

ISSN 1727-5776 (Print)
ISSN 2500-3089 (Online)



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России
Academic Journal of the Union of Pediatricians of Russia

Педиатрическая фармакология

Pediatric Pharmacology

2025 / том 22 / № 1

Online-версия журнала
www.pedpharma.ru



2025

Педиатрическая фармакология



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1727-5776 (Print), ISSN 2500-3089 (Online)

www.pedpharma.ru

Учредитель

Общероссийская общественная организация
«Союз педиатров России»

Главный редактор

Намазова-Баранова Л.С. (Москва, Россия),
д.м.н., проф., академик РАН

Заместитель главного редактора

Сайгигов Р.Т. (Москва, Россия), д.м.н.

Научные редакторы

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.
Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджа, Италия), проф.
Петровский Ф.И. (Ханты-Мансийск), д.м.н., проф.
Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный
член РАН

Ответственный редактор

Панкова А.Р.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Ткачева Н.И., redactorspr@spr-journal.ru

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07

Верстка

Игнащенко Ф.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Кравченко А.А., Сладков Д.Г.

Адрес редакции

119296, г. Москва, ул. Вавилова, д. 54,
корп. 4, помещ. 4/1

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

E-mail: pedpharm@spr-journal.ru

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.
Индексируется в базе данных Scopus с 2024 г.

Редакционный совет

Астафьева Н.Г. (Саратов), д.м.н., проф.

Ахмедова Д.И. (Ташкент, Республика Узбекистан), д.м.н., проф.

Байко С.В. (Минск, Республика Беларусь), д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

Балыкова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Баранов А.А. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Булатова Е.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Ван Ден Анкер Д. (Базель, Швейцария), проф.

Вашакмадзе Н.Д. (Москва), д.м.н., проф.

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

Володин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Вурал М. (Стамбул, Турция), проф.

Горелко Т.Г. (Кишинев, Республика Молдова), к.м.н., доцент

Джамбекова Г.С. (Ташкент, Республика Узбекистан), д.м.н., проф.

Караченцова И.В. (Москва), к.м.н.

Карраско-Санз А. (Мадрид, Испания), проф.

Китарова Г.С. (Бишкек, Кыргызская Республика), д.м.н., проф.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., академик РАН

Козлов Р.С. (Смоленск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Колбин А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Набиев З.Н. (Душанбе, Республика Таджикистан), д.м.н., проф.

Налётов А.В. (Донецк), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Пашков А.В. (Москва), д.м.н., проф.

Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджа, Италия), проф.

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Поп Т. (Клуж-Напока, Румыния), проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Решетько О.В. (Саратов), д.м.н., проф.

Сибирская Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Симаходский А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Солдатова Г.У. (Москва), д.п.н., проф.

Сомех Э. (Холон, Израиль), проф.

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Таварткиладзе Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

Турти Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Туфатулин Г.Ш. (Санкт-Петербург), д.м.н.

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Усонис В. (Вильнюс, Литва), д.м.н., проф.

Хавкин А.И. (Москва), д.м.н., проф.

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Хой Х. (Дублин, Ирландия), проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Янг Я. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»
119296, г. Москва, ул. Вавилова,
д. 54, корп. 4, помещ. 4/1
www.spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07,
+7 (916) 650-07-42



Периодическое печатное издание «Педиатрическая фармакология» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 11 марта 2002 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-12124), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22767).
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в ООО «ВИВА-СТАР»
107023, г. Москва, Электrozаводская ул.,
д. 20, стр. 8
Тел.: +7 (495) 780-67-05, www.vivastar.ru

Знаком информационной продукции не маркируется.
Дата выхода в свет 28.02.2025
Тираж 3000 экземпляров.
Подписной индекс в каталоге ООО «Урал-Пресс Округ» — 88005. Свободная цена.



ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 22 / № 1 / 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

5 Л.С. Намазова-Баранова

ИЗ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ

6 Г.Н. Сперанский, А.Ф. Тур
**ДОКЛАДНАЯ ЗАПИСКА «О НЕОБХОДИМОСТИ СОЗДАНИЯ В СОВЕТСКОМ СОЮЗЕ
СЛУЖБЫ ЗДОРОВЬЯ РАСТУЩЕГО ДЕТСКОГО ОРГАНИЗМА»**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

12 А.Х. Ибишева, Л.Р. Кагаев, Л.В.-М. Джабраилова, М.М. Гадуева, И.Ш. Масаева, М.А. Денильханова
СЛУЧАЙ ТОКСИЧЕСКОГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛИЗА У МАЛЬЧИКА С СИНДРОМОМ ДРАВЕ

19 И.П. Никишина, В.Г. Маткава, С.В. Арсеньева, Э.Г. Гасымов, А.Н. Арефьева
**ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПАЛОВАРТЕНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОДИСПЛАЗИИ
ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ: ДВА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЯ**

31 А.С. Нечаева, Э.С. Григорян, Т.В. Турти, Т.Е. Привалова, Н.Д. Вашакмадзе, Н.А. Краснощекова
**ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ У ПАЦИЕНТОВ ИЗ БИХОРИАЛЬНОЙ БИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНИ:
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

42 Е.В. Сибирская, И.В. Караченцова, А.Ю. Курмангалеева, А.С. Аннакулиева
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ И НАРУЖНОГО
ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА У ПАЦИЕНТКИ 14 ЛЕТ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

49 А.И. Хавкин, А.В. Налетов, Н.А. Марченко, О.С. Налётова
ДИЕТИЧЕСКИЕ ДОБАВКИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ — ВРЕД ИЛИ ПОЛЬЗА?

56 А.В. Налетов, А.И. Хавкин, А.Н. Мацынин, В.С. Стрионова
**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГРЕЦКИХ ОРЕХОВ В КАЧЕСТВЕ КОМПОНЕНТА ДИЕТОТЕРАПИИ
ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА**

62 Л.А. Балыкова, Д.О. Владимиров, Е.Н. Тягушева, М.В. Ширманкина, А.В. Краснопольская, Е.И. Науменко
**ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА:
ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

72 К.Э. Гасанов, Л.В. Сорогина, М.С. Парфенов-Мамыкин, А.А. Цатурова
**СПОСОБЫ ВОЗМОЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛОГОВ БЕСКЛЕТОЧНОЙ АМНИОТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ
В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ВРАЧА**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

79 А.А. Баранов, Р.С. Козлов, Л.С. Намазова-Баранова, И.В. Андреева, Е.А. Вишнёва, Н.З. Зокиров, Т.В. Куличенко,
Т.В. Маргиева, Е.В. Довгань, О.У. Стецюк, В.К. Таточенко, О.В. Чумакова, М.М. Шилова, Х.М. Эмирова, А.Н. Цыгин,
И.Н. Шишиморов, Н.Ф. Шапошникова
СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

НОВОСТИ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

98 **НОВОЕ В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**

98 **ОБНОВЛЕНИЕ РЕГИОНАЛЬНОГО КАЛЕНДАРЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК В Г. МОСКВЕ**

98 **FDA ОДОБРИЛО НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ОТ ГЕМОФИЛИИ**

Pediatric Pharmacology



The Union
of Pediatricians
of Russia

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

ISSN 1727-5776 (Print), ISSN 2500-3089 (Online)

www.pedpharma.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,
PhD, professor, academician of RAS

Deputy editors-in-chief

Saygıtoev R.T., MD, PhD

Research editors

McIntosh E.D.G., MD, PhD

Pettoello-Mantovani M., MD, PhD, professor

Petrovskii F.I. (Khanty-Mansiisk), PhD,
professor

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD,

professor, foreign member of RAS

Associate Editor

Pankova A.R.

Art director

Arkhotik A.B.

Publishing editor

Tkacheva N.I.,

redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru

Phone: +7 (916) 129-35-36

Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru

Phone: +7 (499) 132-02-07

Designer

Ignashchenko F.A.

Proof-reader

Pretro E.R.

Translator

Kravchenko A.A., Sladkov D.G.

Correspondence address

Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street, 119296,

Moscow, Russian Federation

Phone: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

pedpharm@spr-journal.ru

**The Journal is in the List
of the leading academic journals and
publications of the Supreme Examination
Board (VAK)**

**publishing the results
of doctorate theses.**

**The journal is indexed in Scopus
since 2024**

Editorial board

Akhmedova D.I. (Tashkent, Republic of Uzbekistan),
PhD, professor

Astafieva N.G. (Saratov), PhD, professor

Baiko S.V. (Minsk, Republic of Belarus), PhD, prof.

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, professor

Balykova L.A. (Saransk), PhD, professor,
corresponding member of RAS

Baranov A.A. (Moscow), PhD, professor, academician
of RAS

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, professor

Bulatova E.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Carrasco-Sanz A. (Madrid, Spain), MD

Gorelko T.G. (Kishinev, Republic of Moldova), PhD

Dzhambekova G.S. (Tashkent, Republic
of Uzbekistan), PhD, prof.

Hoey H. (Dublin, Ireland), PhD, professor

Karachentsova I.V. (Moscow), MD, PhD

Kharit S.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Khavkin A.I. (Moscow), PhD, professor

Kitarova G.S. (Bishkek, Republic of Kyrgyzstan),
PhD, professor

Kolbin A.S. (St. Petersburg), PhD, professor

Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor, academician
of RAS

Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, professor, corresponding
member of RAS

Maslova O.I. (Moscow), PhD, professor

Mestrovic J. (Split, Croatia), PhD, professor

Murashkin N.N. (Moscow), PhD, professor

Nabiev Z.N. (Dushanbe, Republic of Tajikistan),
PhD, professor

Nalyotov A.V. (Donetsk), PhD, professor

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, professor

Novik G.A. (St. Petersburg), PhD, professor

Pashkov A.V. (Moscow), PhD, professor

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD, PhD,
professor

Poliyakov V.G. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS

Pop T.L. (Cluj-Napoca, Romania), PhD

Rakhmanina N. (Washington, USA), MD, PhD, professor

Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor

Sibirskaya E. (Moscow), MD, PhD, professor

Simakhodsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, professor, foreign
member of RAS

Soldatova G.Ur. (Moscow), PhD, prof.

Somekh E. (Holon, Israel), PhD, professor

Surkov A.N. (Moscow), PhD

Turti T.V. (Moscow), PhD, professor

Tufatulin G.S. (Saint-Petersburg), PhD

Tavartkiladze G.A. (Moscow), PhD, professor

Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor

Uvarova E.V. (Moscow), PhD, professor

Van Den Anker J.N. (Basel, Switzerland), MD, PhD,
professor

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD,
professor

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

Volodin N.N. (Moscow), PhD, professor,
academician of RAS

Vural M. (Istanbul, Turkey), PhD, professor

Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, professor, foreign
member of RAS

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLG

Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,
119296, Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru

Phone: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

Series ПИ № ФС77-22767 Federal service for sur-
veillance over non-violation of the legislation in the
sphere of mass communications and protection of
cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the
contents of advertising material.

While reprinting publications one must make
reference to the journal «Pediatric pharmacology»

Printed at LCC VIVASTAR

20, build. 8., Elektrozavodskaya St.,
107023, Moscow,
tel.: +7 (495) 780-67-05, www.vivastar.ru

Signed for printing 28.02.2025

Circulation 3000 copies.

Subscription indices are in catalogue
Ural-Press Okrug — 88005. Free price.



PEDIATRIC PHARMACOLOGY. 2025;22(1)

CONTENT

- EDITOR'S NOTE**
- 5 Leyla S. Namazova-Baranova
- THE HISTORY OF PEDIATRICS**
- 6 G.N. Speransky, A.F. Tur
MEMORANDUM «ON THE NEED TO CREATE HEALTH SERVICE FOR GROWING CHILD'S ORGANISM IN THE SOVIET UNION»
- CLINICAL CASE**
- 12 Aset Kh. Ibisheva, Lechi R. Kagaev, Linda V.-M. Dzhabrailova, Malika M. Gadueva, Iman Sh. Masayeva, Madina A. Denilkhanova
TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS IN A BOY WITH DRAVET SYNDROME: CLINICAL CASE
- 19 Irina P. Nikishina, Valeriya G. Matkava, Svetlana V. Arsenyeva, Emil G. Gasymov, Alia N. Arefieva
THE FIRST RUSSIAN EXPERIENCE OF USING PALOVAROTENE FOR THE TREATMENT OF FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA: TWO CASE REPORTS
- 31 Anna S. Nechaeva, Emma S. Grigoryan, Tatiana V. Turti, Tatiana E. Privalova, Nato D. Vashakmadze, Nina A. Krasnoshchekova
HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS IN PATIENTS FROM BICHORIC BIAMNIOTIC TWINS: A CASE REPORT
- 42 Elena V. Sibirskaia, Irina V. Karachentsova, Aliya Yu. Kurmangaleeva, Aina S. Annakulieva
ABNORMAL UTERINE BLEEDING AND EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS IN A 14-YEAR-OLD PATIENT WITH IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA: CASE REPORT
- REVIEW**
- 49 Anatoly I. Khavkin, Andrew V. Nalyotov, Nataliya A. Marchenko, Olga S. Nalyotova
DIETARY SUPPLEMENTS IN CHILDHOOD — HARM OR BENEFIT?
- 56 Andrey V. Nalyotov, Anatoly I. Khavkin, Alexander N. Matsynin, Vera S. Strionova
POTENTIAL OF USING WALNUTS AS A PART OF NUTRITIONAL THERAPY FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASES
- 62 Larisa A. Balykova, Denis O. Vladimirov, Evgeniya N. Tyagusheva, Marina V. Shirmankina, Anna V. Krasnopol'skaya, Elena I. Naumenko
ELECTRICAL INSTABILITY OF THE MYOCARDIUM IN CHILDREN OF DIFFERENT AGES: DIAGNOSIS, PROGNOSTIC SIGNIFICANCE AND PRINCIPLES OF CORRECTION (LITERATURE REVIEW)
- 72 Kyamal E. Gasanov, Lidiya V. Sorogina, Mikhail S. Parfenov-Mamykin, Anna A. Tsaturova
METHODS OF POSSIBLE APPLICATION OF CELL-FREE AMNIOTIC FLUID ANALOGUES IN THE PRACTICE OF A PEDIATRICIAN
- CLINICAL RECOMMENDATIONS**
- 79 Alexander A. Baranov, Roman S. Kozlov, Leyla S. Namazova-Baranova, Irina V. Andreeva, Elena A. Vishneva, Nurali Z. Zokirov, Tatiana V. Kulichenko, Tea V. Margieva, Evgeniy V. Dovgan, Olga U. Stetsyuk, Vladimir K. Tatochenko, Olga V. Chumakova, Marina M. Shilova, Khadzizha M. Emirova, Aleksey N. Tsygin, Ivan N. Shishimorov, Natalia F. Shaposhnikova
CURRENT GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH URINARY TRACT INFECTION
- NEWS OF PEDIATRIC PHARMACOLOGY PHARMACOLOGY**
- 98 **NEW DEVELOPMENT IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS**
- 98 **UPDATING THE REGIONAL CALENDAR OF IMMUNIZATIONS SCHEDULE IN MOSCOW**
- 98 **FDA APPROVES NEW HEMOPHILIA DRUG**



Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

В нашем советском детстве было очень популярным выражение «Стабильность — показатель качества». До поры до времени от меня ускользал особый смысл этой фразы. Но в последнее время пришло озарение, и стало очевидным, что в эпохи перемен, сложных геополитических ситуаций и многочисленных внутристрановых изменений, в том числе к лучшему, для людей очень важно иметь якорьки или маячки, спасительные точки отсчета, в конце концов, «часы вечности», которые позволяют не сбиваться с курса, чувствовать, что двигаешься в правильном направлении, а значит — быть уверенным: все будет хорошо.

Именно к таким факторам маяка можно отнести свет нашей профессиональной ассоциации — Союза педиатров России, организации, проверенной почти столетием на прочность, верность стране и ее детям. Отрадно, что именно в эти испытывающие нас на стойкость времена есть у нас сообщество единомышленников, чувствующих мощь предшественников и перспективу последователь, невероятно сплоченное и организованное, верное идеалам любви к детям и уважения к коллегам, способное справиться с любыми задачами и преодолеть любые трудности.

Педиатры — истинные герои России, стоящие на страже ее будущего — детей. Поэтому закономерны интерес к нашим профессиональным событиям и уважение к нашим ежедневным победам, что в полной мере отражается в короткие три дня наших главных мартовских конгрессов, когда многотысячные аудитории и длинные списки почетных гостей подчеркивают невероятную актуальность тем, обсуждаемых детскими врачами, и громадную значимость повседневных побед педиатров. И огромное число разного рода наград, вручаемых нашим коллегам в эти дни, — лишь малая толика признательности государства и общества к тому, что является смыслом жизни каждого педиатра, — сохранению и укреплению здоровья детей России — будущего нашей великой страны!

**С уважением,
главный редактор журнала, академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет),
руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей
НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
советник ВОЗ, член бюро Исполкома Международной педиатрической ассоциации,
паст-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA),
почетный профессор Университета Фоджа (Италия),
почетный член педиатрического факультета Королевского колледжа терапевтов Ирландии
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

Dear colleagues, dear friends!

Back to our Soviet childhood we had one very popular expression “Stability is the indicator of quality”. The meaning of this phrase eluded me up to a certain time. However recently the insight has come, and it has become obvious that it is crucial for people to have anchors, beacons, saving points or, after all, the “eternity clock” during the era of changing times, challenging geopolitical situations, and numerous turns within our country, including for the better. Such things will stop you from getting off the course, will allow to feel that you are moving in the right direction, and so to be sure — everything will be fine.

Our professional association, the Union of Pediatricians of Russia, organization that has proven its strength and loyalty to the country and its children for almost a century, can become such lighthouse. It is pleasant that we have such community of like-minded people in these testing times. All together we feel the power of our precessors and perspectives of followers, we are incredibly close-knit and well organized, faithful to the ideals of love for children and respect for our colleagues, we can cope with any challenges and overcome any difficulties.

Pediatricians are the true heroes of Russia, guarding its future — children. Therefore, interest to our professional events and respect to our daily victories is understandable, and it is fully reflected during short three days of March congress, when thousands of people and long lists of honored guests emphasize the incredible relevance of the topics discussed by children’s doctors and the topicality of everyday victories of pediatricians. Vast number of various awards to our colleagues at these days is only a small part of the gratitude from our government and society to the meaning of every pediatrician life — preserving and strengthening the children’s health in Russia as it is the future of our great country!

**Sincerely Yours,
Editor-in-Chief, Member of the RAS, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation,
Head of the Department of Faculty Pediatrics at the Institute of Maternity and Childhood
of Pirogov Russian National Research Medical University, Head of Pediatrics and Child Health Research
Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery,
WHO consultant, Member of the International Pediatric Association (IPA) Standing Committee Board,
the Past-President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA),
Honorary professor of University of Foggia (Italy),
Honorary member of pediatric department of Royal College of Physicians of Ireland
Leyla Namazova-Baranova**

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию невероятно важную и актуальную именно для сегодняшней российской детской медицины записку, написанную практически 60 лет назад нашими гениальными педиатрами академиками АМН СССР Г.Н. Сперанским и А.Ф. Туром. По сути, в оборот вводится неизвестный ранее исторический документ, свидетельствующий об ответственной гражданской позиции и прозорливости выдающихся советских педиатров. В середине 60-х гг. прошлого столетия Георгий Несторович и Александр Федорович привлекли внимание руководства Минздрава и страны к «здоровью здоровых», отмечая острую необходимость отделить профилактическое направление работы педиатра от куративного, придать значимость работе школьного/детсадовского врача и медсестры (предлагался даже очень привлекательный термин «медсестра здоровья» для соответствующего среднего медицинского персонала) и выйти на новое понимание необходимости серьезной профилактической работы с организованными детьми. Поражает воображение несколько моментов:

- в СССР на тот момент было 83 млн детей, что почти в три раза больше, чем в современной России (только дошкольников было 33 млн), а педиатров — почти 72 000;
- описанный в записке факт уменьшения в те годы вдвое при профилактических осмотрах числа здоровых детей — с 60 до 35%;
- высокий процент детей с признаками артериальной гипертензии — как минимум каждый 10-й школьник и треть студентов первых курсов имели повышенное давление (!) (что же удивляться, что смертность от сердечно-сосудистых болезней стала доминирующей среди других причин, когда эти дети стали взрослыми трудоспособного возраста, несколько десятилетий спустя...);
- абсолютно провидческое изложение парадигмы программирования здоровья человека, сформулированное десятилетиями позже («советскому здравоохранению и педиатрической службе страны в частности необходимо разработать систему мероприятий по СОХРАНЕНИЮ ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА С МОМЕНТА ЗАЧАТИЯ (правильное питание и режим беременной женщины) ДО ЕГО ПОЛНОГО ФОРМИРОВАНИЯ», с. 9).

К сожалению, записка получила негативную оценку одного из чиновников Минздрава, чье имя не останется в истории (в отличие от авторов документа), в результате чего тогдашним министром здравоохранения СССР Б.В. Петровским было принято решение не поддерживать предложения педиатров и отправить записку в архив. Но, как говорится в известной поговорке, «вода свое возьмет» — или, как в более красивом варианте, «ручеек справедливости все равно найдет дорогу на поверхность, даже когда его пытаются засыпать». Поэтому два предложения Г.Н. Сперанского и А.Ф. Тура все же имели некоторую практическую реализацию.

Первое предложение, изложенное в финале записки, звучало так: «Для научной разработки проблемы «ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ РАСТУЩЕГО ДЕТСКОГО ОРГАНИЗМА» создать Всесоюзный институт здорового ребенка и подростка, состоящий из секторов: гигиенического, физиологического, клинического (здорового ребенка и подростка)» (с. 11). Совершенно не будучи знакомым с данным документом, академик РАН А.А. Баранов, проработавший заместителем, в том числе первым, министра здравоохранения СССР в самые сложные годы завершения эпохи Советского Союза (1987–1992), добился создания в 1998 г. Научного Центра здоровья детей РАМН путем объединения Института педиатрии и Института гигиены детей и подростков и 20 лет (до 2018 г.) уверенно руководил им, реализуя именно эту концепцию.

И второе предложение — о необходимости придания значимости работе педиатров в школе, предоставив «им права заместителей директоров детских учреждений по здоровью» (с. 10). Опять же совершенно не зная о существовании этого документа, в течение нескольких последних лет ГВС Минздрава России по педиатрии и детской профилактической медицине академики РАН А.А. Баранов и Л.С. Намазова-Баранова вносили предложения в Минздрав России и Минпрос России о необходимости введения должности заместителя директора образовательной организации по профилактической работе с обучающимися.

Дорогие друзья! Мы остаемся верны памяти наших великих учителей и будем всегда хранить и развивать наследие наших гениальных предшественников!

Министру здравоохранения СССР
Академику Б.В. ПЕТРОВСКОМУ

Докладная записка: О НЕОБХОДИМОСТИ СОЗДАНИЯ В СОВЕТСКОМ СОЮЗЕ СЛУЖБЫ ЗДОРОВЬЯ РАСТУЩЕГО ДЕТСКОГО ОРГАНИЗМА

35,6% всего населения СССР составляют дети от 0 до 17 лет (по данным ЦСУ, на 01.01.1966 г. детей было 82 993 420). Из них: 33 095 066 дошкольного и дошкольного возраста (0–6 лет) и 49 898 354 школьного возраста (7–17 лет). Медицинское их обслужива-

ние осуществляют 71 738 педиатров всех ведомств, что составляет лишь 12,9% всех врачей (555 тысяч).

Подавляющее большинство детского населения — это практически здоровые дети, организованные в коллективах детских учреждений: 48,245 млн школьников

и 8 млн детей в постоянных детских садах, садах-яслях, яслях, т.к. свыше 5 млн детей находятся в детских коллективах. К ним можно добавить 1,7 млн детей-подростков 15–17 лет, обучающихся в профессионально-технических училищах и школах, школах ФЗО.

Однако почти все внимание педиатров сосредоточено на патологии. Из 62 023 педиатрических должностей в системе Минздравов на 01.01.1966 г. на лечебно-профилактическое обслуживание школ и детских садов приходилось только 7890, из них занято 6979,75 должности (6933,75 — в городах, 46,0 — на селе), на которых было 4472 физических лица. Другими словами, в среднем на 1 врача в стране на 01.01.1966 г. приходилось обслуживание свыше 12 000 детей садов и школ. Если учесть, что многие врачи детских учреждений работают по совместительству, то станет ясным, насколько снизился в стране уровень изучения и обслуживания практически здорового ребенка. По существующим штатным нормативам (приказ Минздрава СССР № 282-м от 26.12.1955 г.) 1 должность врача дается на 2500 детей школ или 400–600 детей детсадов, что должно соответствовать работе врача одновременно в двух школах (на 880 учеников каждая) и двух детсадах. При такой норме врач заходит в детское учреждение 2 раза в неделю.

В действительности же во многих школах Москвы и промышленных городов страны сама должность врача детского учреждения фактически ликвидирована, а обслуживание коллективов детей школ и садов возложено на участкового педиатра, который перегружен патологией на участке и может забегать в школу или детсад раз в 2–3 недели. Должность же школьного врача или врача детсада числится в поликлинике, а сами врачи детских коллективов используются как участковые педиатры.

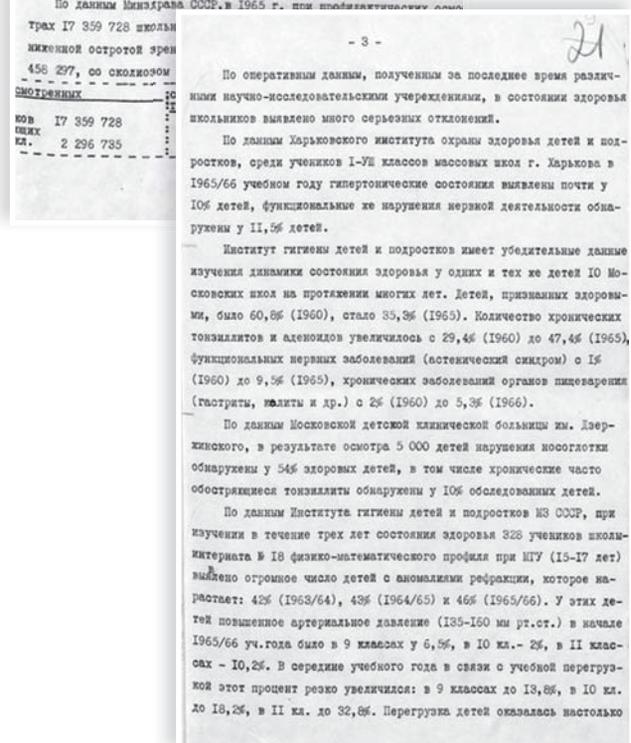
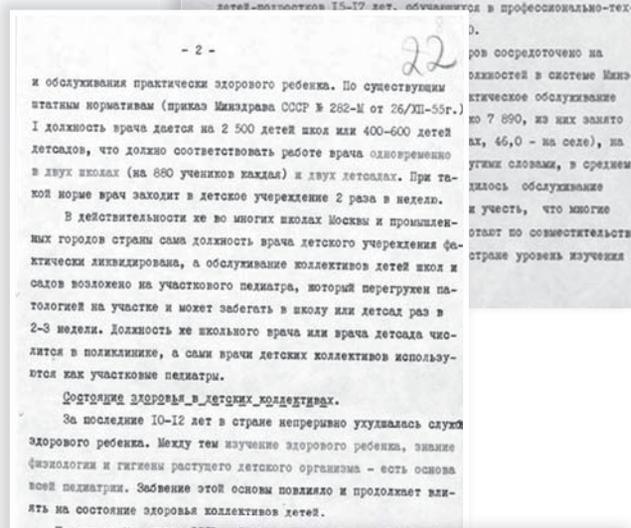
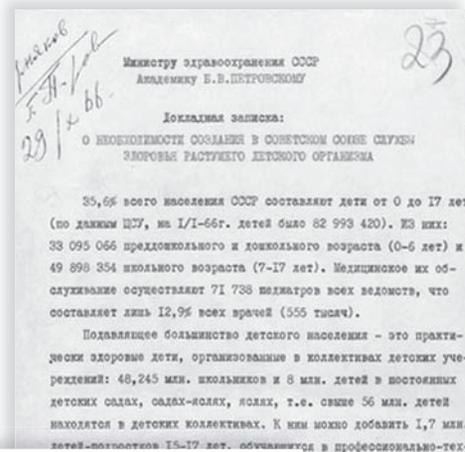
Состояние здоровья в детских коллективах

За последние 10–12 лет в стране непрерывно ухудшается служба здорового ребенка. Между тем изучение здорового ребенка, знание физиологии и гигиены растущего детского организма — есть основа всей педиатрии. Забвение этой основы повлияло и продолжает влиять на состояние здоровья коллективов детей.

По данным Минздрава СССР, в 1965 г. при профилактических осмотрах 17 359 728 школьников городских поселений выявлено: а) с пониженной остротой зрения — 1 216 917, с нарушением осанки — 458 297, со сколиозом I–III степеней — 326 363; т.е. на 1000 осмотренных.

По оперативным данным, полученным за последнее время различными научно-исследовательскими учреждениями, в состоянии здоровья школьников выявлено много серьезных отклонений.

По данным Харьковского института охраны здоровья детей и подростков, среди учеников I–VIII классов



	Осмотренных	С пониженной остротой зрения	С нарушением осанки	Со сколиозом I–III ст.
Школьников	17 359 728	70,1	26,4	18,8
Посещающих младшие классы	2 296 735	46,1	16,8	10,0

массовых школ г. Харькова в 1965/66 учебном году гипертонические состояния выявлены почти у 10% детей, функциональные же нарушения нервной деятельности обнаружены у 11,5% детей.

Институт гигиены детей и подростков имеет убедительные данные изучения динамики состояния здоровья у одних и тех же детей 10 Московских школ на протяжении многих лет. Детей, признанных здоровыми, было 60,8% (1960), стало 35,3% (1965). Количество хронических тонзиллитов и аденоидов увеличилось с 29,4% (1960) до 47,4% (1965), функциональных нервных заболеваний (астенический синдром) с 1% (1960) до 9,5% (1965), хронических заболеваний органов пищеварения (гастриты, колиты и др.) с 2% (1960) до 5,3% (1966).

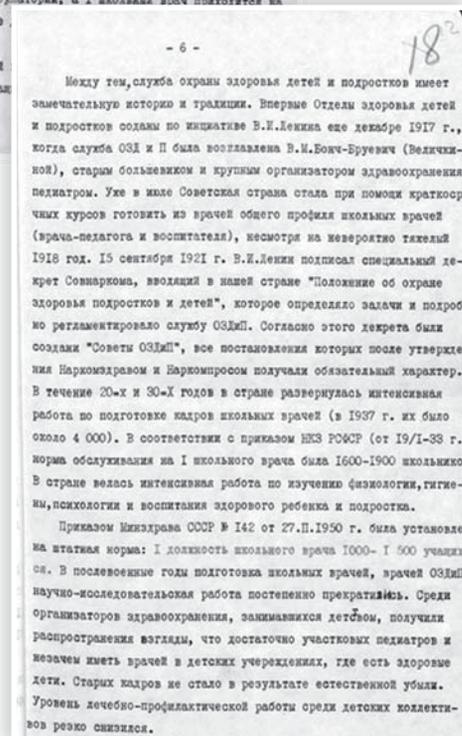
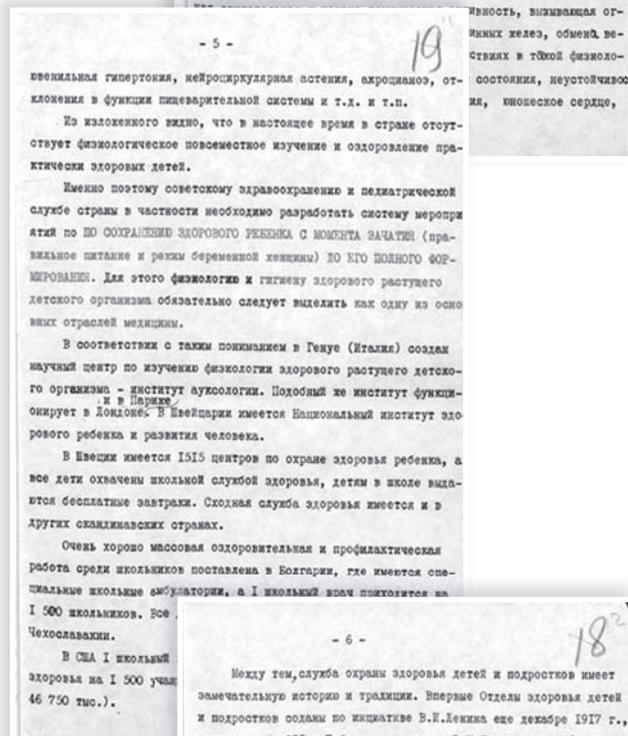
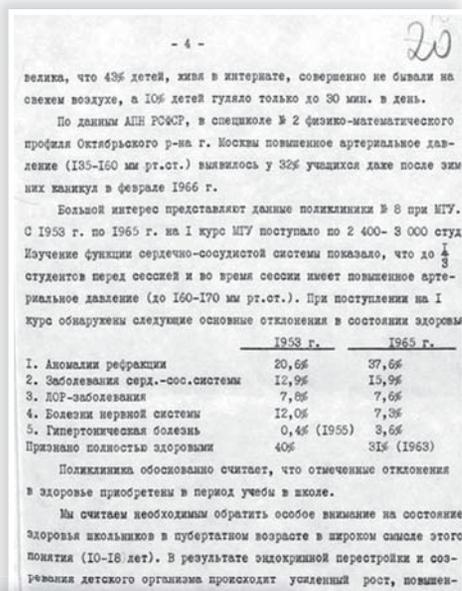
По данным Московской детской клинической больницы им. Дзержинского, в результате осмотра 5000 детей нарушения носоглотки обнаружены у 54% здоровых детей, в том числе хронические часто обостряющиеся тонзиллиты обнаружены у 10% обследованных детей.

