика педиатра.* 2022;2:23–31. Dmitrieva Y.A., Zakharova I.N., Osmanov I.M., Samsonova L.N. et al. Celiac disease and associated endocrine diseases. *Pediatric Practice.* 2022;2:23–31. (in Russian)
- Fröhlich-Reiterer E., Elbarbary N.S., Simmons K., Buckingham B. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes.* 2022;23(8):1451–67. DOI: 10.1111/pedi.13445
- Maheshwari A., He Z., Weidner M.N., Lin P. et al. Influence of age and type 1 diabetes mellitus on serological test for celiac disease in children. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2021;24(2):218–29. DOI: 10.5223/pghn.2021.24.2.218
- Гостюхина А.Д., Дмитриева Ю.А., Османов И.М., Майкова И.Д. и др. Выборочный скрининг на целиакию среди пациентов с гастроинтестинальными симптомами. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2024;2:162–6. Gostyukhina A.D., Dmitrieva Y.A., Osmanov I.M., Maykova I.D. et al. Selective screening for celiac disease in patients with gastrointestinal symptoms: a retrospective study. *Pediatrics. Consilium Medicum* 2024;2:162–6. (in Russian). DOI: 10.26442/26586630.2024.2.202950
- Camarca M.E., Mozzillo E., Nugno R., Zito E. et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Ital. J. Pediatr.* 2012;38:10. DOI: 10.1186/1824-7288-38-10
- Laurikka P., Kivelä L., Kurppa K., Kaukinen K. Systemic consequences of coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2022;56 Suppl.1(Suppl.1):S64–72. DOI: 10.1111/apt.16912
- Камалова А.А., Тимофеева Д.О., Шакирова А.Р. Современные аспекты диагностики целиакии у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2020;19(5):371–8. Kamalova A.A., Timofeeva D.O., Shakirova A.R. Modern aspects of celiac disease diagnosis in children. *Current Pediatrics.* 2020;19(5):371–8. (in Russian). DOI: 10.15690/vsp.v19i5.2217
- Бельмер С.В., Ревнова М.О. Клинические проявления целиакии: на пути к ранней диагностике. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;4:106–15. Belmer S.V., Revnova M.O. Clinical manifestations of celiac disease: towards early diagnosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;4:106–15. (in Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-106-115
- Хеннесси Е.О., Зверева Я.С., Степанова С.М., Ильин А.В. и др. Серологические маркеры целиакии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. *Проблемы эндокринологии.* 2011;57(5):9–14. Khennessi E.O., Zvereva Ya.S., Stepanova S.M., Il'in A.V. et al. Serological markers of coeliac disease in the children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology.* 2011;57(5):9–14. (in Russian)
- Bharucha A.E., Locke G.R., Murray J.A., Cowie C.C. et al. Gastrointestinal manifestations of diabetes. In: Cowie C.C., Casagrande S.S., Menke A., Cissell M.A. et al., eds. *Diabetes in America.* 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018.
- Iafusco D., Rea F., Chiarelli F., Mohn A. et al. Effect of gluten-free diet on the metabolic control of type 1 diabetes in patients with diabetes and celiac disease. *Diabetes Care.* 2000;23(5):712–3. DOI: 10.2337/diacare.23.5.712a
- Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н., Османов И.М., Гостюхина А.Д. и др. Диагностическая ценность серологических маркеров при целиакии у детей. *Медицинский совет.* 2024;18(11):180–7. Dmitrieva Y.A., Zakharova I.N., Osmanov I.M., Gostyukhina A.D. et al. Diagnostic value of serological markers for celiac disease in children. *Medical Council.* 2024;18(11):180–7. (in Russian). DOI: 10.21518/ms2024-315
- Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012;54(1):136–60. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0
- Werkstetter K.J., Korponay-Szabó I.R., Popp A., Villanacci V. et al. Accuracy of tests for antibodies against tissue-transglutaminase in diagnosis of celiac disease, without biopsy. *Gastroenterology.* 2017;153(4):924–35. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.002
- Moravej H., Zamanfar D., Aghamahdi F., Hashemipour M. et al. Optimal frequency to screen celiac disease amongst patients with type 1 diabetes mellitus: a multicenter study. *Prim. Care Diabetes.* 2021;15(6):1100–3. DOI: 10.1016/j.pcd.2021.08.011
- Simón E., Molero-Luis M., Fueyo-Díaz R., Costas-Batlle C. et al. The gluten-free diet for celiac disease: critical insights to better understand clinical outcomes. *Nutrients.* 2023;15(18):4013. DOI: 10.3390/nu15184013
- Abdi F., Zuberi S., Blom J.J., Armstrong D. et al. Nutritional considerations in celiac disease and non-celiac gluten/wheat sensitivity. *Nutrients.* 2023;15(6):1475. DOI: 10.3390/nu15061475
- Luque V., Crespo-Escobar P., Hård Af Segerstad E.M., Koltai T. et al. Gluten-free diet for pediatric patients with coeliac disease: a position paper from the ESPGHAN gastroenterology committee, special interest group in coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2024;78(4):973–95. DOI: 10.1002/jpn3.12079
- Eland I.A., Klieverik L., Mansour A.A., Al-Toma A. Gluten-free diet in co-existent celiac disease and type 1 diabetes mellitus: Is it detrimental or beneficial to glycemic control, vascular complications, and quality of life? *Nutrients.* 2022;15(1):199. DOI: 10.3390/nu15010199
- Saadah O.I., Zacharin M., O'Callaghan A., Oliver M.R. et al. Effect of gluten-free diet and adherence on growth and diabetic control in diabetics with coeliac disease. *Arch. Dis. Chil.* 2004;89(9):871–6. DOI: 10.1136/adc.2002.012799
- Abid N., McGlone O., Cardwell C., McCallion W. et al. Clinical and metabolic effects of gluten-free diet in children with type 1 diabetes and coeliac disease. *Pediatr. Diabetes.* 2011;12(4 Pt.1):322–5. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00700.x
- Kaur P., Agarwala A., Makharia G., Bhatnagar S. et al. Effect of gluten-free diet on metabolic control and anthropometric parameters in type 1 diabetes with subclinical celiac disease: a randomized controlled trial. *Endocr. Pract.* 2020;26(6):660–7. DOI: 10.4158/EP-2019-0479

Поступила / Received: 13.01.2025

Принята к публикации / Accepted: 08.06.2025

# Опыт длительной терапии азитромицином у детей с первичной цилиарной дискинезией

Ю.Л. Мизерницкий, Т.Н. Пронкина ✉, А.А. Новак

ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Представить всесторонний современный анализ длительной терапии азитромицином у детей с первичной цилиарной дискинезией (ПЦД).

**Основные положения.** Азитромицин успешно применяется при различных хронических заболеваниях дыхательных путей, таких как хронический бронхит и муковисцидоз, благодаря способности снижать воспаление и повышать качество жизни пациентов. Механизмы его действия включают подавление секреции провоспалительных цитокинов и ингибирование образования биопленок, что способствует уменьшению хронического воспалительного процесса. В частности, азитромицин снижает выработку интерлейкина (ИЛ) 8 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ , а также повышает уровень иммунорегуляторного цитокина ИЛ1RA. Особое внимание уделяется длительному приему азитромицина с противовоспалительной целью у пациентов с ПЦД — редким наследственным заболеванием, характеризующимся нарушением функции ресничек дыхательных путей. Результаты рандомизированных клинических исследований демонстрируют снижение частоты обострений и улучшение функции легких у таких пациентов.

**Заключение.** Инициация противовоспалительной терапии у детей с ПЦД должна проводиться с учетом возрастных особенностей, с исключением инфицирования нетуберкулезными микобактериями и эхографической оценкой интервала QT. Противовоспалительная терапия азитромицином эффективна при хронических заболеваниях дыхательных путей, особенно у детей с ПЦД. Однако перед его применением необходимо учитывать возможные побочные эффекты и риск развития резистентности. Дальнейшие исследования направлены на разработку новых макролидов с сохранением противовоспалительных свойств без антибактериальной активности для снижения риска нежелательных явлений, улучшения терапии и повышения качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** дети, первичная цилиарная дискинезия, азитромицин.

**Для цитирования:** Мизерницкий Ю.Л., Пронкина Т.Н., Новак А.А. Опыт длительной терапии азитромицином у детей с первичной цилиарной дискинезией. Доктор.Ру. 2025;24(7):76-80. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-76-80

## Experience of Long-Term Azithromycin Therapy in Children with Primary Ciliary Dyskinesia

Yu.L. Mizernitskiy, T.N. Pronkina ✉, A.A. Novak

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim.** To present a comprehensive contemporary analysis of long-term azithromycin therapy in children with primary ciliary dyskinesia (PCD).

**Key points.** Azithromycin is successfully used in various chronic respiratory diseases, such as chronic bronchitis and cystic fibrosis, due to its ability to reduce inflammation and improve the quality of life for patients. Its mechanisms of action include suppressing the secretion of pro-inflammatory cytokines and inhibiting the formation of biofilms, which helps to reduce the chronic inflammatory process. In particular, azithromycin reduces the production of interleukin (IL) 8 and tumor necrosis factor  $\alpha$ , as well as increases the level of the immunoregulatory cytokine IL1RA. Special attention is paid to the long-term use of azithromycin for anti-inflammatory purposes in patients with PCD, a rare hereditary disease characterized by impaired ciliary function in the respiratory tract. The results of randomized clinical trials demonstrate a decrease in the frequency of exacerbations and an improvement in lung function in such patients.

**Conclusion.** The initiation of anti-inflammatory therapy in children with PCD should be carried out taking into account age-related characteristics, excluding infection with non-tuberculous mycobacteria and echographic assessment of the QT interval. Anti-inflammatory therapy with azithromycin is effective in chronic diseases of the respiratory tract, especially in children with PCD. However, before its use, it is necessary to consider possible side effects and the risk of developing resistance. Further research is aimed at developing new macrolides with preservation of anti-inflammatory properties without antibacterial activity to reduce the risk of adverse events, improve therapy and improve the quality of life of patients.

**Keywords:** children, primary ciliary dyskinesia, azithromycin.

**For citation:** Mizernitskiy Yu.L., Pronkina T.N., Novak A.A. Experience of long-term azithromycin therapy in children with primary ciliary dyskinesia. Doctor.Ru. 2025;24(7):76-80. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-76-80

Азитромицин — широко известный антибиотик из группы макролидов, давно применяемых в медицинской практике [1]. Случайно у макролидов обнаружили противовоспалительные свойства, не связанные с антибактериальным действием. Результаты первого опыта длительного их использования, а именно эритромицина,

при заболеваниях легких опубликованы S. Kudoh и соавт. в 1998 году в Американском журнале респираторной и интенсивной медицины [2]. Они показали положительное влияние длительного приема эритромицина на выживаемость и качество жизни пациентов с диффузным панбронхиолитом, в том числе инфицированных *Pseudomonas aeruginosa*,

✉ Пронкина Тамара Николаевна / Pronkina, T.N. — E-mail: dr.pronkina@yandex.ru

несмотря на то что данный микроорганизм не входит в спектр активности макролидов [3]. Широкое применение эритромицина привело к появлению эритромицин-резистентных штаммов, что в сочетании с его низкой биодоступностью вызвало необходимость использования альтернативных препаратов [4].

Дальнейшие исследования были сконцентрированы на изучении противовоспалительного и иммуностимулирующего действия препарата азитромицин [5, 6]. Это открыло новую эру в применении азитромицина, причем в режиме длительного назначения.

Азитромицин стали использовать при целом ряде неинфекционных хронических заболеваний, таких как диффузный панбронхиолит, хронический бронхит, бронхоэктазы, хроническая обструктивная болезнь легких, облитерирующий бронхиолит, муковисцидоз [6, 7].

Благоприятное влияние азитромицина на течение хронических воспалительных заболеваний респираторного тракта опосредовано взаимосвязанными механизмами, включающими подавление избыточной секреции слизи и персистенции воспаления в респираторном тракте, а также способности бактерий к адгезии, продукции факторов вирулентности и образованию биопленок [3].

Открылись новые перспективы его использования и при таком редком наследственном заболевании легких, как первичная цилиарная дискинезия (ПЦД), которая характеризуется нарушением ультраструктуры и двигательной функции ресничек респираторного тракта и аналогичных им структур и сопровождается тотальным поражением дыхательных путей с формированием бронхоэктазов и прогрессирующим необратимым повреждением легочной ткани [8, 9].

Макролиды — класс антибиотиков с макроциклическим лактонным циклом, который содержит 12–17 атомов углерода, соединенных с различными сахарами [10]. Структурная особенность макролидов определяет их антибактериальную активность и позволяет классифицировать по количеству лактоновых колец. Таким образом, макролиды можно разделить на три группы: 14-членные (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (джозамицин, спирамицин, рокитрамицин) кольцевые макролиды. Эта классификация важна для понимания механизма действия макролидов и их применения в клинической практике [11].

Эффективность и целесообразность длительного приема азитромицина при хронических заболеваниях дыхательных путей обусловлена его противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами.

Азитромицин оказывает противовоспалительное действие, значимо снижая выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 8 (на 40%) и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) (на 45%) [12–15]. В то же время он повышает продукцию иммунорегуляторного цитокина ИЛ1RA, что указывает на его способность модулировать иммунный ответ и уменьшать воспаление [4, 16].

Проявляя выраженное бактериостатическое действие, азитромицин подавляет синтез бактериальных белков. Данный эффект достигается путем ингибирования продукции бактериальных токсинов — экзоэнзимов, экзотоксина А, коагулазы, гемолизина, лецитиназы и ДНКазы патогенов [17]. В частности, азитромицин снижает синтез пневмолизина у пневмококков, в том числе высокорезистентных штаммов [17]. Это приводит к подавлению роста и размножения бактерий, а также снижению их патогенности.

Формирование биопленок играет важную роль в персистенции хронического воспалительного процесса в дыхательных путях, создает микросреду, защищающую микроорганизмы от иммунной системы и антибактериальной терапии. Биопленки способствуют производству различных факторов патогенности, усиливая воспалительный процесс. Исследования показали, что длительный прием азитромицина может препятствовать образованию биопленок, снижать выработку факторов патогенности и воспалительный процесс [16, 18–20].

Подобный эффект достигается с помощью ингибирования кворум-чувствительности микроорганизмов, блокирования выработки или восприятия сигнальных молекул и процесса обмена между бактериями, необходимого для образования биопленок [18–20]. В результате устойчивость микроорганизмов к факторам иммунологической защиты и антибактериальной терапии ослабевает, что способствует уменьшению воспалительного процесса в дыхательных путях.

Иммуноопосредованные эффекты азитромицина проявляются через воздействие на различные звенья иммунной защиты организма. К ним относятся взаимодействие патогена с макроорганизмом, активация сигнальных путей, продукция цитокинов и функция эпителиальных клеток [21, 22]. Иммуномодулирующие свойства азитромицина заключаются как в активации механизмов противоинфекционной защиты, так и в одновременном подавлении избыточной воспалительной реакции в респираторном тракте, приводящей к развитию фиброза [21].

Первичный механизм иммуномодулирующего действия азитромицина характеризуется воздействием на сигнальные пути NF- $\kappa$ B- и MAPK, в частности на каскад ERK1/2, отвечающий за передачу информации от рецепторов плазматической мембраны к ядерным факторам транскрипции [15, 23]. Это приводит к снижению секреции слизи, продукции провоспалительных цитокинов, а также хемотаксиса и пролиферации клеток [3]. Уменьшение секреции бронхиальной слизи опосредуется снижением продукции основного белка бронхиальной слизи MUC5AC [17].

Иммуностимулирующие свойства азитромицина проявляются в усилении фагоцитарной активности: стимуляции фагоцитоза и хемотаксиса макрофагов [24, 25]. Кроме того, азитромицин демонстрирует иммуномодулирующую активность *in vivo* и *in vitro*, включая уменьшение количества Т-клеток и их миграции в эпителий дыхательных путей, ингибирование активации, мобилизации и дегрануляции нейтрофилов, снижение продукции активных форм кислорода [26]. Индукция апоптоза у азитромицина отмечается только в отсутствие *Streptococcus pneumoniae* [26].

Достоверно доказаны усиление фагоцитоза погибших эпителиальных клеток и нейтрофилов альвеолярными макрофагами на 68 и 38% соответственно и уменьшение апоптоза клеток бронхиального эпителия и поддержание целостности эпителия дыхательных путей [26].

ПЦД характеризуется нарушением мукоцилиарного клиренса, что приводит к колонизации патогенных микроорганизмов, персистенции хронического воспалительного процесса и нарушению эпителиального барьера в дыхательных путях [16]. Базальные клетки, являющиеся субпопуляцией клеток-предшественников цилиарного эпителия, участвуют в поддержании гомеостаза, продуцируя антимикробные пептиды и цитокины [26, 27]. Длительный прием азитромицина стимулирует пролиферацию базальных клеток, что способствует улучшению мукоцилиарного клиренса [14].

Азитромицин влияет на состав и свойства слизи, уменьшая суточный объем мокроты и частоту обострений бронхолегочного процесса [14, 16].

В настоящее время за рубежом опубликованы результаты двух рандомизированных контролируемых клинических исследований по лечению пациентов с ПЦД, показавшие, что противовоспалительная терапия азитромицином значительно снижает частоту обострений (на 50%) и улучшает функцию легких [28, 29].

Специфического лечения ПЦД не существует, и основные цели терапии — поддержание адекватной дренажной функции респираторного тракта, уменьшение частоты обострений и повышение качества жизни детей. С целью улучшения мукоцилиарного клиренса и снижения выраженности мукостаза назначаются кинезитерапия, регулярная ингаляционная муколитическая, при наличии обратимой бронхиальной обструкции — бронхолитическая терапия. Несмотря на проводимую ингаляционную терапию, не всегда удается достичь контроля заболевания, что сопровождается обострениями и необходимостью приема антибактериальных препаратов. Поэтому длительная противовоспалительная терапия макролидами, например азитромицином, представляет собой перспективный подход к улучшению клинического состояния и прогноза у детей с ПЦД.

Исследование Ž. Varényiová и соавт. демонстрирует повышение уровней маркеров воспаления в мокроте и секрети некоторых провоспалительных цитокинов мультиреспираторными клетками, которые являются основными клетками респираторного эпителия дыхательных путей [16]. К таким цитокинам относятся ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 (CXCL8) и ФНО- $\alpha$ , а также факторы роста гранулоцитов (GM-CSF) и Т-клеток (ИЛ-2) [16, 30]. Азитромицин снижает концентрацию ИЛ-8 (CXCL8), участвующего в поддержании хронического воспаления, стимулируя накопление нейтрофилов в дыхательных путях детей с ПЦД [16, 30]. Таким образом, длительный прием азитромицина сопровождается выраженным противовоспалительным эффектом у пациентов с ПЦД [26, 27].

Клиническая эффективность длительного приема азитромицина с противовоспалительной целью выражается в уменьшении количества обострений. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Н.Е. Kobbenaegel и соавт. изучено влияние длительного приема азитромицина у 90 пациентов с ПЦД в течение 6 месяцев [29]. Результаты опубликованы в мае 2020 года в журнале *The Lancet Respiratory*. Показаны значимое снижение числа обострений (более чем в 2 раза) и хорошая переносимость данной терапии [29].

Уменьшение количества обострений улучшает функцию легких [31]. В исследованиях длительного приема азитромицина (в течение 6 и 12 месяцев) отмечается увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду [31–33].

Минимальный возраст пациентов с ПЦД, включенных в исследование, составлял 7 лет, расчет дозы проводился на массу тела — 10 мг/кг, или 250 мг при массе тела менее 40 кг и 500 мг при массе тела, равной или более 40 кг [29]. Прием препарата осуществлялся каждый третий день или три раза в неделю с обязательной повторной оценкой общего состояния и функции легких через 3 месяца [29, 30]. Максимальная длительность терапии в настоящий момент не определена. У взрослых пациентов с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, при продолжительности приема азитромицина 6 и 12 месяцев получены сходные результаты [34].

Длительный прием азитромицина может быть связан с побочными эффектами, которые необходимо учитывать при назначении его для противовоспалительной терапии у детей с ПЦД. К таким побочным эффектам относятся ототоксичность, кардиотоксичность и лекарственное взаимодействие [35].

Согласно данным R.K. Albert и соавт., длительный прием азитромицина у пациентов, инфицированных *Mycobacterium avium*, увеличивает риск ухудшения слуха на ~5% [36, 37].

Кроме того, исследования пациентов с муковисцидозом выявили повышение частоты инфицирования преимущественно высокопатогенной нетуберкулезной *Mycobacterium abscessus* с множественной лекарственной устойчивостью [38, 39].

M. Renna и соавт. продемонстрировали, что азитромицин ингибирует внутриклеточное уничтожение микобактерий, блокируя аутофагию — важнейший клеточный гомеостатический процесс, защищающий от инфекционных, аутоиммунных и воспалительных заболеваний [40].

Кардиотоксичность азитромицина заключается в удлинении интервала QTc, при котором увеличивается риск внезапной сердечной смерти [41, 42].

Таким образом, перед инициацией противовоспалительной терапии у детей с ПЦД необходимо исключить инфицирование нетуберкулезными микобактериями и провести электрокардиографическую оценку интервала QT.

Длительный прием азитромицина может привести к развитию микробиологической резистентности, что также важно учитывать. В настоящее время активно изучается влияние противовоспалительной терапии азитромицином на устойчивость микроорганизмов к нему у детей с ПЦД. Результаты исследований пациентов с муковисцидозом свидетельствуют о повышении резистентности к макролидам у респираторных патогенов, в частности *Staphylococcus aureus*, при длительной противовоспалительной терапии (в течение 3–5 лет) [43, 44]. Однако при оценке микробиологического пейзажа у пациентов с ПЦД, получающих противовоспалительное лечение, отмечалось снижение содержания патогенных бактерий по сравнению с таковым в группе плацебо [29].

Несмотря на то что формирование устойчивости к макролидам несет потенциальный риск, выработавшие к ним устойчивость бактерии можно элиминировать с помощью других широко используемых антибиотиков [29]. В настоящее время изучается возможность разработки новых макролидов, которые сохраняют противовоспалительный эффект, но не обладают антибактериальными свойствами, тем самым снижая риск развития антибиотикорезистентности [35].

Нежелательные эффекты длительной противовоспалительной терапии азитромицином возникают редко и в основном связаны с влиянием на желудочно-кишечный тракт. У 3 из 71 пациента отмечены случаи тошноты и боли в животе [30]. Симптомы прекратились после коррекции приема азитромицина, когда препарат начали принимать после еды [30]. Это позволяет предположить, что пищевой фактор может иметь значение в развитии данных побочных эффектов. В целом длительная противовоспалительная терапия азитромицином хорошо переносилась пациентами, и большинство из них не сообщали о каких-либо значимых побочных эффектах.

Рецидивирующие инфекции дыхательных путей у детей с ПЦД приводят к прогрессирующим необратимым изменениям легочной ткани и снижению качества жизни. Длительный прием азитромицина с противовоспалительной целью эффективен при лечении ПЦД, он существенно уменьша-

ет частоту обострений (на 50% и более), а также улучшает функцию легких. Азитромицин снижает продукцию провоспалительных цитокинов, повышает выработку противовоспалительного цитокина ИЛ1RA, стимулирует пролиферацию базальных клеток и ингибирует кворум-чувствительность микроорганизмов, препятствуя образованию биопленок и персистенции хронического воспалительного процесса.

Для обоснованного применения длительной терапии азитромицином необходимо учитывать возраст ребенка (старше 7 лет). Исследования у детей раннего и дошкольного возраста не проводилось. Кроме того, важно учесть возможные побочные эффекты и риск развития резистентности к антибиотикам.

#### Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Мизерницкий Ю.Л. — разработка концепции обзора, написание и редактирование текста, утверждение окончательного варианта; Пронкина Т.Н., Новак А.А. — сбор и обработка материала, написание текста статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Mizernitskiy, Yu.L. — development of the review concept, writing and editing of the text, approval of the final version; Pronkina, T.N., Novak, A.A. — collection and processing of material, writing the article text.

#### Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.  
The authors state that there is no sponsorship.

#### Об авторах / About the authors

Мизерницкий Юрий Леонидович / Mizernitskiy, Yu.L. — д. м. н., профессор, заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). eLIBRARY.RU SPIN: 6135-5260. <http://orcid.org/0000-0002-0740-1718>. E-mail: yulmiz@mail.ru

Пронкина Тамара Николаевна / Pronkina, T.N. — младший научный сотрудник отдела хронических, воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). eLIBRARY.RU SPIN: 7706-8857. <http://orcid.org/0009-0007-5811-7710>. E-mail: dr.pronkina@yandex.ru

Новак Андрей Александрович / Novak, A.A. — к. м. н., старший научный сотрудник отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). eLIBRARY.RU SPIN: 5452-7075. <http://orcid.org/0000-0001-9398-2215>. E-mail: drnovakaa@yandex.ru


#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мизерницкий Ю.Л. Макролиды при внебольничной пневмонии у детей: современные тенденции терапии. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2011;13(4):11–15. Mizernitskiy Yu.L. Macrolides for community-acquired pneumonia in children: current trends in treatment. *Consilium Medicum. Pediatrics*. 2011;13(4):11–15. (in Russian)
2. Kudoh S., Azuma A., Yamamoto M., Izumi T. et al. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998;157(6pt1):1829–32. DOI: 10.1164/ajrccm.157.6.9710075
3. Ryu G., Lee E., Park S.I., Park M. et al. The mechanism of action and clinical efficacy of low-dose long-term macrolide therapy in chronic rhinosinusitis. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(11):9489. DOI: 10.3390/ijms24119489
4. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Макролиды при инфекциях дыхательных путей у детей: современные представления о механизмах действия. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2006;2:23–6. Mizernitskiy Yu.L., Sorokina E.V. Macrolides in respiratory tract infections in children: modern ideas about the mechanisms of action. *Consilium Medicum. Pediatrics*. 2006;2:23–6. (in Russian)
5. Southern K.W., Solis-Moya A., Kurz D., Smith S. Macrolide antibiotics (including azithromycin) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2024;2(2): CD002203. DOI: 10.1002/14651858.CD002203.pub5
6. Sykes D.L., Mason P., Rahunathan N., Hart S.P. et al. The effect of long-term azithromycin on objective and subjective cough in chronic respiratory disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and noncomparative studies. *Lung*. 2024;202(5):569–79. DOI: 10.1007/s00408-024-00729-8
7. Dhar R., Talwar D., Singh V., Dumra H. et al. Expert recommendations on the role of macrolides in chronic respiratory diseases. *Lung India*. 2021;38(2):174–82. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia\_498\_19
8. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-генетические варианты первичной цилиарной дискинезии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2023;68(1):39–46. Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2023;68(1):39–46. (in Russian). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-39-38
9. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский совет*. 2021;1:276–85. Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects. *Medical Council*. 2021;1:276–85. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285
10. Мизерницкий Ю.Л. Макролиды в современной терапии внебольничных пневмоний у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2014;3:43–6. Mizernitskiy Yu.L. Macrolides in modern therapy of community-acquired pneumonia in children. *Consilium Medicum. Pediatrics*. 2014;3:43–6. (in Russian)

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Азитромицин, безусловно, перспективен для использования в новых клинических направлениях. Есть все основания для расширения показаний к его применению, в частности требуют отработки режимы назначения препарата, для чего необходимы особые исследования.

Дальнейшие исследования направлены на разработку новых макролидов без антимикробных, но с сохранением противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств, что будет способствовать улучшению лечения и повышению качества жизни детей с ПЦД.

11. Антонович Ж.В. Макролиды в современной клинической практике: что нового? *Медицинские новости*. 2023;9:19–27. Antonovich Zh.V. Macrolides in modern clinical practice: what's new? *Meditsinskie Novosti*. 2023;9:19–27 (in Russian)
12. Heidary M., Ebrahimi Samangani A., Kargari A., Kiani Nejad A. et al. Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of azithromycin. *J. Clin. Lab. Anal.* 2022;36(6):e24427. DOI: 10.1002/jcla.24427
13. Thomas D., McDonald V.M., Simpson J.L., Smith A. et al. Patterns of azithromycin use in obstructive airway diseases: a real-world observational study. *Intern. Med. J.* 2022;52(6):1016–23. DOI: 10.1111/imj.15216
14. Pollock J., Chalmers J.D. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2021;71:102095. DOI: 10.1016/j.pupt.2021.102095
15. Xu S., Xing J., Zheng L., Su H. et al. Azithromycin regulates Mettl3-mediated NF- $\kappa$ B pathway to enhance M2 polarization of RAW264.7 macrophages and attenuate LPS-triggered cytotoxicity of MLE-12 alveolar cells. *Int. Immunopharmacol.* 2024;20:137. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112426
16. Varényiová Ž., Rojas-Hernandez L.S., Spano J., Čapek V. et al. Azithromycin promotes proliferation and suppresses inflammation in nasal epithelial cells in primary ciliary dyskinesia. *Sci. Rep.* 2023;13(1):14453. DOI: 10.1038/S41598-023-41577-5
17. Крамарев С.А., Загордонец Л.В. Место азитромицина в лечении внебольничной пневмонии у детей. *Актуальная инфектология*. 2020;8(1):38–44. Kramarev S.A., Zakordonets L.V. Place of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *Actual Infectology*. 2020;8(1):38–44. (in Russian). DOI: 10.22141/2312-413x.8.1.2020.196170
18. Paff T., Omran H., Nielsen K.G., Haarman E.G. Fluidity and laboratory methods of primary dyskinesia treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(18):9834. DOI: 10.3390/ijms22189834
19. Moshynets O.V., Baranovskyi T.P., Cameron S., Jungin O.S. et al. Azithromycin possesses biofilm-inhibitory activity and potentiates non-bactericidal colistin methanesulfonate (CMS) and polymyxin B against *Klebsiella pneumoniae*. *PLoS One*. 2022;17(7):e0270983. DOI: 10.1371/journal.pone.0270983
20. Bush A. Azithromycin is the answer in pediatric respiratory medicine, but what was the question? *Paediatr. Respir. Rev.* 2020;34:67–74. DOI: 10.1016/j.prrv.2019.07.002
21. Kricker J.A., Page C.P., Gardarsson F.R., Baldursson O. et al. Nonantimicrobial actions of macrolides: overview and perspectives for future development. *Pharmacol. Rev.* 2021;73(4):233–62. DOI: 10.1124/pharmrev.121.000300
22. Yadav S., Dalai P., Gowda S., Nivsarkar M. et al. Azithromycin alters colony stimulating factor-1R (CSF-1R) expression and functional output of murine bone marrow-derived macrophages: a novel report. *Int. Immunopharmacol.* 2023;123:110688. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110688
23. Elkholly S.E., Maher S.A., Abd El-Hamid N.R., Elsayed H.A. et al. The immunomodulatory effects of probiotics and azithromycin in dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in rats via TLR4-NF- $\kappa$ B and p38-MAPK pathway. *Biomed. Pharmacother.* 2023;165:115005. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115005
24. Tarique A.A., Tuladhar N., Kelk D., Begum N. et al. Azithromycin augments bacterial uptake and anti-inflammatory macrophage polarization in cystic fibrosis. *Cells*. 2024;13(2):166. DOI: 10.3390/cells13020166
25. Snow T.A.C., Longobardo A., Brealey D., Down J. et al. Beneficial ex vivo immunomodulatory and clinical effects of clarithromycin in COVID-19. *J. Infect. Chemother.* 2022;28(7):948–54. DOI: 10.1016/j.jiac.2022.04.001
26. Cockx M., Gouwy M., Van Damme J., Struyf S. Chemoattractants and cytokines in primary ciliary dyskinesia and cystic fibrosis: key players in chronic respiratory diseases. *Cell Mol. Immunol.* 2018;15(4):312–23. DOI: 10.1038/CMi.2017.118
27. Carraro G., Mulay A., Yao C., Mizuno T. et al. Single-cell reconstruction of human basal cell diversity in normal and idiopathic pulmonary fibrosis lungs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;202(11):1540–50. DOI: 10.1164/rccm.201904-07920C
28. Kos R., Goutaki M., Kobbarnagel H.E., Rubbo B. et al. A BEAT-PCD consensus statement: a core outcome set for pulmonary disease interventions in primary ciliary dyskinesia. *ERJ Open Res.* 2024;10(1):00115-2023. DOI: 10.1183/23120541.00115-2023
29. Kobbarnagel H.E., Buchvald F.F., Haarman E.G., Casaulta C. et al. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(5):493–505. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30058-8
30. Guan Y., Zhang X., Yang H., Xu H. et al. Long-term azithromycin treatment in pediatric primary ciliary dyskinesia: a retrospective study. *Front. Pediatr.* 2022;10:905253. DOI: 10.3389/fped.2022.905253
31. Lee E., Sol I.S., Kim J.D., Yang H.J. et al. Long-term macrolide treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis in children: meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021;11(1):24287. DOI: 10.1038/s41598-021-03778-8
32. Altenburg J., de Graaf C.S., Stienstra Y., Sloos J.H. et al. The effect of azithromycin maintenance therapy on infectious exacerbations in patients with bronchiectasis unrelated to cystic fibrosis: a randomized controlled trial of BAT. *JAMA*. 2013;309(12):1251–9. DOI: 10.1001/jama.2013.1937
33. Goutaki M., Papan J.F., Boon M., Casaulta C. et al. Standardized clinical data of patients with primary ciliary dyskinesia: FOLLOW-PCD. *ERJ Open Res.* 2020;6(1):00237-2019. DOI: 10.1183/23120541.00237-2019
34. Gardner R.A., Ferkol T.W., Davis S.D., Rosenfeld M. et al. Therapies used by children with primary ciliary dyskinesia: a natural history study. *Pediatr. Pulmonol.* 2025;60(1):e27412. DOI: 10.1002/ppul.27412
35. Vicendese D., Yerkovich S., Grimwood K., Valery P.C. et al. Long-term azithromycin in children with bronchiectasis unrelated to cystic fibrosis: treatment effects over time. *Chest*. 2023;163(1):52–63. DOI: 10.1016/j.chest.2022.08.2216
36. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C., Casaburi R. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(8):689–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1104623
37. Wallace M.R., Miller L.K., Nguyen M.T., Shields A.R. Ototoxicity with azithromycin. *Lancet*. 1994;343(8891):241. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)91030-8
38. Esther C.R. Jr, Esserman D.A., Gilligan P., Kerr A. et al. Chronic *Mycobacterium abscessus* infection and lung function decline in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2010;9(2):117–23. DOI: 10.1016/j.jcf.2009.12.001
39. Roux A.L., Catherinot E., Ripoll F., Soismier N. et al. Multicenter study of prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis in France. *J. Clin. Microbiol.* 2009;47(12):4124–8. DOI: 10.1128/JCM.01257-09
40. Renna M., Schaffner C., Brown K., Shang S. et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. *J. Clin. Invest.* 2011;121(9):3554–63. DOI: 10.1172/JCI46095
41. Abdelazeem B., Hollander R.M., Ayad S., Gergis K. et al. Azithromycin-induced bradycardia. *Cureus*. 2021;13(8):e16995. DOI: 10.7759/cureus.16995
42. Enhoş A., Doğuş Kus H., Yozgat C.Y., Çakır E. et al. Short-term azithromycin use is associated with QTc interval prolongation in children with cystic fibrosis. *Arch. Pediatr.* 2024;31(5):315–19. DOI: 10.1016/j.arcped.2024.02.004
43. Emiralioglu N., Öztürk Z., Yalçın E., Doğru D. et al. Long term azithromycin therapy in patients with cystic fibrosis. *Turk. J. Pediatr.* 2016;58(1):34–40. DOI: 10.24953/turkjped.2016.01.005
44. Aziz D.A., Shahid S., Iftikhar H., Mir F. Role of long-term intermittent use of oral azithromycin on pulmonary exacerbations in cystic fibrosis children. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*. 2020;32(4):429–34. 

# Болезнь Kawasaki: эпидемиология, клиническая картина и оценка качества жизни детей

А.Г. Самедова ✉, Л.В. Трифонова, Н.Ю. Голованова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Привлечь внимание педиатров к болезни Kawasaki (БК), нередкой патологии с быстрым течением, с возможными драматическими исходами в случае поздней диагностики и неадекватной терапии; показать важность изучения качества жизни (КЖ) таких пациентов, особенно с развившимися осложнениями в виде аневризм коронарных артерий.

**Основные положения.** БК представляет собой остро протекающее системное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением средних и мелких артерий (артериитом), развитием деструктивно-пролиферативного васкулита с последующим возможным образованием аневризм коронарных артерий. Достижения современной медицины позволили все больше внимания уделять КЖ пациентов с различными тяжелыми заболеваниями, в том числе перенесших БК. В результате исследований КЖ детей, перенесших БК, проведенных за последние годы, по данным одних авторов, состояние коронарных артерий, даже при наличии гигантских аневризм и длительном приеме непрямых антикоагулянтов, существенно не влияло на КЖ. В других работах сообщалось о большем количестве поведенческих проблем у пациентов по субшкале гиперактивности и эмоциональности по сравнению с таковым в обычной детской популяции. Опубликованы данные о значительном ограничении физических возможностей детей со сформировавшимися аневризмами.

**Заключение.** БК является весьма распространенной патологией, особенно среди детей раннего возраста. Своевременная диагностика и адекватная терапия позволяют значительно снизить частоту драматических, иногда фатальных, осложнений в виде аневризм коронарных артерий, поражения миокарда. Дальнейшее изучение всех сторон КЖ детей с БК требует продолжения, необходимо учитывать возрастные особенности, социальную среду, в которой находится ребенок, его характерологические особенности, взаимодействие с социумом с целью выработки практических рекомендаций для педиатров, ревматологов, кардиологов по оценке и возможной коррекции КЖ пациентов.

**Ключевые слова:** болезнь Kawasaki, качество жизни, дети.

**Для цитирования:** Самедова А.Г., Трифонова Л.В., Голованова Н.Ю. Болезнь Kawasaki: эпидемиология, клиническая картина и оценка качества жизни детей. Доктор.Ру. 2025;24(7):81-86. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-81-86

## Kawasaki Disease: Epidemiology, Clinical Presentation and Quality of Life Assessment in Children

A.G. Samedova ✉, L.V. Trifonova, N.Yu. Golovanova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim.** To draw pediatricians attention to Kawasaki disease (KD), a common, rapidly progressing condition with potentially dramatic outcomes if diagnosed late and treated inadequately; and to highlight the importance of assessing the quality of life (QOL) of these patients, particularly those with complications such as coronary artery aneurysms.

**Key points.** KD is an acute systemic disorder characterized by predominantly affecting medium and small arteries (arteritis), developing destructive-proliferative vasculitis, and possibly subsequently developing coronary artery aneurysms. Advances in modern medicine have led to increasing attention being paid to the QOL of patients with various severe conditions, including those who have had KD. Recent studies of QOL in children who have had KD have shown that coronary artery disease, even in the presence of giant aneurysms and long-term use of indirect anticoagulants, does not significantly impact QOL. Other studies have reported a higher incidence of behavioral problems in patients, measured on the hyperactivity and emotionality subscale, compared to the general pediatric population. Data have been published on significant limitations in the physical abilities of children with established aneurysms.

**Conclusion.** KD is a very common pathology, especially among young children. Timely diagnosis and adequate treatment can significantly reduce the incidence of dramatic, sometimes fatal, complications such as coronary artery aneurysms and myocardial damage. Further study of all aspects of QOL in children with KD requires further consideration of age-related factors, the child's social environment, personality traits, and interactions with society. This will allow for the development of practical recommendations for pediatricians, rheumatologists, and cardiologists to assess and potentially improve their patients QOL.

**Keywords:** Kawasaki disease, quality of life, children.

**For citation:** Samedova A.G., Trifonova L.V., Golovanova N.Yu. Kawasaki disease: epidemiology, clinical presentation and quality of life assessment in children. Doctor.Ru. 2025;24(7):81-86. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-81-86

✉ Самедова Айтэн Габил кызы / Samedova, A.G. — E-mail: samedovaayten@mail.ru

**Б**лезнь Kawasaki (БК, синонимы: синдром Kawasaki, системный васкулит Kawasaki, слизисто-кожный лимфонодулярный синдром; код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра М30.3) представляет собой остро протекающее системное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением средних и мелких артерий (артериитом), развитием деструктивно-пролиферативного васкулита с последующим возможным образованием аневризм коронарных артерий (КА) [1].

БК была впервые описана в отчете 1967 г. японским педиатром Томисаку Kawasaki [2]. В 1974 г. установлена связь между БК и васкулитом КА с потенциальным формированием их аневризм [3].

На сегодняшний день БК считается основной причиной приобретенных заболеваний сердца у детей в развитых странах [3].

В настоящее время БК диагностирована у пациентов более чем в 60 странах, включая страны Азии, Ближнего Востока, Латинской и Северной Америки, Африки, Европы [4]. Наибольшая ее частота наблюдается в Японии. В 2018 г. она составляла 359,0 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет. Высока заболеваемость БК и в Корее (194,7 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет) и на Тайване (82,8 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет) [5, 6].

В США, по данным за 2018 г., распространенность БК — 25 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет. На Гавайях с их сложным многорасовым населением общая заболеваемость БК составляла около 32 на 100 000 детей в возрасте младше 5 лет [7].

Исследования, проведенные в Европе, Северной Америке и Австралии, выявили значительно более низкие ежегодные показатели заболеваемости БК — от 5 до 25 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет, что подтверждает наличие расовой предрасположенности к БК у азиатских детей [5].

В Англии анализ данных за 2018 г. показал, что частота БК была 8,6 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет [8].

В России официальных сведений о заболеваемости БК нет. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Иркутской области с 2005 по 2009 г., средняя распространенность в разные годы варьировала от 0,2 до 7,2 на 100 000 детей (до 17 лет) и от 0,5 до 18,4 на 100 000 детей младше 5 лет. Средний показатель был равен 2,7 на 100 000 всех детей до 17 лет и 6,6 на 100 000 детей младше 5 лет [9].

В литературе имеется информация о сезонных пиках заболеваемости БК: в Японии — в январе и июле, в Корее — в июне-июле и декабре-январе, на Тайване — с мая по июнь, в Китае — с мая по август. В Англии наибольшая заболеваемость БК наблюдается в зимние месяцы, в США — зимой и весной [4].

Соотношение мужчин и женщин, страдающих БК, равно приблизительно 1,5 : 1 практически во всех странах, а тяжелые сердечные осложнения БК чаще развиваются у мужчин [10].

БК почти в 100% случаев встречается у детей, причем в 80% случаев у детей младше 5 лет и в 50% случаев у детей младше 2 лет. По данным исследования, проведенного в Японии, только в 0,7% случаев БК выявлялась у детей старше 10 лет [11].

Этиология БК окончательно не установлена. Авторы большинства исследований считают, что наиболее вероятным триггером может служить инфекционный агент (предположительно вирусы — вирус Эпштейна — Барр, ретровирус, парвовирус В19, стрептококк, стафилококк и др.). Кроме

того, получено немало данных, свидетельствующих о том, что факторами развития синдрома Kawasaki могут быть аутоиммунные механизмы и генетическая предрасположенность. В настоящее время имеются данные о шести генетических локусах, связанных с БК [12].

Клиническая картина БК длительностью до 10 недель включает в себя различные клинические симптомы, при этом основные проявления являются диагностическими критериями:

- 1) повышение температуры тела, часто до 40 °С и выше > 5 дней;
- 2) изменение сосудов глаз (гиперемия конъюнктивы);
- 3) поражение слизистой оболочки губ и полости рта: сухие красные потрескавшиеся губы, гиперемия ротоглотки, «малиновый язык»;
- 4) изменения конечностей: эритема ладоней и подошв, плотный отек кистей и стоп, шелушение пальцев на 2–3-й неделе;
- 5) полиморфная сыпь на коже, напоминающая сыпь при скарлатине или при мультиформной эритеме;
- 6) шейная лимфаденопатия, увеличение хотя бы одного лимфоузла > 1,5 см [12].

Помимо симптомов, которые относятся к основным диагностическим критериям, довольно часто возникают неспецифические проявления артралгии, артриты, гастроинтестинальные симптомы (диарея, рвота, боли в животе), ринит, кашель, нередко признаки вовлечения в патологический процесс печени (гепатомегалия, незначительное повышение активности трансаминаз), возможно острое акалькулезное увеличение желчного пузыря в первые 2 недели заболевания, выявляемое при ультразвуковом исследовании. У трети пациентов отмечают поражение мочевого пузыря, проявляется кратковременной стерильной лейкоцитурией, как правило моноцитурией; возможно развитие интерстициального нефрита [13, 14]. Описывают воспалительные изменения в области вакцинации БЦЖ [15]. Все перечисленные выше неспецифические проявления БК обычно проходят бесследно через 2–3 недели.

У 50% пациентов в острой стадии заболевания отмечаются нейтрофильный лейкоцитоз > 15 000 клеток/мкл, нормохромная нормоцитарная анемия. Увеличенные показатели острой фазы воспаления (скорость оседания эритроцитов, уровень С-реактивного белка) почти универсальны для БК и обычно возвращаются к норме к 4–8-й неделе от начала заболевания. Характерным лабораторным проявлением является увеличение числа тромбоцитов до 500 000–1 000 000 и более клеток/мкл. Тромбоцитоз может появиться к концу 1-й недели заболевания, значительно нарастает на 2-й неделе, достигает пика на 3-й неделе, в неосложненных случаях количество тромбоцитов постепенно возвращается к норме на 6–10-й неделе болезни.

Помимо тромбоцитоза, наблюдаются изменения показателей системы гемостаза, свидетельствующие о течении тромбоваскулита. Показано, что на всех стадиях БК встречаются выраженные в разной степени гиперагрегация тромбоцитов, истощение фибринолитической системы и физиологических антикоагулянтов, увеличение показателей паракоагуляционных тестов, причем они усиливаются при нарастании тяжести признаков коронарной недостаточности и наиболее выражены при инфаркте миокарда [16].

Кратковременное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови выявляется примерно у 40% больных, уровня билирубина — у 10%. Прокальцитонинный тест в 45% бывает положительным.