По данным Института гигиены детей и подростков МЗ СССР, при изучении в течение трех лет состояния здоровья 328 учеников школы-интерната № 18 физико-математического профиля при МГУ (15–17 лет) выявлено огромное число детей с аномалиями рефракции, которое нарастает: 42% (1963/64), 43% (1964/65) и 46% (1965/66). У этих детей повышенное артериальное давление (135–160 мм рт. ст.) в начале 1965/66 уч. года было в 9 классах у 6,5%, в 10 кл. — 2%, в 11 классах — 10, 2%. В середине учебного года в связи с учебной перегрузкой этот процент резко увеличился: в 9 классах до 13,8%, в 10 кл. до 18,2%, в 11 кл. до 32,8%. Перегрузка детей оказалась настолько велика, что 43% детей, живя в интернате, совершенно не бывали на свежем воздухе, а 10% детей гуляло только до 30 мин в день.

По данным АПН РСФСР, в спецшколе № 2 физико-математического профиля Октябрьского р-на г. Москвы повышенное артериальное давление (135–160 мм рт. ст.) выявилось у 32% учащихся даже после зимних каникул в феврале 1966 г.

Большой интерес представляют данные поликлиники № 8 при МГУ. С 1953 г. по 1965 г. на 1 курсе МГУ поступало по 2400–3000 студ. Изучение функции сердечно-сосудистой системы показало, что до 1/3 студентов перед сессией и во время сессии имеет повышенное артериальное давление (до 160–170 мм рт. ст.). При поступлении на 1 курс обнаружены следующие основные отклонения в состоянии здоровья:

	1953 г.	1965 г.
Аномалии рефракции	20,6%	37,6%
Заболевания серд.-сос. системы	12,9%	15,9%
ЛОП-заболевания	7,8%	7,6%
Болезни нервной системы	12,0%	7,3%
Гипертоническая болезнь	0,4% (1955)	3,6%
Признано полностью здоровыми	40%	31% (1963)



Поликлиника обоснованно считает, что отмеченные отклонения в здоровье приобретены в период учебы в школе.

Мы считаем необходимым обратить особое внимание на состояние здоровья школьников в пубертатном возрасте в широком смысле этого понятия (10–18 лет). В результате эндокринной перестройки и созревания детского организма происходит усиленный рост, повышенная двигательная и нервно-психическая активность, вызывающая огромное напряжение нервной системы, эндокринных желез, обмена веществ. При неблагоприятных внешних воздействиях в такой физиологический период развиваются невротические состояния, неустойчивость психики и поведения, эндокринные отклонения, юношеское сердце, ювенильная гипертония, нейроциркулярная астенция, акроцианоз, отклонения в функции пищеварительной системы и т.д. и т.п.

Из изложенного видно, что в настоящее время в стране отсутствует физиологическое повсеместное изучение и оздоровление практически здоровых детей.

Именно поэтому советскому здравоохранению и педиатрической службе страны в частности необходимо разработать систему мероприятий по СОХРАНЕНИЮ ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА С МОМЕНТА ЗАЧАТИЯ (правильное питание и режим беременной женщины) ДО ЕГО ПОЛНОГО ФОРМИРОВАНИЯ. Для этого физиологию и гигиену здорового растущего детского организма обязательно следует выделить как одну из основных отраслей медицины.

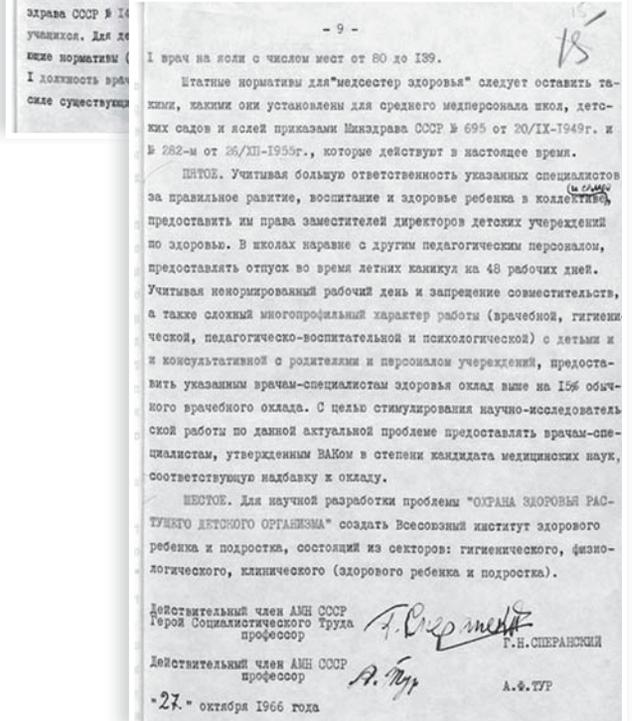
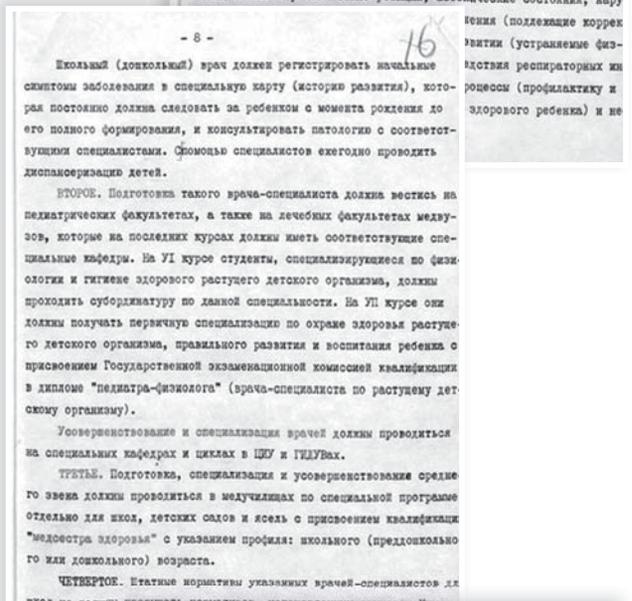
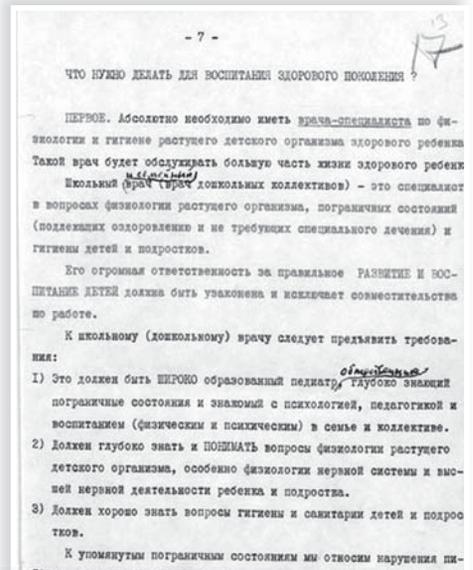
В соответствии с таким пониманием в Генуе (Италия) создан научный центр по изучению физиологии здорового растущего детского организма — институт ауколгии. Подобный же институт функционирует в Лондоне и в Париже. В Швейцарии имеется Национальный институт здорового ребенка и развития человека.

В Швеции имеется 1515 центров по охране здоровья ребенка, а все дети охвачены школьной службой здоровья, детям в школе выдаются бесплатные завтраки. Сходная служба здоровья имеется и в других скандинавских странах.

Очень хорошо массовая оздоровительная и профилактическая работа среди школьников поставлена в Болгарии, где имеются специальные школьные амбулатории, а 1 школьный врач приходится на 1500 школьников. Все дети охвачены школьной службой здоровья и в Чехословакии.

В США 1 школьный врач приходится на 2200 учащихся, а сестра здоровья на 1500 учащихся (в 1962/63 уч. г. было учащихся школ 46 750 тыс.).

Между тем, служба охраны здоровья детей и подросток имеет замечательную историю и традиции. Впервые Отделы здоровья детей и подростков созданы по инициативе В.И. Ленина еще декабре 1917 г., когда служба ОЗДиП была возглавлена В.М. Бонч-Бруевич (Величкиной), старым большевиком и крупным организатором здравоохранения, педиатром. Уже в июле Советская страна стала при помощи краткосрочных курсов готовить из врачей общего профи-



ля школьных врачей (врача-педагога и воспитателя), несмотря на невероятно тяжелый 1918 год. 15 сентября 1921 г. В.И. Ленин подписал специальный декрет Совнаркома, вводящий в нашей стране «Положение об охране здоровья подростков и детей», которое определяло задачи и подробно регламентировало службу ОЗДиП. Согласно этого декрета были созданы «Советы ОЗДиП», все постановления которых после утверждения Наркомздравом и Наркомпросом получали обязательный характер.

В течение 20-х и 30-х годов в стране развернулась интенсивная работа по подготовке кадров школьных врачей (в 1937 г. их было около 4000). В соответствии с приказом НКЗ РСФСР (от 19.01.1933 г.) норма обслуживания на 1 школьного врача была 1600–1900 школьников. В стране велась интенсивная работа по изучению физиологии, гигиены, психологии и воспитания здорового ребенка и подростка.

Приказом Минздрава СССР № 142 от 27.02.1950 г. была установлена штатная норма: 1 должность школьного врача на 1000–1500 учащихся. В послевоенные годы подготовка школьных врачей, врачей ОЗДиП, научно-исследовательская работа постепенно прекратились. Среди организаторов здравоохранения, занимавшихся детством, получили распространение взгляды, что достаточно участковых педиатров и незачем иметь врачей в детских учреждениях, где есть здоровые дети. Старых кадров не стало в результате естественной убыли. Уровень лечебно-профилактической работы среди детских коллективов резко снизился.

ЧТО НУЖНО ДЕЛАТЬ ДЛЯ ВОСПИТАНИЯ ЗДОРОВОГО ПОКОЛЕНИЯ?

ПЕРВОЕ. Абсолютно необходимо иметь врача-специалиста по физиологии и гигиене растущего детского организма здорового ребенка. Такой врач будет обслуживать большую часть жизни здорового ребенка.

Школьный и семейный врач (врач дошкольных коллективов) — это специалист в вопросах физиологии растущего организма, пограничных состояний (подлежащих оздоровлению и не требующих специального лечения) и гигиены детей и подростков.

Его огромная ответственность за правильное РАЗВИТИЕ И ВОСПИТАНИЕ ДЕТЕЙ должна быть узаконена и исключает совместительства по работе.

К школьному (дошкольному) врачу следует предъявлять требования:

1) Это должен быть ШИРОКО образованный педиатр общественник, глубоко знающий пограничные состояния и знакомый с психологией, педагогикой и воспитанием (физическим и психическим) в семье и коллективе.

2) Должен глубоко знать и ПОНИМАТЬ вопросы физиологии растущего детского организма, особенно физиологии нервной системы и высшей нервной деятельности ребенка и подростка.

3) Должен хорошо знать вопросы гигиены и санитарии детей и подростков.

К упомянутым пограничным состояниям мы относим нарушения питания, психоневрологические реакции, астенические состояния, нарушения осанки и легкие

ортопедические отклонения (подлежащие коррекции), небольшие отклонения в физическом развитии (устраняемые физкультурой или лечебной гимнастикой), последствия респираторных инфекций, фаринготонзиллиты, ревматоидные процессы (профилактику и борьбу с которыми может осуществлять врач здорового ребенка) и некоторые другие состояния.

Школьный (дошкольный) врач должен регистрировать начальные симптомы заболевания в специальную карту (историю развития), которая постоянно должна следовать за ребенком с момента рождения до его полного формирования, и консультировать патологию с соответствующими специалистами. С помощью специалистов ежегодно проводить диспансеризацию детей.

ВТОРОЕ. Подготовка такого врача-специалиста должна вестись на педиатрических факультетах, а также на лечебных факультетах медвузов, которые на последних курсах должны иметь соответствующие специальные кафедры. На VI курсе студенты, специализирующиеся по физиологии и гигиене здорового растущего детского организма, должны проходить субординатуру по данной специальности. На VII курсе они должны получать первичную специализацию по охране здоровья растущего детского организма, правильного развития и воспитания ребенка с присвоением Государственной экзаменационной комиссией квалификации в дипломе «педиатра-физиолога» (врача-специалиста по растущему детскому организму).

Усовершенствование и специализация врачей должны проводиться на специальных кафедрах и циклах в ЦИУ и ГИДУВах.

ТРЕТЬЕ. Подготовка, специализация и усовершенствование среднего звена должны проводиться в педучилищах по специальной программе отдельно для школ, детских садов и ясель с присвоением квалификации «медсестра здоровья» с указанием профиля: школьного (преддошкольного или дошкольного) возраста.

ЧЕТВЕРТОЕ. Штатные нормативы указанных врачей-специалистов для школ не должны превышать нормативов, установленных приказом Минздрава СССР № 142 от 27.02.1950 г.: 1 должность врача на 1000–1500 учащихся. Для детских садов целесообразно оставить в силе существующие нормативы (приказ Минздрава СССР № 282-м от 26.12.1955 г.): 1 должность врача на 400–600 детей детсада. Для яслей — оставить в силе существующие нормативы (приказ Минздрава № 695 от 20.11.1949 г.): 1 врач на ясли с числом мест от 80 до 139.

Штатные нормативы для «медсестер здоровья» следует оставить такими, какими они установлены для среднего медперсонала школ, детских садов и яслей приказами Минздрава СССР № 695 от 20.11.1949 г. и № 282-м от 26.12.1955 г., которые действуют в настоящее время.

ПЯТОЕ. Учитывая большую ответственность указанных специалистов за правильное развитие, воспитание и здоровье ребенка в коллективе и семье, предоставить им права заместителей директоров детских учреждений по здоровью. В школах наравне

с другим педагогическим персоналом предоставлять отпуск во время летних каникул на 48 рабочих дней. Учитывая ненормированный рабочий день и запрещение совместительства, а также сложный многопрофильный характер работы (врачебной, гигиенической, педагогическо-воспитательной и психологической) с детьми и консультативной с родителями и персоналом учреждений, предоставить указанным врачам-специалистам здоровья оклад выше на 15% обычного врачебного оклада. С целью стимулирования научно-исследовательской работы по данной актуальной проблеме предоставлять врачам-специалистам, утвержденным

ВАКом в степени кандидата медицинских наук, соответствующую надбавку к окладу.

ШЕСТОЕ. Для научной разработки проблемы «ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ РАСТУЩЕГО ДЕТСКОГО ОРГАНИЗМА» создать Всесоюзный институт здорового ребенка и подростка, состоящий из секторов: гигиенического, физиологического, клинического (здорового ребенка и подростка).

Действительный член АМН СССР
Герой Социалистического Труда
профессор **Г.Н. СПЕРАНСКИЙ**
Действительный член АМН СССР
профессор **А.Ф. ТУР**

Министру здравоохранения СССР
Академику Б.В. ПЕТРОВСКОМУ

Глубокоуважаемый Борис Васильевич,

В связи с предстоящим обсуждением у Вас моей Докладной записки «О необходимости создания службы здоровья растущего детского организма» считаю необходимым просить пригласить следующих специалистов по обсуждаемому вопросу:

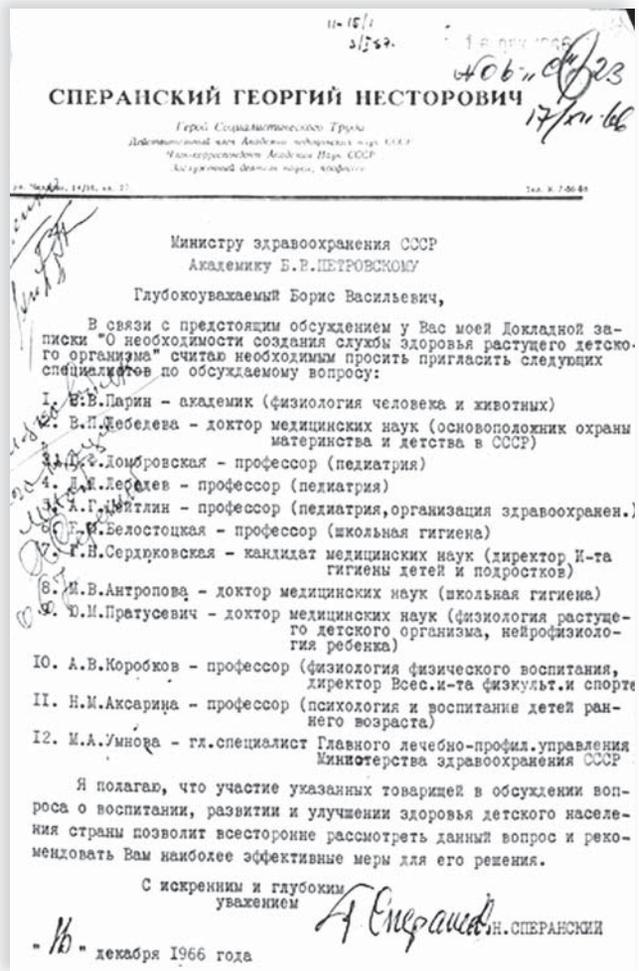
1. В.В. Парин — академик (физиология человека и животных)
2. В.П. Лебедева — доктор медицинских наук (основположник охраны материнства и детства в СССР)
3. Ю.Ф. Домбровская — профессор (педиатрия)
4. Д.Д. Лебедев — профессор (педиатрия)
5. А.Г. Цитлин — профессор (педиатрия, организация здравоохранен.)
6. Е.М. Белостоцкая — профессор (школьная гигиена)
7. Г.Н. Сердюковская — кандидат медицинских наук (директор И-та гигиены детей и подростков)
8. М.В. Антропова — доктор медицинских наук (школьная гигиена)
9. Ю.М. Пратусевич — доктор медицинских наук (физиология растущего детского организма, нейрофизиология ребенка)
10. А.В. Коробков — профессор (физиология физического воспитания, директор Всес. и-та физкульт. и спорта)
11. Н.М. Аксарина — профессор (психология и воспитание детей раннего возраста)
12. М.А. Умнова — гл. специалист Главного лечебно-профил. управления Министерства здравоохранения СССР)

Я полагаю, что участие указанных товарищей в обсуждении вопроса о воспитании, развитии и улучшении здоровья детского населения страны позволит всесторонне рассмотреть данный вопрос и рекомендовать Вам наиболее эффективные меры для его решения.

С искренним и глубоким
уважением

А.Н. СПЕРАНСКИЙ

16 декабря 1966 года



А.Х. Ибишева, Л.Р. Кагаев, Л.В.-М. Джабраилова, М.М. Гадуева,
И.Ш. Масаева, М.А. Денильханова

РДКБ им. Е.П. Глинки, Грозный, Российская Федерация

Случай токсического эпидермального некролиза у мальчика с синдромом Драве

Автор, ответственный за переписку:

Ибишева Асет Хамидовна, врач-педиатр, аллерголог-иммунолог ГБУ «Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки» МЗ ЧР
Адрес: 364028, Грозный, ул. Бисултанова, д. 101; тел.: +7 (928) 129-16-13; e-mail: ibisheva18@mail.ru

Обоснование. Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) представляет собой значительную проблему для здравоохранения, поскольку сопровождается высокой смертностью. **Описание клинического случая.** Авторами описан случай ТЭН у мальчика с синдромом Драве. Данные об особенностях течения и истинной распространенности ТЭН у детей в мире ограничены в связи с редкой встречаемостью заболевания. **Заключение.** Продемонстрирован успешный опыт лечения токсического эпидермального некролиза.

Ключевые слова: синдром Лайелла, синдром Драве, синдром Стивенса – Джонсона, дети

Для цитирования: Ибишева А.Х., Кагаев Л.Р., Джабраилова Л.В.-М., Гадуева М.М., Масаева И.Ш., Денильханова М.А. Случай токсического эпидермального некролиза у мальчика с синдромом Драве. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(1):12–18. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2857>

ОБОСНОВАНИЕ

Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) — редкое жизнеугрожающее заболевание, которое проявляется тяжелым поражением кожи и слизистых оболочек. Кожному синдрому могут предшествовать лихорадка, недомогание, боль в горле и кашель. В последующем происходит поражение кожи и слизистых оболочек в виде эритематозных пятен, которые склонны к прогрессированию, с положительным симптомом Никольского — механическое раздражение вызывает отслоение эпидермиса. Поражение слизистых оболочек, в частности ротовой полости, наблюдается у подавляющего большинства пациентов. Нередко встречаются и осложнения со стороны глаз и гениталий. Глазные симптомы могут варьировать от острого конъюнктивита до эрозии роговицы. Патология мочеполового тракта включает в себя образование спаек, стеноз уретры, рубцевание и стриктуры. Маркером тяжести заболевания является площадь поражения кожи. ТЭН и синдром Стивенса – Джонсона (ССД) являются вариантами одного патологического процесса, различающимися по распределению площади поверхности тела: поражение < 10% общей площади поверхности тела класси-

фицируют как ССД, > 30% — как ТЭН [1–4]. Заболевание быстро прогрессирует, характеризуется высокой смертностью — средний зарегистрированный уровень смертности составляет 25–35% [5].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик, 14 лет. Со слов законных представителей и согласно предоставленной медицинской документации, в возрасте 4,5 мес у ребенка впервые возникли приступы судорог на фоне повышения температуры тела, которые сопровождались подергиваниями мышц лица, тоническим напряжением мышц туловища и конечностей, заведением глазных яблок вверх, продолжительностью до 5–6 мин.

В возрасте 2 лет проведено молекулярно-генетическое исследование: обнаружена нонсенс-мутация C664T в экзоне 5 гена *SCN1A*, приводящая к образованию стоп-кодона K222X. Установлен диагноз: «Синдром Драве (тяжелая миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста)».

Проводился неоднократный подбор противоэпилептической терапии: вальпроат натрия, леветирацетам, этосуксимид, стирепентол, клобазам. На фоне прие-

Aset Kh. Ibisheva, Lechi R. Kagaev, Linda V.-M. Dzhabrailova, Malika M. Gadueva, Iman Sh. Masayeva, Madina A. Denilkhonova

Republican Children's Clinical Hospital named after E.P. Glinka, Grozny, Russian Federation

Toxic Epidermal Necrolysis in a Boy with Dravet Syndrome: Clinical Case

Background. Toxic epidermal necrolysis (TEN) is significant public health issue as it is associated with high mortality. **Clinical case description.** The authors have described the case of TEN in a boy with Dravet syndrome. Data on TEN course and real prevalence in children around the world is limited due to its rare incidence. **Conclusion.** Successful experience in TEN management has been presented.

Keywords: Lyell's syndrome, Dravet syndrome, Stevens-Johnson syndrome, children

For citation: Ibisheva Aset Kh., Kagaev Lechi R., Dzhabrailova Linda V.-M., Gadueva Malika M., Masayeva Iman Sh., Denilkhonova Madina A. Toxic Epidermal Necrolysis in a Boy with Dravet Syndrome: Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(1):12–18. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2857>

ма политерапии — стирипентол, клобазам, вальпроат натрия — отмечалось уменьшение частоты приступов. Однако в дальнейшем стирипентол отменен в связи с финансовыми трудностями. С введением в терапию топирамата генерализованные атонические приступы не регистрировались, но увеличилась частота приступов по типу абсансов до ежедневных, периодически со статусным течением. Приступы купируются внутримышечным введением диазепама.

В январе 2024 г. находился на стационарном обследовании и лечении в психоневрологическом отделении в одном из федеральных учреждений г. Москвы, где после комплексного обследования была проведена коррекция противосудорожной терапии — вальпроат натрия 500 мг 2 раза в сутки, топирамат 2 раза в сутки (50 мг утром, 100 мг вечером), дексаметазон 4 мг, ежедневно, с постепенной отменой.

17.01.2024 инициирована терапия комбинированным препаратом (фенобарбитал + бромизовал + кофеин-бензоат натрия + папаверина гидрохлорид + кальция глюконат — Паглюферал-2) по 1 таблетке 2 раза в сутки, нежелательных явлений не зарегистрировано.

По решению консилиума согласовано применение не зарегистрированного на территории России лекарственного препарата Диакомит (стирипентол). После введения в терапию стирипентола рекомендована коррекция антиэпилептической терапии: постепенная отмена Паглюферала-2 (по 1/4 каждые 10 дней) и постепенное введение клобазамы — 250 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 500 мг 2 раза в сутки, далее по 2 капсулы утром, 3 капсулы вечером, длительно, без перерывов.

Выписан соматически в стабильном состоянии.

27.01.2024 доза Паглюферала увеличена: Паглюферал-3 по 1 таблетке 2 раза в сутки.

02.02.2024 появились высыпания на красной кайме губ, на фоне самостоятельной наружной терапии декспантенолом — без положительной динамики.

04.02.2024 появились эритематозные высыпания на коже лица.

05.02.2024 отмечалось повышение температуры тела до 40 °С, кожный патологический процесс приобрел генерализованный характер; осмотрен инфекционистом, диагноз не установлен, рекомендовано: интерфероны, антигистаминные препараты, сорбенты.

06.02.2024 повышение температуры тела до фебрильных цифр сохраняется, с жаропонижающей целью самостоятельно матерью использованы парацетамол 15 мл 2–3 раза в сутки, ибупрофен по 1 таблетке (200 мг) 3 раза в сутки, внутрь.

07.02.2024 обратились в районную больницу, направлен в медицинскую организацию третьего уровня, по тяжести состояния госпитализирован в ДАРО (детское анестезиолого-реанимационное отделение).

Сбор анамнеза жизни затруднен (анамнез собран из предоставленной медицинской документации в связи с отсутствием рядом родной матери). Ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей, первых срочных самостоятельных родов. Масса тела при рождении — 3360 г, длина — 52 см. Ранее аллергические реакции не отмечались. Гемотрансфузионный анамнез неотягощен. Вакцинирован только в родильном доме против туберкулеза и гепатита В. У дяди по отцовской линии посттравматическая эпилепсия.

Физикальная диагностика

Общее состояние ребенка при поступлении тяжелое, обусловлено кожным патологическим процессом,

гипертермическим синдромом. Масса — 27 кг. Длина тела — 140 см. Температура тела 41,0 °С. Кожный патологический процесс носил генерализованный характер, представлен пятнами, папулами, локализованный на коже лица туловища, конечностей. Красная кайма губ характеризовалась обилием кровотока геморрагических корочек. Слизистая ротоглотки гиперемирована, язвы не визуализируются. Симптом Никольского отрицательный. Отмечается одутловатость лица. Конъюнктивы не гиперемированы, отделяемого нет. Акт глотания умеренно болезненный. Костно-мышечная система: форма черепа — округлая, грудная клетка — цилиндрическая, конечности — активные движения ограничены. Витальные функции сохранены: частота сердечных сокращений — 92 уд./мин, артериальное давление — 110/60 мм рт. ст. SatO₂ = 98%. По остальным органам и системам без особенностей.

Предварительный диагноз

По совокупности клинико-анамнестических данных установлен предварительный диагноз: «Токсико-аллергический дерматит: синдром Стивенса – Джонсона».

Динамика и исходы

При первичном лабораторном исследовании в общем анализе крови — показатели компенсированы, в биохимическом анализе — признаки токсического поражения печени: аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 350 Ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) — 325 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 1286 Ед/л, креатинин — 67 мкмоль/л, мочевины — 9,88 ммоль/л, высокие маркеры воспаления: прокальцитонин (ПКТ) — 8 нг/мл, С-реактивный белок (СРБ) — 161 мг/л, ферритин — 1746 нг/мл. IgM, IgG, ДНК *Chlamydomydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, а также вирусов простого герпеса 1, 2, вируса Эпштейна – Барр, цитомегаловируса не обнаружены, уровень сывороточных иммуноглобулинов в пределах референсных значений, система гемостаза без особенностей.

При микробиологическом исследовании мазков из различных локусов патологически значимые титры не зарегистрированы.

С целью поиска скрытых очагов инфекции выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, эхокардиография, компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) — без патологии.

По совокупности клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных данных состояние расценено как «токсико-аллергический дерматит: синдром Стивенса – Джонсона». Предполагается, что этиологическим фактором является фенобарбитал. Препарат Паглюферал отменен, проведена коррекция противосудорожной терапии — добавлен леветирацетам 200 мг 2 раза в сутки к топирамату 50 мг утром, 75 мг вечером и вальпроовой кислоте 500 мг 2 раза в сутки, инициирована пульс-терапия метилпреднизолоном 10 мг/кг/сут, хлорапирамином 20 мг в/в, струйно, урсодезоксихолевой кислотой 15 мг/кг 1 раз в сутки, с целью профилактики язв желудка — омепразол 20 мг 1 раз в сутки, с целью обезболивания, обволакивания ротовой полости — алгедрат + магнезия гидроксид + бензокаин 3 раза в сутки, контроль и коррекция электролитных нарушений. На фоне проводимой терапии отмечалось прогрессирование кожного патологического процесса (рис. 1–4): на коже конечностей, туловища, лица появляются бляшки, трансформирующиеся в пузыри с последующим вскрытием и отслойкой эпидермиса — степень



Рис. 1. Внешний вид больного. Кровоточащие геморрагические корочки
Источник: Ибишева А.Х., 2024.

Fig. 1. General appearance of the patient. Bleeding hemorrhagic crusts
Source: Ibisheva A.Kh., 2024.

поражения кожи более 30%. Симптом Никольского положительный. Визуализировалось поражение слизистых оболочек глаз.

В ротовой полости множественные кровоточащие эрозии. Повышение температуры тела сохраняется, судорожный синдром не зарегистрирован. Отмечается положительная динамика со стороны лабораторных маркеров: СРБ — 45 мг/л, ПКТ — 5,9 нг/мл, АСТ — 54 Ед/л, АЛТ — 148 Ед/л, ЛДГ — 629 ЕД/л, повышенный уровень ферритина сохранялся — 1861 нг/мл, альбумин — 24 г/л, креатинин — 46 мкмоль/л, мочевина — 3,34 мкмоль/л, С3 комплемента — 159 мг/дл, С4 — 50 мг/дл.

Установлен диагноз: «Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)». Учитывая прогрессирующее кожное патологического процесса, инициирована терапия иммуноглобулином для внутривенного введения (ВВИГ) Привиджен 1 г/кг (11.02.2024, 12.02.2024).

14.02.2024 установлен центральный венозный катетер (ЦВК), проведен плазмообмен с последующим введением ВВИГ (500 мг/кг/сут). Проведена телемедицинская консультация со специалистами федерального центра, рекомендовано продолжить терапию метилпреднизолоном, проведение плазмообмена.