При выраженной в остром периоде мультиорганной симптоматике у некоторых больных встречаются гипопротейнемия и заметное увеличение уровня фибриногена. В ликворе возможны признаки асептического менингита с преобладанием в жидкости мононуклеаров при нормальных уровнях белка и глюкозы. В ранней фазе заболевания иногда повышается содержание сердечного тропонина в сыворотке крови [17].

Классические клинические проявления БК позволяют поставить диагноз уже на 3–8-й день болезни.

Патологические изменения сердечно-сосудистой системы имеются почти у 50% пациентов. В острой стадии в патологический процесс могут быть вовлечены миокард, эндокард, клапанный аппарат, перикард и КА. Клинически это проявляется тахикардией, аритмией, ритмом галопа, появлением сердечных шумов, обусловленных митральной, трикуспидальной или аортальной регургитацией. При миокардите или ишемическом поражении может развиваться сердечная недостаточность вплоть до синдрома низкого сердечного выброса или кардиогенного шока на фоне значительного снижения сократимости миокарда. Патологические изменения в миокарде (миокардит) в остром периоде встречаются часто, причем их выраженность не всегда совпадает со степенью поражения КА [18].

Поражение КА — наиболее характерное проявление БК, являющееся важным диагностическим признаком болезни. Нередко, особенно при неполном синдроме Kawasaki, именно обнаружение аневризм КА позволяет распознать эту болезнь, однако в таких случаях приходится говорить о несвоевременной диагностике. Следует стремиться к установлению диагноза и назначению лечения до 7–10-го дня болезни, чтобы предотвратить образование аневризм, которые могут появиться в период от 7–10-го дня до 4–6-й недели после дебюта болезни.

Аневризмы КА возникают у 25% детей, не получивших адекватную терапию; своевременное (до 10-го дня болезни) лечение высокими дозами внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) снижает данный риск до 3–9% [19].

БК является основной причиной приобретенных заболеваний сердца у детей в развитых странах мира [20].

Критерии Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association) 2017 г.: аневризмы КА определяются на основе Z-баллов — малая аневризма (Z-показатель от  $\geq 2,5$  до  $< 5$ ), средняя аневризма (Z-показатель от  $\geq 5$  до  $< 10$  или абсолютный размер  $< 8$  мм), большая или гигантская аневризма ( $\geq 10$  или абсолютный размер  $\geq 8$  мм) [1].

С течением времени аневризмы КА могут сохраняться, уменьшаться и исчезать. Возможно развитие стеноза и тромбоза КА, которые становятся главными причинами ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Описаны единичные случаи увеличения коронарных аневризм и появления новых. Разрыв аневризм КА может произойти в течение острой или подострой стадии болезни, но это случается крайне редко. Наиболее прогностически неблагоприятно поражение левой или обеих КА [21–27].

Помимо КА, могут быть поражены другие сосуды, включая брюшную аорту, верхнюю брыжеечную, подмышечные, подключичные, плечевые, подвздошные и почечные артерии [28, 29].

В настоящее время основным средством лечения БК является сочетание иммуноглобулина для внутривенного введения и ацетилсалициловой кислоты. Лечение подлежат как мани-

фестные, так и «неполные» случаи, поскольку последние, по данным исследований, чаще приводят к изменениям КА [30].

Коронарный артериит и преимущественно аневризмы КА встречаются у 30% нелеченых детей, хотя этот показатель снижается до 5–7% у детей, получавших высокие дозы ВВИГ [11]. Терапия ВВИГ приводит к регрессу аневризм КА у 60–75% пациентов с БК [31].

Своевременная постановка диагноза и введение ВВИГ значительно уменьшают частоту летальных исходов [32]. В 1970-е гг. в Японии летальность при БК составляла 1–2%, а в 1991–1992 г. этот показатель был уже 0,08%, в 2005–2006 гг. — 0,01%, в 2011–2012 г. — 0,015% [33]. По данным литературы, летальный исход у детей с БК чаще наступает в возрасте до года (0,16%), чем старше года (0,05%). Смертность при БК у лиц мужского пола в 2 раза выше [2, 33].

Значительное количество смертей при БК происходят внезапно и являются следствием поражения сердечно-сосудистой системы. Непосредственная причина смерти в остром периоде болезни — миокардит или аритмия, в подостром — острая сердечно-сосудистая недостаточность или разрыв аневризм КА, в периоде реконвалесценции — острый инфаркт миокарда [2, 16]. Пик летальности при БК отмечается на 15–45-й день, или на 3–6-й неделе после начала лихорадки. Именно в это время наблюдается высокая активность коронарита, нередко с формированием аневризм КА, в сочетании с гипертромбоцитозом и гиперкоагуляционным синдромом.

Несмотря на большие успехи в диагностике, лечении, наблюдении за детьми с БК, такой аспект их жизни, как ее качество, попытки влиять на него являются недостаточно изученными.

Качество жизни (КЖ) человека — это оценочная категория, обобщенно характеризующая параметры всех составляющих его жизни (потенциала, жизнедеятельности) по отношению к некоторому объективному или субъективному эталону. Другими словами, КЖ показывает, как человек сам оценивает себя, свои возможности в социуме, взаимоотношения с коллективом<sup>1</sup>.

Понятие «качество жизни» отражает субъективное восприятие собственного состояния здоровья пациентом, а также влияние заболевания на его физическое, социальное, эмоциональное благополучие [34].

В иностранной литературе последних лет проблеме КЖ детей и подростков, перенесших БК, уделяется все больше внимания. Однако опубликованные данные неоднозначны.

По сведениям одних авторов, состояние КА даже при наличии гигантских аневризм и длительном приеме непрямых антикоагулянтов не влияло на КЖ. Но в ходе специального анкетирования родители сообщали о большем количестве поведенческих проблем по субшкале гиперактивности и эмоциональности у пациентов, чем в обычной детской популяции [35].

Другие исследователи отмечали значительное ограничение физических возможностей детей со сформировавшимися аневризмами [36].

Имеется информация о том, что пациенты с БК страдают от значительного снижения КЖ, даже более сильного, чем у детей, например, с впервые диагностированным раком [37].

Был проведен ряд исследований, посвященных оценке КЖ пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, и у большинства больных показатели КЖ оказались значимо ниже, чем в общей популяции. Однако необходимо

<sup>1</sup> Ткаченко А.А. Качество жизни. В кн.: Большая российская энциклопедия. Рубрика: Экономика. 2004: 224.

отметить, что в большинстве исследований КЖ таких больных участвовали взрослые [38].

Дискутируется вопрос о различии КЖ при болезни Крона и язвенном колите. Одни авторы считают, что какие-либо различия отсутствуют, другие описывают в целом более низкое КЖ у пациентов с язвенным колитом, что связывают с особенностями клинического течения болезни, необходимостью постоянного лечения и более высокой вероятностью хирургического вмешательства [38].

Для оценки КЖ детей, страдающих различными заболеваниями, в настоящее время рассматривается опросник Pediatric Quality of Life (PedsQL) 4.0 Generic Core Scales, перевод которого на русский язык признан валидным [39]. Опросник включает в себя 23 вопроса, сгруппированных в четыре шкалы:

- 1) шкала физического функционирования включает 8 вопросов, оценивающих общую подвижность ребенка, его способность ходить и бегать, а также появление и выраженность болевого синдрома при физической активности;
- 2) шкала эмоционального функционирования состоит из 5 вопросов, посвященных оценке качества сна, характеристикам настроения, наличия беспокойства, чувств страха и грусти;
- 3) шкала социального функционирования включает 5 вопросов, оценивающих взаимодействие со сверстниками и другими людьми;
- 4) в шкалу жизни в детском саду или школе входят 5 вопросов, позволяющих проанализировать ролевое функционирование ребенка в детском коллективе, частоту пропусков детского сада или школы по болезни или в связи с необходимостью планового визита к врачу [38].

Имеются данные, подтверждающие эффективность использования данного опросника для определения КЖ детей с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Так, в работе А.А. Исаченко (2019) оценено КЖ детей с ассоциированным с *Helicobacter pylori* гастритом; в исследовании приняли участие 53 ребенка. Оценка КЖ этих детей по опроснику PedsQL-4 показала уменьшение общего показателя КЖ у 94,5% обследованных, а показателя «Жизнь в школе» — у 100% участников. Чаще всего у детей отмечались пониженная физическая активность (96%), затруднение в общении (94,7%). Степень снижения КЖ тесно взаимосвязана с интенсивностью болевого синдрома, при этом не найдены значимые различия между больными с и без *H. pylori* по частоте низких показателей КЖ в целом и отдельно по категориям [40].

Есть также сведения о применении данного опросника при изучении влияния помповой инсулинотерапии на КЖ детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа [41].

На сегодняшний день влияние хронических заболеваний как на физическое, так и на психическое здоровье пациента, является общепризнанным. Оно может быть весьма выраженным и в ряде случаев приводит к развитию депрессии, тревожных расстройств, социальной изоляции и изменениям восприятия собственной личности, что в полной мере характерно для рассматриваемой категории больных [38].

Дети, перенесшие БК, могут испытывать психологический стресс, приспосабливаясь к подростковой и юношеской взрослой жизни с постоянной угрозой острой коронарной ишемии [42]. Специалисты должны предоставлять информацию о рисках и необходимости срочных действий в случае изменения симптомов. Участие мультидисциплинарной команды, доступ к консультированию и психологической поддержке должны быть частью специализированной помощи, предоставляемой пациентам с БК.

После развития реконвалесценции пациентам с БК следует учитывать, а педиатру — контролировать выполнение рекомендаций по адаптированной физической нагрузке, соответствующей тяжести перенесенного заболевания. Пациентам с аневризмами КА может потребоваться ограничение спортивных соревнований; больным, принимающим антикоагулянты, нужно избегать тяжелой физической нагрузки, контактных видов спорта [42].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Информированность педиатров, особенно первичного звена, о БК, их высокая настороженность несомненно, могут способствовать ранней диагностике, улучшению течения и исхода заболевания.

Реализация мультидисциплинарного подхода, командная работа педиатров, кардиологов, психологов, внимание ко всем аспектам жизни ребенка с БК и членов его семьи способны улучшить исходы заболевания, предупредив потенциальные осложнения (образование тромбов в КА, развитие ишемии миокарда, острого коронарного синдрома и др.), обеспечить более высокое КЖ данной категории пациентов.

В настоящее время специалисты нечасто обращают внимание на необходимость оценки и коррекции КЖ детей с БК.

Педиатрам, детским ревматологам, кардиологам целесообразно учитывать, а возможно и корректировать физическую активность, психологические сложности, различные аспекты общения при ведении таких больных. Мониторинг КЖ детей с БК, по возможности, должен стать важным компонентом их обследования и наблюдения.

Дальнейшее изучение всех сторон КЖ детей с БК требует продолжения, последующей разработки соответствующих рекомендаций с учетом возрастных особенностей, социальной среды, в которой находится ребенок, его характерологических особенностей, взаимодействия с социумом.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Голованова Н.Ю. — научное руководство, написание и редактирование рукописи; Самедова А.Г. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Трифонова Л.В. — обзор публикаций по теме статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Golovanova, N.Yu. — scientific supervision, writing, and editing the manuscript; Samedova, A.G. — review of publications on the topic of the article, processing, analysis and interpretation of data, writing the manuscript; Trifonova, L.V. — review of publications on the topic of the article.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование / Funding source**

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.  
This work was not supported by any external sources of funding.

**Об авторах / About the authors**


Самедова Айтен Габил кызы / Samedova, A.G. — аспирант ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: samedovaayten@mail.ru

Трифопова Людмила Вячеславовна / Trifonova, L.V. — врач-ревматолог детского ревматологического отделения ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: maiolica@mail.ru

Голованова Наталья Юрьевна / Golovanova, N.Yu. — профессор кафедры детских болезней Клинического института здоровья детей имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), д. м. н., профессор. eLIBRARY.RU SPIN: 2240-4427. <http://orcid.org/0000-0003-0813-1155>. E-mail: ngolovan2008@yandex.ru

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Jone P.N., Tremoulet A., Choueïter N., Dominguez S.R. et al. Update on diagnosis and management of Kawasaki disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2024;150(23):e481–500. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001295
- Rife E., Gedalia A. Kawasaki disease: an update. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2020;22(10):75. DOI: 10.1007/s11926-020-00941-4
- Burns J.C., Roberts S.C., Tremoulet A.H., He F. et al. Infliximab versus second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki disease in the USA (KIDCARE): a randomised, multicentre comparative effectiveness trial. *Lancet Adolesc. Health*. 2021;5(12):852–61. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00270-4
- Piram M. Epidemiology of Kawasaki disease in Europe. *Front. Pediatr.* 2021;9:673554. DOI: 10.3389/fped.2021.673554
- Alkanhal A., Saunders J., Altammar F., Huber A.M. et al. Unexpectedly high incidence of Kawasaki disease in a Canadian Atlantic Province — an 11-year retrospective descriptive study. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2023;21(1):30. DOI: 10.1186/s12969-023-00805-y
- Kang C.R., Lee J.S., Choe Y.J. Global incidence of Kawasaki disease: a systematic review. *Cardiol. Young.* 2025;35(5):1028–39. DOI: 10.1017/S104795112500191X
- Dawson T.J., Vuong C.T., Ma S.C., Russell C.R. et al. Mapping the trends of Kawasaki disease in Hawai'i from 1996 to 2018. *Hawaii J. Health Soc. Welf.* 2020;79(5 suppl.1):104–11.
- Odingo M., Rutter M., Bowley J., Peach E.J. et al. The incidence of Kawasaki disease using hospital admissions data for England 2006–2021. *Rheumatology*. 2023;62(9):3117–25. DOI: 10.1093/rheumatology/kead051
- Брегель Л.В., Субботин В.М., Солдатова Т.А., Белозеров Ю.М. и др. Эпидемиологические особенности болезни Кавасаки в Иркутской области: результаты многолетних наблюдений. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2011;90(5):49–53. Bregel L.V., Subbotin V.M., Soldatova T.A., Belozеров Yu.M. et al. Epidemiological features of Kawasaki's disease in children population of Irkutsk region: results of long-term observations. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2011;90(5):49–53. (in Russian)
- Cui Z., Luo F., Wang J., Diao J. et al. Bibliometric and visual analysis of Kawasaki disease in children from 2012 to 2022. *Front. Pediatr.* 2023;11:1142065. DOI: 10.3389/fped.2023.1142065
- Yanagawa H., Nakamura Y., Yashiro M., Kawasaki T., eds. *Epidemiology of Kawasaki disease: a 30-year achievement*. Tokyo: Shindan-to-Chiryosha; 2004.
- McCrinkle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W., Burns J.C. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927–99. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484
- Shi L., Li J., Qie D., Hua X. et al. Clinical manifestations of Kawasaki disease in different age groups: retrospective data from Southwest China. *Clin. Rheumatol.* 2020;39(10):3027–32. DOI: 10.1007/s10067-020-05069-5
- Liu X., Wang F., Zhou K., Hua Y. et al. Clinical characteristics of Kawasaki disease in adolescents. *J. Int. Med. Res.* 2021;49(11):03000605211056839. DOI: 10.1177/03000605211056839
- JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008) — digest version. *Circulation J.* 2010;74(9):1989–2020. DOI: 10.1253/circj.CJ-66-0096
- Брегель Л.В., Субботин В.М., Никитина Е.А. Коронарные осложнения и нарушения в системе гемостаза при болезни Кавасаки. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2004;6:17–19. Bregel L.V., Subbotin V.M., Nikitina E.A. Coronary complications and hemostatic disorders in Kawasaki disease. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2004;6:17–19. (in Russian)
- Zhu F.H., Ang J.Y. The clinical diagnosis and management of Kawasaki disease: a review and update. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2016;18(10):32. DOI: 10.1007/s11908-016-0538-5
- Lyu A.T., Ye L., Chu C., He L. et al. Analysis of 41 cases of myocardial infarction in children with coronary artery lesion after Kawasaki disease. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2025;63(2):157–62. (in Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20241101-00778
- Lei W.T., Chang L.S., Zeng B.Y., Tu Y.K. et al. Pharmacologic interventions for Kawasaki disease in children: a network meta-analysis of 56 randomized controlled trials. *EBioMedicine*. 2022;78:103946. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103946
- Eleftheriou D., Moraes Y.C., Purvis C., Pursell M. et al. Multi-centre, randomised, open-label, blinded endpoint assessed, trial of corticosteroids plus intravenous immunoglobulin (IVIg) and aspirin, versus IVIg and aspirin for prevention of coronary artery aneurysms (CAA) in Kawasaki disease (KD): the KD CAA prevention (KD-CAAP) trial protocol. *Trials*. 2023;24(1):60. DOI: 10.1186/s13063-022-07051-9
- Huang C.Y., Chiu N.C., Huang F.Y., Chao Y.C. et al. Prediction of coronary artery aneurysms in children with Kawasaki disease before starting initial treatment. *Front. Pediatr.* 2021;9:748467. DOI: 10.3389/fped.2021.748467
- Ito K., Morikawa Y., Miyata K., Kaneko T. et al. Identifying Kawasaki disease with a low coronary artery aneurysm risk. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2023;42(7):608–13. DOI: 10.1097/INF.0000000000003912
- Peng Y., Yi Q. Incidence and timing of coronary thrombosis in Kawasaki disease patients with giant coronary artery aneurysm. *Thromb. Res.* 2023;221:30–4. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.11.014
- Yang X., Zou J., Nie H., Zhang G. et al. Identification of clinical risk factors for coronary artery lesions in children with Kawasaki disease: a retrospective cohort study. *Cardiol. Young.* 2024;34(9):1854–62. DOI: 10.1017/S1047951124000829
- Jiao W., Wei L., Jiao F., Pjetraj D. et al. Very early onset of coronary artery aneurysm in a 3-month infant with Kawasaki disease: a case report and literature review. *Ital. J. Pediatr.* 2023;49(1):60. DOI: 10.1186/s13052-023-01478-9
- Sekimoto T., Shiraki T., Tanaka T., Kawakami R. et al. Long-term Kawasaki disease complication: thrombotic coronary aneurysm leading to acute myocardial infarction. *JACC Case Rep.* 2024;29(17):102503. DOI: 10.1016/j.jaccas.2024.102503

27. Liu J., Yue Q., Qin S., Su D. et al. Risk factors and coronary artery outcomes of coronary artery aneurysms differing in size and emergence time in children with Kawasaki disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:969495. DOI: 10.3389/fcvm.2022.969495
28. Nadeem N., Ahmad M.N., Malik M.H., Zohaibuddin M.M. et al. Kawasaki disease with profound systemic vascular involvements: an insightful pediatric case. *Clin. Case Rep.* 2024;12(9):e9415. DOI: 10.1002/ccr3.9415
29. Tsuda E. Long-term results of large common iliac artery aneurysms caused by Kawasaki disease in four patients. *Cardiol. Young.* 2023;33(9):1686–90. DOI: 10.1017/S104795112200316X
30. Saito N., Ebata R., Okunushi K., Yasukawa K. et al. Treatment and prognosis of patients with Kawasaki disease and giant coronary artery aneurysm: a retrospective observational study. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2025;15(1):78–84. DOI: 10.21037/cdt-24-289
31. Tsuda E., Hashimoto S. Time course of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *J. Pediatr.* 2021;230:133–9.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.12.004
32. Goel A.R., Yalcindag A. An update on Kawasaki disease. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2025;27(1):4. DOI: 10.1007/s11926-024-01167-4
33. Johnston N., Coleman D., McMahon C.J. Extensive coronary and systemic arterial aneurysm development in severe refractory Kawasaki disease. *Cardiol. Young.* 2017;27(2):375–6. DOI: 10.1017/S1047951116001967
34. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С. Качество жизни — предмет научных исследований в пульмонологии. *Терапевтический архив.* 2000;72(3):36–41. Senkevich N.Yu., Belevsky A.S. Quality of life is a subject of scientific research in pulmonology. *Therapeutic Archive.* 2000;72(3):36–41. (in Russian)
35. Tacke C.E., Haverman L., Berk B.M., van Rossum M.A. et al. Quality of life and behavioral functioning in Dutch children with a history of Kawasaki disease. *J. Pediatr.* 2012;161(2):314–19.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.01.071
36. McCrindle B.W., Manlhiot C., Newburger J.W., Harahsheh A.S. et al. Medium-term complications associated with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease: a study from the International Kawasaki Disease Registry. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(15):e016440. DOI: 10.1161/JAHA.119.016440
37. Kourtidou S., Slee A.E., Bruce M.E., Wren H. et al. Kawasaki disease substantially impacts health-related quality of life. *J. Pediatr.* 2018;193:155–63.e5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.09.070
38. Тагирова А.Р. Качество жизни у детей с воспалительными заболеваниями кишечника: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2020. 177 с. Tagirova A.R. Quality of life in children with inflammatory bowel disease: dis. ... candidate med. sci. M.; 2020. 177 p. (in Russian)
39. Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. и др. Надежность, валидность и чувствительность русских версий опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module. *Вопросы современной педиатрии.* 2009;8(1):30–40. Denisova R.V., Alexeeva E.I., Al'bitsky V.Yu., Vinyarskaya I.V. et al. Reliability, validity and sensitivity of Russian versions of PedsQL Generic Core Scale and PedsQL Rheumatology Module questionnaires. *Current Pediatrics.* 2009;8(1):30–40. (in Russian)
40. Исаченко А.А. Оценка качества жизни детей с HP-ассоциированным гастритом с помощью опросника PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale. *Российский педиатрический журнал.* 2019;22(5):285. Isachenko A.A. Assessment of quality of life in children with HP-associated gastritis using the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale questionnaire. *Russian Pediatric Journal.* 2019;22(5):285. (in Russian). DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-5
41. Болотова Н.В., Компаниец О.В., Винярская И.В., Филина Н.Ю. и др. Влияние помповой инсулинотерапии на показатели качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. *Лечащий врач.* 2011;5:75. Bolotova N.V., Kompaniets O.V., Vinyarskaya I.V., Filina N.Yu. et al. The impact of insulin pump therapy on quality of life indicators in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Lechaschi Vrach.* 2011;5:75. (in Russian)
42. Brogan P., Burns, J.C., Cornish J., Diwakar V. et al. Lifetime cardiovascular management of patients with previous Kawasaki disease. *Heart.* 2020;106(6):411–20. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315925 

Поступила / Received: 01.09.2025

Принята к публикации / Accepted: 03.09.2025

# Гипертонический раствор с гиалуроновой кислотой в терапии респираторных заболеваний: механизмы действия и клиническая эффективность

Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова✉, И.В. Озерская, Е.А. Бiryukova

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Рассмотреть основные механизмы действия гипертонического солевого раствора (ГСР) и эффективность его комбинации с гиалуроновой кислотой у детей с различными заболеваниями респираторного тракта.

**Основные положения.** Мукоцилиарный клиренс (МЦК) — ключевой защитный механизм респираторного тракта, обеспечивающий очищение дыхательных путей за счет координированной работы ресничек эпителия и реологических свойств слизи. При острых и хронических заболеваниях респираторного тракта отмечается комплексное нарушение МЦК из-за повреждения структуры и функции ресничек, увеличения вязкости секрета и снижения гидратации перилимфарного слоя. Узкие дыхательные пути и незрелость кашлевого рефлекса у детей раннего возраста затрудняют компенсаторное удаление мокроты при нарушении мукоцилиарного транспорта. ГСР применяется в лечении бронхоиолита, муковисцидоза, бронхиальной астмы и других заболеваний респираторного тракта. Действие ГСР многокомпонентно и основано на его осмотических и мукоактивных свойствах, способствующих улучшению МЦК, разжижению мокроты и уменьшению отека дыхательных путей. В статье рассмотрены основные механизмы действия ГСР, описана роль гиалуроновой кислоты в составе ГСР в улучшении его переносимости. Приведены данные по клинической эффективности ГСР в комбинации с гиалуроновой кислотой у детей с различными заболеваниями респираторного тракта.