Продолжена коррекция электролитных нарушений.

20.02.2024 произошло случайное удаление ЦВК пациентом. В связи с положительной динамикой по кожному синдрому переведен в соматическое отделение.

В дальнейшем отмечается нивелирование кожного патологического процесса, однако гипертермический



Рис. 2. Внешний вид больного. Десквамация эпидермиса
Источник: Ибишева А.Х., 2024.

Fig. 2. General appearance of the patient. Epidermis desquamation
Source: Ibisheva A.Kh., 2024.

синдром сохранялся при отсутствии маркеров воспаления. Кроме того, на фоне отмены метилпреднизолона возобновился судорожный синдром. По данным энцефалограммы на фоне принимаемых противосудорожных препаратов патологических изменений корковой ритмики не отмечено, эпилептиформная активность, эпилептические приступы не зарегистрированы. Проведена консультация epileптолога с последующей коррекцией противосудорожной терапии (увеличена доза левитирацетама), на фоне которой гипертермический син-



Рис. 3. Внешний вид больного. Пузырь с серозным содержимым
Источник: Ибишева А.Х., 2024.

Fig. 3. General appearance of the patient. Vesicle with serous content
Source: Ibisheva A.Kh., 2024.



Рис. 4. Внешний вид больного. Геморрагическая сыпь на коже нижних конечностей

Источник: Ибишева А.Х., 2024.

Fig. 4. General appearance of the patient. Hemorrhagic rash on the skin of lower limbs

Source: Ibisheva A.Kh., 2024.

дром нивелирован, частота судорожных подергиваний уменьшилась. В плане инициация стирипентола, заявка в работе.

26.02.2024 у ребенка отмечается болезненность при пальпации в подключичной области (на месте установки ЦВК), при эхографическом исследовании в подключичной вене визуализируются тромбомассы (8 мм),

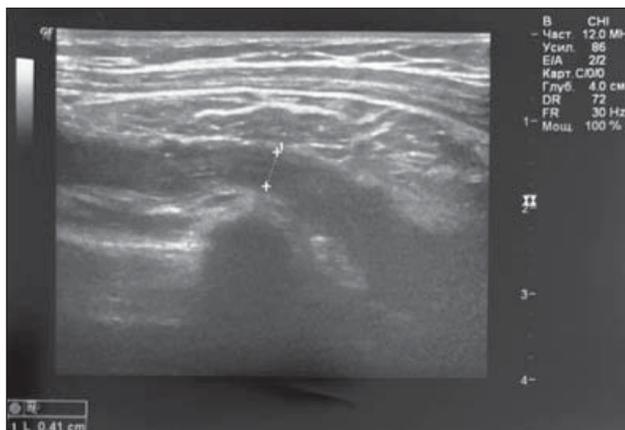


Рис. 5. Ультразвуковое исследование мягких тканей.

Тромбомассы в подключичной вене

Источник: Ибишева А.Х., 2024.

Fig. 5. Soft tissue ultrasound. Subclavian thrombotic masses

Source: Ibisheva A.Kh., 2024.

по данным КТ ОГК с контрастным усилением признаки тромбоза легочной артерии — окклюзирующие тромботические дефекты наполнения правой задней базальной сегментарной и левой передней базальной сегментарной артерий (рис. 5, 6).

Иницирована антикоагулянтная терапия — нефракционированный гепарин (под контролем показателей коагулограммы и антифактора Ха). На фоне проводимой терапии отмечалось уменьшение размеров тромбомассы, однако 11.03.2024 зарегистрировано увеличение объема в подключичной вене — 6,2 мм (от 05.03.2024 — 4,2 мм). С целью оценки эффективности проводимых мероприятий выполнена повторная КТ ОГК с контрастным усилением, по результатам которой отмечается положительная динамика в виде уменьшения в размерах имевшихся тромботических дефектов наполнения. Терапия продолжена в том же объеме.

За время нахождения в стационаре в дальнейшем состояние с положительной динамикой — болезненности при пальпации в подключичной области не отмечается, по данным инструментальных методов диагностики тромбомассы не визуализируются, кровоток фиксируется.

26.03.2024 выписан из отделения соматически в стабильном состоянии с разрешением кожного синдрома и развившихся осложнений под наблюдение педиатра по месту жительства (рис. 7).

Прогноз

Синдром Лайелла является тяжелым жизнеугрожающим состоянием, при котором степень поражения кожи выступает основным прогностическим фактором.

ОБСУЖДЕНИЕ

ТЭН, или синдром Лайелла, является редким жизнеугрожающим состоянием, которое поражает приблизительно 1 или 2 на 1 млн ежегодно [6]. Из-за редкости заболевания отсутствуют данные о распространенности среди педиатрических пациентов, однако установлено, что у детей смертность и частота рецидивов ниже, чем у взрослых [7].

Чаще всего провоцирующим фактором развития ТЭН выступают лекарственные препараты — противосудорожные, нестероидные противовоспалительные и антибактериальные [7].



Рис. 6. Компьютерная томография легких. Тромбомассы в легочных артериях

Источник: Ибишева А.Х., 2024.

Fig. 6. Lungs computed tomography. Thrombotic masses in pulmonary arteries

Source: Ibisheva A.Kh., 2024.



Рис. 7. Разрешение кожного патологического процесса у пациента

Источник: Ибишева А.Х., 2024.

Fig. 7. Recovery of skin lesions in the patient
Source: Ibisheva A.Kh., 2024.

Сложность настоящего клинического случая заключалась в нескольких аспектах.

Первое: пациенту пришлось отменить препарат, контролирующий судорожный синдром, беспокоящий на протяжении многих лет и купируемый ежедневным введением диазепама. Отмена препарата приводила к возобновлению судорог.

В. Lobão и соавт. сообщили о ТЭН у женщины 57 лет после резекции менингиомы, которая принимала фенитоин с противосудорожной целью [6]. Немецкими исследователями было показано, что почти все случаи ТЭН и ССД развивались в течение 63 дней после начала приема противосудорожных препаратов. Кроме того, авторы отметили, что риск развития ТЭН на 10 тыс. новых пациентов увеличивался для карбамазепина (1,4 случая на 10 тыс.), ламотриджина (2,5), фенобарбитала (8,1) и фенитоина (8,3) [8].

По данным иранских ученых, наиболее распространенными препаратами, вызывающими ССД и ТЭН у детей, являются фенобарбитал, ко-тримоксазол и амоксициллин [9].

Эпидемиологическое исследование ССД и ТЭН показало, что самым частым фоновым заболеванием у пациентов с ТЭН была эпилепсия. Кроме того, в лечении ССД у наблюдаемых пациентов использовали стероиды, в то время как в лечении ТЭН — комбинированную терапию глюкокортикоидами и внутривенный иммуноглобулин [10].

Второе: на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном нами отмечено прогрессирование кожного синдрома.

Специфическая терапия синдрома Лайелла, которая доказала бы свою эффективность в контролируемых клинических исследованиях, на сегодняшний день не разработана. Главными составляющими в лечении ТЭН являются элиминация причинно-значимого фактора, поддерживающая терапия, включающая монито-

ринг баланса жидкости и электролитов, респираторную и нутритивную поддержку. Наиболее часто используемыми методами лечения являются иммуноглобулины, системные глюкокортикоиды и циклоспорин А, биологические препараты и плазмаферез [11].

По данным ретроспективного многоцентрового исследования, короткий курс пульс-терапии дексаметазоном может привести к снижению уровня смертности пациентов с ТЭН [12]. Использование глюкокортикоидов связано с их противовоспалительным и иммунодепрессивным действием. Доказано, что высокие дозы глюкокортикоидов могут подавлять апоптоз кератиноцитов, вызванный Т-клетками [13].

Многочисленными исследованиями показана эффективность в лечении ТЭН высокодозных внутривенных иммуноглобулинов, действие которых обусловлено блокированием связывания Fas-FasL, прерыванием передачи сигнала апоптоза и предотвращением некроза кератиноцитов [14–16].

Другим терапевтическим подходом является применение антител против фактора некроза опухоли альфа (TNF-α). Авторы сообщили об abortивном течении заболевания в течение 24 ч и полной реэпителизации в течение 5 дней [17].

Доказана роль и циклоспорина в лечении ТЭН. Так, в одном из исследований было показано, что иммуносупрессивная терапия связана с реэпителизацией и низким уровнем смертности [17–19].

Наблюдения японских ученых позволили зарегистрировать эффективность плазмафереза у пациентов с ТЭН, которые были рефрактерны к терапии системными глюкокортикоидами и внутривенным иммуноглобулином [20].

Патогенез ТЭН изучен не до конца. Ключевыми клетками, участвующими в развитии настоящего заболевания, считаются цитотоксические Т-лимфоциты и естественные клетки-киллеры. Эти клетки распознают на кератиноцитах токсичные препараты или их метаболиты, представленные молекулами главного комплекса гистосовместимости I класса. Активация иммунных клеток приводит к высвобождению различных цитокинов, включая Fas-лиганд, перфорин, гранзим В и гранулизин, TNF-α, которые, в свою очередь, опосредуют апоптоз кератиноцитов, отслоение кожи и слизистых оболочек [1–5].

У большинства пациентов наблюдаются различные осложнения, такие как пневмония, гепатит и септицемия, которые являются основной причиной тяжелого течения и смерти [1–3].

Третье: в нашем случае мы столкнулись с грозным катетер-ассоциированным тромбозом, локализация тромботических масс при неэффективности консервативной терапии значительно усугубляла разрешение заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Лайелла является редкой и тяжелой токсидермией, ранняя диагностика и лечение которой имеют решающее значение для достижения благоприятных результатов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациента получено информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования, лечения и предоставленных фотографий (дата подписания: 11.09.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's legal representatives have signed informed voluntary consent on the publication of examination and treatment results and provided photos (signed on 11.09.2024).

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Х. Ибишева — клинико-диагностическое обследование, анализ полученной информации, поисково-аналитическая работа для написания рукописи, написание рукописи.

Л.Р. Кагаев — анализ полученной работы, поисково-аналитическая работа для написания рукописи.

М.М. Гадуева — анализ полученной работы, поисково-аналитическая работа для написания рукописи.

И.Ш. Масаева — анализ полученной работы, поисково-аналитическая работа для написания рукописи.

М.А. Денилханова — анализ полученной работы, поисково-аналитическая работа для написания рукописи.

Л.В.-М. Джабраилова — анализ полученной работы, поисково-аналитическая работа для написания рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Aset Kh. Ibisheva — clinical diagnostic examination, obtained data analysis, search and analytical work for manuscript writing, manuscript writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparthy K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):895. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina57090895>
2. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:39. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-39>
3. Abulatan IT, Ben-David SG, Morales-Colon LA, et al. A Compilation of Drug Etiologies of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Cureus*. 2023;15(11):e48728. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.48728>
4. Enescu CD, Elder AJ, Deirawan H, Moossavi M. To Debride or Not to Debride: A Review of Wound Management for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Cureus*. 2024;16(3):e55350. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.55350>
5. Acar A, Yoldas AH, Turk BG, et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: 11-year Demographic Clinical and Prognostic Characteristics. *Indian J Dermatol*. 2022;67(1):12–18. doi: https://doi.org/10.4103/ijid.IJD_671_21
6. Lobão B, Martins C, Sousa M, et al. Phenytoin-induced Lyell's syndrome. *BMJ Case Rep*. 2012;2012:bcr2012007746. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-007746>
7. Antoon JW, Goldman JL, Shah SS, Lee B. A Retrospective Cohort Study of the Management and Outcomes of Children Hospitalized with Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):244–250.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.05.024>
8. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology*. 2005;64(7):1134–1138. doi: <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000156354.20227.F0>
9. Abtahi-Naeini B, Dehghan MS, Paknazar F, et al. Clinical and Epidemiological Features of Patients with Drug-Induced Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Iran: Different Points of Children from Adults. *Int J Pediatr*. 2022;2022:8163588. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/8163588>
10. Talebi R MD, Saki N MD, Raeisi Shahraki H PhD, Owji SH MD. An Epidemiological Study of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis during 2010-2015 at Shahid Faghihi Hospital, Shiraz, Iran. *Iran J Med Sci*. 2018;43(4):421–425.

Lechi R. Kagaev — obtained data analysis, search and analytical work for manuscript writing.

Malika M. Gadueva — obtained data analysis, search and analytical work for manuscript writing.

Iman Sh. Masayeva — obtained data analysis, search and analytical work for manuscript writing.

Madina A. Denilkanova — obtained data analysis, search and analytical work for manuscript writing.

Linda V.-M. Dzhabrailova — obtained data analysis, search and analytical work for manuscript writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.Х. Ибишева

<https://orcid.org/0000-0003-4732-4515>

11. Liotti L, Caimmi S, Bottau P, et al. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Acta Biomed*. 2019;90(3-S):52–60. doi: <https://doi.org/10.23750/abm.v90i3-S.8165>
12. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(2):144–148. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-0214>
13. Zhang J, Lei Z, Xu C, et al. Current Perspectives on Severe Drug Eruption. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):282–298. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08859-0>
14. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol*. 2003;139(1):33–36. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.139.1.33>
15. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1991;262(5388):490–493. doi: <https://doi.org/10.1126/science.282.5388.490>
16. Hunger RE, Hunziker T, Buettiker U, et al. Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF-alpha treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(4):923–924. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.06.029>
17. Arévalo JM, Lorente JA, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma*. 2000;48(3):473–478. doi: <https://doi.org/10.1097/00005373-200003000-00017>
18. Liotti L, Caimmi S, Bottau P, et al. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Acta Biomed*. 2019;90(3-S):52–60. doi: <https://doi.org/10.23750/abm.v90i3-S.8165>
19. González-Herrada C, Rodríguez-Martín S, Cachafeiro L, et al. Cyclosporine Use in Epidermal Necrolysis Is Associated with an Important Mortality Reduction: Evidence from Three Different Approaches. *J Invest Dermatol*. 2017;137(10):2092–2100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.05.022>
20. Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, et al. Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: Is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? *J Dermatol*. 2011;38(3):236–245. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2010.01154.x>

Статья поступила: 12.09.2024, принята к печати: 16.02.2025

The article was submitted 12.09.2024, accepted for publication 16.02.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Ибишева Асет Хамидовна [*Aset Kh. Ibisheva*, MD]; **адрес:** 364028, г. Грозный, ул. Бисултанова, д. 101
[**address:** 101, Bisultanova Str., Grozny, 364028, Russian Federation]; **телефон:** +7 (928) 129-16-13;
e-mail: ibisheva18@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4274-6821

Кагаев Лечи Русланович [*Lechi R. Kagaev*, MD]; **e-mail:** kagaev@mail.ru

Джабраилова Линда Ваха-Мурадовна [*Linda V.-M. Dzhabrailova*, MD]; **e-mail:** djabrailova.linda@mail.ru

Гадиева Малика Майрбековна [*Malika M. Gadueva*, MD]; **e-mail:** mal.gad.@mail.ru

Масаева Иман Шамсудиновна [*Iman Sh. Masayeva*, MD]; **e-mail:** masaeva1987@mail.ru

Денильханова Мадина Адамовна [*Madina A. Denilkhanova*, MD]; **e-mail:** madina.den.@mail.ru

И.П. Никишина, В.Г. Маткава, С.В. Арсеньева, Э.Г. Гасымов, А.Н. Арефьева

ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

Первый российский опыт применения паловаротена для лечения фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей: два клинических наблюдения

Автор, ответственный за переписку:

Никишина Ирина Петровна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А, тел.: +7 (910) 437-65-06, e-mail: irpetnik@yandex.ru

Обоснование. Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) — крайне редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. ФОП связана с генетически детерминированным нарушением, обусловленным наличием определенной мутации в гене *ACVR1/ALK2*, кодирующем рецептор костного морфогенетического белка. ФОП клинически проявляется безудержным образованием гетеротопических оссификатов, приводящих к постепенному прогрессированию инвалидизации вплоть до полной обездвиженности пациента. В раннем возрасте болезнь можно распознать по наличию характерных фенотипических стигм, главным образом характерной мальформации больших пальцев стоп, подтвердив диагноз молекулярно-генетическим анализом. Ранняя диагностика ФОП позволяет избежать ненужных ятрогенных манипуляций и замедлить прогрессирование заболевания. До недавнего времени не было терапии, оказывающей патогенетическое действие, предотвращающей развитие оссификатов. Первым и единственным лекарственным препаратом, доказавшим свою эффективность в результате клинических исследований и зарегистрированным к применению у пациентов с ФОП в ряде стран, является паловаротен. **Описание клинических случаев.** В публикации представлен первый российский опыт применения паловаротена с описанием двух клинических наблюдений пациентов с генетически подтвержденным диагнозом ФОП. Описаны клиническая картина, сложный путь к диагностике, обнадеживающий опыт лечения пациентов, включающий противовоспалительную терапию с использованием ингибиторов янус-киназ (тофацитиниб) и патогенетическую терапию препаратом паловаротен. **Заключение.** Агрессивный характер течения ФОП, неизбежно приводящий к тяжелой инвалидизации пациентов, обуславливает необходимость широкого привлечения внимания практикующих врачей к ранней диагностике ФОП, углубленному изучению факторов, определяющих прогрессирование, а новые возможности патогенетической терапии позволяют рассчитывать на улучшение прогноза этого крайне тяжелого заболевания.

Ключевые слова: фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая, паловаротен, тофацитиниб, клинический случай

Для цитирования: Никишина И.П., Маткава В.Г., Арсеньева С.В., Гасымов Э.Г., Арефьева А.Н. Первый российский опыт применения паловаротена для лечения фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей: два клинических наблюдения. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(1):19–30. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2851>

ОБОСНОВАНИЕ

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) представляет собой ультраредкое генетическое нарушение остеогенеза, при котором происходит формирование очагов гетеротопической оссификации (ГО) в мягких тканях, мышцах, фасциях, сухожилиях и связках [1]. Патогенез развития ФОП связан с активацией сигнального пути костного морфогенетического белка (bone morphogenetic protein; BMP), что приводит к эндохондральному окостенению и формированию генерализованной ГО, постепенно приводящей к грубым функциональным нарушениям опорно-двигательного аппарата вплоть до полной обездвиженности пациента.

В силу физиологических причин формирования костного скелета в детском возрасте развитие ГО происходит отсроченно от первых проявлений болезни, которыми являются разного размера и локализации крупные воспалительные узлы в толще мягких тканей,

так называемые «вспышки», возникающие под воздействием триггерных факторов, чаще всего физических травм, даже незначительных (ушибы, падения и т.д.), ятрогенных медицинских процедур (внутримышечные инъекции, в том числе при вакцинации, хирургические вмешательства, интенсивные стоматологические манипуляции).

Заподозрить ФОП можно задолго до образования ГО — еще при рождении ребенка на основании характерной фенотипической стигмы — врожденной, как правило, двусторонней деформации больших пальцев стоп (клинодактилии) с их вальгусной девиацией, укорочением, подвывихом в плюснефаланговом суставе, иногда с развитием синостоа/анкилоза межфалангового сустава, что в более старшем возрасте может трактоваться как врожденное отсутствие фаланги пальца [2].

ФОП является ультраредким заболеванием, расчетные значения распространенности которого, по-видимому, зависят от уровня информированно-

сти врачей о нем и возможностях его диагностики. Распространенность ФОП в мире, по разным источникам, варьирует в чрезвычайно широком диапазоне — от 0,036 на 1 млн в Азиатско-Тихоокеанском регионе до 0,65 на 1 млн в Северной Америке [3, 4]. В некоторых европейских странах, например во Франции, отмечаются еще более высокие показатели — 1,36 на 1 млн [3, 5]. Точных данных о количестве зарегистрированных случаев в Российской Федерации нет. По данным ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», выполняющего в нашей стране функции экспертного центра по проблеме ФОП, в России имеется информация о 58 пациентах с ФОП, проходивших стационарное или амбулаторное обследование в нашей клинике за последние 26 лет, однако Межрегиональная общественная организация «Живущие с ФОП» располагает данными о более чем 80 пациентах. Расовой и половой, а также демографической особенности возникновения заболевания не установлено [5].

Несмотря на то, что тема ФОП довольно часто находится в фокусе медицинской литературы и в международной реферативной базе данных PubMed насчитывается около 3000 публикаций (дата обращения 21.12.2024), подавляющее большинство из них представляют собой литературные справки, обзоры либо результаты фундаментальных исследований в области патогенеза, генетических основ заболевания, биологических моделей ГО. Только единичные публикации касаются описания отдельных клинических случаев, и лишь одно международное исследование, в которое, кстати, было включено и несколько российских пациентов, представляет уникальные данные 36-месячного наблюдения естественно-го течения ФОП на когорте из 114 больных [6].

Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования. В 97% случаев за развитие ФОП отвечает мажорная мутация *Arg206His* в гене *ACVR1*, кодирующем рецептор активина А 1-го типа и локализованном

в локусе 2q23-q24 [7, 8]. Примерно у 3% пациентов с ФОП выявлены клинические особенности, необычные по сравнению с классическим ФОП. Эти пациенты имеют новые не-R206H-активирующие мутации в гене *ACVR1* [8, 9]. В большинстве случаев возникновения мутации носит спонтанный характер, однако в литературе описан ряд случаев передачи заболевания от родителя детям [8, 9].

Однажды возникнув, чаще всего в исходе мягкотканых воспалительных узлов, имеющих в литературе устойчивое терминологическое обозначение «вспышки» [2, 5, 6], очаги ГО имеют тенденцию к слиянию и формированию больших объемов костной ткани, расположенной внескелетно, что впоследствии оказывает значительное влияние на мобильность пациента, его способность к самообслуживанию и передвижению. С возрастом ГО прогрессируют по характерным анатомическим и временным закономерностям, обычно по направлению головы к конечностям, от проксимальных отделов к дистальным. К зонам ранней локализации ГО относятся шея, позвоночник, плечевой пояс и жевательные мышцы [6, 8–10].

Диагноз ФОП устанавливается на основании клинической картины, складывающейся как минимум из двусторонней мальформации больших пальцев стоп и наличия (но не обязательно) очагов ГО. Генетическое тестирование на наличие мутаций в гене *ACVR1* является обязательным условием постановки диагноза [6, 8]. Несмотря на тяжелую инвалидность, некоторые пациенты живут продуктивной жизнью до седьмого десятка лет. Летальные исходы главным образом связаны с осложнениями вследствие сопутствующих заболеваний, в первую очередь, инфекционных.

Основные текущие подходы к ведению пациентов с ФОП [8]:

- 1) исключение ятрогенных манипуляций (внутримышечных инъекций, биопсий и т.д.), профилактика инфекционных заболеваний, травм и повреждений;

Irina P. Nikishina, Valeriya G. Matkava, Svetlana V. Arsenyeva, Emil G. Gasymov, Alia N. Arefieva

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

The First Russian Experience of Using Palovarotene for the Treatment of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Two Case Reports

Background. *Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) — is an extremely rare genetic disorder with an autosomal dominant type of inheritance. FOP is associated with a genetically determined disorder caused by the presence of a specific mutation in the ACVR1/ALK2 gene encoding the bone morphogenetic protein receptor. FOP is clinically manifested by the unrestrained formation of heterotopic ossifications, leading to a gradual progression of disability up to complete immobility of the patient. At an early age, the disease can be recognized by the presence of characteristic phenotypic stigmas, mainly the characteristic malformation of the thumbs, confirming the diagnosis by molecular genetic analysis. Early diagnosis of FOP avoids unnecessary iatrogenic manipulations and slows down the progression of the disease. Up until recently, there was no therapy that had a pathogenetic effect, preventing the development of ossifications. The first and only drug that has proven its effectiveness as a result of clinical trials and is registered for use in patients with FOP in a number of countries is palovarotene. Case reports: The publication presents the first Russian experience of using palovarotene with a description of two clinical observations of patients with a genetically confirmed diagnosis of FOP. The clinical picture, the difficult path to diagnosis, and the encouraging experience of treating patients, including anti-inflammatory therapy using Janus kinase inhibitors (tofacitinib) and pathogenetic therapy with palovarotene, are described. Conclusion. The aggressive nature of the course of FOP, which inevitably leads to severe disability of patients, necessitates the widespread attention of practitioners to the early diagnosis of FOP, an in-depth study of the factors determining progression, and new opportunities for pathogenetic therapy allow us to count on improving the prognosis of this extremely serious disease.*

Keywords: fibrodysplasia ossificans progressiva, palovarotene, tofacitinib, case report

For citation: Nikishina Irina P., Matkava Valeriya G., Arsenyeva Svetlana V., Gasymov Emil G., Arefieva Alia N. The First Russian Experience of Using Palovarotene for the Treatment of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Two Case Reports. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(1):19–30. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2851>

2) терапия, направленная на возникшее обострение («вспышку»), — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), предпочтительно длительно, короткие курсы глюкокортикоидов (ГК), в том числе в виде болюсного внутривенного введения в течение первых 1–3 сут после начала «вспышки»;

3) терапия, направленная на предотвращение развития «вспышек», — НПВП, ГК внутрь длительно, бисфосфонаты, репозиционирование показаний к применению таргетных синтетических препаратов (иматиниб, саракатиниб, тофацитиниб), генно-инженерные биологические препараты (ингибиторы интерлейкина 1), патогенетическая терапия (паловаротен) [8, 11, 12].

В сентябре 2024 г. на территории Российской Федерации зарегистрирован препарат паловаротен для патогенетической терапии ФОП. Паловаротен — агонист рецептора ретиноевой кислоты с частичной селективностью к гамма-рецептору (RAR γ) для приема внутрь. Связываясь с RAR γ , паловаротен снижает активность сигнального пути BMP/ALK2, ингибируя фосфорилирование SMAD1/5/8, что снижает ALK2/SMAD-зависимый хондрогенез, дифференцировку остеоцитов и образование эндохондральной кости [13].

Эффективность и безопасность паловаротена для лечения ФОП изучались в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании фазы II, в котором паловаротен оценивался для профилактики ГО у пациентов с ФОП [13], и в многоцентровом открытом исследовании фазы III (MOVE) [14]. В исследовании MOVE в качестве внешнего контроля ($n = 101$) использовали данные исследования естественного течения заболевания [6]. По результатам клинического исследования MOVE паловаротен показал эффективность в отношении уменьшения объема новых очагов ГО. Средний годовой объем новой ГО составил 9,4 см³/год у пациентов, получавших поддерживающую терапию / лечение обострения препаратом паловаротен, и 20,3 см³/год у не получавших лечение пациентов (в исследовании естественного течения заболевания). Эффект лечения составил около 10,9 см³/год с 95 % доверительным интервалом [–21,2 см³/год, –0,6 см³/год] [14]. Спектр нежелательных явлений включает в себя класс-специфические эффекты, характерные для всех ретиноидов: закономерное тератогенное действие на внутриутробного ребенка, преждевременное закрытие эпифизарных зон роста у активно растущих детей, нарушение метаболизма костной ткани, поражение кожи и слизистых оболочек, фотосенсибилизацию, психические нарушения, никталопию [13, 14].

Цель настоящей публикации состоит в описании первого российского опыта применения паловаротена в условиях реальной клинической практики у пациентов с ФОП с представлением двух клинических случаев длительной (более 1 года) терапии паловаротеном в сочетании с тофацитинибом, демонстрирующих эффективность и безопасность лечения.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

В настоящее время в детском отделении НИИР им. В.А. Насоновой для терапии паловаротеном отобрано 13 пациентов с диагнозом ФОП, имеющих соответствующие показания, а именно: 1) активная фаза ФОП; 2) диагноз, верифицированный молекулярно-генетическим исследованием; 3) возраст пациентов старше 8 лет для девочек и старше 10 лет для мальчиков.

Всем пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование на предмет мутации в гене *ACVR1*,

рутинное лабораторно-инструментальное обследование, в том числе низкодозовая компьютерная томография всего тела (НДКТ) для выявления гетеротопических оссификатов и подсчета их объема при динамическом наблюдении. Поскольку в течение двух лет с апреля 2022 г., когда препарат был включен в перечень лекарственных средств, финансируемых фондом «Круг добра», паловаротен не имел зарегистрированных показаний к применению на территории Российской Федерации, период от момента принятия решения и оформления заключения федерального консилиума до старта терапии составлял несколько месяцев, в течение которых в условиях обычной клинической практики продолжалась противовоспалительная терапия ингибитором янус-киназ тофацитинибом. В настоящее время в текущем режиме препарат паловаротен получают 8 пациентов.

Все пациенты имели классический фенотип ФОП с мальформацией первых пальцев стоп; мальформация больших пальцев кистей была выявлена у 6 пациентов. Кроме того, у всех пациентов были выявлены аномалия шейного отдела позвоночника, периферические остеохондромы и множественные ГО. Диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим анализом с выявлением мутации в гене *ACVR1*, при этом у 7 пациентов была выявлена мажорная мутация (*p.Arg206His*), у 1 пациента — ультраредкая мутация (*p.Gly356Asp*). Средний возраст на момент назначения паловаротена составил 13 лет (минимально — 10,2; максимально — 17,9). Пять пациентов были младше 14 лет. Средний рост составил 155,3 см (минимум — 144; максимально — 180). Средняя масса тела составила 46 кг (минимально — 35; максимально — 60). Средняя продолжительность терапии паловаротеном составляет 14 мес (от 8 до 19 мес). Половина пациентов (4/8/50%) находилась только на поддерживающем режиме приема паловаротена (3–5 мг/сут в зависимости от массы тела), 4/8/50% пациентам требовалось подключение дозировки в «режиме обострения» в связи с наличием активных очагов фибродисплазии (12,5–20 мг/сут в течение 4 нед в зависимости от массы тела) [15]. В данной статье приводится описание двух клинических наблюдений пациентов с ФОП, получающих паловаротен более 1 года.

Пациент 1 О пациенте

Пациентка А., 2008 г.р., от второй беременности, вторых родов. В роддоме было обращено внимание на наличие мальформации 1-х пальцев стоп (рис. 1А, Б), в связи с чем наблюдалась ортопедом.

Первые клинические проявления заболевания возникли в возрасте 5 лет (май 2012 г.), когда после перенесенной ОРВИ легкой степени тяжести на волосистой части головы появились плотные округлые уплотнения, которые расценивались как лимфоузлы / узловая эритема. Кожа над воспалительными очагами оставалась без изменений, локальной гипертермии не наблюдалось. Повышения острофазовых маркеров выявлено не было. В феврале 2013 г. возник новый эпизод обострения в виде асимметрично расположенных очагов припухлости в области шеи с распространением на нижележащие отделы туловища.

Пациентка была госпитализирована в стационар по месту жительства, где при осмотре отмечались участки деревянистой плотности в области шеи слева с распространением на надлопаточную и аксиллярную области с локальной гипертермией. Нарастала функциональная



Рис. 1. А — мальформация первых пальцев стоп. Б — рентгенография стоп: клинодактилия первых пальцев. В — МРТ КПС: признаки двустороннего сакроилиита. Г — МРТ КПС: двусторонние кокситы
Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография; КПС — крестцово-подвздошное сочленение.
Источник: Никишина И.П. и соавт., 2025.

Fig. 1. А — malformation of the first toes. Б — X-ray of the feet: clinodactyly of the first fingers. В — MRI of the CPS: signs of bilateral sacroiliitis. Г — MRI of SIJ — bilateral coxitis
Note. MRI (MPT) — magnetic resonance imaging; SIJ (КПС) — sacroiliac joint.
Source: Nikishina I.P. et al., 2025.

недостаточность в виде ограничения объема движений в шейном отделе позвоночника (невозможность повернуть голову, наклониться), а также в плечевых суставах (невозможность поднять руки). На фоне антибактериальной терапии улучшения не отмечалось, очаг распространился на правую надлопаточную область, поясничный отдел позвоночника.

Для верификации диагноза была проведена биопсия в области кивательной мышцы слева. Гистологически материал был представлен преимущественно рыхлой соединительной тканью с неравномерно расположенными фиброзными прослойками, пролиферацией клеток межмышечных прослоек: клетки типа фибробластов различной величины и формы; большая часть из них вытянутой формы с округлыми или удлинёнными ядрами и эозинофильной цитоплазмой; пролиферация фибробластов, отесняющая мышечную ткань; мышечные волокна в зоне пролиферации лишены поперечной исчерченности, ближе к периферии миоциты с признаками дистрофии и различной степени компрессии.

По данным рентгенографии стоп определялась клиновидная деформация фаланг 1-х пальцев с выраженной вальгусной девиацией. На основании клинической картины предположен диагноз ФОП, проведено молекулярно-генетическое исследование, выявившее «типичную» мутацию в гене *ACVR1* (*p.Arg206His*). Проводились пульстерапия ГК, инфузии бисфосфонатов с кратковременным положительным эффектом.

В июле 2015 г., после перенесенной кишечной инфекции возникла новая «вспышка» с появлением очагов в области спины. В сентябре 2015 г. появилось плотное образование в виде тяжа в области шеи с двух сторон. На фоне НПВП и инфузий бисфосфонатов отмечена небольшая положительная динамика в виде купирования болевого синдрома.

Далее последовали неоднократные госпитализации с целью динамического наблюдения — процесс непрерывно рецидивировал, значительно ухудшился объем движений в плечевых суставах, шейном и грудном отделах позвоночника, периодически получала НПВП с непродолжительным положительным эффектом. В августе 2022 г. возникла очередная «вспышка» с появлением

припухлости в области латеральной поверхности шеи справа, отмечались боли в области таза с нарушением походки.

Физикальная диагностика

В сентябре 2022 г. пациентка впервые госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой. При осмотре выявлены визуально и пальпаторно определяемые крупные ГО в области спины, лопаток с ограничением движения в шейном отделе позвоночника, плечевых и тазобедренных суставах (рис. 2А), снижена экскурсия грудной клетки до 1,5 см, выпрямлен поясничный лордоз, симптом Шобера 2 см. Функциональный статус по шкале CAJIS — 9 баллов. Рост пациентки составлял 161,2 см; масса тела — 52 кг.

Предварительный диагноз

На основании характерной клинической картины, включающей в себя визуально определяемые множественные очаги ГО, значительное ограничение функции шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника и крупных суставов, признаки мальформации 1-х пальцев стоп, диагноз ФОП не вызывал сомнения.

Диагностические процедуры

По НДКТ в режиме «все тело» были обнаружены множественные анкилозы межпозвоночных суставов на уровне исследования, периферические остеохондромы в области плечевых, бедренных, большеберцовых костей, аномалия развития 1-х пальцев обеих стоп, а также признаки двустороннего сакроилиита, анкилоз дугоотростчатых сочленений и тел ряда позвонков в шейном отделе позвоночника. Общий объем участков ГО на момент исследования (09.2022) составил 49,7 см³ (в шейной области — 0,15 см³; в грудной области — 34,61 см³; в поясничной области — 15 см³; в области правого тазобедренного сустава — 0,546 см³) (рис. 2Б).

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений (КПС) выявлены признаки хронического двустороннего сакроилиита, с признаками отека костного мозга, ярко выраженные

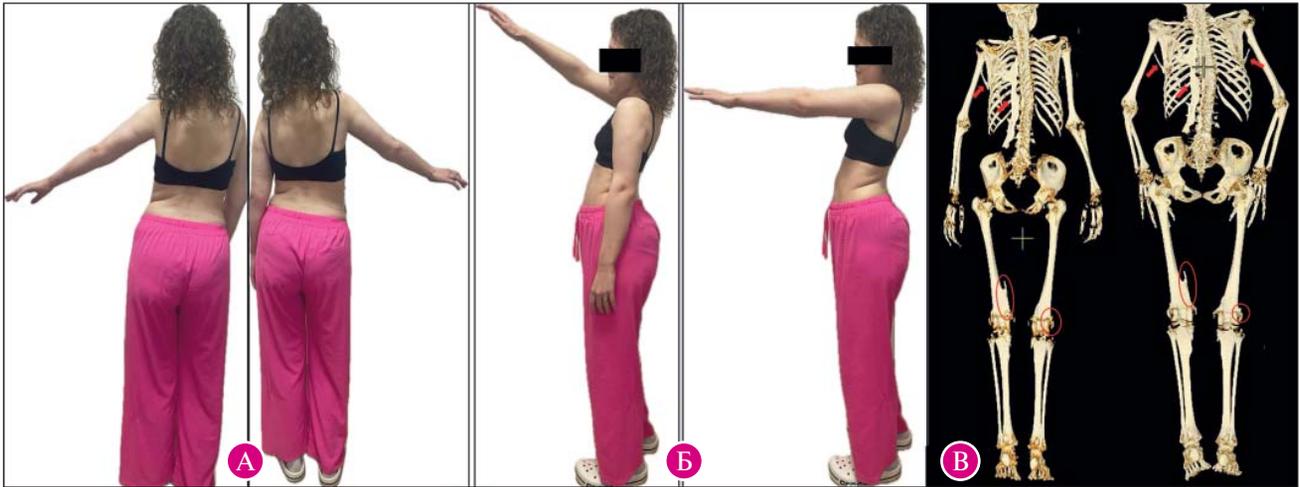


Рис. 2. А — ограничение объема движений в плечевых суставах. Б — НДКТ от 09.2022: общий объем ГО — 49,7 см³ (стрелками отмечены ГО, овалами — периферические остеохондромы). В — НДКТ от 11.2024: общий объем ГО — 53,79 см³ (стрелками отмечены ГО, овалами — периферические остеохондромы)

Примечание. НДКТ — низкодозная компьютерная томография; ГО — гетеротопическая оссификация.
Источник: Никишина И.П. и соавт., 2025.

Fig. 2. А — limitation of the amount of movement in the shoulder joints. Б — LDCT from 09.2022: the total volume of HO — 49.7 cm³ (arrows indicate HO, ovals indicate peripheral osteochondromas). В — LDCT from 11.2024: the total volume of HO — 53.79 cm³ (arrows indicate HO, ovals indicate peripheral osteochondromas)

Note. LDCT (НДКТ) — low-dose computed tomography; HO (ГО) — heterotopic ossification.
Source: Nikishina I.P. et al., 2025.

синовиты в виде значительного выпота в тазобедренных суставах, подтвержденные данными ультразвукографии периферические артриты коленных и голеностопных суставов, что в сочетании с анкилозом межпозвоночных суставов и тел позвонков дало основание верифицировать в качестве сопутствующего ФОП диагноз ювенильного анкилозирующего спондилита (ЮАС) (рис. 1В, Г).

Клинический диагноз

Основной: М61.1 (МКБ-10) Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая, подтвержденная мутацией в гене *ACVR1* (*p.Arg206His*), с множественными крупными гетеротопическими оссификатами области шеи, спины, грудной клетки, пояса верхней и нижней конечностей; мальформацией 1-х пальцев обеих стоп. Неоартрозы участков гетеротопической оссификации с остистым отростком Th3, задними отрезками 7, 8, 9-го ребра, с боковым отрезком 2-го ребра. Периферические остеохондромы в области плечевых, бедренных, большеберцовых костей.

Сопутствующий: М08.1 (МКБ-10) Ювенильный анкилозирующий спондилит, анкилоз межпозвоночных суставов и тел позвонков на уровне С7–Th3, Th4–Th5, Th11–L1, двусторонний хронический сакроилиит, двусторонний коксит, периферические артриты. Правосторонний сколиоз II степени.

Дифференциальная диагностика

На момент госпитализации с учетом большой давности заболевания и выраженности клинко-рентгенологических изменений диагноз ФОП не требовал дифференциации с другими патологическими состояниями. Следует подчеркнуть, что анамнестически на момент манифестации первых клинических проявлений дифференциальная диагностика включала в себя комплекс мероприятий, в том числе инвазивных, направленных на исключение онкологической патологии, хотя типичные фенотипические стигмы с мальформацией 1-х пальцев

стоп и характерная локализация мягкотканых узлов фибродисплазии могли бы сразу, до выполнения биопсии, навести врачей на мысль о диагнозе ФОП.

Обоснование второго ревматологического диагноза — ЮАС — было продиктовано двумя обстоятельствами: во-первых, акцентированием внимания на явном сходстве клинко-лучевых проявлений ФОП и аксиального спондилоартрита, о котором ранее не упоминалось в литературе, за исключением наших собственных ранее опубликованных данных [12], а во-вторых, целесообразностью использовать по зарегистрированным показаниям терапию тофацитинибом, применение которого представлялось оправданным при ФОП с учетом достоверного участия провоспалительных цитокинов на стадиях ФОП, непосредственно предшествующих развитию ГО.

Медицинские вмешательства

Непрерывная активность заболевания с быстрым прогрессированием функциональной недостаточности явилась обоснованием к назначению таргетной противовоспалительной терапии ингибитором янус-киназ тофацитинибом, который пациентка получает с сентября 2022 г. с удовлетворительной переносимостью и положительным эффектом в виде уменьшения локальной активности новых очагов, купирования болевого синдрома.

Дополнительно — учитывая возраст пациентки, наличие на момент обследования в сентябре 2022 г. активных проявлений ФОП с признаками прогрессирования рентгенологических и функциональных нарушений, крайне неблагоприятный прогноз по заболеванию, особенности локализации оссификатов, общефизический статус пациентки — проведен первый федеральный консилиум, одобрявший назначение специфической патогенетической терапии препаратом паловаротен.

Динамика и исходы

Пациентка получает препарат паловаротен с апреля 2023 г. регулярно в поддерживающей дозе 5 мг/сут.

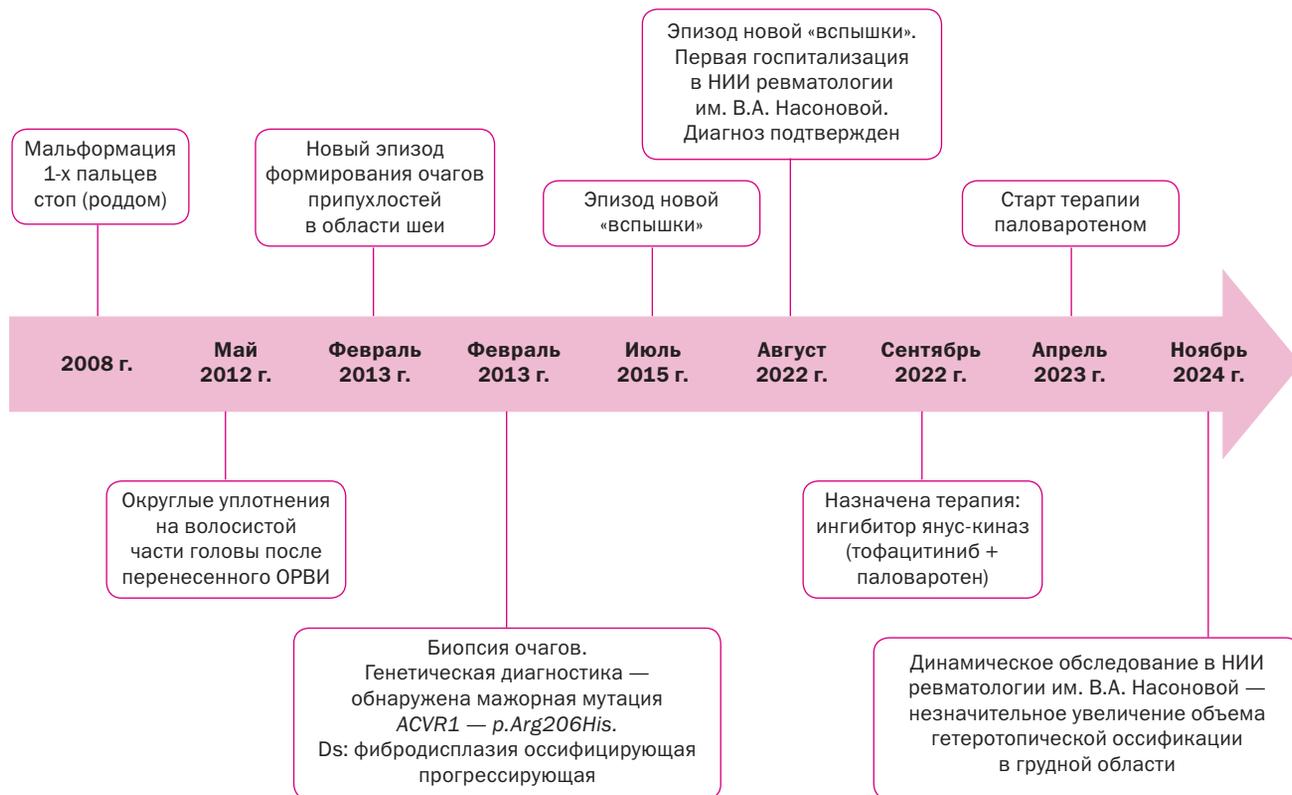


Рис. 3. Пациентка 1: хронология развития болезни, ключевые события и терапия
Источник: Никишина И.П. и соавт., 2025.

Fig. 3. Patient 1: chronology of disease development, key events and therapy
Source: Nikishina I.P. et al., 2025.

Переносимость препарата удовлетворительная, на фоне приема отмечалась сухость кожных покровов, что рассматривалось как характерное нежелательное явление для данного класса препаратов, но не является показанием к его отмене. Контрольные лабораторные исследования, выполнявшиеся ежеквартально, не выявляли клинически значимых отклонений. Манифестных проявлений активности ФОП и ЮАС в течение 1,5 лет наблюдения не зафиксировано. При контрольном обследовании в стационаре ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в ноябре 2024 г. была повторно выполнена НДКТ, по данным которой общий объем участков ГО составил $53,79 \text{ см}^3$ — в динамике незначительное увеличение объема ГО в грудной области на $4,09 \text{ см}^3$, что составило $38,7 \text{ см}^3$ (ранее $34,61 \text{ см}^3$) (рис. 2В) без появления новых очагов ГО. Также по данным МРТ отмечено уменьшение проявлений коксита, что позволяет расценивать опыт комбинированного применения паловаротена и тофацитиниба позитивным.

Прогноз

Основываясь на данных литературных источников и собственном опыте долгосрочных наблюдений большой когорты пациентов с ФОП, следует рассматривать прогноз как неблагоприятный с точки зрения риска тяжелых инвалидирующих последствий, обусловленных прогрессирующим ГО. Выполнение инвазивных вмешательств на стадии первичной манифестации ФОП является основным фактором, провоцирующим неконтролируемый патологический остеогенез. Непосредственных рисков развития жизнеугрожающих состояний со стороны внутренних органов и систем у пациентки не усматривается. Согласно дан-

ным когортного исследования естественного течения ФОП [6], подростковый возраст является самым опасным в плане прироста объема ГО, поэтому использование патогенетической терапии позволяет рассчитывать на снижение темпов прогрессирования болезни.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ее ключевые события и терапия для пациентки 1 представлены на рис. 3.

Пациент 2

О пациенте

Пациент А., 2013 г.р., от второй беременности, вторых родов. Из анамнеза известно, что с первого года жизни пациент наблюдался ортопедами по поводу определявшейся с рождения мальформации первых пальцев обеих стоп, в связи с чем в 2018 г. была выполнена корригирующая остеотомия 1-й плюсневой кости слева, артропластика 1-го плюснефалангового сустава с остеосинтезом спицами, в 2020 г. — корригирующая остеотомия 1-й плюсневой кости справа (рис. 4А–Д).

В возрасте 7 лет, вскоре после выполнения второго оперативного вмешательства на стопах (2020 г.) мать обратила внимание на выраженное ограничение объема движений в обоих плечевых суставах, постепенно нарастающее в динамике. В августе 2022 г. впервые появилась явная припухлость в надлопаточной области с ее быстрым увеличением в размерах и нарастанием плотности. По данным МРТ мягких тканей и КТ органов грудной клетки с контрастным усилением обнаружены признаки диффузного объемного образования мягких тканей спины, в связи с чем была заподозрена саркома. Планировалось проведение биопсии, однако мама



Рис. 4. А — рентгенограмма стоп до выполнения корригирующих операций (фото из архива медицинских документов пациента). Б, Г — внешний вид стоп с признаками мальформации 1-х пальцев стоп: на фото Б — после выполнения оперативного лечения на левой стопе (выделено овалом); на фото Г — после выполнения корригирующей остеотомии на обеих стопах. В — рентгенограмма стоп после выполнения оперативного лечения на левой стопе (выделено овалом) (фото из архива медицинских документов пациента). Д — компьютерная томография стоп в формате 3D-реконструкции (после ранее выполненной корригирующей остеотомии на обеих стопах)
Источник: Никишина И.П. и соавт., 2025.

Fig. 4. А — X-ray of the feet before performing corrective operations (photo from the archive of the patient's medical documents). Б, Г — the appearance of the feet with signs of malformation of the 1st toes: in photo Б — after performing surgical treatment on the left foot (highlighted in oval); in photo Г — after performing corrective osteotomy on both feet. В — X-ray of the feet after performing surgical treatment on the left foot (highlighted in oval) (photo from the archive of the patient's medical documents). Д — computed tomography of the feet in 3D reconstruction format (after previously performed corrective osteotomy on both feet)
Source: Nikishina I.P. et al., 2025.

настояла на консультации онколога в федеральном центре в связи с тем, что предположила у ребенка наличие ФОП по информации из веб-ресурсов.

Были направлены на консультацию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где специалисты предварительно подтвердили диагноз ФОП, направив ребенка в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой для окончательной верификации диагноза. По данным клинического осмотра, анализа предоставленной медицинской документации и пересмотра МРТ и КТ, выполненных по месту жительства, диагноз ФОП не вызывал сомнений. Выполнено молекулярно-генетическое исследование — подтверждена мутация в гене *ACVR1* (*p.Arg206His*).

Физикальная диагностика

Впервые пациент госпитализирован в Институт ревматологии в октябре 2022 г. На момент осмотра отмечались активные очаги фибродисплазии в области шеи, спины справа с локальной гипертермией, гиперемией и болезненностью при пальпации, ограничение движений в шейном отделе позвоночника, выраженное ограничение движений в плечевых суставах (рис. 5). Помимо врожденной мальформации первых пальцев стоп, маскированной ранее выполненным оперативным лечением, было обращено внимание на наличие укорочения 1-х пальцев кистей. Функциональный статус по шкале CAJIS — 6 баллов. Рост пациента составил 144,4 см, масса тела — 37,3 кг.

Предварительный диагноз

На основании характерной клинической картины установлен диагноз ФОП, впоследствии подтвердившийся молекулярно-генетическим исследованием, выявившим «типичную» мутацию в гене *ACVR1* (*p.Arg206His*).

Диагностические процедуры

Помимо стандартного клинико-лабораторного исследования, была выполнена НДКТ в режиме «все тело», по данным которой в структуре длинной мышцы груди, многогроздельной и подвздошно-реберной мышцы поясницы слева, а также прямой мышцы бедра справа визуализировались полиморфные участки ГО, периферические остеохондромы в области дистальных метаэпифизов бедренных костей, проксимального метаэпифиза левой плечевой кости, аномалия развития 1-х пальцев обеих стоп. Несмотря на выраженную локальную актив-

ность с наличием многих очагов фибродисплазии, общий объем участков ГО на момент первого выполнения НДКТ составил всего лишь 1,234 см³ с наиболее крупным оссификатом в области правого бедра как следствие ранее выполненной вакцинации АКДС (в области груди — 0,308 см³; в поясничной области — 0,155 см³; в области правой нижней конечности — 0,665 см³; в области левой нижней конечности — 0,106 см³). Кроме того, по данным МРТ и ультразвукового исследования тазобедренных суставов определялись выраженные двусторонние кокситы, что позволило установить сопутствующий диагноз ювенильного хронического артрита. Дополнительно при проведении аудиограммы выявлена нейросенсорная тугоухость 1-й степени. Со стороны внутренних органов и систем при физикальном исследовании клинически значимых изменений не выявлено.

Клинический диагноз

Основной: М61.1 (МКБ-10) Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая, с мутацией *c.617G>A* (*p.Arg206His*) в экзоне 6 гена *ACVR1*, активная фаза



Рис. 5. Активные очаги фибродисплазии на спине и пояснице у пациента с ФОП (указаны стрелками)
Источник: Никишина И.П. и соавт., 2025.

Fig. 5. Active foci of fibrodysplasia on the back and lower back in a patient with FOP (indicated by arrows)
Source: Nikishina I.P. et al., 2025.

с распространенными очагами фибродисплазии в области задней поверхности шеи, спины, паравертебральных отделов верхнегрудного сегмента позвоночника, множественные гетеротопические оссификаты; мальформация 1-х пальцев обеих стоп (состояние после корригирующей остеотомии). Мальформация первых пальцев кистей.

Сопутствующий: M08.3 (МКБ-10) Ювенильный хронический артрит, полиартикулярный вариант.

Дифференциальная диагностика

Аналогично вышеописанному клиническому наблюдению первой пациентки на момент госпитализации диагноз ФОП не требовал дифференциации с другими патологическими состояниями, однако следует подчеркнуть, что только опыт и квалификация детских онкологов федерального центра позволили отказаться от выполнения опасных для последующего прогрессирования ГО инвазивных вмешательств, направленных на исключение злокачественных новообразований. В качестве сопутствующего ФОП ревматологического диагноза с учетом тех же причин, что указаны в первом наблюдении, пациенту было обосновано наличие ювенильного хронического артрита, исходя из наличия выраженных признаков синовитов крупных суставов без явного воспалительного поражения аксиального скелета.

Медицинские вмешательства

Учитывая крайне высокую степень локальной активности с наличием множества очагов фибродисплазии в области шеи, спины с высоким риском блокирования движения крупных суставов, была проведена пульс-терапия ГК и назначена терапия ингибитором янускиназ тофацитинибом 5 мг 2 раза в сутки. Тем не менее, «вспышки» в области спины рецидивировали с распространением на поясничную область с образованием видимых оссификатов — по данным рентгенографии органов грудной клетки (рис. 6А–В).

При повторной госпитализации в июне 2023 г. отмечено прогрессирование заболевания с отрицательной динамикой по данным НДКТ в виде появления дополнительных участков ГО вкупе с увеличением объема ранее выявленных. Общий объем участков ГО в июне 2023 г.

составил 56,699 см³ (в шейной области — 0,182 см³; в области туловища — 55,6 см³; в области правой нижней конечности — 0,811 см³; в области левой нижней конечности — 0,106 см³). Наличие множественных ГО, стремительно образовавшихся за 9 мес, а также достижение пациентом возраста 10 лет послужили основанием для назначения патогенетической терапии паловаротеном.

Динамика и исходы

Пациент получает паловаротен с ноября 2023 г., первоначально в «режиме обострения» (в дозе 12,5 мг/сут), на фоне чего отмечались явления «ретиноидного дерматита» с выраженной распространенной кожной сыпью и зудом. После перехода к поддерживающей дозе (3 мг/сут) элементы кожной сыпи регрессировали (рис. 7А–Г).

На фоне приема паловаротена отмечалось существенное улучшение функционального статуса с достоверным увеличением объема движений в плечевых суставах. Важно подчеркнуть, что за 9 мес наблюдения, несмотря на прием паловаротена, линейный рост пациента увеличился на 5 см и составил 149,6 см. Стоит отметить, что последняя «вспышка» (после травмы) с появлением очага припухлости в области поясницы отмечалась в марте 2024 г. без ухудшения функционального статуса. По данным НДКТ, выполненного через год, общий объем участков ГО увеличился всего лишь на 4,95 см³ и составил 60,55 см³ (в шейной области — 0,182 см³; в области туловища — 59,45 см³; в области правой нижней конечности — 0,811 см³; в области левой нижней конечности — 0,106 см³) (рис. 8А–Д).

Прогноз

Аналогично предыдущему клиническому наблюдению, описанному в данной статье, в целом прогноз заболевания следует рассматривать как неблагоприятный, учитывая быстрые сроки развития ГО в течение года с момента первичной манифестации ФОП. Предшествовавшие началу клинических проявлений оперативные вмешательства, направленные на исправление деформаций первых пальцев стоп, несомнен-



Рис. 6. А — активные очаги фибродисплазии в области спины (указаны стрелками). Б — визуализируемые оссификаты на рентгенограмме ОГК (04.2023) (фото из архива медицинских документов пациента) (указаны стрелками). В — визуализируемые оссификаты на НДКТ всего тела (06.2023) (указаны стрелками)

Примечание. ОГК — органы грудной клетки; НДКТ — низкодозная компьютерная томография.

Источник: Никишина И.П. и соавт., 2025.

Fig. 6. А — active foci of fibrodysplasia in the back area (indicated by arrows). Б — visualized ossifications on the TO X-ray (04.2023) (photo from the archive of the patient's medical documents) (indicated by arrows). В — visualized ossifications on the LDCT of the whole body (06.2023) (indicated by arrows)

Note. TO (ОГК) — thoracic organs; LDCT (НДКТ) — low-dose computed tomography.

Source: Nikishina I.P. et al., 2025.



Рис. 7. А — «ретиноидный дерматит» в области нижних конечностей и живота на фоне повышенной дозы («режим обострения») паловаротена (выделено овалом). Б — крупнопластинчатое шелушение в области первого пальца левой стопы (выделено овалом). В, Г — регрессия кожного синдрома после перехода на поддерживающий режим приема паловаротена (выделено овалом)
Источник: Никишина И.П. и соавт., 2025.

Fig. 7. А — “retinoid dermatitis” in the lower extremities and abdomen on the background of an increased dose (“acute mode”) of palovarotene (highlighted in an oval). Б — large-plate peeling in the area of the first toe of the left foot (highlighted in an oval). В, Г — regression of the skin syndrome after switching to a supportive palovarotene regimen (highlighted in oval)
Source: Nikishina I.P. et al., 2025.

но, оказали негативное влияние на прогрессирование ГО. Прогноз для жизни можно считать благоприятным, однако выявленное при аудиометрии нарушение слуха, находящееся в спектре частых коморбидных состояний у пациентов с ФОП, требует отдельного внимания и мониторинга при долгосрочном наблюдении [6].

Временная шкала

Хронология развития болезни, ее ключевые события и терапия для пациента 2 представлены на рис. 9.

ОБСУЖДЕНИЕ

ФОП является экстремально редким и крайне тяжелым заболеванием, имеющим генетическую природу, обусловленную наличием патогенной мутации в гене *ACVR1* [1–7], и ряд проявлений, сходных с «классическими» ревматическими заболеваниями [12]. ГО представляет собой процесс неконтролируемого остеогенеза с формированием зрелой костной ткани вне физиологических локализаций. Прогрессирование ГО при ФОП имеет настолько агрессивный характер, что постепенно захватывает все тело пациента, приводя к полной бездеятельности.

Представленные в настоящей статье два клинических наблюдения демонстрируют трудности диагностики ФОП на ранних стадиях болезни и сложный путь к правильному диагнозу у обоих пациентов. В обоих случаях в кругу дифференцируемых состояний исключалась онкологическая группа болезней, что у первой пациентки явилось обоснованием к выполнению биопсии новообразованных узлов в мягких тканях, а у второго пациента только благодаря высокой профессиональной компетенции врачей-онкологов удалось избежать проведения инвазивных диагностических процедур. Важно подчеркнуть, что любые медицинские манипуляции, сопряженные с нарушением целостности мягких тканей, провоцируют образования ятрогенных ГО и способствуют быстрому прогрессированию ФОП, существенно отягощая прогноз болезни. У второго пациента, вероятнее всего, имен-

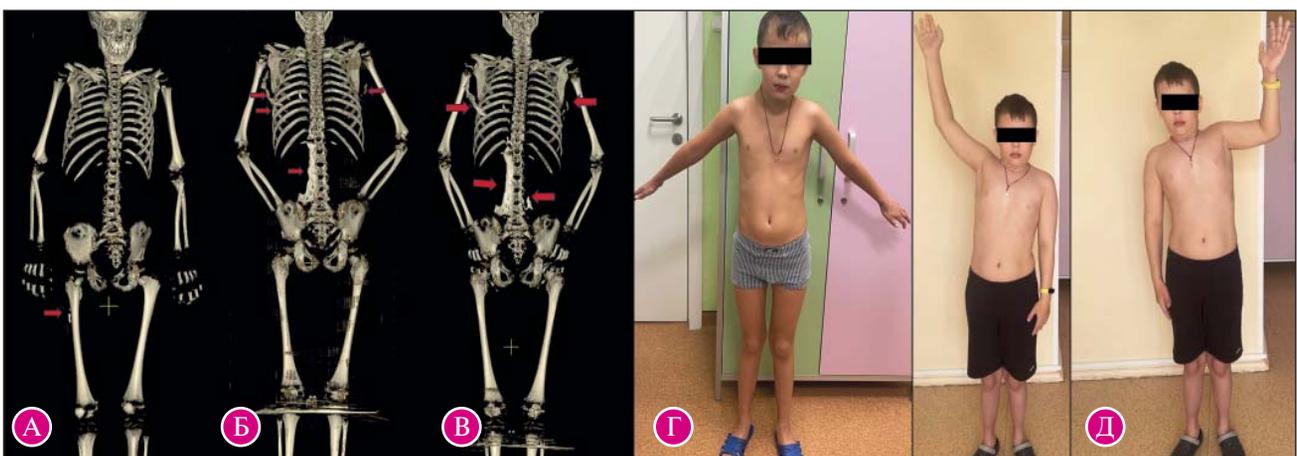


Рис. 8. А — НДКТ от 10.2022: общий объем ГО — 1,234 см³ (ГО в области правого бедра как исход вакцинации АКДС) (участки ГО выделены стрелками). Б — НДКТ от 06.2023: общий объем ГО — 56,699 см³. В — НДКТ от 05.2024: общий объем ГО — 60,55 см³. Г — объем движений в плечевых суставах в октябре 2022 г. Д — объем движений в плечевых суставах в 2024 г. (положительная динамика)
Примечание. НДКТ — низкодозная компьютерная томография; ГО — гетеротопическая оссификация.
Источник: Никишина И.П. и соавт., 2025.

Fig. 8. А — LDCT from 10.2022: the total volume of HO — 1.234 cm³ (HO in the right thigh area as an outcome of DTaP) (HO areas are highlighted by arrows). Б — LDCT from 06.2023: the total volume of HO — 56.699 cm³. В — LDCT from 05.2024: the total volume of HO — 60.55 cm³. Г — the volume of movements in the shoulder joints in October 2022. Д — the volume of movements in the shoulder joints in 2024 (positive dynamics)
Note. LDCT (НДКТ) — low-dose computed tomography; HO (ГО) — heterotopic ossification.
Source: Nikishina I.P. et al., 2025.

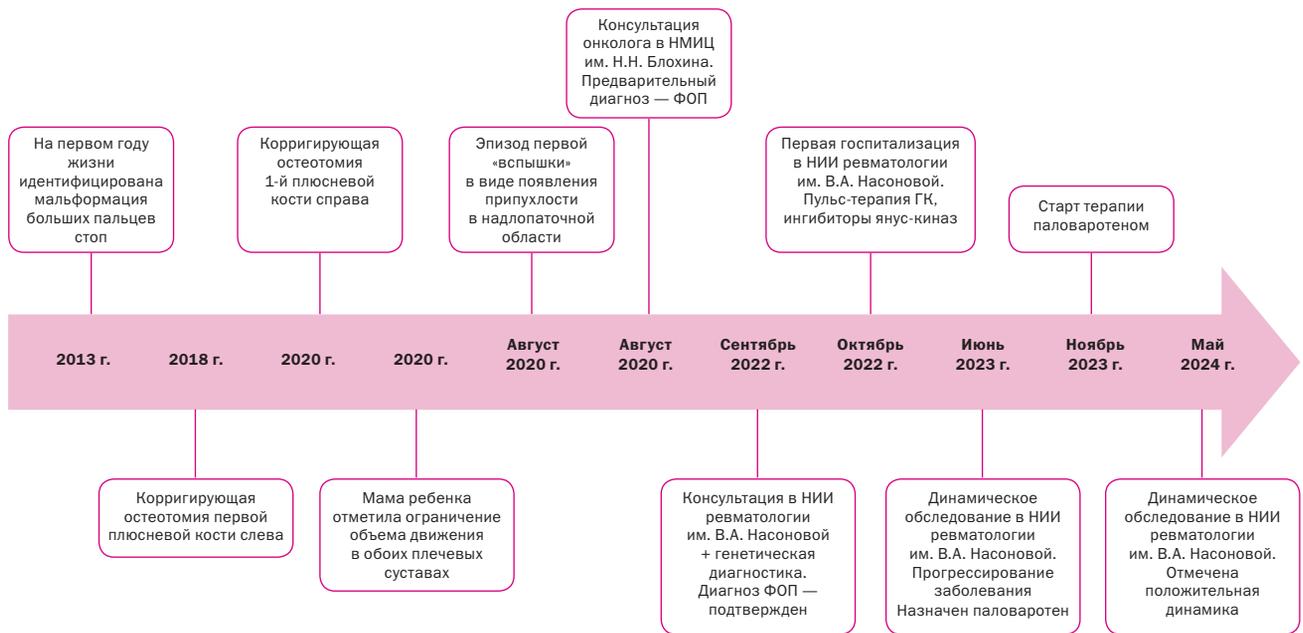


Рис. 9. Пациент 2: хронология развития болезни, ключевые события и терапия
Источник: Никишина И.П. и соавт., 2025.