**Заключение.** Комбинация гипертонического раствора с высокомолекулярной гиалуроновой кислотой представляет собой перспективное средство терапии респираторных заболеваний у детей благодаря ее высокой эффективности и безопасности.

**Ключевые слова:** гипертонический раствор, гиалуроновая кислота, мукоцилиарный клиренс, дети, респираторные заболевания, цилиарный эпителий.

**Для цитирования:** Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Озерская И.В., Бiryukova Е.А. Гипертонический раствор с гиалуроновой кислотой в терапии респираторных заболеваний: механизмы действия и клиническая эффективность. Доктор.Ру. 2025;24(7):87-92. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-87-92

## Hypertonic Saline Solution with Hyaluronic Acid in the Treatment of Respiratory Diseases: Mechanisms of Action and Clinical Efficacy

N.A. Geppe, N.G. Kolosova✉, I.V. Ozerskaia, E.A. Biryukova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim.** To consider the main mechanisms of action of hypertonic saline solution (HSS) and the effectiveness of its combination with hyaluronic acid in children with various respiratory diseases.

**Key points.** Mucociliary clearance (MCC) is a key protective mechanism of the respiratory tract that ensures airway clearance due to the coordinated action of epithelial cilia and the rheological properties of mucus. In acute and chronic respiratory diseases, a complex violation of MCC occurs due to damage to the structure and function of cilia, an increase in the viscosity of the secretion and a decrease in hydration of the periciliary layer. Narrow airways and immaturity of the cough reflex in young children complicate compensatory sputum removal in case of impaired mucociliary transport. HSS is used in the treatment of bronchiolitis, cystic fibrosis, bronchial asthma and other respiratory diseases. The HSS action is multicomponent and is based on its osmotic and mucoactive properties, which improve MCC, liquefy sputum and reduce edema of the respiratory tract. The article discusses the main mechanisms of action of the HSS and describes the role of hyaluronic acid in improving of tolerability. Data on the clinical efficacy of the HSS in combination with hyaluronic acid in children with various respiratory tract diseases are presented.

**Conclusion.** The combination of a HSS with high molecular hyaluronic acid is a promising treatment for respiratory diseases in children due to its high efficacy and safety.

**Keywords:** hypertonic saline solution, hyaluronic acid, mucociliary clearance, children, respiratory diseases, ciliary epithelium.

**For citation:** Geppe N.A., Kolosova N.G., Ozerskaia I.V., Biryukova E.A. Hypertonic saline solution with hyaluronic acid in the treatment of respiratory diseases: mechanisms of action and clinical efficacy. Doctor.Ru. 2024;24(7):87-92. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-87-92

Мукоцилиарный клиренс представляет собой ключевой защитный механизм респираторного тракта, обеспечивающий очищение дыхательных путей от патогенов, аллергенов и избыточного количества слизи. Этот процесс осуществляется благодаря согласованной работе ресничек

эпителия и оптимальным реологическим свойствам бронхиального секрета. При различных заболеваниях респираторного тракта у детей, как острых (бронхите, бронхоиолите, пневмонии), так и хронических (бронхоэктатической болезни, хроническом бронхите, муковисцидозе), происходит

✉ Колосова Наталья Георгиевна / Kolosova, N.G. — E-mail: kolosovan@mail.ru

комплексное нарушение мукоцилиарного клиренса, которое включает несколько взаимосвязанных патологических механизмов [1–6].

Важнейший компонент мукоцилиарного транспорта — движение ресничек цилиарного эпителия. На поверхности каждой реснитчатой клетки расположены около 200 ресничек, совершающих в норме синхронные координированные движения с частотой 10–15 Гц. Эти ундулирующие (волнообразные) движения обеспечивают продвижение слизи из нижних в верхние отделы дыхательных путей в направлении ротоглотки [7]. При воспалительных процессах в дыхательных путях происходит повреждение реснитчатого эпителия, что проявляется как в уменьшении количества функционирующих ресничек, так и в нарушении их координации и частоты биения [8, 9].

Респираторные вирусы, являющиеся частой причиной острых бронхитов и бронхиолитов у детей, оказывают прямое цитопатическое действие на эпителиальные реснитчатые клетки [10, 11]. В результате нарушаются движение и ультраструктура ресничек, происходит потеря ресничек, «оголение» эпителия, тормозится цилиогенез (процесс формирования новых ресничек). Вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус и риновирусы не только могут отрицательно влиять на реснички, но и вызывают десквамацию эпителия, что значительно ухудшает мукоцилиарный транспорт. Повреждение эпителия усиливается и вследствие воспалительной реакции в ответ на внедрение вирусов [12, 13].

Нарушение мукоцилиарного клиренса при респираторных вирусных инфекциях создает благоприятные условия для присоединения вторичной бактериальной инфекции.

Существенное значение в патогенезе нарушений мукоцилиарного клиренса имеют изменения реологических свойств бронхиального секрета. В норме слизистый слой состоит из двух фаз: более жидкий золь (перилиарный слой), в котором движутся реснички, и более густой гель (собственно слизь), улавливающий инородные частицы [14]. При воспалительных процессах происходит качественное и количественное изменение бронхиального секрета. Увеличивается продукция слизи бокаловидными клетками и подслизистыми железами, при этом значительно изменяется ее состав — повышаются концентрации муцинов, особенно MUC5AC, что приводит к увеличению вязкости секрета [15]. Одновременно уменьшается содержание воды в перилиарном слое из-за нарушения ионного транспорта через эпителиальные клетки, что особенно выражено при муковисцидозе. В результате слизь становится более вязкой и адгезивной, теряет свои нормальные реологические свойства, что затрудняет ее транспорт ресничками [16].

Важным аспектом нарушения мукоцилиарного клиренса при респираторных заболеваниях у детей является изменение состава бронхиального секрета под влиянием воспалительного процесса. При инфекционном или аллергическом воспалении в просвет дыхательных путей поступает большое количество воспалительных клеток (нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов) и медиаторов воспаления.

Нейтрофилы выделяют ДНК и активные ферменты, которые значительно повышают вязкость мокроты. Ферменты нейтрофилов эластазы и миелопероксидазы не только повреждают эпителий дыхательных путей, но и разрушают структуру ресничек [17]. Эозинофилы выделяют основной катионный щелочной белок и пероксидазу, которые также оказывают токсическое действие на реснитчатый эпителий [18].

Воспалительные цитокины (интерлейкины 8 и 13, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ) усиливают секрецию слизи, что может сопровождаться и ремоделированием дыхательных путей [19].

При обструктивных формах бронхитов у детей дополнительным фактором, нарушающим мукоцилиарный клиренс, становится бронхоспазм. Сужение просвета бронхов приводит к увеличению линейной скорости воздушного потока, что вызывает дегидратацию слизистой оболочки и дополнительное сгущение слизи. Одновременно при бронхоспазме нарушается координация движений ресничек из-за механического сдавления эпителиального слоя. Отек слизистой оболочки, характерный для воспалительных процессов, уменьшает эффективный просвет дыхательных путей и создает дополнительные препятствия для мукоцилиарного транспорта.

Нарушение мукоцилиарного клиренса у детей имеет ряд особенностей по сравнению с таковым у взрослых. Анатомически более узкие дыхательные пути у детей быстрее обтурируются вязкой слизью. Недостаточная зрелость кашлевого рефлекса у детей раннего возраста затрудняет компенсаторное удаление мокроты при нарушении мукоцилиарного транспорта. Кроме того, иммунная система детей находится в процессе развития, что делает их более восприимчивыми к респираторным инфекциям, которые, в свою очередь, повреждают мукоцилиарную систему.

Таким образом, нарушение мукоцилиарного клиренса при респираторных заболеваниях у детей представляет собой сложный многокомпонентный процесс, включающий повреждение реснитчатого эпителия, изменение реологических свойств бронхиального секрета, воспалительные изменения в стенке бронхов и, в случае муковисцидоза, генетически обусловленные нарушения ионного транспорта. Понимание этих механизмов важно для разработки эффективных методов терапии, направленных на восстановление мукоцилиарного транспорта и улучшение клиренса дыхательных путей.

Гипертонический солевой раствор (ГСР) уже несколько десятилетий применяется в лечении респираторных заболеваний, в том числе бронхиолита, муковисцидоза, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы [20, 21]. Его действие основано на осмотических и мукоактивных свойствах, способствующих улучшению мукоцилиарного клиренса, разжижению мокроты и уменьшению отека дыхательных путей.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

ГСР, применяемый в концентрациях 3–7% при респираторных заболеваниях у детей, оказывает многоплановое терапевтическое воздействие на дыхательную систему. Это особенно важно в педиатрической практике при лечении болезней, сопровождающихся нарушением мукоцилиарного клиренса, которое имеет место практически при всех респираторных заболеваниях. Фармакологическое действие ГСР реализуется через несколько взаимосвязанных механизмов, и каждый из них вносит существенный вклад в восстановление функции дыхательных путей.

*Осмотическая регидратация* дыхательных путей — ключевой механизм действия ГСР. Благодаря созданию выраженного осмотического градиента между просветом бронхов и окружающими тканями, гипертонический раствор способствует активному перемещению воды в дыхательные пути. Этот процесс приводит к значительному увеличению объема перилиарной жидкости, что особенно важно при

состояниях, сопровождающихся дегидратацией бронхиального секрета: при лихорадке, недостаточном поступлении жидкости, дыхании через рот (при заложенности носа, гипертрофии аденоидов), при дыхании чрезмерно сухим воздухом, при интоксикации в остром периоде заболевания, активном воспалительном процессе.

В исследованиях показано, что данный эффект осмотической регидратации не только улучшает реологические свойства мокроты, но и восстанавливает оптимальную среду для функционирования реснитчатого эпителия (перихилиарный слой секрета) [22].

*Муколитический эффект* ГСР реализуется через сложные физико-химические взаимодействия с компонентами бронхиального секрета. Проникая в толщу вязкой слизи, ионы натрия и хлора разрушают ионные связи между гликопротеинами, что значительно снижает вязкость и эластичность мокроты. Дополнительным аспектом этого действия является уменьшение степени перекрестного связывания мукопротеинов, что делает слизь менее плотной и более текучей [23]. Указанные изменения существенно облегчают процесс отхождения мокроты, что особенно важно у детей, у которых кашлевой механизм очищения дыхательных путей часто недостаточно эффективен в силу возрастных особенностей.

*Стимуляция мукоцилиарного клиренса* под действием ГСР происходит благодаря комплексному воздействию на реснитчатый эпителий. Исследования продемонстрировали, что гипертонический раствор способствует высвобождению простагландина E<sub>2</sub>, который выступает в качестве мощного стимулятора активности ресничек. Это приводит к увеличению частоты и согласованности их колебательных движений, что значительно ускоряет транспорт слизи [24]. Данные исследования мукоцилиарного клиренса радиоаэрозольным методом объективно подтвердили улучшение мукоцилиарного транспорта после ингаляций ГСР, что проявляется в более быстром очищении дыхательных путей от радиоактивных маркеров.

ГСР оказывает более благоприятное действие на мукоцилиарный клиренс, чем изотонические растворы. По данным систематического обзора с метаанализом D. Kanjanawasee и соавт., ГСР более выражено влиял на мукоцилиарный клиренс *in vitro*, так как лучше гидратировал перихилиарный слой, чем изотонический солевой раствор [25].

*Противовоспалительное и противоотечное действие* ГСР имеет особое значение в педиатрической практике. Осмотический эффект раствора способствует уменьшению отека подслизистого слоя, что очень важно при obstructивных состояниях, таких как бронхиолит, а также бронхиальной обструкции при острых респираторных вирусных инфекциях [26].

Дополнительным благоприятным эффектом является способность ГСР *ингибировать образование бактериальных биопленок*, она лучше всего изучена на примере синегнойной палочки [27]. Этот аспект действия важен для профилактики затяжного и хронического инфекционного процесса у детей с рецидивирующими бронхитами. Кроме того, ГСР повышает концентрацию антиоксидантов в бронхиальном секрете, что *уменьшает оксидативный стресс*, характерный для воспалительных процессов в дыхательных путях [28].

Однако применение чистого гипертонического раствора сопряжено с рядом проблем и ограничений. Как показывают клинические наблюдения, у многих пациентов, особенно у детей, могут развиваться нежелательные реакции. Наиболее частые побочные эффекты — приступообразный кашель во

время ингаляции, транзиторный бронхоспазм, раздражение слизистой оболочки глотки и неприятный соленый привкус [29]. Эти явления связаны с чрезмерным раздражающим действием высоких концентраций хлорида натрия на чувствительную слизистую оболочку дыхательных путей у детей.

Выраженность побочных эффектов коррелирует с концентрацией ГСР. Особые сложности возникают при проведении ингаляционной терапии у детей раннего возраста, которые в силу психоэмоциональных особенностей часто сопротивляются процедуре, плачут, что значительно снижает эффективность доставки препарата. Кроме того, при выраженном воспалительном процессе в бронхах избыточное осмотическое воздействие может оказывать раздражающее действие, что требует тщательного подбора концентрации раствора и режима ингаляций.

При муковисцидозе может использоваться 7% ГСР, а у детей с острыми респираторными заболеваниями достаточно применять 3% концентрацию, которая хорошо переносится и имеет сходную эффективность с таковой у 7% ГСР.

Современные исследования направлены на поиск путей оптимизации терапии гипертоническими растворами, в частности путем их комбинации с различными добавками, такими как гиалуроновая кислота, которые позволяют сохранить терапевтические эффекты ГСР, минимизируя побочные действия. Эти разработки открыли новые перспективы в лечении респираторных заболеваний у детей, позволяя повысить эффективность и безопасность терапии. Современные исследования демонстрируют, что добавление гиалуроновой кислоты к гипертоническому раствору не только улучшает его переносимость, но и усиливает терапевтический эффект за счет противовоспалительных и репаративных свойств.

Добавление гиалуроновой кислоты (0,01%) к гипертоническому раствору (например, в растворе Ингасалин) способствовало значительному прогрессу в терапии респираторных заболеваний у детей, позволило решить ряд принципиальных проблем, связанных с применением чистых гипертонических растворов. Этот инновационный подход сочетает преимущества осмотического действия хлорида натрия и уникальные фармакологические свойства гиалуроновой кислоты, создавая синергический терапевтический эффект.

Улучшение переносимости терапии является одним из ключевых преимуществ такой комбинации. Как показано в исследованиях S. Garantziotis и соавт. [30], гиалуроновая кислота играет важную роль в физиологии респираторной системы, выступая естественным компонентом внеклеточного матрикса дыхательных путей. При добавлении к гипертоническому раствору она образует своеобразный защитный барьер на поверхности слизистой оболочки, что значительно смягчает раздражающее действие высоких концентраций соли.

Клинически это проявляется в уменьшении таких нежелательных явлений, как кашель во время ингаляции и дискомфорт в дыхательных путях, что особенно важно в педиатрической практике [31]. Кроме того, гиалуроновая кислота эффективно маскирует неприятный соленый вкус гипертонического раствора, что существенно повышает приверженность к лечению у детей младшего возраста, для которых этот аспект терапии часто становится критическим [32].

Дополнительные терапевтические эффекты гиалуроновой кислоты значительно расширяют возможности комбинированного лечения. Противовоспалительное действие высокомолекулярной гиалуроновой кислоты реализуется через подавление активности нейтрофилов и эозинофилов, что

снижает степень повреждения респираторного эпителия и выраженность воспалительной реакции [33].

Одновременно гиалуроновая кислота стимулирует процессы репарации слизистой оболочки, способствуя восстановлению ее барьерной функции. Важным аспектом является способность гиалуроновой кислоты удерживать молекулы воды в слизистом слое, что не только стабилизирует гидратацию дыхательных путей, но и пролонгирует действие гипертонического раствора, увеличивая продолжительность терапевтического эффекта [34].

Снижение потребности в бронходилататорах представляет собой еще одно значимое преимущество комбинированного раствора. Клинические наблюдения демонстрируют, что добавление гиалуроновой кислоты к гипертоническому раствору уменьшает потребность в бронхолитиках и, соответственно, частоту использования  $\beta$ 2-агонистов у пациентов с бронхообструктивным синдромом [35]. Этот эффект связан со способностью гиалуроновой кислоты снижать гиперреактивность бронхов и выраженность бронхоспастических реакций, что подтверждается экспериментальными данными [36].

Клиническая эффективность комбинации гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой доказана при различных респираторных заболеваниях у детей. Кокрейновский систематический обзор с метаанализом [14] показал, что использование такой комбинации при остром бронхолите сокращает сроки госпитализации, а риск госпитализации снижался на 14% по сравнению с таковым при применении изотонического раствора [37]. В терапии муковисцидоза и ХОБЛ комбинация улучшила функцию легких, повышала объем форсированного выдоха за 1-ю секунду и снижала частоту обострений [23].

В последнее время активно изучается применение комбинации ГСР с гиалуроновой кислотой при острых респираторных заболеваниях, сопровождающихся влажным кашлем, в том числе и при остром бронхите у детей [38–40]. Комбинация эффективна в лечении кашля при остром бронхите у детей и не уступает синтетическим мукоурегилирующим средствам при терапии бронхита. На фоне использования средства выраженность кашля уменьшалась к 3-му дню, а к 7-му дню лечения он купировался полностью у большинства пациентов [40].

Проиллюстрируем описанные традиционные подходы и инновации в ингаляционной терапии бронхиальной обструкции у детей клиническим примером из собственной практики.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка 8 лет, наблюдалась в отделении пульмонологии Клиники детских болезней Первого МГМУ им И.М. Сеченова в феврале 2025 г., заболела остро, у нее отмечались повышенные температуры тела до 38°C, общая слабость, разбитость,

сухой кашель, умеренное слизистое отделяемое из носа. Получала симптоматическую терапию (деконгестанты в нос, жаропонижающие, отхаркивающие препараты). К 3-му дню заболевания у нее сохранялся субфебрилитет, кашель усилился, был малопродуктивным с вязкой слизистой мокротой. Ранний анамнез без особенностей. Профилактические прививки по календарю.

При осмотре состояние относительно удовлетворительное, температура — 37,4°C, общая слабость. Кожные покровы чистые. Зев гиперемирован, налеты отсутствовали. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненны. Носовое дыхание затруднено, отделяемое слизистое. В легких дыхание жесткое, по задней поверхности обоих легких выслушивались влажные разнокалиберные и грубые проводные хрипы в умеренном количестве.

Частота дыхательных движений — 25 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений — 100 в минуту. Артериальное давление — 100/65 мм рт. ст.

Живот был доступен глубокой пальпации, мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул и мочеиспускание в норме.

Результаты клинического анализа крови: уровень гемоглобина — 140 г/л, эритроциты —  $4,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — 5,7 тыс./мкл, палочкоядерные нейтрофилы — 2%, сегментоядерные нейтрофилы — 27%, эозинофилы — 6%, лимфоциты — 60%, моноциты — 5%, скорость оседания эритроцитов — 7 мм/ч.

Диагностирован острый бронхит. С учетом малопродуктивного кашля с густой вязкой мокротой ребенку назначена ингаляционная терапия 3% гипертоническим раствором с высокомолекулярной гиалуроновой кислотой (Ингасалином) через небулайзер.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось. Температура снизилась до 36,5°C, девочка активна. Носовое дыхание свободное, отделяемого нет. С первых процедур ингаляций комбинированного раствора улучшилось отхождение мокроты, что сопровождалось нормализацией физических показателей в легких и ускорило выздоровление. На 7-й день заболевания кашель редкий, с небольшим количеством мокроты, аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация гипертонического раствора с высокомолекулярной гиалуроновой кислотой представляет собой перспективное средство терапии респираторных заболеваний у детей благодаря высокой эффективности и безопасности. Результаты проведенных исследований позволяют оптимизировать применение этой комбинации при различных бронхолегочных заболеваниях в педиатрической практике.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Геппе Н.А. — разработка концепции статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Колосова Н.Г. — обзор публикаций по теме статьи, описание клинического случая, написание текста рукописи; Озерская И.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания; Бирюкова Е.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Geppe, N.A. — development of the article concept, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Kolosova, N.G. — review of publications on the topic of the article, description of clinical case data, writing the text of the manuscript; Ozerskaia, I.V. — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, verification of critical content; Biryukova, E.A. — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

## Финансирование / Funding source

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Гротекс», что не повлияло на собственное мнение авторов.  
The article was prepared with the support of the Groteks LLC.; however, which did not influence the authors own opinion.

## Информированное согласие / Consent for publication

От законных представителей пациентки получено добровольное информированное согласие на публикацию клинического случая с соблюдением норм конфиденциальности.

Voluntary informed consent for publication of the clinical case was obtained from the patient's legal representatives in compliance with confidentiality standards.

## Об авторах / About the authors

Геппе Наталья Анатольевна / Geppe, N.A. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). eLIBRARY.RU SPIN: 9916-0204. <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: [geppe@mail.ru](mailto:geppe@mail.ru)

Колосова Наталья Георгиевна / Kolosova, N.G. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). eLIBRARY.RU SPIN: 7467-4229. <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>. E-mail: [kolosovan@mail.ru](mailto:kolosovan@mail.ru)

Озерская Ирина Владимировна / Ozerskaia, I.V. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). eLIBRARY.RU SPIN: 8226-4451. <https://orcid.org/0000-0001-6062-5334>. E-mail: [ozerskaya\\_i\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:ozerskaya_i_v@staff.sechenov.ru)

Бирюкова Евгения Андреевна / Biryukova, E.A. — студентка 6-го курса Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) <https://orcid.org/0009-0005-8284-3136>. E-mail: [jevgenia.birukova@yandex.ru](mailto:jevgenia.birukova@yandex.ru)

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ozerskaya I.V., Geppe N.A., Malyavina U.S. Особенности респираторного эпителия у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. *Доктор.Ру*. 2018;11(155):50–6. *Ozerskaya I.V., Geppe N.A., Malyavina U.S. Characteristic features of the respiratory epithelium in children with asthma and allergic rhinitis. Doctor.Ru*. 2018;11(155):50–6. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-50-56
- Shteinberg M., Haq I.J., Polineni D., Davies J.C. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021;397(10290):2195–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3
- Jesenak M., Durdik P., Oppova D., Franová S. et al. Dysfunctional mucociliary clearance in asthma and airway remodeling — new insights into an old topic. *Respir. Med*. 2023;218:107372. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107372
- Wu D., Xiang Y. Role of mucociliary clearance system in respiratory diseases. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2023;48(2):275–84. (in English, Chinese). DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220372
- Hill D.B. Editorial: mucus and the mucociliary interface: continuity and clearance. *Front. Physiol*. 2023;14:1233276. DOI: 10.3389/fphys.2023.1233276
- Bonhiver R., Bricmont N., Pirote M., Wuidart M.A. et al. Evidence for secondary ciliary dyskinesia in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros*. 2025;24(1):193–200. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.10.003
- Reula A., Pitarch-Fabregat J., Milara J., Cortijo J. et al. High-speed video microscopy for primary ciliary dyskinesia diagnosis: a study of ciliary motility variations with time and temperature. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7):1301. DOI: 10.3390/diagnostics11071301
- Alekseenko S., Karpischenko S., Barashkova S. Comparative analysis of mucociliary clearance and mucosal morphology using high-speed videomicroscopy in children with acute and chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2021;35(5):656–63. DOI: 10.1177/1945892420988804
- Raby K.L., Michaeloudes C., Tonkin J., Chung K.F. et al. Mechanisms of airway epithelial injury and abnormal repair in asthma and COPD. *Front. Immunol*. 2023;14:1201658. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1201658
- Wu C.T., Lidsky P.V., Xiao Y., Cheng R. et al. SARS-CoV-2 replication in airway epithelia requires motile cilia and microvillar reprogramming. *Cell*. 2023;186(1):112–30.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.030
- Koch C.M., Prigge A.D., Setar L., Anekalla K.R. et al. Cilia-related gene signature in the nasal mucosa correlates with disease severity and outcomes in critical respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Front. Immunol*. 2022;13:924792. DOI: 10.3389/fimmu.2022.924792
- Geppe N.A., Горелов А.В., Козлова Л.В., Кондюрина Е.Г. и др. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика. *Клиническое руководство*. М.: МедКом-Про; 2023. 254 с. Geppe N.A., Gorelov A.V., Kozlova L.V., Kondyurina E.G. et al. Acute respiratory infections in children. *Diagnosis, treatment, prevention. Clinical guide*. М.: MedCom-Pro; 2023. 254 p. (in Russian)
- Horton K., Wing P.A.C., Jackson C.L., McCormick C.J. et al. Interplay between respiratory viruses and cilia in the airways. *Eur. Respir. Rev*. 2025;34(175):240224. DOI: 10.1183/16000617.0224-2024
- Causa E., Das D., Feriani L., Kotar J. et al. Cilia dynamics create a dynamic barrier to penetration of the periciliary layer in human airway epithelia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2025;122(28):e2419032122. DOI: 10.1073/pnas.2419032122
- Tajiri T., Matsumoto H., Jinnai M., Kanemitsu Y. et al. Pathophysiological relevance of sputum MUC5AC and MUC5B levels in patients with mild asthma. *Allergol. Int*. 2022;71(2):193–9. DOI: 10.1016/j.alit.2021.09.003
- Hill D.B., Button B., Rubinstein M., Boucher R.C. Physiology and pathophysiology of human airway mucus. *Physiol. Rev*. 2022;102(4):1757–836. DOI: 10.1152/physrev.00004.2021
- Cheetham C.J., McKelvey M.C., McAuley D.F., Taggart C.C. Neutrophil-derived proteases in lung inflammation: old players and new prospects. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25(10):5492. DOI: 10.3390/ijms25105492
- Yukawa T., Read R.C., Kroegel C., Rutman A. et al. The effects of activated eosinophils and neutrophils on guinea pig airway epithelium in vitro. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 1990;2(4):341–53. DOI: 10.1165/ajrcmb.2.4.341
- Venegas Garrido C., Mukherjee M., Svenningsen S., Nair P. Eosinophil-mucus interplay in severe asthma: implications for treatment with biologicals. *Allergol. Int*. 2024;73(3):351–61. DOI: 10.1016/j.alit.2024.03.001

20. Nee N., Youssef E., Chirayil J., Roodsari G. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis in infants. *Acad. Emerg. Med.* 2023;30(12):1283–4. DOI: 10.1111/acem.14783
21. Dalziel S.R., Haskell L., O'Brien S., Borland M.L. et al. Bronchiolitis. *Lancet.* 2022;400(10349):392–406. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01016-9
22. Elkins M.R., Bye P.T. Mechanisms and applications of hypertonic saline. *J. R. Soc. Med.* 2011;104(suppl.1(suppl.1)):S2–5. DOI: 10.1258/jrsm.2011.s11101
23. Wark P., McDonald V.M., Smith S. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2023;6(6):CD001506. DOI: 10.1002/14651858.CD001506.pub5
24. Bennett W.D., Henderson A.G., Ceppe A., Zeman K.L. et al. Effect of hypertonic saline on mucociliary clearance and clinical outcomes in chronic bronchitis. *ERJ Open Res.* 2020;6(3):00269-2020. DOI: 10.1183/23120541.00269-2020
25. Kanjanawasee D., Seresirakachorn K., Chitsuthipakorn W., Snidvongs K. Hypertonic saline versus isotonic saline nasal irrigation: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2018;32(4):269–79. DOI: 10.1177/1945892418773566
26. Zhang L., Mendoza-Sassi R.A., Wainwright C.E., Aregbesola A. et al. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2023;4(4):CD006458. DOI: 10.1002/14651858.CD006458.pub5
27. Murray T.S. The effect of hypertonic saline on *in vitro* *Pseudomonas aeruginosa* colonization. *Ped. Pulmonol.* 2010;45:A367.
28. Gould N.S., Gauthier S., Kariya C.T., Min E. et al. Hypertonic saline increases lung epithelial lining fluid glutathione and thiocyanate: two protective CFTR-dependent thiols against oxidative injury. *Respir. Res.* 2010;11(1):119. DOI: 10.1186/1465-9921-11-119
30. Garantziotis S., Brezina M., Castelnuovo P., Drago L. The role of hyaluronan in the pathobiology and treatment of respiratory disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2016;310(9):L785–95. DOI: 10.1152/ajplung.00168.2015
31. Arshid S., Ullah S.E., Imran J., Syed M.A. et al. The effectiveness of hyaluronic acid in reducing adverse effects associated with inhaled hypertonic saline therapy in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Respir. Ther.* 2023;59:214–22. DOI: 10.29390/001c.89093
32. Геппе Н.А., Мелешкина А.В., Чебышева С.Н., Великорецкая М.Д. Приоритеты в тактике ведения детей с бронхиальной обструкцией на фоне острой респираторной вирусной инфекции: что нового? *Доктор.Ру.* 2021;20(3):6–10. Gerpe N.A., Meleshkina A.V., Chebysheva S.N., Velikoretskaya M.D. Priorities in management of children with bronchial obstruction associated with acute respiratory viral infection: what's new? *Doctor.Ru.* 2021;20(3):6–10. (in Russian). DOI: 0.31550/1727-2378-2021-20-3-6-10
33. Casale M., Vella P., Moffa A., Oliveto G. et al. Hyaluronic acid and upper airway inflammation in pediatric population: a systematic review. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2016;85:22–6. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.03.015
34. Lamas A., Marshburn J., Stober V.P., Donaldson S.H. et al. Effects of inhaled high-molecular weight hyaluronan in inflammatory airway disease. *Respir. Res.* 2016;17(1):123. DOI: 10.1186/s12931-016-0442-4
35. Незабудкин С.Н., Березовский А.С., Незабудкина А.С. Роль комплексной терапии в снижении неспецифической гиперреактивности бронхов у детей с бронхиальной астмой. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2010;3(22):47. Nezabudkin S.N., Berezovskii A.S., Nezabudkina A.S. Role of the combination therapy in the reduction of non-specific bronchial hyperreactivity in children with bronchial asthma. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2010;3(22):47. (in Russian)
36. Lazrak A., Creighton J.R., Yu Z., Komarova S. et al. Hyaluronan mediates airway hyperresponsiveness in oxidative lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2015;308(9):L891–903. DOI: 10.1152/ajplung.00377.2014
37. Ortega D., Lopez-Picado A., Luján E.A. Impact of Hyaneb in the management of severe acute bronchiolitis in pediatric patients: a single-center retrospective study. *Egypt Pediat. Assoc. Gaz.* 2024;72:94. DOI: 10.1186/s43054-024-00332-9
38. Зайцев А.А., Куликова Н.А., Филон Е.А., Будорагин И.Е. и др. Клиническая эффективность мукоактивной терапии 7% гипертоническим раствором у пациентов с острым бронхитом. *Медицинский совет.* 2022;23:136–41. Zaitsev A.A., Kulikova N.A., Filon E.A., Budoragin I.E. et al. Clinical efficacy of mucosactive therapy with 7% hypertonic saline in patients with acute bronchitis. *Medical Council.* 2022;23:136–41. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-136-141
39. Денисова А.Р., Колосова Н.Г., Гребенева И.В., Денисова В.Д. и др. Применение гипертонического раствора у детей с острым бронхитом. *Медицинский совет.* 2021;17:78–84. Denisova A.R., Kolosova N.G., Grebeneva I.V., Denisova V.D. et al. Application of hypertonic saline in children with acute bronchitis. *Medical Council.* 2021;17:78–84. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-17-78-84
40. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Гребенева И.В., Файзуллина Р.М. и др. Исследование эффективности и безопасности комбинации гипертонического раствора и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (Ингасалин 3%) в виде ингаляции в терапии острого бронхита на фоне ОРВИ у детей 3–7 лет. *Архив педиатрии и детской хирургии.* 2024;2(1):79–87. Gerpe N.A., Kolosova N.G., Grebeneva I.V., Fayzullina R.M. et al. Study of the effectiveness and safety of a combination of a hypertonic solution and high molecular weight hyaluronic acid (Ingasalin 3%) in the form of inhalation in the treatment of acute bronchitis against the background of acute respiratory infections in children 3–7 years old. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery.* 2024;2(1):79–87. (in Russian). DOI: 10.31146/2949-4664-apps-2-1-79-87

Поступила / Received: 01.09.2025

Принята к публикации / Accepted: 07.10.2025

# Лимфома Беркитта: клинические случаи детей 5 и 17 лет

А.В. Бурлуцкая<sup>1</sup>, А.В. Статова<sup>1</sup>, Д.А. Иноземцева<sup>1</sup> ✉, Ю.В. Брисин<sup>1, 2</sup>, Д.И. Масько<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Краснодар

<sup>2</sup> ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края; Россия, г. Краснодар

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Представить клинические случаи лимфомы Беркитта у детей 5 и 17 лет.

**Основные положения.** В структуре причин детской смерти злокачественные новообразования занимают значительное место, что подчеркивает необходимость проведения тщательного диагностического поиска и своевременного выявления онкологических заболеваний. Лимфома Беркитта отличается многообразными системными проявлениями, поэтому нужны постоянная онкологическая настороженность у врачей различных специальностей, а также четкое и быстрое определение диагностической и терапевтической тактики детским онкологом/гематологом. В статье представлено описание двух клинических наблюдений В-клеточной лимфомы Беркитта у детей разного возраста (5 и 17 лет) и инициального статуса.

**Заключение.** Неходжкинские лимфомы занимают третье место в структуре онкологической заболеваемости детей и характеризуются высокоагрессивным течением. Быстрая диссеминация, развитие осложнений, представляющих угрозу для жизни, диктуют необходимость в кратчайшие сроки определить вид лимфомы и тактику курации пациента.

**Ключевые слова:** злокачественные образования, лимфома Беркитта, неходжкинские лимфомы, лимфаденопатия, полихимиотерапия.

**Для цитирования:** Бурлуцкая А.В., Статова А.В., Иноземцева Д.А., Брисин Ю.В., Масько Д.И. Лимфома Беркитта: клинические случаи детей 5 и 17 лет. Доктор.Ру. 2025;24(7):93-100. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-93-100

## Burkitt's Lymphoma: Clinical Cases of Children Aged 5 and 17 Years

A.V. Burlutskaia<sup>1</sup>, A.V. Statova<sup>1</sup>, D.A. Inozemtseva<sup>1</sup> ✉, Yu.V. Brisin<sup>1, 2</sup>, D.I. Masko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University; Krasnodar, Russian Federation

<sup>2</sup> Children's Regional Clinical Hospital; Krasnodar, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim.** To present clinical cases of Burkitt's lymphoma in children aged 5 and 17 years.

**Key points.** Malignant neoplasms occupy a significant place in the structure of causes of childhood death, which highlights the need for a thorough diagnostic search and timely detection of oncological diseases. Burkitt's lymphoma is characterized by diverse systemic manifestations, which requires constant oncological vigilance among doctors of various specialties, as well as clear and prompt determination of diagnostic and therapeutic tactics by a pediatric oncologist/hematologist. The article presents a description of two clinical cases of Burkitt's B-cell lymphoma in children of different ages (5 and 17 years old) and initial status.

**Conclusion.** Non-Hodgkin's lymphomas occupy the third place in the structure of cancer morbidity in children and are characterized by a highly aggressive course. Rapid dissemination and the development of life-threatening complications dictate the need to determine the type of lymphoma and the patient's management strategy as soon as possible.

**Keywords:** malignant tumors, Burkitt's lymphoma, non-Hodgkin's lymphomas, lymphadenopathy, polychemotherapy.

**For citation:** Burlutskaia A.V., Statova A.V., Inozemtseva D.A., Brisin Yu.V., Masko D.I. Burkitt's lymphoma: clinical cases of children aged 5 and 17 years. Doctor.Ru. 2025;24(7):93-100. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-93-100

## ВВЕДЕНИЕ

Онкогематологические злокачественные новообразования (ЗНО) представлены двумя группами заболеваний — злокачественными лимфомами и лейкозами. Они входят в число наиболее распространенных онкологических заболеваний среди населения во всем мире [1].

В структуре общей заболеваемости детей доля ЗНО — 2%. В 2020 г. показатель заболеваемости ЗНО составил 12,3 на 100 тыс. детей в возрасте до 17 лет. В России ежегодно диагностируются примерно 3500 новых случаев ЗНО [2]. Эти заболевания имеют агрессивное течение, часто ведут к жизнеугрожающим осложнениям и высокому риску инвалидизации [3].

Отмечается рост первичной и общей заболеваемости у подростков в возрасте 15–18 лет, увеличение частоты пер-

вичной и общей инвалидности у детей 10–18 лет [4]. Дети с ЗНО нередко нуждаются в паллиативной помощи для повышения качества жизни их самих и их семей [5].

В связи с редкостью ЗНО у детей, частым маскированным течением заболевания, неспецифичностью жалоб, отсутствием онкологической настороженности у врачей первичного звена, поздним обращением родителей за медицинской помощью своевременная диагностика ЗНО у детей остается актуальной задачей. Хотя за последнее десятилетие активное выявление ЗНО возросло (6,4% в 2020 г. против 3,8% в 2010 г.), необходима дальнейшая работа в этой области [1–3].

Лимфомы — системные злокачественные опухоли иммунной системы из клеток внекостномозговой лимфоидной ткани различной гистогенетической принадлежности и сте-

✉ Иноземцева Диана Андреевна / Inozemtseva, D.A. — E-mail: golubenko.1995@mail.ru

пени дифференцировки, что определяет разнообразие и особенности вариантов развития данных опухолей. Существует разделение на ходжкинские (клональная пролиферация В-клеток зародышевых центров лимфоузлов, л/у) и неходжкинские лимфомы (НХЛ) (Т- и В-клеточные) [6].

Лимфома Беркитта (ЛБ) — крайне агрессивная опухоль с высокой степенью злокачественности и высокопролиферативным потенциалом. Относится к В-клеточным опухолям, высоко чувствительна к цитостатической химиотерапии (ХТ) [7].

ЛБ была впервые описана доктором Д. Беркиттом. Он отметил большую частоту быстрорастущих опухолей, поражающих челюсти африканских детей в эндемичных районах малярии. Он описал опухоль как форму саркомы. Три года спустя Д. Беркитт и Дж. О'Конор получили гистологическое подтверждение, что опухоль является злокачественной лимфомой, когда они изучали серию случаев с участием экстранодальных участков у африканских детей, которые разделяли географическое распределение, гистологические особенности и высокую частоту поражения челюсти [8].

Доля ЛБ от общего числа лимфом у детей составляет 30–50%. Частота — 1 случай на 10 000 детей [9]. Соотношение мальчиков и девочек — 3–4 : 1, средний возраст больных ЛБ — 8 лет [6].

На основании географической распространенности, уровня заболеваемости и факторов риска развития новообразования выделяют три клинические формы ЛБ: эндемическую, спорадическую и ВИЧ-ассоциированную [10].

Эндемическая форма встречается преимущественно в голоэндемичных по малярии районах Африки и Папуа — Новой Гвинеи. В данных регионах ЛБ составляет 50% всех диагностируемых детских опухолей. В недавнем исследовании (2017), проведенном в Республике Малави, показано, что в период с 2011 по 2014 год 74 (65%) из 114 лимфом, выявленных у детей в возрасте от 2 до 16 лет, были эндемическими ЛБ. Ежегодная заболеваемость ЛБ в экваториальной Африке составляет примерно 4–5 случаев на 100 000 детей с пиком в 6 лет, в 2 раза чаще болеют мальчики [10].

Спорадическая форма ЛБ встречается в неэндемичных по малярии районах с относительно низким риском заболевания (в Северной Америке, Северной и Восточной Европе, Восточной Азии): ежегодная заболеваемость в данных регионах составляет 2 случая на 1 000 000 детей. В Северной Америке и Западной Европе доля спорадической ЛБ — от 1 до 2% всех лимфом, диагностируемых у взрослых, и 30–40% НХЛ у детей. Пик заболеваемости приходится на 11 лет у детей и 30 лет у взрослых, при этом у мужчин ЛБ встречается в 3,5 раза чаще, чем у женщин [10, 11].

Форма ЛБ, ассоциированная с иммунодефицитом, наблюдается в основном у носителей ВИЧ-инфекции. M. Guesh-Ongye и соавт. провели анализ баз данных пациентов за 1980–2005 гг., согласно которому заболеваемость ВИЧ-ассоциированной формой ЛБ среди жителей США составила 22 случая на 100 000 человек. В упомянутом исследовании отмечаются 2–3 пика заболеваемости: в детском (примерно в 10 лет) и во взрослом (40–51 и/или ≥ 60 лет) возрасте. Коэффициент заболеваемости ВИЧ-ассоциированной ЛБ у мужчин был в 1,6 раза выше, чем у женщин [10, 11].

Особая группа больных с более высоким риском ЛБ — дети с первичными иммунодефицитными состояниями —

атаксией-телеангиэктазией, агаммаглобулинемией. Дети, страдающие первичными иммунодефицитными состояниями, имеют разнообразные проявления ЛБ, в т. ч. маскируемые инфекционными осложнениями [12].

В преобладающем большинстве случаев этиология НХЛ остается неизвестной. Установлено, что мутации, возникающие в пораженной клетке, формируются на фоне активации протоонкогенов (*MYC*, *BCL-2*, *BCL-6*, *PIM-1*, *PAX-5*) и инактивации антионкогенов (*p16INK4a*, *P53*, *P27KIP1*). Убедительно не доказано, но сообщается о возможном воздействии факторов окружающей среды: химических (гербицидов, хлорофенолов, ХТ в анамнезе), физических (радиации, лучевой терапии в анамнезе). Сообщается также о влиянии иммунодефицитных состояний (синдромов Дауна, Клайнфельтера, Луи-Бар, ВИЧ), аутоиммунных заболеваний (ревматоидного артрита, системной красной волчанки, синдрома Шёгрена), инфекционных заболеваний (инфекционного мононуклеоза) [13].

При более 90% случаев ЛБ обнаруживаются перестройки в гене *c-MYC*. Чаще всего встречается *t* (8;14) (q24; q32). Перестройки *t* (2;8) (p12; q24) и *t* (8;22) (q24; q11) выявляются значительно реже [14]. Несмотря на наличие реаранжировок *c-MYC* в 90–95% случаев ЛБ, перечисленные цитогенетические aberrации не считаются строго специфичными для ЛБ, что создает дополнительные сложности в диагностике и последующем определении тактики лечения [15, 16].

В литературе широко обсуждается роль вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) в патогенезе ЛБ. Геном ВЭБ обнаруживается в 95% случаев эндемического варианта ЛБ и в 15–30% — спорадического. Считается, что длительная персистенция ВЭБ и накопление дополнительных онкогенных событий способствуют активации протоонкогена *c-MYC* и клональной пролиферации В-клеток [15, 16]. На данный момент изучается влияние лоמוков и в других генах: *ID3*, *GNA13*, *RET*, *PIK3R1*, *SWI/SNF*, *ARID1A*, *SMARCA4* [17, 18].

Для ЛБ характерна экстранодальная локализация опухоли. Наиболее часто поражаются органы брюшной полости: тонкая кишка (чаще ее терминальный отдел), брыжейка, а также желудок, толстая кишка, брюшина, печень, селезенка. Специфическое поражение костного мозга (КМ) наблюдается в 25–35% случаев, центральной нервной системы (ЦНС) — в 20–25%. Типично вовлечение почек, яичников, яичек, абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов (особенно в илеоцекальной области), реже — периферических лимфатических узлов. В 10–15% случаев ЛБ отмечено вовлечение кольца Вальдейера, слюнных желез, верхней и нижней челюсти, орбиты. Характерна клиника «острого живота» [8].

Для установления диагноза ЛБ необходимо воспользоваться рекомендациями по диагностике злокачественных лимфопрлиферативных новообразований. В некоторых случаях (например, если у пациента наблюдаются специфический асцит, плеврит или поражение КМ) не исключается возможность установления диагноза по результатам морфологического, цитогенетического и иммунофенотипического исследований клеток опухолей. Обязательным методом при диагностике ЛБ является флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH)<sup>1</sup>.

Лечение ЛБ — полихимиотерапия (ПХТ) по высокоинтенсивным многокомпонентным (блоковым) программам, которая позволяет получить высокие показатели выживаемости

<sup>1</sup> Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфомы Беркитта. 2014 г. URL: <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/30.%20limfoma-berkitta.pdf?ysclid=me15i22xsp859535240> (дата обращения — 07.08.2025).

больных. У детей с I–II стадией заболевания 5-летняя общая выживаемость составляет 100%, тогда как при III–IV стадии — только 75%. Представленные результаты получены при проведении программ, рекомендованных группой ВФМ. Факторами неблагоприятного прогноза считаются поздние стадии заболевания и подростковый возраст больных.

Проблема лечения подростков представляется крайне актуальной, что подтверждается многочисленными дискуссиями, проходящими в рамках мировых конгрессов по гематологии [14, 19].

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

### Пациент 1

*Пациент Л.*, 5 лет, впервые поступил в хирургическое отделение (ХО) ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края (ГБУЗ ДККБ) с жалобами на появление слева на шее округлого образования диаметром до 4 см.

Ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей без осложнений, первых срочных родов. Рос и развивался соответственно возрасту. Перенесенные заболевания — острые респираторные заболевания до 5 раз в год. Прививки по национальному календарю.

*Анамнез заболевания.* В октябре 2023 г. мать обратила внимание на появление у мальчика с левой стороны на шею округлого образования, в связи с чем обратилась к участковому педиатру. Назначена антибактериальная терапия, без эффекта. В декабре 2023 г. появились жалобы на боли в области нижней челюсти. Ребенок направлен в ХО ГБУЗ ДККБ на госпитализацию, 05.12.2023 г. выполнена биопсия шейного л/у слева. По результатам лабораторного исследования полученного биоптата установлен диагноз ЛБ. 09.12.2023 г. ребенка перевели в отделение онкологии и гематологии для обследования и определения тактики дальнейшего лечения.