Fig. 9. Patient 2: chronology of disease development, key events and therapy
Source: Nikishina I.P. et al., 2025.

но выполнение оперативного лечения деформации 1-х пальцев стоп послужило триггерным фактором к активации заложенного генетически процесса ГО.

До недавнего времени не существовало патогенетической терапии, направленной на предупреждение и торможение развития оссификатов. Все попытки остановить прогрессирование ФОП были нацелены на подавление воспалительных процессов на начальных стадиях ГО. Имея уникальный опыт наблюдения одной из наиболее многочисленных в мире когорт пациентов с ФОП, сконцентрированных в одном центре (58 человек), а также располагая научно обоснованными знаниями и практическими навыками использования разнообразных опций антиревматической терапии, разочаровавшись в возможностях применения глюкокортикоидов, оказывающих кратковременный и парциальный эффект у пациентов с ФОП, мы пришли к решению о целесообразности применения таргетной противовоспалительной терапии ингибиторами янус-киназ [12, 15].

За последние 5 лет уже 34 пациента с ФОП получают препарат тофацитиниб в непрерывном текущем режиме, что позволило сократить количество «вспышек» и опосредованно уменьшить риск формирования новых ГО.

Препаратом, обладающим непосредственным патогенетическим эффектом торможения патологического костеобразования, изучавшимся в рамках международных клинических исследований, является паловаротен. К сожалению, российские врачи и пациенты с ФОП не имели возможности принять участие в этих исследованиях, поэтому после появления паловаротена на фармацевтическом рынке в Российской Федерации представляется исключительно важным уделить особое внимание анализу собственного опыта применения паловаротена в реальной клинической практике, который к настоящему времени включает наблюдения 8 пациентов с тяжелым течением заболевания [15].

Поскольку среди пациентов с ФОП, наблюдающихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, практически все, кто имел существенные проявления активности заболевания, получали терапию тофацитинибом, а в силу организационных причин период от момента решения федерального врачебного консилиума до начала приема паловаротена мог занять несколько месяцев, было принято решение использовать оба препарата в комбинации, не отменяя предшествующую терапию. Такой подход весьма логичен из-за ожидаемого синергического эффекта паловаротена и ингибиторов янус-киназ, влияющих на разные фазы формирования ГО [16], и весьма привычен для ревматологии, где вся концепция фармакотерапии хронических ревматических заболеваний базируется на принципах комплексного взаимодействия симптом-модифицирующих и базисных противовоспалительных средств, включая таргетные синтетические и биологические препараты.

Все пациенты подписали информированное согласие и соответствовали критериям назначения терапии паловаротеном (подтвержденный молекулярно-генетическими методами ФОП; возраст старше 8 и старше 10 лет для пациентов женского и мужского пола соответственно). Паловаротен назначался в соответствии с официальной инструкцией — в режиме поддерживающей дозы или в дозировке, предназначенной для обострения.

Серьезных нежелательных явлений на фоне применения препарата зарегистрировано не было. У всех пациентов отмечались кожные изменения различной интенсивности, соответствующие классическим нежелательным явлениям для группы ретиноидов. Выраженность поражения кожи зависела от дозы паловаротена. У 4 пациентов, находившихся на поддерживающем режиме приема препарата, наблюдались поражения кожи легкой степени тяжести, такие как сухость кожи, хейлит и кратковремен-

ный зуд. У 4 пациентов, получающих паловаротен в повышенной дозе («режим обострения»), наблюдались более серьезные повреждения кожи по типу «ретиноидного дерматита» с эритемой, шелушением кожи с выраженным зудом. После коррекции дозы паловаротена все кожные проявления значительно регрессировали, что наглядно продемонстрировано в описываемых в данной статье клинических примерах. Так же, как и в международном исследовании паловаротена, в условиях клинической практики для оценки эффективности терапии необходимо использовать безупречные критерии, роль которых в случае с изучением ФОРП выполняет НДКТ в режиме «все тело». Эта методика не является рутинной и в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой была внедрена специально, поскольку планировалось участие российских центров в серии международных клинических исследований инновационных препаратов. Для оценки динамики прогрессирования ФОРП НДКТ является высокоинформативным методом, показавшим замедление темпов прогрессирования ГО по сравнению с расчетными данными по приросту объема ГО, отмеченными в международном наблюдательном исследовании [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, паловаротен является перспективным методом лечения для пациентов с ФОРП, учитывая благоприятный профиль безопасности. Комплементарный эффект паловаротена и тофацитиниба может являться новой стратегией терапии для пациентов с ФОРП, но требует дальнейших исследований.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Получено подписанное пациентом и его законным представителем информированное согласие на анонимное использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания: пациент 1 — 08.09.2022, пациент 2 — 14.10.2022). Представленные в настоящей статье сведения обезличены, идентифицирующая информация удалена.

INFORMED CONSENT

An informed consent was obtained, signed by the patient and his legal representative, for the anonymous use of his medical data (results of examination, treatment and observation) for scientific purposes (date of signature: patient 1 — 08.09.2022, patient 2 — 14.10.2022). The information presented in this article has been depersonalized and the identifying information has been deleted.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы статьи выражают признательность за сотрудничество и помощь в обследовании пациентов заведующему отделением лучевой диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой Л.М. Бланку; сотрудникам Медико-генетического центра им. акад. Н.П. Бочкова: научному сотруднику А.О. Боровикову, д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетической диагностики О.А. Шагиной, врачу-генетику И.Г. Сермягиной; старшему научному сотруднику детскому онкологу НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Г.Б. Сагоян, главному внештатному специалисту детскому ревматологу Ульяновской области Л.В. Горшковой.

EXPRESSION OF APPRECIATION

The authors express their gratitude for the cooperation and assistance in examining patients to the head of the Department of Radiation Diagnostics of the V.A. Nasonova

Federal State Budgetary Scientific Research Institute L.M. Blank; the staff of the Medical Genetics Center named after V.A. Nasonova. Academician N.P. Bochkova: to researcher A.O. Borovikov, MD, Head, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics of O.A. Shchagina, geneticist I.G. Sermyagina; Senior Researcher, Pediatric Oncologist, N.N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology, G.B. Sagoyan, chief freelance specialist, pediatric rheumatologist, Ulyanovsk region, L.V. Gorshkova.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.П. Никишина — разработка концепции статьи, обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы, отбор, обследование и лечение пациентов; обоснование стратегии фармакотерапии; обработка, анализ и интерпретация данных; утверждение рукописи для публикации; подготовка иллюстраций, редактирование статьи.

В.Г. Маткава — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы, отбор, обследование и лечение пациентов; сбор клинического материала; обработка, анализ и интерпретация данных; подготовка иллюстраций, редактирование статьи.

С.В. Арсеньева — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы, отбор, обследование и лечение пациентов; сбор клинического материала; обработка, анализ и интерпретация данных; подготовка иллюстраций, редактирование статьи.

Э.Г. Гасымов — инструментальное обследование пациентов, анализ и интерпретация данных, подготовка иллюстраций.

А.Н. Арефьева — отбор, обследование и лечение пациентов; сбор клинического материала.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina P. Nikishina — concept of the article, review of scientific publications on the topic of the article, writing, working with the list of references, selection, examination and treatment of patients; justification of the pharmacotherapy strategy; processing, analysis and interpretation of data; approval of the manuscript for publication; preparation of illustrations, editing.

Valeriya G. Matkava — review of scientific publications on the topic of the article, writing, working with the list of references, selection, examination and treatment of patients; collection of clinical material; processing, analysis and interpretation of data; preparation of illustrations, editing.

Svetlana V. Arsenyeva — review of scientific publications, writing, working with the list of references, selection, examination and treatment of patients; collection of clinical material; processing, analysis and interpretation of data; preparation of illustrations, editing.

Emil G. Gasymov — instrumental examination of patients, analysis and interpretation of data, preparation of illustrations.

Alia N. Arefieva — selection, examination and treatment of patients; collection of clinical material.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Представленные клинические наблюдения и подготовка рукописи были выполнены в рамках фундаментальной научной темы (исследования, выполняемого в рамках государственного задания) № 1021051302580-4 в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой.

FINANCING SOURCE

The presented clinical observations and the preparation of the manuscript were carried out within the framework of the fundamental scientific topic (research carried out within the framework of the state assignment) No. 1021051302580-4 at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kaplan FS, Chakkalakal SA, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva: mechanisms and models of skeletal metamorphosis. *Dis Model Mech*. 2012;5(6):756–762. doi: <https://doi.org/10.1242/dmm.010280>.
2. Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:80. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-80>
3. Anwar S, Yokota T. Navigating the Complex Landscape of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: From Current Paradigms to Therapeutic Frontiers. *Genes (Basel)*. 2023;14(12):2162. doi: <https://doi.org/10.3390/genes14122162>
4. Liljeström M, Pignolo RJ, Kaplan FS. Epidemiology of the Global Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Community. *J Rare Dis Res Treat*. 2020;5(2):31–36. doi: <https://doi.org/10.29245/2572-9411/2020/2.1196>.
5. Baujat G, Choquet R, Bouée S, et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in France: an estimate based on a record linkage of two national databases. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):123. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0674-5>
6. Pignolo RJ, Baujat G, Brown MA, et al. Natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: cross-sectional analysis of annotated baseline phenotypes. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):98. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1068-7>
7. Kaplan FS, Xu M, Seemann P, et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. *Hum Mutat*. 2009;30(3):379–390. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.20868>
8. Kaplan FS, Al Mukaddam M, Baujat G, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. *Proc Intl Clin Council FOP*. 2024;3:1–159.
9. Антелава О.А., Никишина И.П., Гусева И.А. и др. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия // *PMЖ*. — 2015. — Т. 23. — № 7. — С. 415–420 [Antelava OA, Nikishina IP, Guseva IA, et al. Progressive ossifying fibrodysplasia. *RMJ*. 2015;(7):415–420 (In Russ).]
10. Connor JM, Skirton H, Lunt PW. A three generation family with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Med Genet*. 1993;30(8):687–689. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.30.8.687>
11. Towler OW, Peck SH, Kaplan FS, et al. Dysregulated BMP signaling through ACVR1 impairs digit joint development in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Dev Biol*. 2021;470:136–146. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2020.11.004>
12. Nikishina IP, Arsenyeva SV, Matkava VG, et al. Successful experience of tofacitinib treatment in patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023;21(1):92. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00856-1>
13. Pignolo RJ, Baujat G, Hsiao EC, et al. Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 2 Trial. *J Bone Miner Res*. 2022;37(10):1891–1902. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4655>
14. Pignolo RJ, Hsiao EC, Al Mukaddam M, et al. Reduction of New Heterotopic Ossification (HO) in the Open-Label, Phase 3 MOVE Trial of Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). *J Bone Miner Res*. 2023;38(3):381–394. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4762>
15. Nikishina I, Matkava V, Arsenyeva S, et al. Combination therapy with palovarotene and tofacitinib in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva: hopeful promising for a hopeless disease. *Pediatr Rheumatol*. 2024;22(Suppl 2):83. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-024-01005-y>
16. Diolintzi A, Pervin MS, Hsiao EC. Immunologic Aspects in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Biomolecules*. 2024;14(3):357. doi: <https://doi.org/10.3390/biom14030357>

Статья поступила: 24.12.2024, принята к печати: 16.02.2025

The article was submitted 24.12.2024, accepted for publication 16.02.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Никишина Ирина Петровна, к.м.н. [Irina P. Nikishina, MD, PhD]; **адрес:** 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А [address: 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation]; **телефон:** +7 (910) 437-65-06; **e-mail:** irpetnik@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2265-0046

Маткава Валерия Георгиевна [Valeriya G. Matkava, MD]; **e-mail:** valeriamatkava@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 6295-7187

Арсеньева Светлана Владимировна [Svetlana V. Arsenyeva, MD]; **e-mail:** s.arsenyeva@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9881-4524

Гасымов Эмиль Гадирович [Emil G. Gasymov, MD]; **e-mail:** gasymoveg@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 3987-0967

Арефьева Алия Наилевна [Alia N. Arefieva, MD]; **e-mail:** latypova28a@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 3316-6904

А.С. Нечаева¹, Э.С. Григорян¹, Т.В. Турти^{1, 2, 3}, Т.Е. Привалова^{1, 2}, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.А. Краснощекова⁴

¹ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

³ НИИОЗММ, Москва, Российская Федерация

⁴ МДГКБ, Москва, Российская Федерация

Гипофосфатемический рахит у пациентов из бихориальной биамниотической двойни: клинический случай

Автор, ответственный за переписку:

Нечаева Анна Сергеевна, ординатор; ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, тел.: +7 (963) 676-30-86, e-mail: nechaevolk2099@gmail.com

Обоснование. X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит (X-сцепленная доминантная гипофосфатемия, X-linked hypophosphatemia; XLH) — это заболевание, вызванное мутациями в гене PHEX (расположен в локусе Хр22.1), который кодирует связанный с поверхностью клетки фермент, расщепляющий белок фосфатрегулирующую нейтральную эндопептидазу (PHEX), преимущественно экспрессируемый в остеобластах, остеоцитах и зубах. Это редкое генетическое заболевание, имеющее трудности ранней диагностики, при которой важен мультидисциплинарный подход. В настоящее время разработана новая таргетная терапия, показывающая первые результаты. В данной статье представлен случай семейной X-сцепленной гипофосфатемии. **Описание клинического случая.** Девочки из двойни, недоношенные, с низкой массой тела при рождении, имеющие осложнения в периоде новорожденности. В анамнезе жизни отмечались низкая динамика роста, позднее прорезывание зубов, задержка речевого развития, варусная деформация нижних конечностей. В биохимическом анализе крови зарегистрированы повышение уровня щелочной фосфатазы, гипофосфатемия, снижение уровня тубулярной реабсорбции фосфора. На рентгеновских снимках были зафиксированы характерные признаки рахита. В лечении применялись препараты фосфорного буфера, активная форма витамина D. Методом высокопроизводительного параллельного секвенирования по таргетной панели «Наследственные заболевания скелета» проведен анализ 166 генов, ответственных за костную патологию, выявлена мутация в гене PHEX. В возрасте 4 лет 8 мес был установлен клинический диагноз: «X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит. Гетерозиготная мутация с.1568+1G>A в гене PHEX. Соматическая низкорослость». Учитывая O-образную деформацию ног, девочкам была проведена корригирующая остеотомия на левую большеберцовую кость. В 6,5 лет — гемиепифизиодез. С 8 лет начато патогенетическое лечение не зарегистрированным на территории Российской Федерации препаратом моноклональных антител к фактору роста фибробластов 23 — бурсумабом. Динамика роста и лабораторных данных на фоне лечения положительная. **Заключение.** Для улучшения качества жизни пациентов важна своевременная диагностика редких форм рахитоподобных заболеваний.

Ключевые слова: клинический случай, гипофосфатемический рахит, деформации ног, фактор роста фибробластов 23, PHEX, гипофосфатемия, гиперфосфатурия, бурсумаб

Для цитирования: Нечаева А.С., Григорян Э.С., Турти Т.В., Привалова Т.Е., Вашакмадзе Н.Д., Краснощекова Н.А. Гипофосфатемический рахит у пациентов из бихориальной биамниотической двойни: клинический случай. Педиатрическая фармакология. 2025;22(1):31–41. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2858>

ОБОСНОВАНИЕ

X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит (X-linked hypophosphatemia; XLH) — редкое генетическое прогрессирующее заболевание опорно-двигательного аппарата, встречается с частотой 1 на 20 тыс. новорожденных детей [1, 2]. Причиной заболевания служит мутация в гене PHEX, расположенном на X-хромосоме в локусе Хр22.1, кодирующем фосфатрегулирующую гомологичную мембранную эндопептидазу в остеобластах и цементобластах [3]. Нарушение вторичной структуры белка или его функциональной активности приводит к повышению уровня фактора роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor 23; FGF-23) в сыворотке крови, продуцируемого преимущественно

osteocytes [4]. Избыток FGF-23 обуславливает снижение реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек, что проявляется фосфатурией, гипофосфатемией на фоне сниженного или нормального уровня 1,25(OH)₂D₃ (рис. 1) [2, 5].

XLH наследуется по X-доминантному типу. Описан широкий спектр мутаций, включая большое количество случаев, обусловленных мутациями PHEX de novo [6]. По данным литературы, у пациентов с XLH мутации в гене PHEX определяются в 50–90% случаев [3, 4]. На сегодняшний день известно более 423 различных дефектов этого гена [7].

Следует отметить, что в первые 3–4 мес жизни уровень фосфатов в сыворотке крови может быть в преде-

лах нормы, в связи с чем почечную потерю фосфатов следует оценивать путем расчета максимальной канальцевой реабсорбции фосфатов на скорость клубочковой фильтрации (ТмР/СКФ) [1, 3]. Также следует учитывать, что нормальные уровни FGF-23 не исключают XLH, но должны интерпретироваться как недостаточно нормальные на фоне гипофосфатемии [3]. Концентрация кальция в сыворотке крови обычно находится в пределах нижней границы нормы, реабсорбция кальция из мочи может быть низкой из-за нарушения синтеза активной формы — $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и, следовательно, снижения абсорбции кальция в кишечнике. В отличие от кальципенического рахита, уровни паратиреоидного гормона (ПТГ) обычно находятся на верхней границе нормы или даже немного повышены. Циркулирующие уровни $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ низкие или несоответственно нормальные на фоне гипофосфатемии [2, 4].

XLH клинически проявляется в возрасте от 6 до 18 мес тяжелым рахитом с признаками остеомаляции и гиперплазии остеоидной ткани. Также характерны деформации черепа (долихоцефалия с лобными и теменными буграми или брахицефалия), расширение нижней апертуры грудной клетки с выраженной «гаррисоновой бороздой», утолщение реберно-хрящевых соединений («четки») и лучезапястных суставов («браслетки»). Возможно развитие краниосиностоза из-за аномального сращения сагиттального шва черепа с риском развития повышения внутричерепного давления. Формируются варусные или вальгусные деформации нижних конечностей [8]. С течением времени,

обычно после 5–6 мес жизни, нарастает отставание массо-ростовых показателей с превышением массы относительно роста [3, 7, 9].

Первым клиническим признаком, приводящим к диагностике X-сцепленной гипофосфатемии, часто является поражение зубов с абсцессами и дефектами минерализации дентина [4, 8]. У детей подросткового возраста могут отмечаться ранний остеоартроз, энтезопатии, псевдопереломы, зубные абсцессы, сообщалось также о нейросенсорной потере слуха, что обусловлено остеосклерозом и сужением внутреннего слухового прохода [7–9]. В отдельных случаях люди с XLH могут страдать стенозом позвоночного канала, мальформацией Киари I, сирингомиелией и/или повышенным внутричерепным давлением [9].

Рентгенологически обнаруживаются расширенные и размытые метафизарные зоны в костях конечностей с чашеобразной деформацией, остеопороз, поднадкостничные переломы в местах наибольшего искривления костей ног (зоны Лоозера), утолщение кортикального слоя по медиальному краю костей. В дальнейшем могут возникать боли в костях, связанные с артрозами, и перелавливающаяся походка из-за деформации тазовых костей [7].

Диагноз устанавливается у пробанда с характерными клиническими, биохимическими и рентгенологическими данными путем идентификации гемизиготного патогенного варианта *PHEX* у пробанда-мужчины или гетерозиготного патогенного варианта *PHEX* у пробанда-женщины при молекулярно-генетическом тестировании [9].

Anna S. Nechaeva¹, Emma S. Grigoryan¹, Tatiana V. Turti^{1,2,3}, Tatiana E. Privalova^{1,2}, Nato D. Vashakmadze^{1,2}, Nina A. Krasnoshchekova⁴

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

⁴ Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Hypophosphatemic Rickets in Patients from Bichoric Biamniotic Twins: A Case Report

Background. X-linked dominant hypophosphatemic rickets (X-linked hypophosphatemia, XLH) is a disease caused by mutations in the *PHEX* gene (located at the Xp22.1 locus), which encodes an enzyme bound to the cell surface that cleaves the protein phosphate-regulating neutral endopeptidase *PHEX*, predominantly expressed in osteoblasts, osteocytes and teeth. This is a rare genetic disease that has difficulties in early diagnosis, in which a multidisciplinary approach is important. Currently, a new targeted therapy has been developed, showing the first results. This article presents a case of familial X-linked hypophosphatemia.

Case Report. Twin girls, premature babies, with low birth weight, having complications during the newborn period. There was low growth, late teething, delayed speech development, and varus deformity of the lower extremities in past medical history. A biochemical blood test showed an increase in the level of alkaline phosphatase, hypophosphatemia, and a decrease in the level of tubular phosphorus reabsorption. The characteristic signs of rickets were recorded on the X-rays. Phosphorous buffer preparations, the active form of vitamin D, were used in the treatment. The analysis of 166 genes responsible for bone pathology was carried out using high-performance parallel sequencing using the target panel "Hereditary diseases of the skeleton", and a mutation in the *PHEX* gene was identified. At the age of 4 years and 8 months, a clinical diagnosis was established: X-linked dominant hypophosphatemic rickets. Heterozygous mutation c.1568+1G>A in the *PHEX* gene. Somatic stunting. Taking into account the O-shaped deformity of the legs, the girls underwent corrective osteotomy on the left tibia. At 6.5 years of age, haemiepiphysectomy. At the age of 8, pathogenetic treatment with the preparation of monoclonal antibodies to fibroblast growth factor-23 — Burosumab, unregistered in the territory of the Russian Federation, was started. The dynamics of growth and laboratory data on the background of treatment is positive. **Conclusion.** Timely diagnosis of rare forms of rickets-like diseases is important to improve the quality of life of patients.

Keywords: case report, hypophosphatemic rickets, deformities of the legs, fibroblast growth factor-23, *PHEX*, hypophosphatemia, hyperphosphaturia, Burosumab

For citation: Nechaeva Anna S., Grigoryan Emma S., Turti Tatiyana V., Privalova Tatiana E., Vashakmadze Nato D., Krasnoshchekova Nina A. Hypophosphatemic Rickets in Patients from Bichoric Biamniotic Twins: A Case Report. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(1):31–41. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2858>

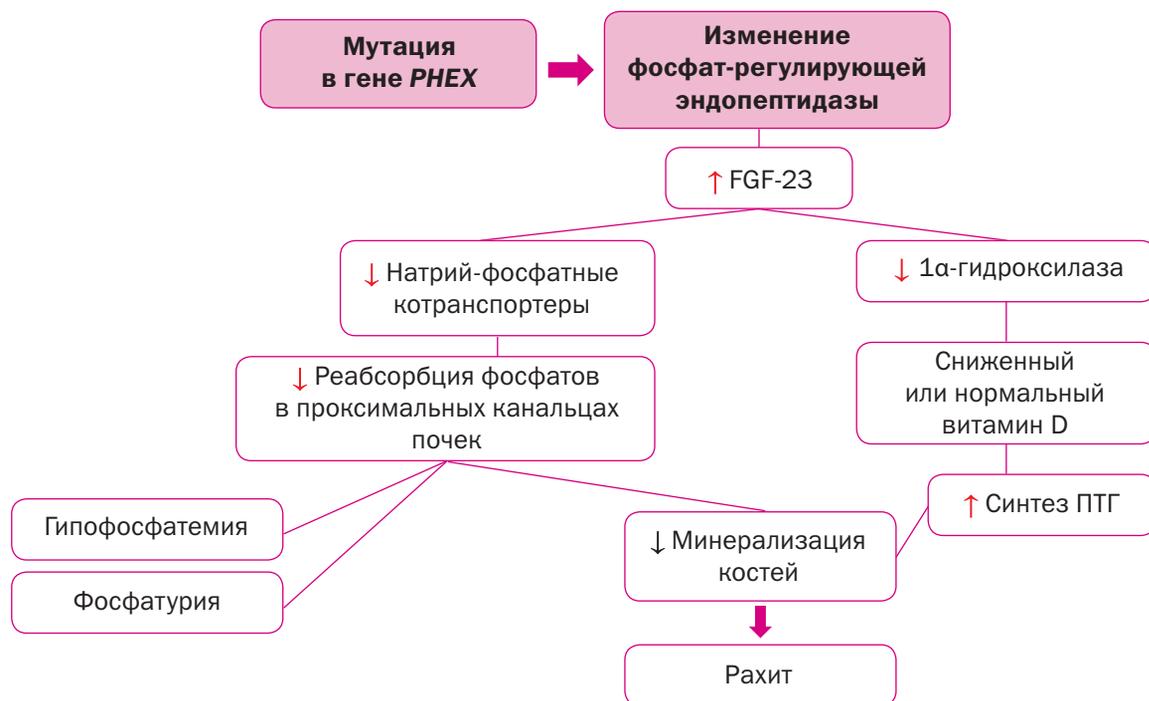


Рис. 1. Патогенез гипофосфатемического рахита

Примечание. FGF — фактор роста фибробластов; ПТГ — паратиреоидный гормон.

Fig. 1. Pathogenesis of hypophosphatemic rickets

Note. FGF — fibroblast growth factor; PTH (ПТГ) — parathyroid hormone.

В лечении применяется традиционная комбинированная терапия препаратами неорганических фосфатов и активных аналогов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол). Дозы и длительность лечения определяются выраженностью рахитических изменений, уровнем фосфатов в крови, возрастом пациентов. Более высокие дозы препаратов необходимы в начале терапии и в периоды интенсивного роста ребенка [1, 3, 10]. Разработано и в некоторых странах официально внедрено новое поколение препаратов — моноклональные антитела к FGF-23 (AT-FGF-23) [3, 7, 10].

Оперативное хирургическое лечение деформаций нижних конечностей показано при тяжелых нарушениях, затрагивающих структуру тазобедренных и коленных суставов, а также при значительном ограничении подвижности [10]. Сложные корректирующие остеотомии рекомендуется отложить до завершения формирования скелета и проводить в более старшем возрасте с целью предотвращения рецидивов и осложнений, нередко возникающих при оперативных вмешательствах в ранние сроки. В настоящее время современные хирургические методы включают в себя малоинвазивные вмешательства, направленные на управление ростом костей, которые можно проводить на ранних стадиях заболевания [10]. При наличии открытых зон роста оптимальным методом считается временный эпифизиодез [1–3].

Важное место в лечении и реабилитации пациентов с XLH, в том числе после операции, отводится лечебной физкультуре и физиотерапии для поддержания максимального объема движения в суставах, увеличения мышечной силы и выносливости. Физическая активность пациентов с XLH должна быть адаптирована к возможностям пациента [7]. Лечебная физкультура и физиотерапия играют важную роль в лечении и реабилитации пациентов с XLH, в том числе в послеоперационном периоде. Они направлены на сохранение максималь-

ной амплитуды движений в суставах, укрепление мышц и повышение выносливости. Физическая активность должна быть адаптирована к индивидуальным возможностям пациента [7, 10].

Цель описания настоящего клинического случая — повысить настороженность врачей в отношении ранней диагностики редкого заболевания, представить клинико-диагностические критерии, показать эффективность применения препарата нового поколения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациентах

Девочки А. и И. родились в сентябре 2014 г. Беременность первая, бихориальная, биамниотическая, протекала на всем протяжении с угрозой прерывания, на 15-й нед отмечалось кровотечение, роды на 32-й нед путем экстренного кесарева сечения.

Из генеалогического анамнеза известно: брак не близкородственный. Заболевания в семье, связанные с опорно-двигательной системой, отрицают. Рост матери — 170 см, рост отца — 183 см.

Пациентка А. — I из двойни, закричала сразу, оценка по шкале APGAR — 6/7 баллов, масса тела при рождении — 1570 г, длина тела — 40 см. Наблюдалась с диагнозом: «Асфиксия легкой степени при рождении. Недоношенность 32 нед. Маловесный к гестационному возрасту, внутрижелудочковое кровоизлияние 1 ст., гемолитическая болезнь новорожденных по резус-фактору, желтушно-анемическая форма средней степени тяжести».

Пациентка И. — II из двойни, закричала сразу, оценка по шкале APGAR — 6/7 баллов, масса тела при рождении — 1660 г, длина тела — 41 см. Клинический диагноз: «Асфиксия легкой степени при рождении. Недоношенность 32 нед. Гемолитическая болезнь новорожденных по резус-фактору, желтушно-анемическая

форма средней степени тяжести». Дети были на искусственной вентиляции легких в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных до 7 сут жизни, далее находились в отделении патологии новорожденных до 1,5 мес жизни. Грудное вскармливание — до 4 мес, затем переведены на молочную смесь, прикорм введен с 8 мес, мясо — с 9 мес жизни.

Раннее развитие девочек: голову удерживают с 3–4 мес, переворачиваться со спины на живот начали с 5–6 мес, ползать — с 7 мес, вставать у опоры — с 8 мес, самостоятельно ходить — с 1 года 1 мес жизни. Отмечалось позднее прорезывание зубов — в 1 год. С 2,5 лет жизни зарегистрировано наличие свищей зубов. После 1 года 1 мес, когда дети начали самостоятельно ходить, мамой отмечались О-образное искривление нижних конечностей и переваливающаяся походка. Девочки наблюдались неврологом с задержкой речевого развития.

В 3 года 10 мес (июль 2018 г.) дети были госпитализированы в отделение психоневрологии в связи с нарушением речи. По данным обследования, в биохимическом анализе крови впервые зарегистрировано: уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) пациентки А. — 1209 Ед/л; пациентки И. — 1016 Ед/л (табл. 1). При рентгенографии тазобедренных суставов выявлена метафизарная дисплазия. Диагноз при выписке у обеих девочек: «Синдромальная генетическая патология (гипофосфатемия?). Задержка речевого развития. Общее недоразвитие речи II уровня».

Отмечалась очень низкая динамика роста — по 2–3 см/год.

В возрасте 4 лет 1 мес (октябрь 2018 г.) была проведена плановая госпитализация по направлению генетика КДЦ МДГКБ в отделение наследственных нарушений обмена веществ МДГКБ. Масса тела девочек А. и И. при поступлении — 12,0 и 12,5 кг, рост — 84 и 86 см соответственно. Жалобы на частые кариесы и свищи зубов, деформацию конечностей, быструю утомляемость. При осмотре — дисплазия, фенотипические особенности (плоская переносица, гипертелоризм, отсутствие мочки уха, сглаженность козелка, лопухость), О-образная деформация нижних конечностей.

Диагностика заболевания

По результатам проведенного лабораторного обследования у пациенток выявлено снижение уровня тубуляр-

ной реабсорбции фосфора (TRP) в почках — TRP = 46,6% (девочка И.), TRP = 54% (девочка А.) при референсных значениях TRP = 85–95%, гипофосфатемия — до 0,97 ммоль/л.

На рентгенограммах кистей рук — костная плотность диффузно снижена, отмечались наличие кистообразных просветлений в локтевых и лучевых костях, костях запястья, в пястных костях и фалангах пальцев до 5 × 4 мм, «изъеденность», размытость контуров метафизов локтевой и лучевой костей с прерыванием кортикального слоя. Учитывая выявленные изменения, на основании жалоб, анамнеза, клинической картины на консилиуме пациенткам был установлен **предварительный диагноз** «Гипофосфатемический рахит».