Состояние при поступлении средней тяжести. Астеническое телосложение. Кожа и видимые слизистые бледные, чистые. Подкожно-жировой слой развит слабо, распределен равномерно. Слева на шее пальпировалось округлое образование до 4 см в диаметре, плотно-эластичной консистенции, неспаянное с окружающими тканями.

Дыхание везикулярное, проводилось во все отделы, хрипы не выслушивались, частота дыхательных движений (ЧДД) —

25 в минуту. Сердце: тоны ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 93 уд/мин. Артериальное давление — 100/70 мм рт. ст.

Живот симметричный, мягкий, безболезненный во всех отделах. Стул оформленный, регулярный. Половые органы сформированы правильно, по мужскому типу. Почки не пальпировались, мочеиспускание свободное.

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз у *пациента Л.* представлены на *рисунке 1*.

Были проведены лабораторные и инструментальные исследования. По результатам общего и биохимического анализов крови, выявлен лейкоцитоз до  $25 \times 10^9/\text{л}$  (норма —  $6-7 \times 10^9/\text{л}$ ), повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 531 Ед/л (норма — до 450 Ед/л), С-реактивного белка (СРБ) — до 35 мг/л (норма — до 10 мг/л).

*Миелограмма* мазка пунктата КМ из трех точек представляла мономорфную популяцию бластных клеток 90,8% с признаками дифференцировки лимфоидной линии (согласно Франко-американско-британской классификации, L3-вариант).

*Морфоцитохимическое исследование:* пунктат клеточный, субтотально инфильтрирован бластными клетками с морфологическими признаками лимфобластов (бластные клетки средних размеров, умеренным ядерно-цитоплазматическим соотношением, ядра содержали гипертрофированные нуклеолы, цитоплазма базофильная с вакуолизацией). Эритроидный и нейтрофильный ростки сужены. Мегакариотарный росток представлен единичными зрелыми клетками, отшнуровка тромбоцитов сохранена в части клеток.

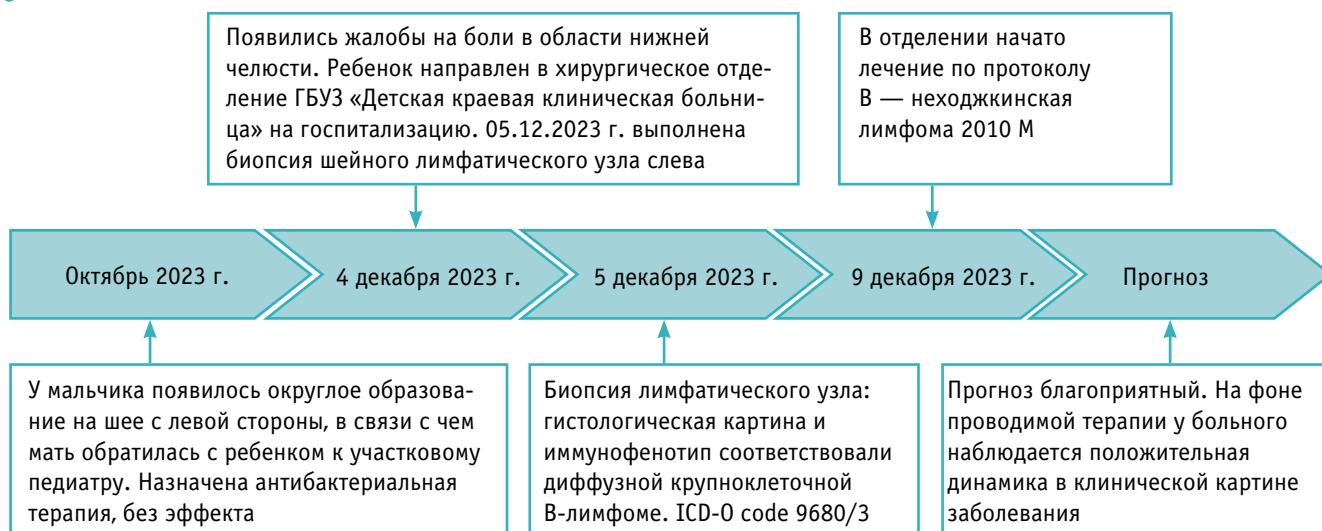
*Общий анализ спинномозговой жидкости:* цитоз  $9/3$  кл/мкл, проба Панди отрицательная, цвет бесцветный, уровень белка (пирогаллоловый красный) — 0,3 г/л, прозрачность полная.

*Цитологическое исследование ликвора:* материал содержал полиморфные дегенеративные клетки.

*Цитогенетическое исследование шейного л/у:* обнаружены  $t(8;14)(q24;q32)$ .

*Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости:* спленомегалия ( $110 \times 37$  мм), невыраженные реактивные изменения печени, поджелудочной железы, умеренное увеличение л/у брюшной полости (в мезогастральной области

**Рис. 1.** Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз у *пациента Л.* Здесь и далее иллюстрации авторов  
**Fig. 1.** Chronology of the disease development, key events, and prognosis in *patient L.* Illustrations by the authors



в проекции корня брыжейки овальной формы, однородной структуры, максимальный размер — 12 × 6 мм).

**Компьютерная томография (КТ):** лимфаденопатия шеи, средостения (определяются увеличенные л/у диаметром до 15 мм с отечно-инфильтративными изменениями). Спленомегалия. Многоочаговое поражение обеих почек (увеличены в объеме, определялись множественные разнокалиберные очаги, местами сливного характера, плотностью до 80 ед). Забрюшинная лимфаденопатия (увеличенные л/у, диаметром до 15 мм). Очаговая патология головного мозга не выявлена (рис. 2).

По результатам прижизненного патолого-анатомического исследования биопсийного материала после иммуногистохимического исследования, фрагменты опухолевой ткани представлены клетками средних размеров, плотно прилежащими друг к другу. Ядро округлой формы, ядерный хроматин мелкий, одно или несколько ядрышек (картина «звездного неба»). Определялась экспрессия CD20, CD10, CD79a, bcl6, коэкспрессия с CD10. Клетки реактивного окружения позитивны к bcl2, CD3. По уровню экспрессии Ki67 пролиферативная активность составляла 100%.

**Заключение:** гистологическая картина и иммунофенотип соответствовали диффузной крупноклеточной В-лимфоме. ICD-O code 9680/3.

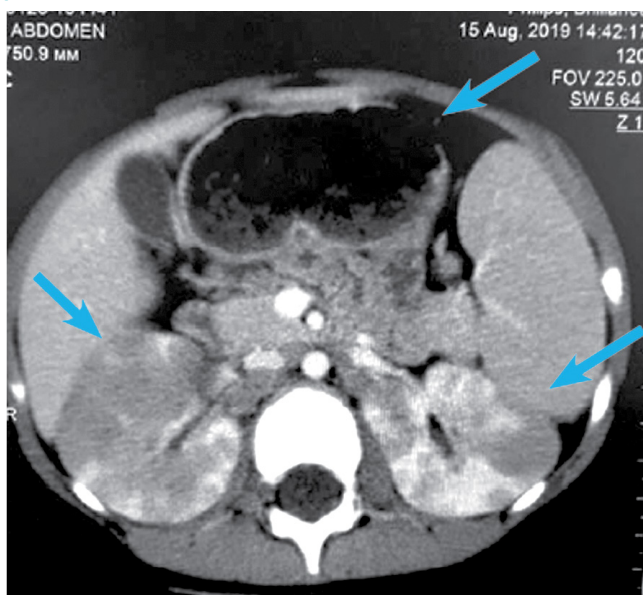
На основе анамнеза заболевания, жалоб, осмотра пациента, а также лабораторных и инструментальных данных был установлен диагноз: *Лимфома Беркитта, подтвержденная цитологическим и иммуногистохимическим исследованиями.*

В отделении начато лечение по протоколу В — НХЛ 2010 М (глюкокортикостероиды, цитостатические препараты, моноклональные антитела).

На фоне проводимой терапии у больного наблюдается положительная динамика в клинической картине заболевания (нормализация массы тела), в биохимическом анализе крови уровень ЛДГ — 335 Ед/л, на КТ — регресс многоочагового поражения почек и уменьшение размеров селезенки.

**Рис. 2.** Компьютерная томограмма пациента А., аксиальный срез (стрелками обозначено поражение почек, селезенки)

**Fig. 2.** Computed tomogram in patient A., axial section (arrows indicate kidney and spleen damage)



## Пациентка 2

**Пациентка Ю.,** девочка 17 лет, поступила в ХО ГБУЗ ДККБ 26.02.2024 г. с жалобами на увеличение л/у шеи с обеих сторон и в надключичных областях.

Девочка родилась от первой беременности, протекавшей без особенностей. Роды срочные, физиологические. Масса тела — 3400 г, длина — 53 см. Девочка росла и развивалась по возрасту, прививки соответственно календарю. На учете у специалистов не состояла.

**Анамнез заболевания.** Заболевание началось 05.02.2024 г., когда появились жалобы на кашель и повышение температуры до 37,2°C. Ребенок осмотрен участковым-педиатром, выставлен диагноз бронхита, назначена симптоматическая терапия. 08.02.2024 г. мать отметила двустороннее увеличение л/у шеи. Врач-педиатр направил девочку на УЗИ и КТ органов грудной клетки (ОГК).

При УЗИ л/у шеи от 15.02.2024 г. выявлены признаки двустороннего шейного лимфаденита.

**КТ ОГК от 17.02.2024 г.:** КТ-картина объемного процесса средостения, что может соответствовать лимфопролиферативному процессу вилочковой железы. Надключичная, внутригрудная лимфаденопатия. Признаки утолщения перикарда, выпот в перикард. Изменения в паренхиме верхних долей легких.

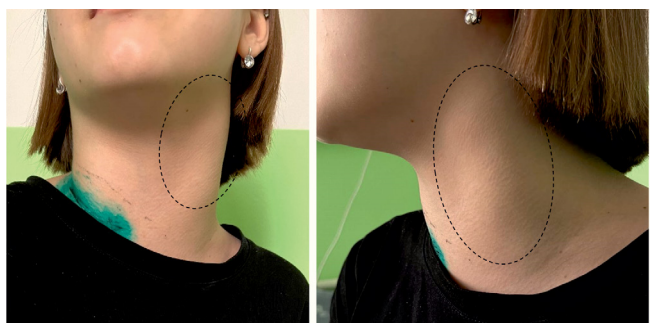
По заключению в результате инструментальных исследований ребенок был направлен на осмотр к онкологу-гематологу в ГБУЗ ДККБ, рекомендована госпитализация в ХО для проведения биопсии л/у. Во время оформления документов для госпитализации девочка переболела гриппом А.

Состояние тяжелое, по характеру основного заболевания, пациентка в сознании. Рост — 160 см, масса тела — 53 кг. Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожа и видимые слизистые чистые, бледно-розовые. Подкожно-жировой слой развит умеренно, распределен равномерно. Слизистые чистые, зев не гиперемирован. Периферические л/у: увеличены переднешейные л/у; неподвижные, плотно-эластические, безболезненные, не спаяны с подлежащими тканями, примерные размеры — 4 × 3 см (рис. 3).

В надключичных областях слева, под *musculus sternocleidomastoideus*, пальпировалось опухолевидное образование, безболезненное, плотно-эластическое при пальпации, не смещаемое, примерные размеры — 3 × 2 см; справа более поверхностно, умеренно смещаемо пальпировалось опухолевидное образование, безболезненное, плотно-эластическое, примерные размеры — 2 × 2 см. Кожа над пальпируемыми образованиями не изменена, признаков воспаления не было. Носовое дыхание свободное, дыхательная

**Рис. 3.** Пациентка Ю. Переднешейная лимфаденопатия (обозначена овалом)

**Fig. 3.** Patient Yu. Anterior cervical lymphadenopathy (indicated by an oval)



недостаточность отсутствовала. Глотание, пассаж пищевого комка по пищеводу не нарушены. Язык влажный, чистый. В легких дыхание везикулярное, над всеми легочными полями ясный легочный звук симметричен с обеих сторон, ЧДД — 20 в мин. Сердечные тоны приглушены. ЧСС — 82 в мин, патологические шумы не выслушивались, сердечный толчок по среднеключичной линии. Гемодинамика стабильная.

Живот не вздут, мягкий, пальпация безболезненна во всех отделах. Перитонеальные знаки отрицательные. Объемные образования при глубокой пальпации не выявлены. Стул оформленный, регулярный. Половые органы сформированы правильно, по женскому типу. Почки не пальпировались, мочеиспускание свободное.

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз у пациентки Ю. представлены на рисунке 4.

По результатам общего и биохимического анализов крови выявлены лейкоцитоз  $9,73 \times 10^9/\text{л}$  (норма —  $6-7 \times 10^9/\text{л}$ ), снижение уровня гемоглобина до 94 г/л (норма — 112–148 г/л), гематокрита — до 29,9% (32–46%), натрия — до 135,7 ммоль/л (норма — 136–145 ммоль/л), кальция общего — до 1,25 ммоль/л (норма — 2,2–3 ммоль/л), скорости клубочковой фильтрации (по формуле Шварца — Лиона) — до 76,13 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (норма — 84,9–123,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), повышение уровня ЛДГ до 1333 Ед/л (норма — 0–450 Ед/л), СРБ — до 36 мг/л (норма — 0–10 мг/л), щелочной фосфатазы — до 152 Ед/л (норма — 40–95 Ед/л) и активности аланинаминотрансферазы до 79 Ед/л (норма — 0–40 Ед/л), а также лимфопения 4,9% (норма — 22–50%), моноцитоз 14,1% (норма — 1–8%), нейтрофилез 78,7% (норма — 35–65%).

По данным коагулограммы, концентрация фибриногена была повышена до 4,87 г/л (норма — 2,7–4,7 г/л).

Миелограмма микроскопически: пунктат беден, содержал достаточное количество нейтрального жира и элементов стромы. Нейтрофильный росток сохранен, индекс созревания нейтрофилов сужен. Эритроидный росток сохранен, эритропоэз нормобластического типа, гемоглобинизация с ускорением. Мегакариоцитарный росток сохранен, представлен клетками разной степени зрелости, большинство клеток с сохраненной функциональной деятельностью.

Общий анализ спинномозговой жидкости: цитоз 0/3 кл/мкл, проба Панди отрицательная, цвет бесцветный, уровень белка (пирогалловый красный) — 0,16 г/л (норма — 0,15–0,45 г/л), прозрачность полная, количество — 1,5 мл.

Биопсия шейного л/у, цитологические исследования (от 29.02.2024 г.): мазки умеренно клеточные. Часть клеточного

материала частично лизирована. В мазках выявлены полиморфные бластные клетки от мелких до крупных форм. Ядра часто неправильной формы с грубым хроматином и крупными ядрышками. Цитологическая картина более всего соответствовала лимфопролиферативному заболеванию, вероятно, злокачественной НХЛ.

Генетическое исследование материала, полученного при биопсии шейного л/у (выполнено на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Минздрава России): материал представлен полями неопластических клеток среднего размера с округлыми ядрами, содержащими мелкоглыбчатый хроматин, с мелкими ядрышками. Клетки вплотную прилегали друг к другу. Митотическая активность чрезвычайно высокая. Среди опухолевых клеток залегали рассеянные макрофаги. При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия CD20, PAX5, CD10, Bcl6, Iтob. Единичные клетки экспрессировали *c-MYC*. Уровень экспрессии Ki67 — более 90%. Экспрессия TdT, CD23, HGAL, CD3, MUM1, Bcl2 не обнаружена.

Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип агрессивной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. По результатам цитогенетического исследования методом FISH, выявлена высокодифференцированная В-клеточная лимфома с абберацией 11q (ICD-0 code 9687/3).

Доплероэхокардиография: данные об увеличении полостей и дефекты перегородок не найдены. Сократительная способность миокарда не изменена. Повышение градиента давления в стволе легочной артерии (вероятно, за счет компримирования опухолевыми массами). Признаки минимального гидроперикарда.

УЗИ брюшной полости: при сканировании брюшной полости патологические образования и увеличенные л/у не выявлены. В желудке натощак определялся жидкостной компонент в небольшом количестве.

УЗИ органов малого таза с цветным доплеровским картированием: эхографические признаки объемного образования.

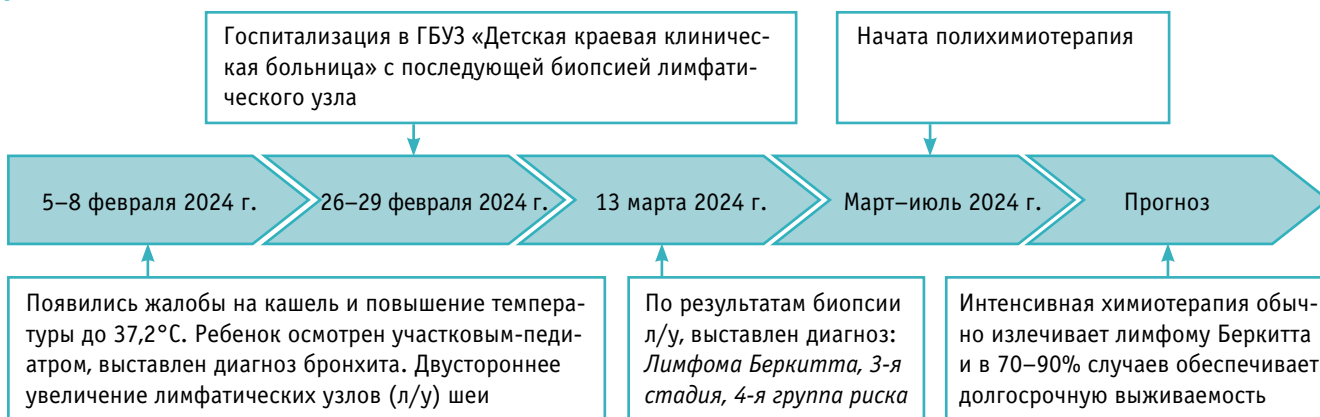
УЗИ гепатобилиарной зоны: эхографические признаки гепатомегалии (за счет краниокаудального размера) без изменения структуры на момент осмотра. Мелкоочаговые изменения паренхимы селезенки. Косвенные признаки гастрита.

КТ: признаки неопластического процесса шеи, средостения, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза (рис. 5–7).

Ребенок 04.03.2024 г. переведен в отделение онкологии и гематологии для дальнейшего обследования и лечения.

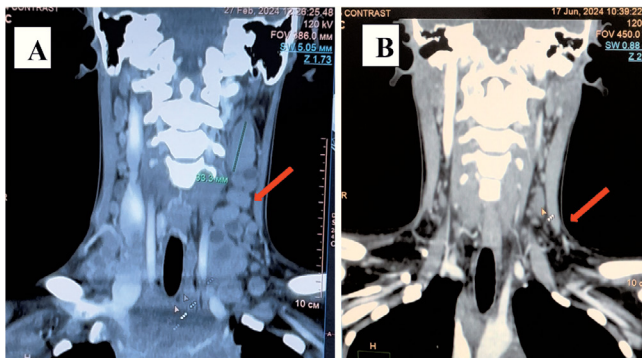
Рис. 4. Хронология развития болезни пациентки Ю., ключевые события и прогноз

Fig. 4. Chronology of patient Yu's disease development, key events and prognosis



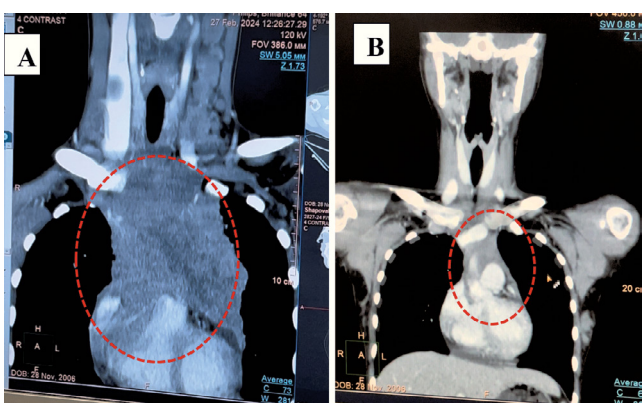
**Рис. 5.** Компьютерная томограмма шейного отдела позвоночника пациентки Ю.: А — до полихимиотерапии; В — после четырех блоков полихимиотерапии

**Fig. 5.** Computed tomogram of the cervical spine of patient Yu.: A — before polychemotherapy; B — after four blocks of polychemotherapy



**Рис. 6.** Компьютерная томограмма органов средостения пациентки Ю.: А — до полихимиотерапии; В — после четырех блоков полихимиотерапии

**Fig. 6.** Computed tomogram of the mediastinal organs of patient Yu.: A — before polychemotherapy; B — after four blocks of polychemotherapy

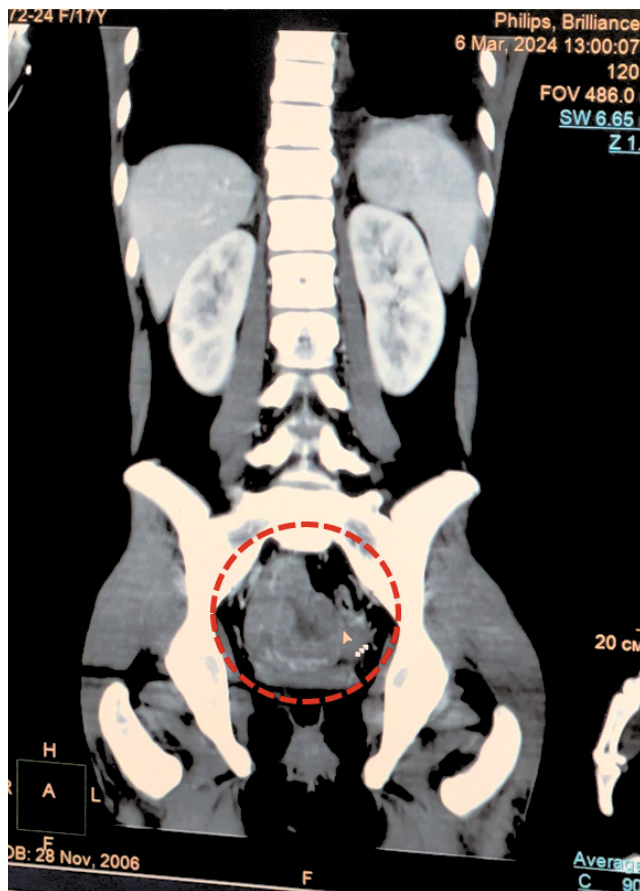


На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных физикальной диагностики, лабораторной диагностики установлен диагноз: *Лимфома Беркитта, 3-я стадия, 4-я группа риска*, подтвержденный иммуногистохимическим анализом и цитогенетическим анализом методом FISH.

Дифференциальная диагностика В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности с реаранжировками *MYC*, *BCL-2* и/или *BCL-6* невозможна без выявления указанных реаранжировок. Необходимо учитывать, что изолированная реаранжировка *MYC* является одним из диагностических признаков ЛБ, а также может встречаться при других лимфомах: диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ) (5–10% наблюдений), плазмобластной лимфоме (примерно в 50% случаев), В-лимфобластной лимфоме TdT+. Субстрат этой опухоли может напоминать ЛБ, иметь черты ЛБ и ДВКЛ, может иметь бластоидный вид, напоминая бластоидный вариант лимфомы из клеток мантии или лимфобластную лимфому, а также соответствовать ДВКЛ.

**Рис. 7.** Компьютерная томограмма органов малого таза пациентки Ю.

**Fig. 7.** Computed tomogram of the pelvic organs of patient Yu.



Диагностические иммунофенотипические признаки отсутствуют. Опухоли с морфологическими/иммунофенотипическими чертами ЛБ и ДВКЛ («промежуточного типа») или с бластоидной морфологией, но без указанных реаранжировок классифицируются как В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности, неуточненные (NOS). Если опухоль имеет «промежуточную» морфологию, но полностью соответствует иммунофенотипу и генотипу ЛБ, она диагностируется как ЛБ.

С 11.03.2024 г. начата терапия пациентки, согласно протоколу В-НХЛ-М-2021 (форфаза). Ожидается начало пятого блока на фоне сопроводительной терапии (антибактериальной, противогрибковой и заместительной терапии иммуноглобулинами).

ХТ ребенок переносит удовлетворительно.

На данный момент пациентка находится на стационарном лечении в онкогематологическом отделении, проходит курс ПХТ, состоящий из 6 блоков. По прошествии 4 блоков заметна положительная динамика за счет регресса мягкотканного компонента брюшной полости, малого таза, количества жидкостного компонента в малом тазу.

Прогноз благоприятный, однако зависит от многих факторов, в том числе от объема поражения, в связи с чем необходимо полное, всестороннее обследование. К факторам, требующим интенсификации терапии, относят поражение КМ и ЦНС, повышение уровня ЛДГ > 2 верхних границ нормы, поражение почек, костей (мультифокальные очаги), размер опухоли более 10 см.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

ЗНО являются одной из ведущих причин снижения продолжительности и качества жизни населения, поэтому поиск методов их профилактики и лечения — одна из актуальных задач современной медицины. Клинический случай 1 характеризуется обширным поражением КМ, ЦНС, л/у (шеи, средостения, забрюшинной области), селезенки, почек. Клинический случай 2 интересен, так как он демонстрирует раннюю диагностику заболевания, своевременно начатое лечение.

Проблема ЗНО имеет высокую социальную значимость, так как эти заболевания становятся одной из основных причин инвалидизации, ведут к значительной утрате трудоспособной части общества. Поэтому для разработки эффективной стратегии противодействия онкологическим заболеваниям крови необходимо понимание существующих факторов риска в популяции.

Своевременное и адекватное лечение является залогом успеха. Пациент должен четко выполнять все рекомендации врача относительно времени и сроков диагностических процедур, все назначения, касающиеся противоопухолевого лечения и сопроводительной терапии, сообщать о нежелательных явлениях для принятия своевременных решений об их коррекции.

Основной принцип в терапии ЛБ — «доза — интервал», т. е. проведение курса в полных дозах с соблюдением межкурсового интервала. За исключением ситуаций с развитием жизнеугрожающих осложнений, не рекомендуется прерывать начатый курс ХТ. В исключительных случаях при наличии тяжелых инфекционных осложнений, с которыми не удалось справиться к окончанию межкурсового перерыва, возможно увеличение интервала между курсами.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Повышение онконастороженности у врачей первичного звена остается важной и актуальной задачей, выполнение которой возможно путем повышения осведомленности врачей о «масках» ЗНО и частоте ЗНО в разных возрастных группах. Детальный сбор анамнеза и клинический осмотр, выявление потенциальных факторов риска развития ЗНО, возникновения рецидива или второй опухоли у пациентов, завершивших лечение, — основные подходы к активному выявлению злокачественных опухолей у больных педиатрического профиля. Комплексный, мультидисциплинарный подход к диагностике и терапии нетипичного течения известной патологии позволит выявить ЗНО на ранней стадии и повысить шансы пациента на успешное лечение.

**Вклад авторов / Contributions**

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Бурлуцкая А.В. — разработка концепции и дизайна, критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации; Статова А.В., Брисин Ю.В., Масько Д.И. — разработка концепции и дизайна, обзор литературы, составление черновика рукописи и его окончательного варианта, критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; Иноземцева Д.А. — разработка концепции и дизайна, сбор данных, обзор литературы, составление черновика рукописи и его окончательного варианта, критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Burlutskaya, A.V. — development of the concept and design, critical revision of the draft manuscript with valuable intellectual comments, approval of the manuscript for publication; Statova, A.V., Brisin, Yu.V., Masko, D.I. — development of the concept and design, literature review, drafting of the manuscript and its final version, critical revision of the draft manuscript with valuable intellectual comments; Inozemtseva, D.A. — development of the concept and design, data collection, literature review, drafting of the manuscript and its final version, critical revision of the draft manuscript with the introduction of valuable comments of intellectual content.

**Конфликт интересов / Disclosure**

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование / Funding source**

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.  
The authors state that there is no sponsorship.

**Информированное согласие / Consent for publication**

От законных представителей пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинических случаев и фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания — 01.09.2024 г.).  
A written informed voluntary consent was received from the legal representatives of the patients to publish a description of the clinical cases and photographic materials in a medical journal, including its electronic version (date of signing — 01.09.2024).

**Об авторах / About the authors**

Бурлуцкая Алла Владимировна / Burlutskaya, A.V. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 2 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 7650-3655. <https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>. E-mail: gped2@lenta.ru

Статова Анастасия Васильевна / Statova, A.V. — к. м. н., доцент кафедры педиатрии № 2 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 2417-8319. <https://orcid.org/0000-0003-3632-1386>. E-mail: astatova@yandex.ru

Иноземцева Диана Андреевна / Inozemtseva, D.A. — клинический ординатор кафедры педиатрии № 2 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0009-0001-6410-8884>. E-mail: golubenko.1995@mail.ru

Брисин Юрий Викторович / Brisin, Yu.V. — ассистент кафедры педиатрии № 2 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; врач отделения онкологии и гематологии ГБУЗ ДККБ Минздрава Краснодарского края. <https://orcid.org/0000-0001-5648-1251>. E-mail: justdoit@inbox.ru

Масько Дмитрий Иванович / Masko, D.I. — врач отделения рентгенологии № 2 ГБУЗ ДККБ Минздрава Краснодарского края. <https://orcid.org/0009-0008-5158-7303>. E-mail: ped2@ksma.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гайфуллина Р.Ф., Галиуллин А.Н., Бурькин И.М. Факторы риска возникновения и развития гематологических злокачественных новообразований (обзор литературы). *Общественное здоровье и здравоохранение*. 2024;80(1):16–25. Gayfullina R.F., Galiiullin A.N., Burykin I.M. Risk factors of the occurrence and development of hematological malignancies (literature review). *Public Health and Health Care*. 2024;80(1):16–25. (in Russian). DOI: 10.56685/18120555\_2024\_80\_1\_16
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.; 2021. 252 с. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O., eds. *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. М.; 2021. 252 p. (in Russian)
3. Рыков М.Ю., Манерова О.А., Турабов И.А., Козлов В.В. и др. Роль педиатров в ранней диагностике злокачественных новообразований у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(1):94–9. Rykov M.Yu., Manerova O.A., Turabov I.A., Kozlov V.V. et al. *The role of the pediatrician in the early diagnosis of malignant neoplasms in children*. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(1):94–9. (in Russian). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-94-99
4. Бурлуцкая А.В., Статова А.В., Гурина Е.С. Состояние здоровья (заболеваемость и инвалидность) подростков в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019;26(2):130–9. Burlutskaya A.V., Statova A.V., Gurina E.S. *The health status of teenagers in Krasnodar Region*. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(2):130–9. (in Russian). DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-130-139
5. Бурлуцкая А.В., Статова А.В., Мамян Э.В. Структура и организация паллиативной медицинской помощи детям в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(2):29–37. Burlutskaya A.V., Statova A.V., Mamyan E.V. *Structure and organisation of palliative care for children in Krasnodar Region*. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(2):29–37. (in Russian). DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-2-29-37
6. Панькова А.В., Никонова О.Е., Рыскаль О.В. Поражение небной миндалины как единственное проявление лимфомы Беркитта (случай из практики). *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2020;2:93–9. Pankova A.V., Nikonova O.E., Ryskal O.V. *The defeat of the palatine tonsil as the only manifestation of Burkitt's lymphoma (clinical case)*. *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2020;2:93–9. (in Russian). DOI: 10.34710/Chel.2020.37.35.01
7. Душко С.А., Стременкова И.А., Гевандова М.Г., Рогов А.В. и др. Клинический случай лимфомы Беркитта. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2014;9(3):282–6. Dushko S.A., Stremenkova I.A., Gevandova M.G., Rogov A.V. et al. *Clinical case of Burkitt's lymphoma*. *Medical News of North Caucasus*. 2014;9(3):282–6. DOI: 10.14300/mnnc.2014.09082 (in Russian)
8. Яшин С.С., Меликджанян М.В., Юнусова Ю.Р., Степанова С.А. и др. Патогенетические особенности лимфомы Беркитта: обзор литературы. *Вятский медицинский вестник*. 2024;81(1):87–90. Yashin S.S., Melikdzhanyan M.V., Yunusova Yu.R., Stepanova S.A. et al. *Pathogenetic features of Burkitt's lymphoma: literature review*. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2024;81(1):87–90. (in Russian). DOI: 10.24412/2220-7880-2024-1-87-90
9. Ерёменко Ю.Е., Песоцкая М.В., Горностаи И.И., Юдина О.А. и др. Случай лимфомы Беркитта у ребенка 10 лет. *Медицинские новости*. 2022;12(339):28–31. Eremenko Yu.E., Pesotskaya M.V., Gornostai I.I., Yudina O.A. et al. *A case of Burkitt's lymphoma in a child 10 years old*. *Meditsinskie Novosti*. 2022;12(339):28–31. (in Russian)
10. Бокова Е.О., Вострикова С.М., Гринева А.Б. Эпидемиология и патогенез развития лимфомы Беркитта: обзор литературы. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2020;6:170–4. Bokova E.O., Vostrikova S.M., Grineva A.B. *Epidemiology and pathogenesis of Burkitt's lymphoma: literature review*. *Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. A series "Natural and Technical Sciences"*. 2020;6:170–4. (in Russian). DOI: 10.37882/2223-2966.2020.06.03
11. Климова Н.В., Рамзина А.О., Гаус А.А. Лимфома Беркитта у ВИЧ-инфицированных пациентов (обзор литературы с собственными клиническими случаями). *Радиология — практика*. 2023;2:37–48. Klimova N.V., Ramzina A.O., Gaus A.A. *Burkitt's lymphoma in HIV-infected patients (literature review with own clinical cases)*. *Radiology — Practice*. 2023;2:37–48. (in Russian). DOI: 10.52560/2713-0118-2023-2-37-48
12. Рябова Е.А., Юдина Н.Б. Вариабельность клинических симптомов лимфомы Беркитта у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(5):591–6. Ryabova E.A., Yudina N.B. *The variability of clinical implications of Burkitt's lymphoma in children*. *Current Pediatrics*. 2015;14(5):591–6. (in Russian). DOI: 10.15690/vsp.v14i5.1445
13. Кулева С.А., Гогун А.А. Неходжкинские лимфомы у детей: клиническая картина, диагностика, лечение. *Фарматека*. 2018;с4:37–43. Kuleva S.A., Gogun A.A. *Non-Hodgkin's lymphomas in children: clinical picture, diagnosis, treatment*. *Farmateka*. 2018;с4:37–43. (in Russian). DOI: 10.18565/pharmateca.2018.s4.37-43
14. Демина И.А., Илларионова О.И., Вержибская Т.Ю., Цаур Г.А. и др. Редкие случаи расхождения лабораторных признаков при диагностике лимфомы Беркитта у детей. *Онкогематология*. 2018;13(3):76–82. Demina I.A., Illarionova O.I., Verzhbitskaya T.Yu., Tsaur G.A. et al. *Rare cases of laboratory tests discrepancies in diagnostics of pediatric Burkitt lymphoma/leukemia*. *Oncohematology*. 2018;13(3):76–82. (in Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-3-76-82
15. Валиев Т.Т., Барях Е.А., Зейналова П.А., Ковригина А.М. и др. Оптимизация диагностики и лечения лимфомы Беркитта у детей, подростков и молодых взрослых. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014;7(2):175–83. Valiyev T.T., Baryakh E.A., Zeinalova P.A., Kovrigina A.M. et al. *Optimization of diagnosis and treatment of Burkitt's lymphoma in children, adolescents, and young adults*. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*. 2014;7(2):175–83. (in Russian)
16. Бобровицкая А.И., Дубовая А.В., Лепихова Л.П., Захарова Л.А. и др. Некоторые клинико-патогенетические аспекты первичной формы Эпштейна — Барр вирусной инфекции у детей. *Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний*. 2022;2(5):42–56. Bobrovitskaya A.I., Dubovaya A.V., Lepikhova L.P., Zakharova L.A. et al. *Some clinical and pathogenetic aspects of the primary form of Epstein — Barr viral infection in children*. *Military and Tactical Medicine, Emergency Medicine*. 2022;2(5):42–56. (in Russian). DOI: 10.55359/2782-3296.2022.81.55.006
17. Fugl A., Andersen C.L. Epstein — Barr virus and its association with disease — a review of relevance to general practice. *BMC Family Practice*. 2019;20(1):62. DOI: 10.1186/s12875-019-0954-3
18. Burkhardt B., Michgehl U., Rohde J., Erdmann T. et al. Clinical relevance of molecular characteristics in Burkitt lymphoma differs according to age. *Nat. Commun*. 2022;13(1):3881. DOI: 10.1038/s41467-022-31355-8
19. Forde S., Matthews J.D., Jahangiri L., Lee L.C. et al. Paediatric Burkitt lymphoma patient-derived xenografts capture disease characteristics over time and are a model for therapy. *Br. J. Haematol*. 2021;192(2):354–65. DOI: 10.1111/bjh.17043

Поступила / Received: 07.11.2024

Принята к публикации / Accepted: 23.12.2024

# Клиническое наблюдение идиопатического легочного гемосидероза легких в детском возрасте

А.Э. Хургаева<sup>1</sup>✉, Т.А. Гутырчик<sup>1</sup>, П.В. Бережанский<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Д.Ю. Овсянников<sup>1, 4</sup>, Э.А. Нафанаилова<sup>1</sup>, А.Б. Малахов<sup>1, 2, 3</sup>, Ш.А. Гитинов<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФGAOU BO «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области»; Россия, г. Мытищи

<sup>4</sup> ФGAOU BO «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Представить клиническое наблюдение обострения идиопатического легочного гемосидероза у девочки 11 лет.

**Основные положения.** Идиопатический легочный гемосидероз относится к редким заболеваниям, симптомы которого часто скрываются под маской других патологических состояний, затрудняя своевременную диагностику и начало терапии, что может привести к быстро прогрессирующему фиброзу легких, дыхательной недостаточности и летальному исходу. В статье описано клиническое наблюдение тяжелого обострения идиопатического гемосидероза легких, осложненного острым респираторным дистресс-синдромом, у ребенка 11 лет с ранее верифицированным диагнозом. Девочка принимала длительную иммуносупрессивную терапию глюкокортикостероидами, неоднократно лечилась в стационаре, в том числе получала переливания эритроцитарной массы и находилась на инвазивной вентиляции легких.

**Заключение.** Идиопатический легочный гемосидероз является редким и сложным в диагностике и лечении заболеванием, требующим мультидисциплинарного подхода и обязательного динамического наблюдения пациентов с целью контроля развития осложнений.

**Ключевые слова:** идиопатический легочный гемосидероз, дистресс-синдром, анемия, легочное кровотечение.

**Для цитирования:** Хургаева А.Э., Гутырчик Т.А., Бережанский П.В., Овсянников Д.Ю., Нафанаилова Э.А., Малахов А.Б., Гитинов Ш.А. Клиническое наблюдение идиопатического легочного гемосидероза легких в детском возрасте. Доктор.Ру. 2025;24(7):101–106. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-101-106

## Clinical Observation of Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis in Childhood

A.E. Khurgaeva<sup>1</sup>✉, T.A. Gutyrchik<sup>1</sup>, P.V. Berezhanskiy<sup>1, 2, 3, 4</sup>, D.Yu. Ovsyannikov<sup>1, 4</sup>, E.A. Nafanailova<sup>1</sup>, A.B. Malakhov<sup>1, 2, 3</sup>, S.A. Gitinov<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup> Morozovskaya Children's City Clinical Hospital; Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region; Mytishchi, Russian Federation

<sup>4</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim.** To present a clinical case of exacerbation of idiopathic pulmonary hemosiderosis in an 11-year-old girl.

**Key points.** Idiopathic pulmonary hemosiderosis refers to rare diseases, the symptoms of which are often hidden under the guise of other pathological conditions, making timely diagnosis and initiation of therapy difficult, which can lead to rapidly progressive pulmonary fibrosis, respiratory failure and death. The article describes a clinical case of severe exacerbation of idiopathic hemosiderosis of the lungs, complicated by acute respiratory distress syndrome, in an 11-year-old child with a previously verified diagnosis. The girl received long-term immunosuppressive therapy with glucocorticosteroids, was repeatedly treated in the hospital, including receiving red blood cell transfusions and was on invasive ventilation.

**Conclusion.** Idiopathic pulmonary hemosiderosis is a rare and difficult to diagnose and treat disease that requires a multidisciplinary approach and mandatory dynamic monitoring of patients in order to control the development of complications.

**Keywords:** idiopathic pulmonary hemosiderosis, dysstress syndrome, anemia, pulmonary hemorrhage.

**For citation:** Khurgaeva A.E., Gutyrchik T.A., Berezhanskiy P.V., Ovsyannikov D.Yu., Nafanailova E.A., Malakhov A.B., Gitinov S.A. Clinical observation of idiopathic pulmonary hemosiderosis in childhood. Doctor.Ru. 2025;24(7):101–106. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-7-101-106

## ВВЕДЕНИЕ

Идиопатический легочный гемосидероз (бурая индукция легких, синдром Целена — Геллерстедта, «железное легкое») представляет собой редкое интерстициальное заболевание легких, характеризующееся эпизодами рецидивирующего диффузного альвеолярного кровоизлияния с развитием

альвеолита и пневмофиброза, приводящее к респираторным осложнениям и необратимому повреждению легких [1, 2].

### Эпидемиология идиопатического легочного гемосидероза

В настоящее время нет точных сведений о распространенности идиопатического легочного гемосидероза ввиду

✉ Хургаева Анастасия Эдуардовна / Khurgaeva, A.E. — E-mail: ipadmedic@mail.ru

достаточно редкой встречаемости [1]. Согласно статистическим данным, заболеваемость составляет 0,24–1,23 случая на миллион в год [3, 4]. Считается, что около 80% наблюдений идиопатического легочного гемосидероза диагностируются у детей до десяти лет [5]. Гендерное распределение не имеет значимых отличий, однако выявлено, что у лиц мужского пола заболевание встречается в два раза чаще [6, 7].

#### Этиология идиопатического легочного гемосидероза

Причина идиопатического легочного гемосидероза до конца неизвестна. В этиологии заболевания большую роль играет многофакторность [1].

Существуют данные о влиянии токсичных инсектицидов (результаты эпидемиологических исследований в сельской местности Греции), преждевременных родов и воздействии грибковых токсинов [1].

Эффективность иммуносупрессивной терапии указывает на возможный иммунный характер заболевания [2]. Так, например, легочный гемосидероз может сочетаться с такими аутоиммунными заболеваниями, как ревматоидный артрит, тиреотоксикоз, целиакия и аутоиммунная гемолитическая анемия, что предполагает потенциальную роль повреждения альвеолярных капилляров комплексами антиген — антитело [8].

Кроме того, выявлены случаи идиопатического легочного гемосидероза у пациентов из одной семьи, что свидетельствует о возможной роли генетических факторов в его развитии (возможна связь с мутациями генов сурфактанта *SFTPB*, *SFTPC*) [9].

Диагноз идиопатического легочного гемосидероза является диагнозом исключения (после проведения дифференциальной диагностики первичного и вторичного легочного гемосидероза) и устанавливается в случае, когда причина легочных кровоизлияний так и не выяснена [2].

#### Патофизиология идиопатического легочного гемосидероза

Морфологическая картина при гемосидерозе характеризуется накоплением в легких большого количества макрофагов, заполненных гемосидерином, образовавшихся в результате разрушения вышедших из кровеносного русла эритроцитов. Несвязанное свободное железо в легких запускает процессы окислительного фосфорилирования с миграцией фибробластов, приводящие к развитию пневмофиброза [1, 2].

#### Клиническая картина идиопатического легочного гемосидероза

Клиническая картина идиопатического легочного гемосидероза различается в зависимости от фазы заболевания. Острая фаза соответствует эпизодам внутриальвеолярного кровотечения и характеризуется развитием жизнеугрожающих состояний: геморрагического шока, быстро прогрессирующей анемии, явлений дыхательной недостаточности, асфиксии. Хроническая фаза может сопровождаться длительным кашлем с периодически повторяющимся кровохарканьем, одышкой, деформацией пальцев в форме «барабанных палочек», бледностью кожных покровов, астеническим синдромом, гепатоспленомегалией и др. [1, 10]. У детей единственными симптомами легочного гемосидероза могут быть анемия и отставание в физическом развитии [2].

#### Диагностика идиопатического легочного гемосидероза

Для верификации диагноза идиопатического легочного гемосидероза используются лабораторные и инструментальные методы исследования.

Клинический анализ крови позволяет выявить анемию различной степени тяжести при отсутствии количественных или качественных дефектов тромбоцитов, свидетельствующих о заболеваниях печени и почек. По данным коагулограммы возможно дифференцировать нарушения системы гемостаза, которые также могут являться причиной легочных кровотечений [1, 10].

Исследование мокроты с окрашиванием гематоксилин-эозином и берлинской лазурью как дополнительный метод диагностики позволяет выявить эритроциты и макрофаги, насыщенные гемосидерином. Окрашивание и посев на микробактерии, бактерии и грибки проводятся с целью исключения инфекционной этиологии заболевания [1].

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) и альвеолярная биопсия имеют более высокую диагностическую ценность, чем анализ мокроты, и являются золотым стандартом для установления диагноза. В образцах, полученных при БАЛ, и в альвеолярном биоптате могут определяться альвеолярные макрофаги, заполненные гемосидерином, и интактные эритроциты, а иногда и нейтрофилы [10, 11].

При изучении функции внешнего дыхания выявляются рестриктивные изменения различной степени тяжести. Исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода во время острой фазы позволяет установить его повышение, при этом он может быть в норме при течении хронического периода [2].

На рентгенограммах органов грудной клетки во время острой фазы идиопатического легочного гемосидероза возможно выявить диффузные инфильтраты, наиболее выраженные у корней легких [8].

По данным компьютерной томографии (КТ) могут наблюдаться диффузные или очаговые затемнения по типу «матового стекла», обусловленные скоплением гемосидерина в альвеолах и интерстициальной ткани, в острой фазе — уплотнения легочной ткани в виде консолидации, соответствующие геморрагическим очагам в легких<sup>1</sup>. Во время ремиссии легочный инфильтрат имеет тенденцию к рассасыванию, что по данным КТ определяется как интерстициальный ретикулярный и микронодулярный типы затемнений в одних и тех же областях с различной степенью фиброза [1, 12].