Диагностические процедуры

С целью верификации диагноза был сдан анализ крови на поиск мутаций в генах, ответственных за развитие XLH, а также метафизарных дисплазий с гипофосфатемией (тип Янсена), методом высокопроизводительного параллельного секвенирования (NGS) по целевой панели «Наследственные заболевания скелета». В октябре 2018 г. на базе ФГБНУ МГНЦ проведено молекулярно-генетическое обследование по панели «Костная патология» — выявлены изменения нуклеотидной последовательности *PHEX* NM_000444:exon14:c.1586+1G>A в гетерозиготном состоянии у обеих девочек. Мутация описана в Human Gene Mutation Database (CS157376). Мутации в гене *PHEX* обуславливают развитие XLH с доминантным типом наследования. В 4 года 8 мес (март 2019 г.) на базе ФГБНУ МГНЦ подтверждена выявленная мутация по Сенгеру у обеих девочек.

В возрасте 4 года 8 мес был установлен **клинический диагноз**: «E83.3 X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит. Гетерозиготная мутация c.1568+1G>A в гене *PHEX*. Соматическая низкорослость. (сопутствующий диагноз: смешанный астигматизм, амблиопия слабой степени)».

Оптимальными сроками своевременной диагностики и начала терапии считается период до закрытия зон роста и начала формирования тяжелых деформаций скелета, приводящих к инвалидизации, мышечной слабости, абсцессам зубов. В нашем случае лечение препаратами фосфорного буфера и активными формами витамина D девочки начали получать сразу, как только был заподо-

Таблица 1. Лабораторные показатели

Table 1. Laboratory values

Показатели, ед. измерения	4 года		7 лет		8,5 лет		9,5 лет	
	А.	И.	А.	И.	А.	И.	А.	И.
ЩФ, ЕД/л (160,00–381,00)	1209	1016	790	785	393	399	272	301
Фосфор, ммоль/л (1,28–1,98)	0,97	0,97	0,9	0,92	1,27	1,09	1,01	1,06
Кальций, ммоль/л (2,20–2,70)	2,24	2,4	2,3	2,3	2,38	2,44	2,30	2,39
Креатинин, мкмоль/л (45,00–105,00)	32	34	25	24	38	37,9	41	43
ПТГ, пг/мл (15–65)	198,0	195,1	44,84	32,34	75,61	82,0	86,96	47,21

Примечание. ЩФ — щелочная фосфатаза; ПТГ — паратиреоидный гормон.

Note. AP (ЩФ) — alkaline phosphatase; PTH (ПТГ) — parathyroid hormone.

зрен XLH, еще до генетического подтверждения мутации. Отмечались удовлетворительные результаты лечения, т.е. сохранение хорошей динамики роста и отсутствие прогрессии деформаций ног. Пациенткам была рекомендована плановая госпитализация 1 раз в 3 мес с проведением контрольных обследований.

Декабрь 2020 г.: проведена оценка соматотропного гормона (СТГ) с нагрузкой — стимуляционная проба с клонидином: максимальный выброс составил 15,6 нг/мл и 15,7 нг/мл (пациентки И. и А. соответственно). Это свидетельствует о нормальном уровне секреции СТГ.

По данным табл. 1, в анализах крови отмечался высокий уровень ЩФ с тенденцией к снижению, гипофосфатемия с уменьшением в динамике, нормализация кальциемии и уровня ПТГ.

Февраль 2024 г.: индекс TRP с тенденцией к нормализации — 79,8 % (девочка И.), 83,5% (девочка А.).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику XLH необходимо проводить с алиментарным дефицитом витамина D и/или кальция, другими тубулопатиями, при которых также имеются клинические проявления рахита (синдром Фанкони, почечный тубулярный ацидоз), а также с наследственным нарушением метаболизма витамина D (витамин-D-зависимый рахит, гипофосфатазия) [3, 10] (табл. 2).

Витамин-D-дефицитный (или алиментарный, классический) рахит связан с нарушением дифференцировки хондроцитов, минерализации зон роста и остеоида у детей, вызванным дефицитом витамина D и/или недостаточным поступлением кальция. Дефицит витамина D

вызывает рахит у младенцев и детей, а также остеомаляцию во всех возрастных группах. Данное состояние может развиваться у любого ребенка — в случае если не обеспечивается достаточное потребление витамина D в форме лекарственных средств, биологически активных добавок или в виде обогащенных пищевых продуктов, особенно при наличии предрасполагающих факторов, в том числе при ограниченном воздействии солнечного света и/или у детей с хроническими заболеваниями [11].

Рассматривая синдром де Тони – Дебре – Фанкони, как первичный идиопатический, так и вторичный на фоне наследственных заболеваний, таких как цистиноз, галактоземия, гликогеноз (тип I), болезнь Коновалова – Вильсона, или вследствие применения некоторых лекарственных средств или солей тяжелых металлов, стоит отметить, что при всех данных патологиях наблюдается дисфункция проксимальных почечных канальцев, что приводит к нарушению процесса реабсорбции и, как следствие, к выраженной потере с мочой глюкозы, аминокислот, фосфора, натрия, кальция и воды. Выраженная гипофосфатемия с гипокальциемией на фоне фосфатурии и кальциурии определяет тяжелые костные деформации и задержку роста [12]. Тяжесть течения обусловлена основным заболеванием, приводящим к этому синдрому, и может проявляться также полиурией, дегидратацией, мышечной слабостью, отсутствием аппетита, плохой прибавкой в массе тела и отставанием в умственном развитии.

Витамин-D-зависимый рахит — врожденное и генетически детерминированное заболевание. Оно обусловлено либо дефектом 25(OH)D-1 α -гидроксилазы при I типе,

Таблица 2. Сравнительная характеристика рахитоподобных заболеваний

Table 2. Comparative characteristics of rickets-like diseases

	FGF-23	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	ПТГ	Ca	Ca/Cre	Pi	ЩФ	TRP	Мутация гена
XLH	Повышен	N/повышен	N/снижен/умеренно повышен	N/умеренно повышен	N/снижен	N/повышен	Снижен	Повышена	Снижена	<i>PHEX</i>
Синдром Фанкони	Снижен/N	N	N	Повышен	N/снижен	Повышен	Снижен	Повышена	Снижена	<i>FRTS1, SLC34A1, ENHADH, HNF4A</i>
Витамин-D-зависимый рахит Ia, b типа	N	N/повышен при Ia типе, снижен при Ib типе	Снижен	Повышен	Снижен/умеренно снижен при Ib типе	Повышен	Снижен/умеренно снижен при Ib типе	Повышена	Снижен/N	<i>CYP27B1, CYP2R1</i>
Витамин-D-зависимый рахит IIa, b типа	N/снижен при IIa	N/снижен	Повышен	Резко повышен	От нормального до низкого уровня (при IIb типе)	N/повышен	От нормального до низкого уровня (при IIb типе)	Повышена	От нормального до низкого уровня (при IIb типе)	<i>VDR, CYP3A4</i>
ГФФ	N	N	N	N/снижен	N/повышен	Повышен	N/повышен	Снижена	N	<i>ALPL</i>
Алиментарный рахит	N	Снижен/N	Варьирует	Повышен	N/снижен	Снижен	N/снижен	Повышена	Снижен	Нет мутации

Примечание. FGF-23 — фактор роста фибробластов 23; 25(OH)D — кальцидиол; 1,25(OH)₂D — кальцитриол; ПТГ — паратиреоидный гормон; Ca — уровень кальция в сыворотке крови; Ca/Cre — экскреция кальция к креатинину мочи; Pi — уровень фосфора в сыворотке крови; ЩФ — щелочная фосфатаза; TRP — индекс тубулярной реабсорбции фосфора; N — показатель в пределах референсных значений, XLH — X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит; ГФФ — гипофосфатазия.

Note. FGF-23 (ФРФ-23) — fibroblast growth factor 23; 25(OH)D — calcidiol; 1,25(OH)₂D — calcitriol; PTH (ПТГ) — parathyroid hormone; Ca — serum calcium level; Ca/Cre — excretion of calcium to urinary creatinine; Pi — serum phosphorus level; AP (ЩФ) — alkaline phosphatase; TRP — index of tubular phosphorus reabsorption; N — index within the reference values; XLH — X-linked dominant hypophosphatemic rickets; HPP (ГФФ) — hypophosphatasia.

либо нарушением чувствительности органов-мишеней к витамину D при II типе [12].

Симптомы заболевания, такие как выраженная мышечная слабость, деформация костей скелета и черепа, задержка роста, позднее прорезывание зубов и отставание в психомоторном развитии, проявляются уже в первый год жизни.

При лабораторном обследовании наблюдается картина гипокальциемии и гипофосфатемии, высокого показателя ПТГ, увеличивающегося на фоне снижения уровня кальция в крови, фосфатурии, аминоацидурии, глюкозурии и канальцевого ацидоза вследствие повышенной экскреции бикарбонатов [2]. Рентгенологически выявляется выраженный системный остеопороз, истончение кортикального слоя трубчатых костей, расширение зон роста и увеличение метафизов, задержка появления ядер окостенения [12].

Почечный тубулярный ацидоз — это клинико-лабораторный симптомокомплекс, возникающий вследствие нарушения реабсорбции бикарбонатов в проксимальных извитых канальцах, или нарушенной экскреции ионов водорода в почках, или патологической продукции альдостерона либо чувствительности к нему, что обуславливает дисрегуляцию кислотно-основного состояния почек и смещение pH крови в кислую сторону.

Патогенез рахитических изменений в данном случае носит третичный характер и обусловлен гипокальциемией, которая стимулирует выработку ПТГ и, как следствие, развитие клинических признаков вторичного гиперпаратиреоза, при котором наблюдаются резорбтивные процессы в костной ткани и рахитоподобные изменения в костях. Важными отличительными аспектами будут являться выраженный метаболический ацидоз крови при лабораторном исследовании, а также низкие уровни гидрокарбонатов и pH, повышение содержания хлора, гипокалиемия, гипо- или нормокальциемия и гипофосфатемия [2].

Медицинские вмешательства

Консервативное лечение

С октября 2018 г. после установления предварительного диагноза «Гипофосфатемический рахит» было начато лечение: препарат фосфорного буфера 30–40 мг/кг/сут, холекальциферол в профилактической дозе.

При контрольном обследовании в июле 2019 г. выявлено уплотнение чашечно-лоханочной системы, и с целью профилактики мочекаменной болезни в терапию введена цитратная смесь. У девочки И. диагностирована ХБП: 1-я стадия. Цитратную смесь не принимают с 2020 г.

22.12.2021 проведен консилиум, по итогам которого разрешен к индивидуальному ввозу и применению не зарегистрированный на территории Российской Федерации патогенетический препарат — AT-FGF-23 (буросуаб) в дозировке 0,8 мг/кг на введение. Коррекция дозировки осуществляется по уровню фосфора в крови (1 раз в 14 дней) и переносимости препарата.

Препараты фосфора и альфакальцидола отменены с августа 2022 г., за неделю до введения первой дозы AT-FGF-23. В сентябре 2022 г. проведена коррекция дозы до 1,2 мг/кг на введение. С апреля 2023 г. дозировка препарата увеличена до 1,6 мг/кг на введение.

В феврале 2024 г. в ходе врачебного консилиума в связи с периодом активного роста детей при сохранении рахитических изменений ростковых зон трубчатых костей (оценка степени тяжести рахита — RSS (Rickets Severity Scale) = 1,5 балла), положительной динамикой на фоне терапии с целью лучшего купирования рахити-

ческого процесса пациенткам была повышена доза препарата до 2,0 мг/кг на введение.

Хирургическое лечение

В 5 лет (октябрь 2019 г.), учитывая O-образную деформацию ног, девочкам была проведена корригирующая остеотомия с установкой аппарата Илизарова на левую большеберцовую кость.

В марте 2020 г. и апреле 2020 г. девочки находились в отделении травматологии и ортопедии в связи с инфицированными ранами левой голени, остеомиелитом костей левой голени. В апреле 2020 г. аппарат Илизарова снят. По результатам рентгенографии от апреля 2020 г. структура костей левой голени разрежена после постановки аппарата Илизарова, полной консолидации переломов после остеотомии не произошло. В январе 2021 г. детям выполнено оперативное вмешательство — гемиепифизиодез справа у пациентки А., справа и слева — у пациентки И.

По данным рентгенографии трубчатых костей от января 2023 г. отмечаются положительная динамика, снижение выраженности рахитического процесса (выраженность рахита в костях предплечий — 0 баллов, в бедренных и большеберцовых костях — 0,5 балла у девочки И., 1 балл — у девочки А., RSS = 0,5 балла у девочки И., 1 балл — у девочки А. (в декабре 2021 г. — 1 балл у девочки И., 1,5 балла — у девочки А.). Май 2023 г. — снятие части пластины (пациентка А.)).

В феврале 2024 г. (9 лет) по данным рентгенографии кистей костный возраст пациентки И. соответствует 7–7,5 годам, пациентки А. — 6–6,5 годам (по TW-20 — 5,5 годам). На рентгенограммах костей нижних конечностей состояние после эпифизиодеза трубчатых костей; в дистальном метафизе правой малоберцовой кости по латеральной поверхности определяется пластина (девочка И.); в дистальной метаэпифизарной зоне правой большеберцовой кости визуализируется пластина (девочка А.); варусная деформация, умеренный гиперτροφический остеопороз, также имеются подвывихи коленных суставов.

Динамика и исходы

На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика клинического состояния: со слов родителей, дети стали выносливее, меньше устают, нет ограничений в физической активности, отсутствует прогрессирование скелетных деформаций. Отмечается хорошая динамика роста (табл. 3), однако сохраняются выраженная задержка роста (девочка А. — SDS = –4,06, девочка И. — SDS = –3,29), укорочение правой ноги у обеих пациенток. Наблюдается тенденция к нормализации лабораторных данных, признаки нефрокальциноза, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) почек, без отрицательной динамики, по данным рентгенографии трубчатых костей — сохраняются рахитические изменения ростковых зон трубчатых костей и отставание костного возраста на 2–3 года. Дети продолжают пожизненно получать терапию, наблюдаться профильными специалистами (травматолог, эндокринолог, стоматолог), проходить плановую госпитализацию (1 раз в 14 дней) с возможной корректировкой дозы препарата (рис. 2).

Прогноз

С учетом обоснованного патогенетического лечения, проводимого в полном объеме, клинико-лабораторная динамика положительная, прогноз для жизни благоприятный.

Таблица 3. Динамика роста
Table 3. Growth dynamics

Рост	Девочка А.	Девочка И.
При рождении	40 см	41 см
4 года	84 см (SDS роста: -3,97)	86 см (SDS роста: -3,48)
6 лет	93,5 см (SDS роста: -4,12)	96,5 см (SDS роста: -3,54)
7 лет	96,6 см (SDS роста -3,99)	100,2 см (SDS роста: -3,33)
8,6 года	102,4 см, (SDS роста: -4,27)	107,0 см (SDS роста: -3,48)
9,6 года	106 см (SDS роста: -4,14)	111 см (SDS роста: -3,46)



Рис. 2. Фото от сентября 2024 г. (10 лет), пациентки А. и И. соответственно
Fig. 2. Photo from September 2024 (10 years old), patients A. and I., respectively

Временная шкала

Хронология течения болезни, ее ключевые события и прогноз для пациенток А. и И. представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

У детей диагноз XLH следует рассматривать при наличии клинических и/или рентгенологических признаков рахита, замедленной скорости роста, гипофосфатемии, связанной с потерей фосфатов почками, при отсутствии дефицита витамина D и/или кальция [4]. Следует отметить, что своевременная диагностика имеет крайне важное и определяющее значение как для роста и развития ребенка, так и для предупреждения развития осложнений [1, 10]. В данном клиническом случае обследование пациенток началось в довольно поздние сроки (в 4 года 1 мес), когда у девочек наблюдались отставание в росте (более 3 сигмальных отклонений), при объективном осмотре — выраженные костные деформации, а также явные рентгенологические признаки рахитических процессов. Согласно российским клиническим рекомендациям, детям, имеющим начальные признаки активного рахита, особенно с недоношенностью в анамнезе, необходимо определять уровень витамина D и проводить дифференциальную диагностику с наследственными формами рахитоподобных заболеваний, в том числе и с X-сцепленной доминантной гипофосфатемией [13].

Проявления заболевания и степень тяжести могут различаться у разных членов семьи, унаследовавших патогенный вариант *PHEX* [7]. Низкий рост сохраняется у большинства пациентов, и отклонение от нормы усиливается по мере того, как дети взрослеют и проходят половое созревание; средний рост взрослого человека обычно ниже -2 SDS от среднего значения для популяции [9]. Опираясь на данные табл. 3, можно сделать вывод о том, что рост девочек отстает от среднего в популяции более чем на -2 SDS (девочка А. — SDS = -4,06, девочка И. — SDS = -3,29) даже при соблюдении патогенетической терапии, что соответствует данной патологии. Стоит отметить, что пациентки в данном клиническом примере родились недоношенными (девочка А. также была маловесной), нормального роста, с низкими ростовыми прибавками с рождения.

Если патогенный вариант *PHEX* идентифицирован у одного члена семьи, возможно пренатальное и преимплантационное генетическое тестирование на XLH [9]. Генетическое консультирование родителей пациенток проводилось, однако по результатам массового параллельного секвенирования на 166 генов, ответственных за костную патологию, мутаций не было выявлено.

Ранняя диагностика и адекватная терапия XLH являются основополагающими для профилактики серьезных осложнений, к которым относят патологию костно-

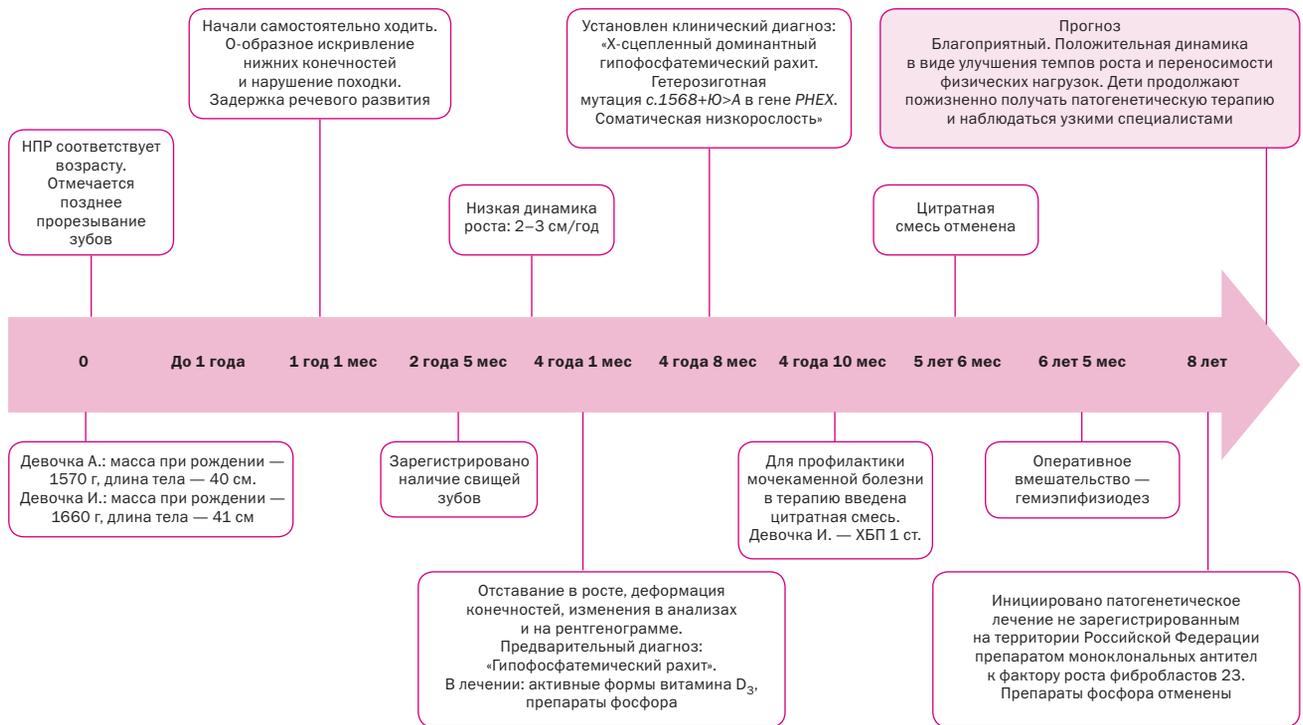


Рис. 3. Пациентки А. и И.: хронология течения болезни, ключевые события и прогноз
Примечание. НПР — нервно-психическое развитие; ХБП — хроническая болезнь почек.

Fig. 3. Patients A. and I.: chronology of the course of the disease, key events and prognosis
Note. NPD (НПР) — neuropsychic development; CKD (ХБП) — chronic kidney disease.

мышечной системы в виде деформаций костной ткани, приводящих к различным искривлениям костей и низкорослости; мышечную слабость, ограничивающую подвижность ребенка, а также абсцессы и кариес зубов. Эти проявления определяют тяжесть XLH и часто становятся причиной инвалидизации пациентов [1, 3, 10].

Разнообразие и вариабельность клинических проявлений XLH обуславливают его мультисистемность и требуют привлечения узких специалистов (врачей-педиатров, генетиков, эндокринологов, травматологов-ортопедов, стоматологов, хирургов) для комплексного ведения пациентов [8]. Общее понимание проблемы всеми специалистами — ключевой фактор достижения контроля над заболеванием и, соответственно, повышения качества жизни пациентов [1, 10]. В представленном клиническом случае благодаря мультидисциплинарному подходу удалось разработать и реализовать согласованную стратегию ведения и тактику лечения пациентов.

Исторически XLH классифицировали как «рахит, резистентный к витамину D, или витамин-D-резистентный рахит» именно на основании неэффективности использования витамина D с пищей в качестве лечения. С учетом современных знаний в области молекулярной генетики этот термин теряет свою актуальность, поскольку нет никаких доказательств резистентности к витамину D, а скорее, учитывая факторы патогенеза, следует говорить о неэффективности применения витамина D, поскольку образование кальцитриола не происходит в связи со снижением активности соответствующего фермента. Традиционная терапия XLH в течение многих лет включала в себя лечение активными формами витамина D, такими как кальцитриол или альфакальцидол, в сочетании с высокими дозами фосфатных солей, которые борются с целевыми эффектами FGF-23, снижая его уровень и нормализуя $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке крови

[4, 9]. Задача данного лечения — остановить развитие патологических процессов в костно-мышечной системе, а именно: снизить прогрессирование деформации костей и выраженность мышечной слабости, способствовать росту организма и улучшить состояние зубов [1, 10]. Тем не менее, результаты эффективности стандартной терапии сложно отнести к удовлетворительным [3, 10]. Имеются убедительные доказательства того, что результаты роста улучшаются, когда традиционное лечение начинается в возрасте до одного года [14]. Например, в нашем клиническом случае традиционная терапия началась только в возрасте 4 лет, что значительно уменьшило ее положительный эффект.

Проблемы данного лечения также включают в себя трудности с соблюдением схем, требующих многократного введения доз каждый день, и возникновение частых побочных явлений, связанных с препаратами фосфорного буфера. А именно диспептических расстройств (тошнота, рвота, диарея), развития нефрокальциноза и вторичного гиперпаратиреоза [4, 10]. В целом лечение XLH требует частого лабораторного контроля и корректировки дозы для оптимизации эффекта и минимизации побочных явлений у растущих детей [4].

Традиционная терапия пытается устранить последствия избытка FGF-23 (низкий уровень фосфатов и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$), но не блокирует его эффекты, и фактически многочисленные исследования продемонстрировали увеличение FGF-23 во время традиционной терапии XLH [15]. Такая терапия не улучшает канальцевую реабсорбцию фосфора у пациентов с этим заболеванием [14].

На сегодняшний день обнадеживающие результаты демонстрируют клинические исследования бурсумаба — препарата, содержащего моноклональные антитела нового поколения IgG1, направленные прицельно

на FGF-23 и приводящие к его ингибированию. У детей с X-сцепленной гипофосфатемией эта таргетная терапия способствует улучшению реабсорбции фосфатов почками, нормализации уровня фосфатов в крови, снижению выраженности рахита и костных болей, а также улучшению ростовых показателей и физической активности ребенка. При этом эффективность бурсумаба заметно превышает показатели традиционного лечения [16]. Влияние препарата на зубную эмаль пока изучено недостаточно, и остается спорным вопрос, приводит ли нормализация уровня фосфатов к улучшению состояния зубов [4]. В 2018 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) и Управление по санитарному надзору за качеством продуктов и медикаментов США (FDA) одобрили применение препарата моноклональных антител у пациентов с XLH в случаях неэффективности и/или непереносимости стандартной терапии, а также при развитии осложнений на фоне традиционного лечения [1, 3, 4, 10]. В нашем клиническом случае развитие нефрокальциноза у девочек на фоне длительного приема фосфатов препятствовало увеличению дозы для купирования рахитического процесса в костях, и в этой связи назначение бурсумаба было обоснованным и целесообразным.

На фоне получаемой патогенетической терапии у пациенток сохраняется умеренно выраженная варусная деформация нижних конечностей, наблюдается положительная динамика роста, но сохраняется отставание более чем на $-2SD$ относительно показателей в популяции. По данным рентгенографии — несоответствие костного возраста паспортному (девочка А. — 5,5 лет при паспортном возрасте 9 лет 5 мес; девочка И. — 6,4 года при паспортном возрасте 9 лет 5 мес), в трубчатых костях сохраняются рахитические изменения ростковых зон трубчатых костей (индекс RSS = 1 балл у обеих пациенток). В биохимическом анализе крови (выполненном за 1 день до инъекции) — низко-нормальный уровень фосфора, при удовлетворительных / умеренно повышенных уровнях ЩФ и ПТГ. По данным УЗИ почек — сохраняются эхографические признаки нефрокальциноза у обеих девочек.

Вышеуказанные данные являются следствием позднего начала терапии бурсумабом (в 8 лет) и непродолжительной длительности терапии к настоящему времени (в течение полутора лет), что сказывается на результатах обследования и подтверждает крайнюю важность своевременной диагностики и определения верной тактики лечения [14].

Препарат моноклональных антител не рекомендуется применять во время беременности. Польза фосфатов и активных аналогов витамина D у беременных женщин с XLH остается дискуссионной [9].

Препарат моноклональных антител улучшает течение рахита в большей степени, чем традиционная терапия, его инъекции через каждые 2 нед легче вводить по сравнению с несколькими принимаемыми внутрь дозами традиционной терапии в день, и, следовательно, это эффективный вариант лечения для детей независимо от степени тяжести рахита (является единственной патогенетической терапией XLH, одобренной FDA) [16]. Однако для безопасности и эффективности как традиционной, так и патогенетической терапии необходим частый лабораторный мониторинг [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример демонстрирует важность врачебной осведомленности о редких формах

рахитических заболеваний, трудности их дифференциальной диагностики. Важны своевременная диагностика и назначение терапии для улучшения качества жизни, предупреждения развития осложнений, в том числе и лекарственных.

В раннем детском возрасте в случае неэффективности лечения активного рахита препаратами витамина D необходима настороженность в отношении редких форм рахитоподобных заболеваний с последующей их ранней диагностикой. При установленном диагнозе важен подбор современной эффективной пожизненной терапии с постоянным динамическим контролем показателей при плановой госпитализации для предупреждения развития осложнений. Также необходим мультидисциплинарный подход с наблюдением профильных специалистов (ортопед, эндокринолог, стоматолог, офтальмолог).

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Получено. Данные пациенток обезличены.

INFORMED CONSENT

Received. Patient data are impersonal.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность главному врачу МДГКБ ДЗМ к.м.н. В.В. Гореву, лечащему врачу Н.А. Краснощековой, а также всем специалистам, оказавшим помощь и поддержку в период лечения пациента.

ACKNOWLEDGEMENTS

We express our gratitude to the head physician of the Morozov Children's City Clinical Hospital Ph.D. of Medical Sciences Valleriy. V. Gorev, the attending physician Nina A. Krasnoshchekova and specialists who provided assistance and support during the patient's treatment.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Нечаева — осмотр пациента в динамике, сбор анамнеза у родителей ребенка, сбор и анализ медицинских данных, изучение и анализ отечественной и зарубежной литературы, сбор статистических данных, табличное и графическое представление результатов, систематизация полученных результатов, составление статьи, итоговая переработка статьи.

Э.С. Григорян — поисково-аналитическая работа, изучение и анализ отечественной и зарубежной литературы, систематизация полученных результатов, табличное и графическое представление результатов, составление статьи, итоговая переработка статьи.

Т.В. Турти — разработка концепции статьи, критический анализ литературы, утверждение окончательного варианта статьи.

Т.Е. Привалова — итоговая переработка статьи, формирование выводов исследования, критический анализ статьи и литературы.

Н.Д. Вашакмадзе — анализ медицинской документации, критический анализ статьи и литературы, утверждение окончательного варианта статьи.

Н.А. Краснощекова — лечащий врач, лечебно-профилактическая работа, формирование выводов исследования.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anna S. Nechaeva — dynamic examination of patients, collection of child's medical history, collection and analysis of medical data, study and analysis of national and foreign literature, systematization of the results obtained, compilation of the article, final processing of the article.

Emma S. Grigoryan — collection and analysis of medical data, study and analysis of national and foreign literature, systematization of the results obtained, compilation of the article, final processing of the article.

Tatiana V. Turti — development of the concept of the article, critical analysis of the literature, approval of the final version of the article.

Tatiana E. Privalova — final revision of the article, formation of conclusions of the article, critical analysis of the article and literature.

Nato D. Vashakmadze — analysis of medical documentation, critical analysis of the article and literature, approval of the final version of the article.

Nina A. Krasnoshchekova — attending doctor, medical and preventive work, formation of conclusions of the article.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Kamenický P, Briot K, Munns CF, Linglart A. X-linked hypophosphataemia. *Lancet*. 2024;404(10455):887–901. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01305-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01305-9)
- Куликова К.С. *Наследственные формы рахита: пособие для врачей*. — М.; 2016. — С. 9–11 [Kulikova KS. *Nasledstvennyye formy rakhita*: Manual for doctors. Moscow; 2016. pp. 9–11.] Доступно по: <https://rickets.ru/sites/rickets/files/downloads/for-specialists--handbook.pdf>. Ссылка активна на 03.02.2025.
- Мальцев С.В., Сафина А.И., Михайлова Т.В. Гипофосфатемический рахит у детей — клинические и генетические аспекты, подходы к терапии // *Практическая медицина*. — 2021. — Т. 19. — № 1. — С. 38–49. — doi: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-1-38-49> [Maltsev SV, Safina AI, Mikhailova TV. Hypophosphatemic rickets of children — clinical and genetic aspects, approaches to therapy. *Practical medicine*. 2021;19(1):38–49.] (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-1-38-49>
- Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. Evidence-based guideline. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(7):435–455. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>
- Romagnoli C, Iantomasi T, Brandi ML. Impact of X-Linked Hypophosphatemia on Muscle Symptoms. *Genes (Basel)*. 2022;13(12):2415. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13122415>
- Linglart A, Imel EA, Whyte MP, et al. Sustained Efficacy and Safety of Burosumab, a Monoclonal Antibody to FGF23, in Children With X-Linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(3):813–824. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab729>
- Laurent MR, Harvengt P, Mortier GR, Böckenhauer D. X-Linked Hypophosphatemia. In: *GeneReviews [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2023. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22319799>. Accessed on February 03, 2025.
- Dahir K, Roberts MS, Krolczyk S, Simmons JH. X-Linked Hypophosphatemia: A New Era in Management. *J Endocr Soc*. 2020;4(12):bvaa151. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa151>

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.С. Нечаева

<https://orcid.org/0009-0003-7966-9590>

Э.С. Григорян

<https://orcid.org/0009-0000-4028-3584>

Т.В. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

Т.Е. Привалова

<https://orcid.org/0000-0003-4680-2925>

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Н.А. Краснощекова

<https://orcid.org/0000-0003-2255-6096>

- Imel EA. Burosumab for Pediatric X-Linked Hypophosphatemia. *Curr Osteoporos Rep*. 2021;19(3):271–277. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-021-00669-9>
- Куликова К.С., Тюльпаков А.Н. Гипофосфатемический рахит: патогенез, диагностика и лечение // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — № 2. — С. 46–50. — doi: <https://doi.org/10.14341/omet9672> [Kulikova KS, Tulpakov AN. Hypophosphatemic rickets: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Obesity and metabolism*. 2018;15(2):46–50. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/omet9672>]
- Недостаточность витамина D. Рахит: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Российская ассоциация эндокринологов; Ассоциация медицинских генетиков; Национальная ассоциация детских реабилитологов*. — 2024. — 64 с. [*Nedostatochnost' vitamina D. Rakhit*: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia; Russian Association of Endocrinologists; Association of Medical Geneticists; National Association of Children's Rehabilitologists. 2024. 64 p. (In Russ).]
- Детская нефрология: учебник / под ред. П.В. Шумилова, Э.К. Петросян, О.Л. Чугуновой*. — М.: МЕДпресс-информ; 2018. — С. 403–407. [*Detskaya nefrologiya*: Textbook. Shumilov PV, Petrosyan EK, Chugunova OL, eds. Moscow: MEDpress-inform; 2018. pp. 403–407. (In Russ).]
- Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: A randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10189):2416–2427. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30654-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30654-3)
- Mäkitie O, Doria A, Kooh SW, et al. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3591–3597. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030036>
- Abdullah A, Wuerschling SN, Kollmuss M, et al. X-Linked Hypophosphatemia: Does Targeted Therapy Modify Dental Impairment? *J Clin Med*. 2023;12(24):7546. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12247546>
- Ward LM, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Effect of Burosumab Compared With Conventional Therapy on Younger vs Older Children With X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(8):e3241–e3253. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac296>

Статья поступила: 08.11.2024, принята к печати: 16.02.2025

The article was submitted 08.11.2024, accepted for publication 16.02.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Нечаева Анна Сергеевна [*Anna S. Nechaeva*, MD]; **адрес:** 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7
[**address:** 1, Ostrovityanova Str., building 7, Moscow, 117997, Russian Federation]; **телефон:** +7 (963) 676-30-86;
e-mail: nechaevolk2099@gmail.com

Григорян Эмма Степановна [*Emma S. Grigoryan*, MD]; **e-mail:** wordemilay@mail.ru

Турти Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор [*Tatyana V. Turti*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** turtit@mail.ru;
eLibrary SPIN: 5536-2226

Привалова Татьяна Евгеньевна, к.м.н. [*Tatiana E. Privalova*, MD, PhD]; **e-mail:** privalova-tatyana@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 7879-4299

Вашакмадзе Нато Джумберовна, д.м.н., профессор [*Nato D. Vashakmadze*, MD, PhD, Professor];
e-mail: nato-nato@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2906-9190

Краснощекова Нина Александровна [*Nina A. Krasnoshchekova*, MD]; **e-mail:** dardjin@yandex.ru

Е.В. Сибирская^{1, 2, 3, 4}, И.В. Караченцова^{1, 2}, А.Ю. Курмангалеева^{1, 3}, А.С. Аннакулиева²¹ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация² РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация³ Морозовская ДГКБ, Москва, Российская Федерация⁴ Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

Клинический случай аномальных маточных кровотечений и наружного генитального эндометриоза у пациентки 14 лет с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой

Автор, ответственный за переписку:

Курмангалеева Алия Юнусовна, врач акушер-гинеколог ГБУЗ Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения Москвы»

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, **тел.:** +7 (985) 445-14-06, **e-mail:** askarova-aliya@yandex.ru

Обоснование. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура является одним из наиболее распространенных приобретенных нарушений свертываемости крови у подростков. Данное заболевание характеризуется повышенным риском развития сопутствующих гинекологических патологий, таких как аномальные маточные кровотечения, опухоли и опухолевидные образования яичников, наружный генитальный эндометриоз, что требует тщательного медицинского наблюдения и при необходимости оперативного вмешательства. **Описание клинического случая.** Рассматривается клинический случай 14-летней пациентки с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, осложненной наружным генитальным эндометриозом и аномальными маточными кровотечениями. Пациентке выполнено оперативное вмешательство в объеме «лапароскопическая оофорэктомия», что позволило предотвратить развитие тяжелых осложнений. **Заключение.** Данный случай подчеркивает важность комплексного и междисциплинарного подхода к лечению пациенток с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и сопутствующими гинекологическими патологиями, что способствует минимизации риска развития жизнеугрожающих осложнений.

Ключевые слова: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, аномальные маточные кровотечения, наружный генитальный эндометриоз, опухоли яичника, опухолевидные образования яичника, лапароскопическая оофорэктомия, клинический случай

Для цитирования: Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Курмангалеева А.Ю., Аннакулиева А.С. Клинический случай аномальных маточных кровотечений и наружного генитального эндометриоза у пациентки 14 лет с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. *Педиатрическая фармакология.* 2025;22(1):42–48. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2850>

ОБОСНОВАНИЕ

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является наиболее распространенным приобретенным нарушением свертываемости крови у детей и подростков. Это заболевание характеризуется снижением количества тромбоцитов, что приводит к повышенной склонности к кровотечениям, проявляющимся в виде петехий, пурпуры, кровотечений слизистых оболочек и в редких случаях — внутричерепных или желудочно-кишечных кровоизлияний. Особую клиническую значимость ИТП приобретает у девочек-подростков в связи с развитием сопутствующей гинекологической патологии. Гинекологические осложнения при ИТП могут проявляться в виде аномальных маточных кровотечений, наружного генитального эндометриоза, опухолей и опухолевидных образований яичников и их возможных последствий, таких как перекрут или разрыв, что может спровоцировать внутрибрюшное кровотечение. Эти состояния требуют тщательного мониторинга и могут потребовать хирургического вмешательства. Тем не менее, несмотря на потенциальные риски, мето-

ды лечения данных осложнений продолжают оставаться предметом дискуссий. Своевременное и адекватное вмешательство имеет решающее значение, учитывая высокий риск развития жизнеугрожающих состояний при недостаточной коррекции тромбоцитопении.

В статье представлен клинический случай редкого сочетания ИТП, аномальных маточных кровотечений и наружного генитального эндометриоза, требующего хирургического вмешательства. Данный случай подчеркивает сложность диагностики и лечения сопутствующих гинекологических заболеваний у пациенток с ИТП, а также необходимость применения индивидуализированного подхода в ведении таких пациенток. Следует отметить, что своевременная диагностика и проведение оперативного вмешательства позволили избежать серьезных осложнений, таких как массивное кровотечение, и обеспечили благоприятный исход для пациентки, что говорит о важности комплексного подхода к ведению пациенток с ИТП и сопутствующими гинекологическими патологиями, особенно в подростковом возрасте, где особое внимание необходимо уде-

лять индивидуализации лечения для предотвращения осложнений и улучшения прогноза.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка Е., 14 лет, была госпитализирована в гинекологическое отделение РДКБ в плановом порядке с жалобами на нерегулярные и болезненные менструации, межменструальные кровяные выделения из половых путей, а также периодические боли в области живота.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка состоит на учете у гематолога с диагнозом «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура». Наследственный анамнез отягощен онкологическими заболеваниями по отцовской линии.

Менархе наступило в 11 лет. Первоначально менструации были регулярными, длились по 7 дней с интервалом в 21 день, но сопровождались обильными выделениями и выраженным болевым синдромом. В 2021 г. зарегистрированы два эпизода аномальных маточных кровотечений, что потребовало проведения гормонального гемостаза. С марта 2023 г. отмечается нарушение менструального цикла: задержки до 90 дней с наличием межменструальных кровотечений.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов малого таза, проведенном амбулаторно, в проекции правых придатков матки выявлено образование размером 84 × 53 × 65 мм, внутри которого визуализируется структура, предположительно, соответствующая правому яичнику (размеры 10 × 17 × 27 мм). Пациентка была госпитализирована для дальнейшего обследования, уточнения диагноза и определения тактики лечения.

Данные физикального осмотра

Масса тела пациентки составляет 51 кг (перцентиль 50–75%), индекс массы тела — 18,96, рост — 164 см (перцентиль 50–75%), что соответствует нормальным показателям для данного возраста. Кожные покровы

чистые, на верхних и нижних конечностях выявлены небольшие гематомы, максимальные размеры которых составляют 5 × 2 см, находящиеся в стадии разрешения.

Данные гинекологического осмотра

Половое развитие пациентки соответствует стадии Ах3 Ма3 Рb3 Ме11 по Таннеру, что указывает на нормальное половое созревание для ее возраста. Наружные половые органы сформированы правильно, клитор не увеличен. Гимен эстрогенизирован, без признаков гиперемии. Выделения из половых путей слизистые. При бимануальном исследовании матка расположена в срединном положении, не увеличена, плотная, подвижная, безболезненная. Придатки с левой стороны не пальпируются, область безболезненна. Однако заслуживает внимания тугоэластичное образование в области правых придатков диаметром около 10 см, безболезненное при пальпации, что требует дальнейшего обследования и динамического наблюдения.

Лабораторная и инструментальная диагностика

Клинический анализ крови выявил снижение уровня гемоглобина до 103 г/л (норма 120–155 г/л) и эритроцитов до $3,49 \times 10^{12}/л$ (норма $4,1\text{--}5,1 \times 10^{12}/л$), что указывает на анемию легкой степени тяжести. Лейкоциты находятся в пределах нормы — $11,62 \times 10^9/л$ (норма $4,5\text{--}11,5 \times 10^9/л$), однако отмечается относительная лимфопения (20,2%, норма 29–45%) на фоне повышения доли нейтрофилов до 73,3% (норма 43–65%), что может свидетельствовать о воспалительном процессе. Базофилы также несколько увеличены — 0,8% при норме до 0,5%.

Значительное снижение уровня тромбоцитов — до $55 \times 10^9/л$ (норма $150\text{--}440 \times 10^9/л$) заслуживает особого внимания, что подтверждается данными тромбоцитометрии по Фолио — $55,77 \times 10^9/л$ (норма $180\text{--}340 \times 10^9/л$). Уровень тромбокрита также снижен — 0,08% (норма 0,15–0,42%), в то время как средний объем тромбоцитов (14,7 фл, норма 9,4–12,4 фл) и ширина их

Elena V. Sibirskaya^{1, 2, 3, 4}, Irina V. Karachentsova^{1, 2}, Aliya Yu. Kurmangaleeva^{1, 3}, Aina S. Annakulieva²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴ The Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Abnormal Uterine Bleeding and External Genital Endometriosis in a 14-Year-Old Patient with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Case Report

Background. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura is one of the most common acquired blood-clotting disorders in adolescents. This disease is characterized by an increased risk of developing concomitant gynecological pathologies, such as abnormal uterine bleeding, ovarian tumors and tumor-like masses, external genital endometriosis, which requires careful medical supervision and, if necessary, surgical intervention. **Case report.** A clinical event of a 14-year-old patient with idiopathic thrombocytopenic purpura complicated by external genital endometriosis and abnormal uterine bleeding is being considered. The patient underwent surgery in the amount of laparoscopic oophorectomy, which prevented the development of severe complications. **Conclusion.** This case gives accent to the importance of a comprehensive and interdisciplinary approach to the treatment of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and concomitant gynecological pathologies, which helps minimize the risk of life-threatening complications.

Keywords: idiopathic thrombocytopenic purpura, abnormal uterine bleeding, external genital endometriosis, ovarian tumors, ovarian tumor-like masses, laparoscopic oophorectomy, case report

For citation: Sibirskaya Elena V., Karachentsova Irina V., Kurmangaleeva Aliya Yu., Annakulieva Aina S. Abnormal Uterine Bleeding and External Genital Endometriosis in a 14-Year-Old Patient with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Case Report. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2025;22(1):42–48. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2850>

распределения (23,3 фл, норма 10–20 фл) увеличены, что может свидетельствовать о нарушении тромбоцитарного звена гемостаза. Уровень крупных тромбоцитов значительно повышен — 60,9% (норма 13–43%).

В исследовании гемостаза активированное частичное тромбопластиновое время в норме — 34,8 с, однако отмечается небольшое повышение международного нормализованного отношения — до 1,2 при норме 0,86–1,16. Протромбиновое время по Квику несколько снижено — 79% (норма 82–135%), уровень фибриногена составляет 4,16 г/л (норма 2–4,3 г/л), что остается в пределах нормы. Гормональный профиль в пределах нормы, без выявленных отклонений.

УЗИ органов малого таза (рис. 1): исследование выполнено на 30-й день менструального цикла. Размеры тела матки составляют 52 × 37 × 44 мм, шейка — 32 × 24 мм. Угол между телом и шейкой выражен хорошо. Структура миометрия однородная. Цервикальный канал закрыт. Толщина эндометрия (М-эхо) составляет 8 мм, структура однородная. В проекции правого яичника визуализируется образование размерами 96 × 60 × 78 мм с гипозоногенным содержимым и мелкодисперсной взвесью. Толщина стенки образования составляет 3 мм, в стенке выявлены единичные локусы кровотока с индексом резистентности (ИР) 0,85. Внутри образования визуализируются перегородка толщиной 4 мм и участки разряжения эхо-сигнала. Возможно, что в данном конгломерате лоцируется яичник, размеры которого 23 × 17 × 27 мм. Левый яичник имеет размеры 32 × 24 × 29 мм, его структура фолликулярная. Свободная жидкость в малом тазу не обнаружена. Заключение: результаты УЗИ требуют дифференциальной диагностики между опухолью яичника, воспалительным конгломератом (тубоовариальное образование) и гематосальпингсом.

Консультация гематолога: на основании рекомендаций Международного консенсуса по ИТП (2019) противопоказаний для оперативного вмешательства при уровне тромбоцитов выше 50 тыс./мкл не выявлено.

Предварительный диагноз

Доброкачественное новообразование правого яичника. Первичная дисменорея. Аномальные маточные кровотечения в анамнезе. ИТП.



Рис. 1. Ультразвуковое исследование органов малого таза: в проекции правого яичника образование размерами 96 × 60 × 78 мм

Fig. 1. Ultrasound of the pelvic organs: in the projection of the right ovary, a formation measuring 96 × 60 × 78 mm

Динамика и исходы

Пациентке была проведена лапароскопия с правосторонней оофорэктомией и иссечением очагов инфильтративного эндометриоза в области крестцово-маточных связок. В ходе операции было обнаружено 100 мл свободной жидкости в полости малого таза.

Тело матки имело нормальные размеры, серозный покров розового цвета. Правая маточная труба визуально не изменена, фимбриальный отдел свободен. Правый яичник был увеличен из-за наличия вытянутого образования размером 12 × 9 см, с выраженными сращениями между яичником, маткой и стенками малого таза. Левая маточная труба и яичник не изменены визуально; фимбриальный отдел свободен, а левый яичник имел дольчатую структуру размером 3 × 2,5 × 3 см без признаков патологии. На крестцово-маточных связках были выявлены эндометриоидные гетеротопии, которые были скоагулированы с использованием биполярной энергии.

Произведена попытка вылушивания кистозного образования правого яичника в пределах здоровых тканей тупым и острым путем с использованием биполярной коагуляции. Однако отмечалась выраженная кровоточивость из здоровых тканей яичника. Гемостаз был выполнен с использованием биполярной коагуляции и гемостатического рассасывающегося материала (Сурджисел), тем не менее, достигнутый эффект оставался недостаточным.

Интраоперационно был выполнен общий анализ крови: уровень гемоглобина составил 121 г/л, количество тромбоцитов — 45 тыс./мкл. По рекомендации гематолога по телефону было введено 2 дозы свежезамороженной плазмы, увеличена инфузия транексамовой кислоты до 750 мг и введен дексаметазон 16 мг.

В связи с сопутствующим заболеванием пациентки, отсутствием адекватного эффекта от гемостаза и значительной кровопотерей (1200 мл) было принято решение провести правостороннюю оофорэктомию. С помощью биполярной коагуляции частично разделены спайки между яичником, маткой и брюшиной малого таза, пересечены собственная связка яичника, брыжейки правого яичника и правой маточной трубы. При осмотре области разделения спаек было выявлено диапедезное кровотечение. Учитывая объем кровопотери, сопутствующее заболевание пациентки, решено повторить проведение гемостаза с помощью гемостатического материала Сурджисел. Повторная ревизия показала отсутствие активного кровотечения. Макропрепарат был извлечен с помощью эндобага через пупочную контрапертуру; стенка кисты была гладкой, содержимое — геморрагическое. Макропрепарат направлен на гистологическое исследование с последующим иммуногистохимическим анализом. Общая кровопотеря составила 1500 мл.

В послеоперационном периоде гематологом была назначена пульс-терапия дексаметазоном. Однократно введен ромиплостим в дозе 5 мкг/кг. В первый день после операции в общем анализе крови отмечена положительная динамика: уровень гемоглобина составил 107 г/л, количество тромбоцитов — 72 тыс./мкл.

Результат гистологического исследования: в исследованном материале участки стенки кистозного образования, выстилка представлена на небольшом протяжении столбчатым эпителием с овоидным базально расположенным ядром. В окружающей ткани яичника в большом количестве определяются фолликулы на разных стадиях созревания, желтое тело, участки кровоизлияний. Заключение: эндометриоидная цистаденома яичника.

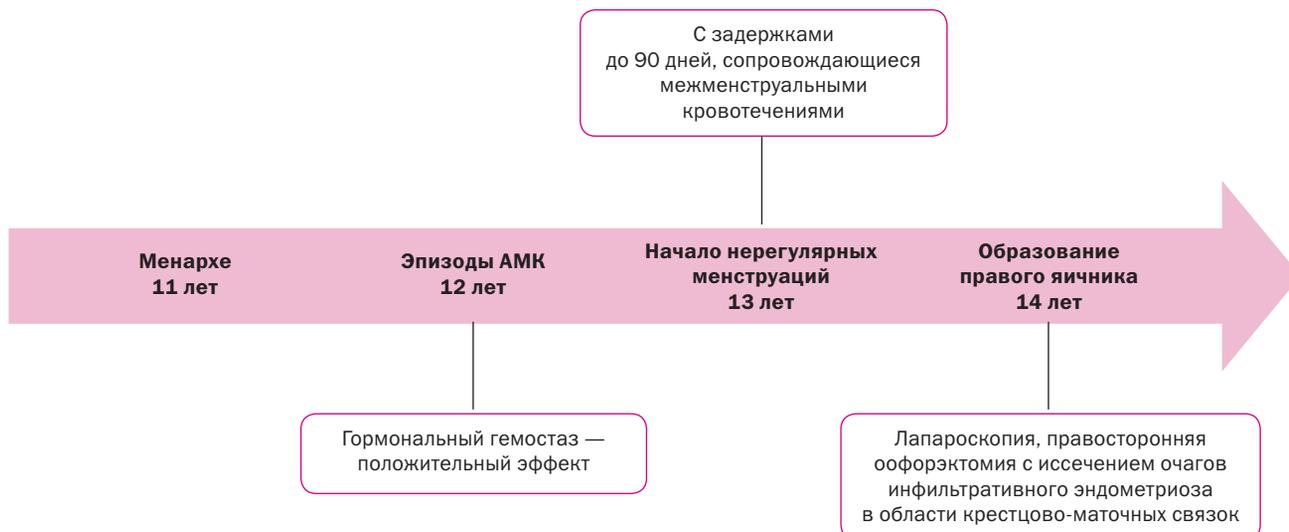


Рис. 2. Хронология ключевых событий у пациентки Е. с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, осложненной аномальными маточными кровотечениями и наружным генитальным эндометриозом

Примечание. АМК — аномальное маточное кровотечение.

Fig. 2. Chronology of key events in patient E. with idiopathic thrombocytopenic purpura, complicated by abnormal uterine bleeding and external genital endometriosis

Note. AUB (AMK) — abnormal uterine bleeding.

При иммуногистохимическом исследовании отмечена экспрессия рецепторов эстрогена ER, СК7 (цитокератин 7), отсутствие экспрессии к СК20 (цитокератин 20) и рецепторам прогестерона PR.

Прогноз

В целом прогноз для данной пациентки благоприятный. Успешное хирургическое вмешательство, включающее правостороннюю оофорэктомию и иссечение очагов эндометриоза, позволило избежать серьезных осложнений, таких как массивное кровотечение. В послеоперационном периоде наблюдается положительная динамика — уровень тромбоцитов начал стабилизироваться благодаря назначенной терапии, что минимизирует риск дальнейших геморрагических осложнений. Ожидается, что пациентка восстановится без существенных осложнений при соблюдении назначенного плана реабилитации и тщательного и регулярного мониторинга состояния.

Временная шкала

Хронология ключевых событий представлена на рис. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

ИТП является наиболее распространенным нарушением свертываемости крови у детей. Обычно пациенты с ИТП имеют незначительные кожные кровотечения, такие как петехии и пурпура, и реже — кровотечения слизистых оболочек. В редких случаях возникают серьезные осложнения, такие как внутричерепные или желудочно-кишечные кровоизлияния. Одним из потенциальных серьезных осложнений ИТП у девочек-подростков является кровоизлияние в желтое тело, которое может привести к внутрибрюшному кровотечению [1]. По данным различных источников, ИТП встречается с частотой от 5 до 20 случаев на 100 тыс. человек [2–4]. Заболевание проявляется как у детей, так и у взрослых, однако частота варьирует в зависимости от возраста. Наиболее подвержены заболеванию взрослые в возрасте от 20 до 40 лет, в то время как у детей и пожилых людей ИТП диагностируется реже. Женщины страдают ИТП в несколько

раз чаще, чем мужчины. У детей младшего возраста заболевание чаще протекает в острой форме, тогда как у подростков и взрослых чаще развивается хроническая форма.

Историческое развитие иммунной тромбоцитопении включает несколько ключевых этапов [5]. Впервые состояние, схожее с тромбоцитопенией, было описано Авиценной в его труде «Канон врачебной науки» в 1025 г. [6]. В 1735 г. Пауль Готлиб Верльгоф задокументировал случай 16-летней девушки с кожными и слизистыми кровотечениями после инфекции, назвав это состояние «болезнью Верльгофа».

Значительный вклад в изучение тромбоцитов внес Макс Шульце в 1865 г., когда он впервые описал их как «маленькие сферулы различного размера», указав, что они в 6–8 раз меньше эритроцитов. В начале XX в. тромбоцитопения была известна под названием «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура» [7]. Термин «идиопатическая» указывал на неизвестную причину заболевания, диагностируемого методом исключения других возможных факторов. «Тромбоцитопеническая» обозначала низкое количество тромбоцитов в крови, а «пурпура» характеризовала изменения цвета кожи у пациентов, вызванные кровоизлияниями.

В 1950 г. произошел значительный прорыв в понимании ИТП благодаря эксперименту Харрингтона и Холлингворта. Они предложили гипотезу о наличии в крови пациентов с ИТП фактора, разрушающего тромбоциты. Это было подтверждено путем введения крови пациента с ИТП здоровому человеку, что вызвало у него падение уровня тромбоцитов и судороги. Данный эксперимент показал, что тромбоцитопения обусловлена разрушением тромбоцитов, а не угнетением мегакариоцитов в костном мозге.

В 1977 г. Харрингтон выдвинул гипотезу, что терапия необходима только пациентам с уровнем тромбоцитов ниже 30 тыс. на кубический миллиметр, а уровень тромбоцитов в 50 тыс. на кубический миллиметр достаточен для обеспечения безопасности [8]. Первое руководство, одобренное Американским обществом гематологии

в 1996 г., также гласило, что бессимптомным пациентам с уровнем тромбоцитов выше 30 тыс. на кубический миллиметр терапия не требуется, если отсутствуют факторы риска кровотечения [9].

Во время пандемии COVID-19 и в постпандемический период наблюдались интересные изменения как в динамике ИТП у подростков, так и в частоте аномальных маточных кровотечений [10, 11]. В исследовании K. Sacamoto и соавт. [12] было отмечено снижение заболеваемости острой ИТП на 78,4% среди всех возрастных категорий и на 52,6% среди людей младше 20 лет в период пандемии по сравнению с допандемическими данными. Поскольку приблизительно две трети детей с ИТП имеют в анамнезе предшествующую лихорадку, можно предположить, что у большинства детей ИТП возникает в результате выработки противовирусных антител, которые перекрестно реагируют с тромбоцитарными антигенами.

Однако в отношении аномальных маточных кровотечений наблюдалась обратная тенденция. Е.В. Сибирская и соавт. отмечают, что в постпандемический период наблюдается увеличение частоты случаев аномальных маточных кровотечений, что значительно усложняет клиническое течение ИТП у подростков [13]. Данный рост на фоне ИТП существенно повышает риски для пациентов, поскольку ИТП характеризуется низким уровнем тромбоцитов и склонностью к кровотечениям [14]. В таких условиях развитие аномальных маточных кровотечений еще больше утяжеляет клиническую картину, требуя повышенного внимания и пересмотра терапевтических стратегий для предотвращения серьезных осложнений.

Значимость проблемы дифференциальной диагностики опухолей яичников у девочек возрастает на фоне увеличения числа случаев объемных образований в яичниках. Согласно различным исследованиям, опухолевидные образования яичников составляют от 1 до 4,6% от общей гинекологической заболеваемости среди детей и подростков [15]. Вопрос о клинических особенностях течения опухолей яичников у этой возрастной группы остается спорным, так как данная патология часто не сопровождается специфическими симптомами. Отсутствие выраженного абдоминального или интоксикационного синдромов существенно затрудняет своевременную диагностику и может привести к задержке в установлении диагноза. Стоит отметить, что опухоли и опухолевидные образования правого яичника встречаются чаще, чем левого, что может быть связано с его анатомическими и функциональными особенностями. Правый яичник обычно более активен в период овуляции и подвергается большим физиологическим нагрузкам, что повышает риск развития патологий.

Наружный генитальный эндометриоз у подростков представляет собой сложное и часто недооцениваемое заболевание, характеризующееся наличием эндометриодной ткани вне полости матки, чаще всего на яичниках, брюшине и других органах малого таза. У подростков эндометриоз может проявляться хроническим болевым синдромом и нарушениями менструального цикла, такими как обильные и болезненные менструации, что существенно снижает качество жизни пациенток. Диагностика эндометриоза в этом возрасте осложнена неспецифичностью симптомов, что часто приводит к прогрессированию патологии и развитию спаечного процесса.

В контексте клинического случая подростка с ИТП наружный генитальный эндометриоз приобретает особую клиническую значимость. Эндометриодные очаги

не только усугубляют болевой синдром и нарушают менструальную функцию, но и значительно повышают риск осложнений, связанных с кровоточивостью. На фоне выраженной тромбоцитопении наружный генитальный эндометриоз создает риск массивных кровотечений. Хирургическое вмешательство, необходимое для удаления эндометриодных образований и пораженного яичника, в таких случаях может быть осложнено значительной интраоперационной кровопотерей, что требует тщательной коррекции гемостаза и активного участия гематологов.

Представленный случай иллюстрирует важность комплексного и междисциплинарного подхода к лечению подростков с сочетанием тромбоцитопении и наружного генитального эндометриоза, подчеркивая необходимость учета рисков, связанных с тромбоцитопенией, и своевременной коррекции терапии для предотвращения жизнеугрожающих осложнений.

Риск серьезного кровотечения у детей с острой формой иммунной тромбоцитопении составляет около 3%, в то время как риск угрожающих жизни кровотечений — менее 1%. При возникновении кровотечения первоочередное лечение включает комбинированную медикаментозную терапию, в состав которой входят высокие дозы стероидов, внутривенный иммуноглобулин и переливание тромбоцитов.

В литературе описаны клинические случаи разрыва кисты яичника и перекрута яичника у пациенток с иммунной тромбоцитопенией [16–18].

T.B. Shaw и соавт. описали случай пациентки с острой иммунной тромбоцитопенией и перекрутом яичника, у которой, несмотря на интенсивное медикаментозное лечение, сохранялась необходимость в переливаниях крови [17]. Полное выздоровление было достигнуто только после овариэктомии.

В другом случае, представленном J. Kaplan и соавт., описывается клинический случай 18-летней пациентки с ИТП, ассоциированной с вирусом Эпштейна – Барр, у которой развилось тяжелое внутрибрюшное кровотечение в результате разрыва геморрагической кисты яичника [18]. Пациентка первоначально обратилась с симптомами анемии и тромбоцитопении. Несмотря на интенсивную медикаментозную терапию, включающую высокие дозы метилпреднизолона и внутривенный иммуноглобулин, ей потребовались повторные переливания крови. В конечном итоге стабилизация состояния и полное выздоровление были достигнуты только после хирургического вмешательства — овариэктомии.

В литературе также зафиксированы случаи значительных кровотечений, вызванных разрывом кист яичника у пациенток с различными коагулопатиями, такими как врожденная афибриногенемия, гемофилия А и болезнь фон Виллебранда типа 1 [19, 20]. Эти данные подчеркивают необходимость активного мониторинга и готовности к хирургическому вмешательству у пациенток с ИТП и сопутствующими гинекологическими осложнениями, чтобы предотвратить развитие жизнеугрожающих состояний и обеспечить полное выздоровление.

У пациенток с ИТП, особенно у подростков в период менструации, имеется высокий риск развития специфических геморрагических осложнений, таких как аномальные маточные кровотечения и геморрагические кисты яичников. В связи с этим оценка состояния данных пациенток должна включать детальный анализ менструального анамнеза с учетом продолжительности и объема

менструаций, наличия симптомов, свидетельствующих о наличии кист яичников, а также дня менструального цикла на момент диагностики. В свете текущих разногласий по поводу лечения ИТП решение о начале терапии должно приниматься индивидуально, с учетом вышеуказанных факторов. Пероральные контрацептивы продемонстрировали свою эффективность в уменьшении образования функциональных кист яичников и могут рассматриваться как вариант лечения для пациенток с соответствующим анамнезом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай пациентки с ИТП подчеркивает значимость индивидуализированного подхода к диагностике и лечению пациентов с ИТП, особенно в контексте сопутствующих гинекологических патологий. В условиях значительной тромбоцитопении и повышенного риска геморрагических осложнений проведение хирургического вмешательства требует особенно тщательной подготовки и междисциплинарного взаимодействия. Благодаря своевременной диагностике и индивидуализированному подходу к лечению, включая правостороннюю оофорэктомию и интраоперационную коррекцию гемостаза, удалось избежать жизнеугрожающих осложнений, предотвратить массивную кровопотерю и стабилизировать состояние пациентки.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя пациента получено добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания: 26.07.2024).

INFORMED CONSENT

A voluntary informed consent was obtained from the patient's legal representative to publish the description of the clinical case (date of signature: 07/26/2024).

ВКЛАД АВТОРОВ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Yelak A, From A, Gilad O, et al. Symptomatic corpus luteum hemorrhage in adolescent females with ITP. *Eur J Pediatr.* 2024;183(7):2893–2897. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05560-0>
2. Shaw J, Kilpatrick K, Eisen M, Tarantino M. The incidence and clinical burden of immune thrombocytopenia in pediatric patients in the United States. *Platelets.* 2020;31(3):307–314. doi: <https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1635687>
3. Despotovic JM, Grimes AB. Pediatric ITP: is it different from adult ITP? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018(1):405–411. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.405>
4. Schifferli A, Holbro A, Chitlur M, et al. A comparative prospective observational study of children and adults with immune thrombocytopenia: 2-year follow-up. *Am J Hematol.* 2018;93(6):751–759. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.25086>
5. Tungjitviboonkun S, Bumrungratanayos N. Immune thrombocytopenia (ITP): historical perspectives, pathophysiology, and treatment advances. *Discov Med.* 2024;1(7). doi: <https://doi.org/10.1007/s44337-024-00008-8>
6. Bolton-Maggs PHB, George JN. Immune Thrombocytopenia Treatment. *N Engl J Med.* 2021;385(10):948–950. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2110953>
7. Elliott RH. Diagnostic and Therapeutic Considerations in the Management of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Bull N Y Acad Med.* 1939;15(3):197–210.
8. Ahn YS, Harrington WJ. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Annu Rev Med.* 1977;28:299–309. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.me.28.020177.001503>
9. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by

Е.В. Сибирская — концепция исследования, редактирование, проверка и утверждение статьи.

И.В. Караченцова — концепция исследования, редактирование текста статьи.

А.Ю. Курмангалева — сбор и обработка данных, написание текста статьи.