#### Дифференциальная диагностика идиопатического легочного гемосидероза

Для пациентов с эпизодом альвеолярного кровоизлияния существует большое количество дифференциальных диагнозов: инфекционные заболевания, ревматические болезни, повреждения, вызванные приемом лекарственных препаратов, тромбоэмболии, нарушения свертываемости крови, новообразования и др. [1, 2].

Альвеолярное кровоизлияние, возникающее на фоне инфекционного поражения легких, обычно проявляется острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и включает в себя пневмонии (чаще вызванные *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Legionella*), вирусные поражения легких, связанные с легочным кровотечением

<sup>1</sup> Radiopaedia.org. Diffuse alveolar hemorrhage. Reference article. DOI: 10.53347/rID-19690. URL: radiopaedia.org/articles/diffuse-alveolar-hemorrhage-1?lang=us (дата обращения — 23.10.2025).

(например, при гриппе А), грибковые инфекции (*Pneumocystis jirovecii*) [1].

К ревматическим заболеваниям, проявляющимся эпизодами легочных кровотечений относятся системная красная волчанка, синдром антифосфолипидных антител, болезнь Гудпасчера, гранулематозный полиангиит и смешанные криоглобулинемии. В основном их диагностируют на основании внелегочных и серологических проявлений [12].

Острое лекарственное повреждение легких с диффузным альвеолярным кровотечением может наблюдаться при медикаментозной терапии амиодароном, нитрофурантоином, инфликсимабом и др. Известно, что пеницилламин вызывает как острое легочное повреждение, так и синдром лекарственной волчанки [1, 13].

#### Лечение идиопатического легочного гемосидероза

На сегодняшний день в России не существует клинических рекомендаций по лечению легочного гемосидероза, и поэтому актуальным является поиск эффективных стратегий и тактики ведения пациентов с данным заболеванием.

Большая часть рекомендаций основана на существующем опыте применения патогенетических (высокие дозы системных глюкокортикостероидов (ГКС), ингаляционные ГКС, использование цитостатической терапии) и симптоматических (переливание компонентов крови при развитии тяжелой анемии или геморрагического шока, использование вентиляции легких при развитии дыхательной недостаточности) методов лечения [14].

Системные ГКС являются терапией выбора при идиопатическом легочном гемосидерозе ввиду подтвержденной клинической эффективности их применения [8]. Для лечения острой фазы рекомендована инициация начальной дозы преднизолона: 0,5–0,75 мг/кг в день (максимально до 60 мг/день), с последующим снижением дозы при положительной клинической и инструментальной динамике [1]. В случае развития массивного легочного кровотечения рекомендуется начинать внутривенное введение метилпреднизолона в пульс-дозах от 500 до 2000 мг/день в течение пяти дней (у детей — 20 мг/кг в сутки). После стабилизации состояния переходят на пероральный прием преднизолона или метилпреднизолона с последующим снижением до поддерживающей и профилактической дозы, а также с дальнейшей отменой в случае отсутствия рецидива в течение 18–24 месяцев [15–17].

Пациентам с острым идиопатическим гемосидерозом легких и возникшей в результате этого тяжелой дыхательной недостаточностью может потребоваться инвазивная вентиляция легких, а также, возможно, иммуносупрессивная терапия (циклофосфамид, гидроксихлорохин и азатиоприн) в дополнение к системным кортикостероидам [1, 17].

#### Прогноз идиопатического легочного гемосидероза

Прогноз легочного гемосидероза зависит от течения заболевания. Продолжительность жизни при этом колеблется от нескольких дней (летальный исход в результате массивного легочного кровотечения, асфиксии) до десятилетий (прогрессирующая легочная гипертензия, анемия, формирование «легочного» сердца). При этом средняя статистическая выживаемость после установления диагноза составляет от 2,5 до 5 лет [1, 2].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка 11 лет 29.11.2023 г. экстренно поступила в приемное отделение ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с жалобами на кашель, одышку, бледность кожных покровов, выраженную слабость.

**Анамнез заболевания.** В возрасте двух лет у ребенка впервые выявлено в общем анализе крови снижение уровня гемоглобина до 90 г/л, была проведена терапия препаратами железа в течение одного месяца. При контрольном исследовании показатель гемоглобина составил 40 г/л, что потребовало переливания эритроцитарной массы. Далее с 3-летнего возраста, несмотря на постоянный прием препаратов железа, в гемограммах определялась гипохромная микроцитарная анемия (минимальный уровень гемоглобина — 35 г/л). В 2017 г. (в возрасте 6 лет) на основании результатов проведенной КТ органов грудной клетки (симптома «матового стекла»), данных бронхоскопии с альвеолярной биопсией (наличия сидеробластов в биоптате) был установлен диагноз: *Идиопатический гемосидероз легких*.

Девочка неоднократно проходила лечение в стационаре, где осуществлялись гемотрансфузии, а также получала терапию пероральными ГКС. Эпизодически на фоне острых респираторных инфекций отмечалось затрудненное дыхание, одышка, ситуационно в терапии применялись ингаляции с будесонидом (с положительным эффектом). С августа 2023 г. до настоящей госпитализации пациентка получала терапию метилпреднизолоном (8 мг в сутки).

Настоящее ухудшение произошло 27.11.2023 г., когда появились жалобы на кашель, одышку, бледность кожных покровов, выраженную слабость. Через два дня (29.11.2023 г.) в связи с отрицательной клинической динамикой (нарастанием одышки, слабости) вызвана бригада скорой медицинской помощи, ребенок в сопровождении матери доставлен в приемное отделение ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

**Анамнез жизни.** Масса тела пациентки при рождении — 3950 г, длина тела — 51 см. Оценка по шкале Апгар — 9/10 баллов. Ранее развитие — по возрасту.

**Семейный анамнез.** У родственников со стороны отца и матери — неуточненная анемия. У бабушки — туберкулез (в анамнезе). Случаев легочного гемосидероза в семье зарегистрировано не было.

**Объективный статус.** На момент поступления в приемное отделение состояние ребенка тяжелое, не лихорадит, в сознании, вялая. Кожные покровы бледные, чистые от аллергической и инфекционной сыпи. Видимые слизистые оболочки бледные. Дыхание самостоятельное. Аускультативно в легких — жесткое дыхание, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, хрипы не выслушиваются. Кашель малопродуктивный. Частота дыхательных движений — 33 в минуту, сатурация по данным пульсоксиметрии — 79% (после высокопоточной оксигенации (20 л/мин) — 96–97%). Гемодинамика стабильная. Тоны сердца ясные, ритмичные, выслушивается систолический шум на верхушке. Живот мягкий, доступен поверхностной и глубокой пальпации, безболезненный. Печень пальпируется у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Диурез адекватный.

С учетом тяжести состояния ребенок госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Были проведены лабораторные и инструментальные исследования. По результатам общего анализа крови установлены гипохромная микроцитарная анемия средней степени тяжести (уровень гемоглобина — 85 г/л, средний объем

эритроцитов — 68 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците — 22,3 пг, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз (концентрация лейкоцитов —  $26,10 \times 10^9/\text{л}$ , абсолютное количество нейтрофилов —  $23,49 \times 10^9/\text{л}$ ).

Показатели кислотно-основного состояния крови: по газам кровь компенсирована, выявлена гипоксемия (рН — 7,39, рСО<sub>2</sub> — 28,8 мм рт. ст., рО<sub>2</sub> — 45,4 мм рт. ст., ВЕ — 6,5 ммоль/л).

Данные биохимического анализа крови: установлены сидеропения (снижение концентрации сывороточного железа — 8 мкмоль/л, ферритина — 11 мкг/л, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки — 110 мкмоль/л), умеренное повышение маркеров воспаления (уровень С-реактивного белка — 21,8 мг/л); маркеры цитолитической активности, азотистого и пигментного обмена — в норме.

При рентгенографии органов грудной клетки выявлена рентген-картина диффузных двусторонних интерстициально-паренхиматозных изменений в легких (подозрение на ОРДС) (рис. 1).

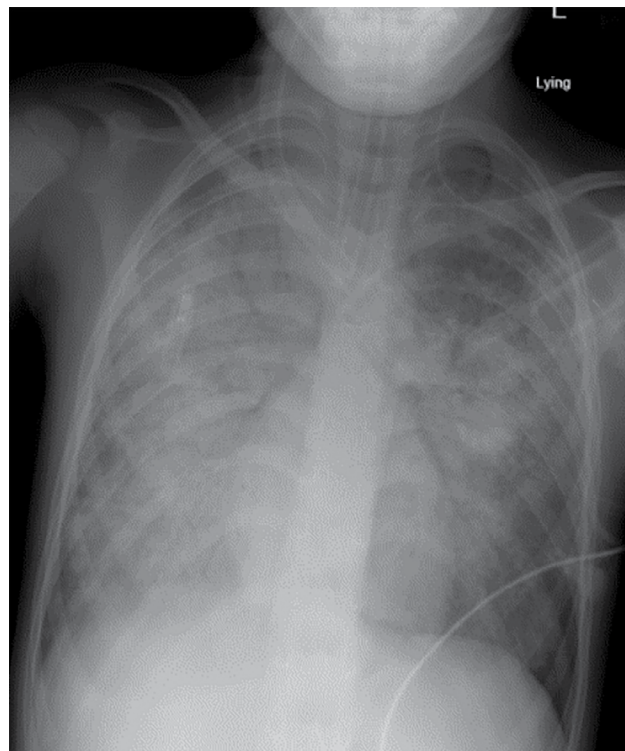
По КТ органов грудной клетки: плевральные скопления жидкости отсутствуют, пневматизация обоих легких субтотально симметрично снижена, с наличием обширных зон уплотнения легочной ткани по типу консолидации и «матового стекла», с прослеживаемыми просветами долевых и сегментарных бронхов, средостение расположено по срединной линии, нормальной ширины, сердце имеет обычную конфигурацию, нормальных размеров (рис. 2)

По данным эхокардиографии и электрокардиографии все показатели в пределах нормы.

Ребенок в отделении консультирован специалистами: пульмонологом, гематологом, клиническим фармакологом.

На основании жалоб (кашель, одышка, бледность кожных покровов, выраженная слабость), клинической картины (состояние тяжелое, ребенок вялый, бледный, на дополнительной дотации кислорода, аускультативно в легких жесткое дыхание, ослаблено в нижних отделах с двух сторон, хрипы не выслушиваются), данных анамнеза заболевания (ребенок с ранее установленным диагнозом идиопатического легочного гемосидероза), данных лабораторных (в клиническом анализе крови — гипохромная микроцитарная анемия средней степени тяжести, в биохимическом анализе — сидеропения, умеренная воспалительная активность) и инструментальных исследований (диффузные двусторонние интерстициально-паренхиматозные изменения в легких по данным рентгенографии

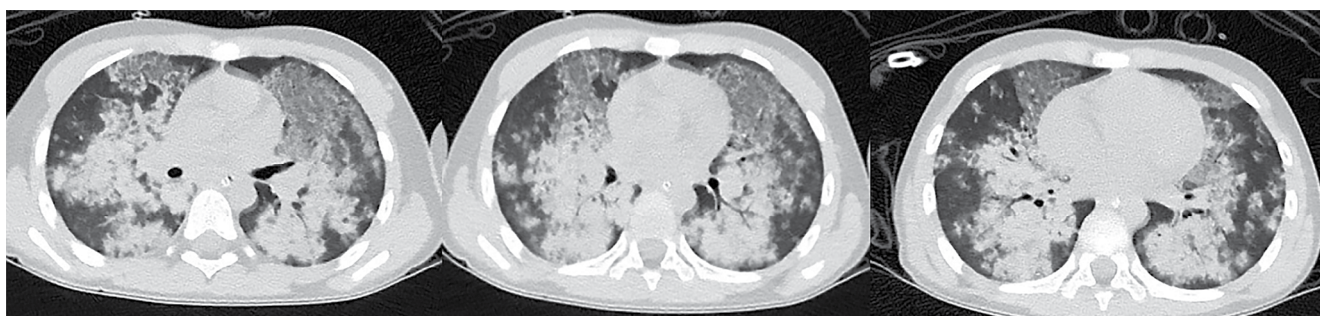
**Рис. 1.** Рентген-картина диффузных двусторонних интерстициально-паренхиматозных изменений в легких (подозрение на острый респираторный дистресс-синдром). *Здесь и далее иллюстрации авторов*  
**Fig. 1.** X-ray image of diffuse bilateral interstitial parenchymal changes in the lungs (suspected acute respiratory distress syndrome). *Here and below, illustrations by the authors*



органов грудной клетки и снижение пневматизации легких, наличие обширных зон уплотнения легочной ткани по типу консолидации и «матового стекла» по результатам КТ) и с учетом проведенной дифференциальной диагностики (исключения кардиогенного отека легких по данным эхокардиографии) у ребенка установлен диагноз: *Идиопатический гемосидероз легких, тяжелое течение, период обострения, осложненный ОРДС (SF = 108), острой дыхательной недостаточностью 2–3-й степени. Сопутствующий диагноз: Гипохромная микроцитарная анемия средней степени тяжести.*

**Рис. 2.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки. Пневматизация обоих легких субтотально симметрично снижена, с наличием обширных зон уплотнения легочной ткани по типу консолидации и «матового стекла»

**Fig. 2.** Computed tomography of the chest organs. The pneumatization of both lungs is subtotally symmetrically reduced, with the presence of extensive areas of lung tissue compression by type of consolidation and “frosted glass”



Лечение, проводимое в стационаре с 29.11.2023 г. по 16.01.2024 г.:

- оксигенотерапия: неинвазивная вентиляция легких с 29.11.2023 г. по 05.12.2023 г., высокопоточная оксигенация 35% с потоком 15 л/мин через назальные канюли с 05.12.2023 г. по 06.12.2023 г., самостоятельное дыхание — с 07.12.2023 г.;
- инфузионная терапия: калия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид + яблочная кислота 50 мл/час внутривенно капельно в течение 24 часов с 29.11.2023 г. по 01.12.2023 г.;
- антибактериальная терапия: цефепим 150 мг/кг/сут (2 г 3 раза в сутки) внутривенно с 29.11.2023 г. по 06.12.2023 г.;
- гастропротективная терапия: омепразол 20 мг 2 раза в сутки внутрь постоянно с 29.11.2023 г.;
- пульс-терапия метипреднизолоном: из расчета 20 мг/кг/сут с 29.11.2023 г. по 06.12.2023 г., далее 10 мг/кг/сут с 07.12.2023 г. по 08.12.2023 г.; с 05.12.2023 г. ребенок переведен на пероральный прием метилпреднизолона из расчета 1,4 мг/кг/сут (60 мг) длительно;
- ввиду тяжелого обострения легочного гемосидероза в терапию добавлен иммуносупрессивный препарат азатиоприн 2 мг/кг/сут длительно с 07.01.2024 г.

На фоне проводимой комплексной терапии состояние ребенка улучшилось: дыхательная недостаточность купирована, дыхание самостоятельное, по результатам лабораторной диагностики наблюдалось снижение показателей маркеров воспаления, анемия не прогрессировала. Для

дальнейшего наблюдения и лечения 06.12.2023 г. пациентка переведена в пульмонологическое отделение.

Курс стационарного обследования и лечения завершен 16.01.2024 г., девочка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра, пульмонолога по месту жительства, с рекомендациями о продолжении терапии ГКС и азатиоприном не менее 12–18 месяцев.

### ОБСУЖДЕНИЕ

ОРДС является одним из наиболее тяжелых осложнений идиопатического легочного гемосидероза, приводящим к развитию жизнеугрожающих состояний [7, 10, 18].

Представленный клинический случай демонстрирует типичные проявления гемосидероза (анемию, явления дыхательной недостаточности, изменения на рентгенографии и КТ органов грудной клетки) и возможные осложнения, требующие динамического контроля и своевременного начала терапии, как симптоматической (респираторной поддержки, коррекции метаболических нарушений), так и патогенетической (применения пульс-доз метилпреднизолона, азатиоприна) [4, 10, 12].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идиопатический легочный гемосидероз является редким и сложным в диагностике и лечении заболеванием, требующим мультидисциплинарного подхода и обязательного динамического наблюдения пациентов с целью контроля развития осложнений.

### Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Хургаева А.Э., Гутырчик Т.А. — разработка концепции и дизайна статьи, сбор материала, обработка данных, подготовка текста, редактирование, анализ полученных данных, общая ответственность; Бережанский П.В. — разработка дизайна статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Нафанаилова Э.А. — разработка концепции и дизайна статьи, сбор материала; Овсянников Д.Ю., Малахов А.Б., Гитинов Ш.А. — утверждение рукописи для публикации.

All the authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Khurgaeva, A.E., Gutyrchik, T.A. — development of the article concept and design, collection of material, data processing, text preparation, editing, analysis of the data obtained, general responsibility; Berezhanskiy, P.V. — development of the article design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Nafanailova, E.A. — development concepts and design of the article, collection of material; Ovsyannikov, D.Yu., Malakhov, A.B., Gitinov, S.A. — approval of the manuscript for publication.

### Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

### Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.  
The authors claim that there is no external funding.

### Информированное согласие / Consent for publication

От законных представителей пациентки получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая.

A written informed voluntary consent was received from the legal representatives of the patient.

### Об авторах / About the authors

Хургаева Анастасия Эдуардовна / Khurgaeva, A.E. — врач-ординатор по специальности «Педиатрия» ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». eLIBRARY.RU SPIN: 2309-9893. <https://orcid.org/0009-0009-0887-729X>. E-mail: [ipadmedic@mail.ru](mailto:ipadmedic@mail.ru)

Гутырчик Татьяна Александровна / Gutyrchik, T.A. — врач-педиатр, врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». eLIBRARY.RU SPIN: 9592-5776. <https://orcid.org/0000-0002-8421-1694>. E-mail: [tanya\\_2904@list.ru](mailto:tanya_2904@list.ru)

Бережанский Павел Вячеславович / Berezhanskiy, P.V. — д. м. н., профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); врач-педиатр пульмонологического отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; ведущий научный сотрудник отдела педиатрии ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области»; доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адапталогии РУДН. eLIBRARY RU SPIN: 1480-9900. <https://orcid.org/0000-0001-5235-5303>. E-mail: [p.berezhanskiy@mail.ru](mailto:p.berezhanskiy@mail.ru)


Овсянников Дмитрий Юрьевич / Ovsyannikov, D.Yu. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии РУДН; врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». eLIBRARY.RU SPIN: 5249-5760. <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>. E-mail: [mdovsyannikov@yahoo.com](mailto:mdovsyannikov@yahoo.com)

Нафанаилова Элина Александровна / Nafanailova, E.A. — врач-педиатр, врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». <https://orcid.org/0009-0000-5971-2131>

Малахов Александр Борисович / Malakhov, A.B. — д. м. н., профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); руководитель отдела педиатрии ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области»; врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». eLIBRARY.RU SPIN: 1749-0503. <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>. E-mail: [alexis4591m@mail.ru](mailto:alexis4591m@mail.ru)

Гитинов Шамиль Абдулвахидович / Gitinov, S.A. — врач-педиатр, врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; ассистент кафедры педиатрии Медицинского института РУДН. eLIBRARY.RU SPIN: 7062-6008. <https://orcid.org/0000-0001-6232-544X>. E-mail: [dr.gitinov@mail.ru](mailto:dr.gitinov@mail.ru)

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Saha B.K. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: a state of the art review. *Respir. Med.* 2021;176:106234. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106234
2. Садыкова Д.И., Макарова Т.П., Шакирова А.Р., Сайфуллина Р.М. и др. Идиопатический гемосидероз легочной ткани. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021;66(5):219–22. Sadykova D.I., Makarova T.P., Shakirova A.R., Sayfullina R.M. et al. Idiopathic hemosiderosis of the lung tissue. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(5):219–22. (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4444
3. McAadoo S.P, Pusey C.D. Anti-glomerular basement membrane disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;12(7):1162–72. DOI: 10.2215/CJN.01380217
4. Garsia J.S., Gazol S.B., Marquina I.S., Castillon J.M. et al. Different clinical presentation of idiopathic pulmonary hemosiderosis. *An. Pediatr. (Engl. Ed.).* 2025;103(1):503813. DOI: 10.1016/j.anpede.2025.503813
5. Morgan P.G, Turner-Warwick M. Pulmonary haemosiderosis and pulmonary haemorrhage. *Br. J. Dis. Chest.* 1981;75(3):225–42. DOI: 10.1016/0007-0971(81)90001-2
6. Bronson S.M. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults: report of a case and review of the literature. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* 1960;83:260–73.
7. Khaled Z.A., Assi A.K., Awwad H.H., Sultan R.A. et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: a pediatric case report. *Respir. Med. Case Rep.* 2025;57:102257. DOI: 10.1016/j.rmcr.2025.102257
8. Fukusima K., Hara A., Kido T., Ono R. et al. Recurrence of idiopathic pulmonary haemosiderosis in adults with childhood onset: a case report and literature review. *Respir. Investing.* 2022;60(3):438–42. DOI: 10.1016/j.resinv.2022.02.002
9. Brasch F., Griese M., Tredano M., Johnen G. et al. Interstitial lung disease in a baby with a de novo mutation in the SFTPC gene. *Eur. Respir. J.* 2004;24(1):30–9. DOI: 10.1183/09031936.04.00000104
10. Zhang Y., Luo F., Wang N., Song Y. et al. Clinical characteristics and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis in pediatric patients. *Int. Med. Res. J.* 2019;47(1):293–302. DOI: 10.1177/0300060518800652
11. Gupta L., Semple T., Padley S., Bossley C.J. Idiopathic pulmonary haemosiderosis. *BMJ Case Rep.* 2024;17(6):e261171. DOI: 10.1136/bcr-2024-261171
12. Saha B.K., Bonnier A., Saha S., Saha B.N. et al. Adult patients with idiopathic pulmonary hemosiderosis: a comprehensive review of the literature. *Clin. Rheumatol.* 2022;41(6):1627–40. DOI: 10.1007/s10067-022-06104-3
13. Ufuk F., Bayraktaroğlu S., Rüksan Ütebey A. Drug-induced lung disease: a brief update for radiologists. *Diagn. Interv. Radiol.* 2023;29(1):80–90. DOI: 10.5152/dir.2022.21614
14. Chen C.H., Yang H.B., Chiang S.R., Wang P.C. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: favorable response to corticosteroids. *J. Chin. Med. Assoc.* 2008;71(8):421–4. DOI: 10.1016/S1726-4901(08)70094-7
15. Li Y.T., Guo Y.X., Cai L.M., Pan L. et al. Methylprednisolone pulse therapy rescued life-threatening pulmonary hemorrhage due to idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am. J. Emerg. Med.* 2017;35(11):1786.e3–7. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.07.094
16. Yang C.T., Chiang B.L., Wang L.C. Aggressive corticosteroid treatment in childhood idiopathic pulmonary hemosiderosis with better outcome. *J. Formos. Med. Assoc.* 2021;120(2):838–46. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.05.022
17. LaFreniere K., Gupta V. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.*
18. Bos L.D.J., Ware L.B. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet.* 2022;400(10358):1145–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01485-4 

Поступила / Received: 03.09.2025

Принята к публикации / Accepted: 05.10.2025