А.С. Аннакулиева — сбор и обработка данных, написание текста статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Elena V. Sibirskaia — research concept, editing, verification and approval of the article.

Irina V. Karachentsova — research concept, editing.

Aliya Yu. Kurmangaleeva — data collection and processing, writing.

Aina S. Annakulieva — data collection and processing, writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Е.В. Сибирская

<https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>

И.В. Караченцова

<https://orcid.org/0000-0002-0254-690X>

А.Ю. Курмангалева

<https://orcid.org/0000-0002-2348-1607>

А.С. Аннакулиева

<https://orcid.org/0009-0006-0400-0974>

explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1996;88(1):3–40.

10. Harama D, Goi K, Saito K, et al. Decreased incidence of acute immune thrombocytopenia in children during the COVID-19 pandemic. *Int J Hematol.* 2023;117(2):307–308. doi: <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03521-7>

11. Курмангалева А.Ю., Сибирская Е.В., Короткова С.А., Осипова Г.Т. COVID-19 как предиктор развития аномальных маточных кровотечений // *Эффективная фармакотерапия.* — 2023. — Т. 19. — № 23. — С. 28–32. — doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-23-28-32> [Kurmangaleeva AY, Sibirskaia EV, Korotkova SA, Osipova GT. COVID-19 kak prediktor razvitiya anomal'nykh matochnykh krvotecheniy. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2023;19(23):28–32. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-23-28-32>]

12. Sakamoto K, Ono R, Doi T, et al. Reduced incidence of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan during the COVID-19 pandemic. *Int J Hematol.* 2022;115(4):446–448. doi: <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03302-2>

13. Сибирская Е.В., Курмангалева А.Ю., Короткова С.А., Осипова Г.Т. Аномальные маточные кровотечения и COVID-19 (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* — 2023. — Т. 29. — № 3. — С. 74–80. — doi: <https://doi.org/10.17116/repro20232903174> [Sibirskaia EV, Kurmangaleeva AY, Korotkova SA, Osipova GT. Abnormal uterine bleeding and COVID-19 (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2023;29(3):74–80. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/repro20232903174>]

14. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунова И.Е. и др. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: диагностика и тактика лечения (обзор литературы) // *Проблемы репродук-*

ции. — 2016. — Т. 22. — № 6. — С. 89–97. — doi: <https://doi.org/10.17116/repro201622689-97> [Adamyan LV, Sibirskaya EV, Koltunova IE, et al. Anomalous uterine bleeding during puberty: diagnosis and treatment tactics (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(6):89–97. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/repro201622689-97>]

15. Адамян Л.В., Колтунов И.Е., Сибирская Е.В. и др. Особенности дифференциальной диагностики опухолей яичников у девочек // *Детская хирургия*. — 2018. — Т. 22. — № 4. — С. 205–208. — doi: <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-4-205-208> [Adamyan LV, Koltunov IE, Sibirskaya EV, et al. Features of the differential diagnosis of ovarian tumors in girls (observation from the practice). *Detskaya Khirurgiya (Pediatric Surgery, Russian journal)*. 2018;22(4):205–208. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-4-205-208>]

16. Singh N, Tripathi R, Mala Y, et al. Massive Spontaneous Intraperitoneal Hemorrhage in a Young Female with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura Masquerading as Ruptured Ovarian Cyst: Successful Nonsurgical Management of This Rare Catastrophic

Event. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31(3):284–285. doi: <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000402>

17. Shaw TB, Ma B, Barazza M, Sawaya D. Surgical Control of Bleeding From Ovarian Torsion in the Setting of Immune Thrombocytopenic Purpura Without Splenectomy. *Am Surg*. 2023;89(11):4884–4887. doi: <https://doi.org/10.1177/00031348211011128>

18. Kaplan J, Bannon CC, Hulse M, Freiberg A. Peritoneal hemorrhage due to a ruptured ovarian cyst in ITP. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(2):117–120. doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3180314206>

19. Ramadan MK, Kharroubi M, Khaza'al J. Successful Conservative Treatment of Ovulation-Related Hemoperitoneum in a Patient With Congenital Hypofibrinogenemia: A Case Report and Review of Literature. *J Clin Gynecol Obstet*. 2020;9(4):112–118. doi: <https://doi.org/10.14740/jcgo628>

20. Radakovic B, Grgic O. Von Willebrand disease and recurrent hemoperitoneum due to the rupture of haemorrhagic ovarian cysts. *Haemophilia*. 2009;15(2):607–609. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01930.x>

Статья поступила: 12.07.2024, принята к печати: 16.02.2025

The article was submitted 12.07.2024, accepted for publication 16.02.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Курмангалеева Алия Юнусовна [Aliya Yu. Kurmangaleeva, MD]; адрес: 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9 [address: 1/9, 4th Dobryninsky pereulok, Moscow 119049, Russian Federation]; телефон: +7 (985) 445-14-06; e-mail: askarova-aliya@yandex.ru; eLibrary SPIN: 2739-8291

Сибирская Елена Викторовна, д.м.н., профессор [Elena V. Sibirskaya, MD, PhD, Professor]; e-mail: elsibirskaya@yandex.ru; eLibrary SPIN: 1356-9252

Караченцова Ирина Васильевна, к.м.н. [Irina V. Karachentsova, MD, PhD]; e-mail: 5053104@list.ru; eLibrary SPIN: 6520-9747

Аннакулиева Айна Сердаровна [Aina S. Annakulieva, MD]; e-mail: i-nuxa@mail.ru; eLibrary SPIN: 9044-1577

А.И. Хавкин^{1, 3}, А.В. Налетов², Н.А. Марченко², О.С. Налётова²¹ НИКИ детства, Москва, Российская Федерация² ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация³ БелГУ, Белгород, Российская Федерация

Диетические добавки в детском возрасте — вред или польза?

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии им. А.В. Мазурина НИКИ детства Минздрава Московской области, профессор кафедры педиатрии Медицинского института ФGAOУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, **тел.:** +7 (499) 237-02-23, **e-mail:** khavkin@nikid.ru

За последние десятилетия потребление биологически активных добавок в детском возрасте значительно увеличилось. Наиболее часто используемыми диетическими добавками являются поливитаминно-минеральные комплексы. Несмотря на наличие определенных показаний, в большинстве случаев решение о приеме биологически активных добавок для ребенка родители принимают без предварительной консультации с педиатром. Основные причины использования диетических добавок у детей — защита от инфекций, ускорение темпов роста и несбалансированное питание. Бесконтрольное применение биологически активных добавок может привести к развитию побочных реакций. Пропаганда полноценного здорового питания детей является на сегодняшний день важным аспектом поддержания здоровья детского населения. Следует помнить, что для здоровых детей с полноценным разнообразным питанием прием диетических добавок не является необходимостью, а их чрезмерное бесконтрольное потребление может даже навредить здоровью. В то же время существуют целевые группы детей, которым рацион питания может быть обогащен диетическими добавками. Среди них подростки-спортсмены, которым при повышенных физических нагрузках рекомендовано потребление белковых диетических добавок, витаминные добавки показаны в ситуациях ухудшения качества питания, при соблюдении ограничительных диет, беременности, риске возникновения дефицита витаминов, дети-вегетарианцы и веганы нуждаются в восполнении дефицита микроэлементов.

Ключевые слова: биологические активные добавки, дети, ограничительные типы питания, поливитаминно-минеральные комплексы, пробиотики

Для цитирования: Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А., Налетова О.С. Диетические добавки в детском возрасте — вред или польза? *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(1):49–55. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2854>

ВВЕДЕНИЕ

Потребности человека в нутриентах, как правило, удовлетворяются за счет употребления продуктов питания. Исключение — витамин D, часть которого синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей, и витамины групп К и В, частично синтезируемые кишечной микробиотой.

Особую группу нутриентов составляют биологически активные добавки (БАД) — биоактивные вещества, предназначенные для непосредственного приема с пищей или введенные в состав пищевых продуктов и дополняющие рацион как здоровых людей, так и пациентов с повышенным риском развития дефицитных состояний или при острых и хронических заболева-

Anatoly I. Khavkin^{1, 3}, Andrew V. Nalyotov², Nataliya A. Marchenko², Olga S. Nalyotova²¹ Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation² Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation³ Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

Dietary Supplements in Childhood — Harm or Benefit?

Consumption of dietary supplements in childhood has increased significantly over the past decades. The most common dietary supplements are multivitamin-mineral complexes. Commonly parents make the decision to give dietary supplements without any pediatrician consultation, despite the presence of certain indications. The major reasons to use dietary supplements in children are protection against infections, accelerated growth, and unbalanced nutrition. Uncontrolled implementation of such supplements can lead to various adverse reactions. Promotion of healthy diet among children is crucial aspect of maintaining the children health. It should be noted that dietary supplements are not necessary for healthy children with diverse diet, and their excessive uncontrolled consumption can even do harm. At the same time, there are target groups of children whose diets can be enriched with dietary supplements. Among them are adolescent athletes who, with increased physical exertion, are recommended to consume protein dietary supplements, vitamin supplements are indicated in situations of poor nutritional quality, restrictive diets, pregnancy, the risk of vitamin deficiency, vegetarians and vegans need to make up for micronutrient deficiencies.

Keywords: dietary supplements, children, restrictive food types, multivitamin-mineral complexes, probiotics

For citation: Khavkin Anatoly I., Nalyotov Andrew V., Marchenko Nataliya A., Nalyotova Olga S. Dietary Supplements in Childhood — Harm or Benefit? *Pediatric pharmacology*. 2025;22(1):49–55. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2854>

ниях в ситуациях ограничения биодоступности ряда нутриентов. Отличительной особенностью БАД является то, что они обычно продаются без каких-либо ограничений в аптеках или супермаркетах в форме таблеток, капсул, драже и т.д. [1].

Пищевые добавки могут вносить существенный вклад в общее потребление питательных веществ, обладая потенциалом для уменьшения дефицита ряда нутриентов, увеличения их потребления выше рекомендуемых возрастных норм (например, при повышенных физических нагрузках и в экстремальных условиях жизни). Однако на сегодняшний день лишь несколько БАД рекомендованы для применения в детском и подростковом возрасте и только при определенных условиях [2].

В последние десятилетия прием БАД в обществе резко увеличился. Согласно данным Национального обследования состояния здоровья и питания (NHANES) за 2017–2018 гг., выявлено, что более 30% детей и подростков в США регулярно принимают БАД. Потребление двух или более пищевых добавок увеличилось с 4,3% в 2009–2010 гг. до 7,1% в 2017–2018 гг. [3]. Поливитаминно-минеральные комплексы являются наиболее часто используемыми диетическими добавками. На их долю приходится 23,8%. Установлено, что с повышением дохода семьи и уровня школьного образования возрастает частота использования БАД у детей [3]. Диетические добавки в основном применяются с целью улучшения показателей здоровья, снижения риска развития некоторых заболеваний или поддержания здорового образа жизни, дополнения рациона питания, коррекции иммунных нарушений [4].

Безопасность и эффективность использования БАД вызывают все большую озабоченность среди медицинских работников, но проспективных рандомизированных клинических исследований по данному вопросу проведено немного. Также отсутствуют стандартизированные рекомендации по применению диетических добавок в детском возрасте, а их использование не регулируется так же жестко, как применение лекарственных средств. В большинстве случаев решение об использовании БАД детьми основано не на рекомендациях лечащего врача, а на мнении их родителей, близких родственников, друзей, на советах, полученных из популярных журналов и веб-сайтов, социальных сетей [4].

Таким образом, целью обзора явился анализ данных о возможной пользе, а также развитии побочных эффектов после применения БАД в детском возрасте.

ЗАЧЕМ РОДИТЕЛИ ИСПОЛЬЗУЮТ БАД В РАЦИОНЕ РЕБЕНКА?

Отношение родителей к использованию БАД для своего ребенка различно. Некоторые считают, что пищевые добавки представляют собой практичный способ обеспечить поступление полезных питательных веществ. Другие предпочитают, чтобы дети получали все необходимые нутриенты из сбалансированного рациона питания.

Исследование, проведенное среди родителей детей в возрасте от 1 года до 10 лет, проживающих в США, показало, что 52% из них использовали различные БАД для своих детей, а именно: поливитаминные комплексы (78%), пробиотики (45%), омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) (22%), минеральные вещества (25%) [5]. Почти половина родителей сообщала о проблемах с питанием своих детей: 35% отмечали, что ребенок привередлив в еде, 31% детей не употребляли в пищу достаточное количество фруктов и овощей, 13%, по мнению родителей, не получали нужного количе-

ства определенных витаминов и минеральных веществ, 9% не получали достаточно клетчатки. Только 52% родителей полагали, что их ребенок питается сбалансированно. Более половины родителей (58%) считали, что сложно заставить своего ребенка питаться правильно, а 47% указывали на то, что кормить ребенка здоровой пищей дорого. Только 43% опрошенных перед началом приема БАД проводили предварительную консультацию с педиатром. Установлено, что диетические добавки чаще применялись в семьях с более высоким доходом. Интересным фактом было то, что среди родителей, которые считали рацион своих детей несбалансированным, 51% регулярно использовали БАД для детей. При этом среди детей, родители которых рассматривали их рацион питания как сбалансированный, БАД применяли 53% [5].

В ходе недавнего исследования, проведенного в Китае, в котором приняли участие 706 родителей детей в возрасте от 6 до 12 лет, установлено, что 20,4% из них принимали БАД. При этом 37,5% родителей предварительно не обращались за консультацией к педиатру по поводу использования пищевых добавок [6]. Наиболее часто применяемыми диетическими добавками были кальций (16,7%), витамин С (9,2%) и витамин D (8,5%). Решение о приеме БАД их детьми принималось родителями в большинстве случаев с целью коррекции иммунных нарушений (43,6%) и ускорения темпов роста ребенка (36,5%). В ряде случаев (26,4%) пищевые добавки приобретались на интернет-сайтах, в том числе у сомнительных продавцов [6].

В недавнем польском исследовании А. Piekara и соавт., установлено, что 54,89% опрошенных родителей давали своим детям БАД. Те родители, которые рассматривали БАД в качестве эквивалентов лекарственных средств, как правило, не предполагали возможности развития побочных эффектов от их приема. Установлено, что родители, принимающие диетические добавки, передают собственные модели поведения, также вводя их своим детям. Основными причинами приема БАД были усиление противоинфекционного иммунитета, защита от неблагоприятного воздействия антибиотиков, а также увеличение потребления витаминов и минеральных веществ [7].

Следует помнить, что группой риска по развитию дефицитных состояний являются подростки-спортсмены. Тренировки требуют напряженности обменных процессов, увеличивают потребность в энергии, витаминах и минералах, поэтому дефицит макро- и микроэлементов является частым для них явлением [8]. Позиция спортивных диетологов указывает на индивидуальный подбор витаминно-минеральных добавок и специализированных продуктов питания для спортсменов. Отечественные работы не рекомендуют использование веганской диеты в профессиональном спорте, учитывая высокие риски низкого потребления белков, жиров и микроэлементов (железо, кальций, витамин D, рибофлавин, цинк и витамин B₁₂), особенно в детском возрасте [8].

БЕЛКИ И АМИНОКИСЛОТЫ

Белки и аминокислоты — диетические добавки, которые наиболее часто употребляют подростки, регулярно занимающиеся спортом, с целью увеличения мышечной массы. Рекомендуемый подход для подростков заключается в потреблении белка из пищевых источников, за исключением спортсменов или вегетарианцев, которые не достигают целевого уровня его потребления при обычном питании. При аэробных нагрузках (тяжелая атлетика, силовые упражнения) необходимо повышение

белка в рационе. Однако следует помнить, что превышение поступления белка свыше 2 г/кг в сутки является нежелательным и не приводит к усилению адаптационных способностей организма, а в некоторых случаях может вызывать неблагоприятные последствия — нарушение функции почек [8]. Наиболее часто используемыми диетическими добавками среди подростков-спортсменов являются содержащие белок — сывороточный протеин и альбумин, а также азотсодержащую карбоновую кислоту креатин, участвующую в энергетическом обмене мышечных и нервных клеток [9–13]. Следует помнить, что для спортсменов-подростков, стремящихся набрать или сохранить мышечную массу, рекомендации по потреблению и назначению белковых диетических добавок должны быть индивидуальными — в соответствии с потребностями и целью проводимых тренировок [8–13].

ПОЛИВИТАМИНЫ

Поливитаминовые комплексы на сегодня являются наиболее распространенной группой БАД. Из-за обилия в аптечных сетях и супермаркетах витаминных добавок потребителю в ряде случаев трудно разобраться в их применении. Недостаточная информированность увеличивает риск того, что прием витаминов не только будет оказывать положительное воздействие, но и повысит риск развития побочных реакций. Большинство поливитаминов, представленных на рынке, не покрывают 100% потребности во всех содержащихся в них микроэлементах, а при приеме более чем одной добавки возрастает риск развития их токсичности для организма из-за повышенного поступления одинаковых компонентов [14]. Витаминные комплексы обычно различаются по составу (набор витаминов) и дозам и могут быть весьма несбалансированными (содержание одних витаминов может составлять 100% от рекомендуемой суточной потребности, а других — едва достигать 10–15%) [15]. Основным источником витаминов должна оставаться сбалансированная диета. Прием витаминных добавок показан в ситуациях ухудшения качества питания, при соблюдении ограничительных диет, беременности, риске возникновения дефицита витаминов или при уже диагностированном их дефиците [15].

ВИТАМИН D

Витамин D является жирорастворимым витамином, который рассматривается в качестве прогормона, вырабатываемого кожей под воздействием ультрафиолетовых лучей с дальнейшим превращением в активную форму путем гидроксирования в печени и почках. Также он может поступать в организм при употреблении в пищу таких продуктов, как яйца, сливочное масло, рыба и жирные сыры, или с помощью диетических добавок. Долгое время основное действие витамина D рассматривалось лишь в профилактике рахита и остеомаляции. В последние годы исследования указывают на потенциальную пользу его приема в профилактике аутоиммунных, инфекционных и аллергических заболеваний [16,17].

Дефицит витамина D на сегодняшний день считается пандемией. Согласно эпидемиологическим данным, низкая обеспеченность им отмечается более чем у миллиарда человек во всем мире и встречается во всех возрастных группах [17]. Основными причинами дефицита являются недостаточное воздействие солнечного света, соблюдение ограничительных типов питания [18], синдром мальабсорбции, патология печени, прием ряда лекарственных средств [15, 19].

В нашей стране профилактический прием витамина D показан всем детям в возрасте от 1 до 12 мес в дозе 1000 МЕ/сут вне зависимости от вида вскармливания, от 1 года до 3 лет — в дозе 1500 МЕ/сут, старше 3 лет — 1000 МЕ/сут [19].

ВИТАМИН C

Витамин C — водорастворимый витамин, который чаще всего содержится в овощах и цитрусовых, необходим для синтеза коллагена, а также является кофактором ферментов, оказывает антиоксидантное действие и способствует усвоению железа. Его недостаток вызван ограниченным потреблением продуктов, являющихся источниками данного витамина. Симптомами дефицита витамина C являются анорексия, раздражительность и боли в суставах. Цинга — наиболее тяжелая форма дефицита данного витамина — остается редким заболеванием [14]. Диетические потребности организма часто удовлетворяются при рекомендуемом ежедневном потреблении фруктов и овощей. На сегодня нет доказательств того, что добавки витамина C способствуют уменьшению симптомов респираторных инфекций у детей. Также не существует рекомендаций по регулярному приему диетических добавок, содержащих витамин C, здоровыми детьми [20]. При этом обеспеченность витамином C у более половины спортсменов характеризуется избыточностью, что связано с обычной практикой приема детьми во время тренировок напитка, содержащего только один витамин C в количестве, в 1,5–2 раза превышающем рекомендуемую суточную норму потребления [8].

КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ ГРУППЫ B

Витамины группы B являются водорастворимыми и оказывают влияние на энергетический обмен. Основным источником данных витаминов являются продукты питания, особенно молоко, сыр, мясо, печень и яйца. Не существует показаний для регулярного приема витаминов группы B здоровыми детьми, за исключением случаев, когда имеются диетические ограничения, влияющие на их потребление. Витамины группы B обычно назначают комплексно, кроме случаев изолированного дефицита, когда доза конкретного витамина подбирается индивидуально [14].

Основным источником фолиевой кислоты (витамин B₉) являются зеленые овощи. Дополнительный прием данного витамина очень важен во время беременности в связи с его ролью в нормальном развитии внутриутробного ребенка. Также имеются данные о возможном снижении риска развития сердечно-сосудистых расстройств, онкологической патологии и психических расстройств при дополнительном приеме витамина B₉. Прием фолиевой кислоты показан пациентам с тяжелой недостаточностью питания, фолиеводефицитной анемией, нарушениями ее метаболизма вследствие врожденной патологии или приема некоторых лекарств, беременным женщинам [14].

Цианокобаламин (витамин B₁₂) необходим для нормального функционирования нервной системы, предотвращения повреждения эндотелия и является кофактором ряда метаболических процессов. Он содержится в продуктах животного происхождения. Для всасывания витамина B₁₂ в терминальном отделе подвздошной кишки он должен связаться с внутренним фактором Касла, вырабатываемым слизистой оболочкой желудка. Дефицит цианокобаламина может быть вызван ограничительным типом питания, синдромом мальабсорб-

ции, глистной инвазией, операциями на желудке. Прием некоторых лекарственных препаратов (ингибиторы протонной помпы, антагонисты гистаминовых рецепторов и метформин) также может снижать уровень витамина В₁₂. Клиническими проявлениями дефицита данного витамина являются мегалобластная анемия, неврологическая симптоматика (парестезии, нарушение чувствительности, появление патологических рефлексов), сонливость, раздражительность, снижение остроты зрения. Дополнительный прием витамина В₁₂ рекомендован лицам, соблюдающим ограничительные типы питания, имеющим синдром мальабсорбции, пациентам после бариатрических операций [14]. Беременные и кормящие женщины, соблюдающие веганскую или макробактериальную диеты, также должны получать добавки с витамином В₁₂ [21].

ЖЕЛЕЗО

Железо является важным микроэлементом, участвующим в образовании гемоглобина и транспорте кислорода. Оно содержится почти во всех тканях, выступая в качестве кофактора и регулируя окислительные процессы в клетках. Дефицит железа — наиболее распространенное нарушение обмена микроэлементов и может приводить к развитию железодефицитной анемии. Запасы железа у новорожденных зависят от уровня железа в крови матери, срока беременности и массы ребенка при рождении. Из-за этого ограниченного резерва и быстрого роста младенцы относятся к группе риска развития дефицита железа, особенно дети с низкой массой тела при рождении и недоношенные [22].

При воспалительных процессах повышенная выработка гепсидина может привести к снижению всасывания железа и его задержке в макрофагах, что приводит к снижению уровня его циркуляции. Подростки в период интенсивного роста, девочки после менархе, вегетарианцы и веганы также подвержены повышенному риску развития дефицита железа. Биодоступность железа в вегетарианской и веганской диетах ниже, чем из животных источников [18]. Кроме того, наличие фитатов в некоторых бобовых снижает усвояемость данного микроэлемента. Все спортсмены находятся в группе риска развития железодефицитной анемии вследствие повышенных потребностей в железе и нарушения его всасывания за счет гепсидина, уровень которого повышается на фоне интенсивных физических нагрузок. С целью поступления необходимого объема железа в пищу следует включать богатые им продукты (красное мясо, цельнозерновые продукты, листовые овощи), а также фрукты, богатые витамином С, для улучшения всасывания железа. Такие методы приготовления, как замачивание и использование дрожжей, препятствуют усвоению железа [23]. Для детей из групп риска важным является контроль уровня ферритина в сыворотке крови как основного показателя обеспеченности железом с дальнейшей коррекцией выявленных нарушений. На сегодняшний день нет доказанных преимуществ использования диетических добавок, содержащих железо, у здоровых доношенных детей.

ЦИНК

Цинк является важным минералом для удовлетворения основных физиологических потребностей организма, таких как нормальный рост и развитие ребенка, обмен веществ и поддержание целостности и функционирования клеток. Традиционно считается, что цинк

необходим для нормального развития и функционирования головного мозга, выступая в качестве нейромодулятора и нейромедиатора синаптической передачи. Именно головной мозг имеет наибольшее содержание данного микроэлемента (150 мкмоль/л) в организме, десятикратно превышающее его концентрацию в сыворотке крови. Обеспеченность цинком во многом определяет нормальные когнитивную и эмоциональную функции человека, влияет на механизмы памяти и восприимчивости к обучению [24]. Основными причинами дефицита цинка являются несбалансированное питание и повышенные потери со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Дефицит цинка связан с анорексией, задержкой роста, нарушением вкуса и обоняния и повышенной восприимчивостью к инфекциям. По мнению исследователей, снижение обеспеченности цинком может лежать в основе поддержания процессов воспаления и снижения уровня антиоксидантной защиты, противомикробного иммунитета [25–28]. Детям-вегетарианцам и веганам необходимо употреблять в пищу разнообразные овощи (капусту, репу, орехи, тыквенные и подсолнечные семечки, бобовые, пшеничные отруби, пророщенные пшеничные зерна), чтобы удовлетворить свои потребности в данном микроэлементе. Необходим контроль сывороточных показателей обеспеченности цинком детей, соблюдающих ограничительные типы питания [18, 24].

ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Омега-3 ПНЖК при метаболизме образует длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты — докозагексаеновую (ДГК) и эйкозапентаеновую. ДГК способствует когнитивному и зрительному развитию. Период с 27-й нед беременности до двухлетнего возраста — период наибольшей потребности в данном питательном веществе, связанный с развитием мозга. Поэтому ДГК рекомендуется включать в рацион беременных и кормящих женщин. Для детей, подростков и взрослых рекомендуемая норма потребления ДГК может быть достигнута при употреблении не менее двух порций морской рыбы, богатой омега-3 ПНЖК (сельдь, лосось, скумбрия, анчоусы, сардины), в неделю. В ряде регионов нашей страны включение в рацион питания морской рыбы может оставаться достаточно редким явлением даже среди традиционно питающихся детей. Особенно уязвимыми по адекватному поступлению с пищей омега-3 ПНЖК являются дети, соблюдающие вегетарианский либо веганский типы питания [17, 21]. В связи с данными ограничениями в рационе в детском возрасте прием омега-3 ПНЖК может оказывать положительное влияние на состояние здоровья ребенка.

ПРОБИОТИКИ И ПРЕБИОТИКИ

Пробиотики — живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью хозяина. Современные тенденции применения пробиотиков характеризуются штаммоспецифичностью. Пребиотики — селективно ферментированные продукты, которые приводят к специфическим изменениям в составе и/или активности микробиоты ЖКТ, что положительно сказывается на здоровье хозяина [29]. В современных рекомендациях Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; ESPGHAN) и Американской гастроэнтерологической ассоциации

(American Gastroenterological Association; AGA) указывается на эффективность применения ряда пробиотиков и пребиотиков для лечения заболеваний ЖКТ в детском возрасте [29].

Так, имеются данные об эффективности использования некоторых штаммов пробиотиков (*S. boulardii*, *L. rhamnosus* GG и др.) для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи у взрослых и детей [30, 31].

Определенные пробиотики (*L. rhamnosus* GG, *S. boulardii*, *Enterococcus faecium*) могут быть эффективны для профилактики острой инфекционной диареи у взрослых и детей. Кокрейновский метаанализ показал, что для оказания эффекта при острой диарее необходимо как можно более раннее назначение пробиотиков, так как они практически не влияют на диарею, которая длится 48 ч или дольше. Прием внутрь некоторых штаммов пробиотиков сокращает продолжительность острой диареи у детей примерно на 1 день [32].

В отчете Маастрихтского VI / Флорентийского консенсуса по лечению инфекции *H. pylori* (2022) сделан вывод о том, что некоторые пробиотики (*S. boulardii*, *Bacillus clausii*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12) доказали свою эффективность в снижении побочных эффектов со стороны ЖКТ при проведении эрадикации данной инфекции у взрослых пациентов [33]. На сегодня нет доказательств, подтверждающих то, что монотерапия пробиотиком без сопутствующей антибактериальной терапии является эффективной. Некоторые пробиотики (*L. reuteri*, *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12, *L. rhamnosus* GG), по-видимому, повышают скорость эрадикации *H. pylori* за счет уменьшения частоты развития побочных эффектов, а не за счет прямого воздействия на бактерию [34]. Среди пациентов детского возраста установлено, что *S. boulardii* улучшает эффективность эрадикации и снижает частоту побочных эффектов со стороны ЖКТ, связанных с проведением антихеликобактерной терапии [29].

Доказано, что *L. reuteri* DSM17938 и *B. animalis* subsp. *lactis* BB12 сокращают время плача у детей, находящихся на грудном вскармливании, страдающих коликами [34–36].

Некоторые штаммы пробиотиков могут быть полезны для улучшения уровня трансаминаз и показателей липидограммы, ультразвуковых и антропометрических характеристик у детей с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Однако имеющиеся данные не позволяют точно определить специфические штаммы пробиотика, оказывающие влияние на лечение данной патологии печени. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения долгосрочных преимуществ от их использования в отношении НАЖБП [37].

Ряд пробиотиков (*B. longum*, *L. rhamnosus* HN001, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*) улучшают усвоение лактозы и уменьшают симптомы, связанные с ее непереносимостью [38].

Такие пробиотические штаммы, как *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, могут снижать выраженность функциональной боли в животе у детей [39, 40]. При этом результаты опубликованных исследований подтверждают уменьшение вздутия живота и болевого абдоминального синдрома, а также повышение качества жизни у взрослых пациентов с синдромом раздраженного кишечника в результате лечения пробиотиками, содержащими *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, а также *S. boulardii* [41, 42].

Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что кишечная микробиота может влиять на некоторые

негастроинтестинальные состояния, тем самым устанавливая связь между ними и ЖКТ. Однако нет единого мнения о применении определенных пробиотиков при синдроме дефицита внимания и гиперактивности, ожирении и депрессии в детском возрасте [43, 44]. Пробиотики и пребиотические добавки изучаются для профилактики некоторых проявлений метаболического синдрома, включая избыточную массу тела, сахарный диабет 2-го типа и дислипидемию. В новых рекомендациях Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization; WAO) предлагается рекомендовать пробиотики матерям младенцев, а также детям с высоким риском развития аллергических заболеваний. Однако рекомендации носят условный характер без конкретных указаний штаммов, дозы, продолжительности лечения и т.д. [45].

ВЫВОДЫ

Таким образом, для здоровых детей с полноценным разнообразным питанием прием БАД не является необходимостью. Несмотря на наличие особых показаний, решение о приеме диетических добавок чаще всего принимается родителями самостоятельно, без предварительной консультации с лечащим врачом. На использование подростками БАД в большинстве случаев влияют советы друзей, старших товарищей, массовая реклама по телевидению, интернету, в социальных сетях. У детей основными причинами применения диетических добавок являются усиление противоинфекционного иммунитета, ускорение темпов роста и несбалансированное питание. При этом наиболее часто используются поливитаминно-минеральные комплексы.

Учитывая, что продажа БАД осуществляется не только в аптечных сетях, но и в супермаркетах в безрецептурной форме, их бесконтрольное применение может привести к развитию побочных эффектов и повышению риска передозировки. Для достижения адекватного пищевого баланса необходимо поощрять родителей к разнообразному питанию своих детей. Пропаганда следования полноценному здоровому питанию является на сегодняшний день важным аспектом поддержания здоровья детского населения нашего государства. В информационной работе с родителями, направленной на повышение их информированности не только о безопасности и эффективности использования БАД, но и о возможных побочных эффектах их приема, важную роль играют как медицинские работники, так и телевидение, интернет-ресурсы, социальные сети.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — анализ данных литературы, окончательное редактирование текста.

А.В. Налетов — анализ данных литературы, написание и окончательное редактирование текста.

Н.А. Марченко — поиск и перевод литературы, написание текста.

О.С. Налётова — перевод литературы, подготовка и написание текста.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — literature analysis, manuscript final editing.

Andrew V. Nalyotov — literature analysis, manuscript writing and final editing.

Nataliya A. Marchenko — literature search and translation, manuscript writing.

Olga S. Nalyotova — literature translation, manuscript preparation and writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Agostoni C, Esposito S, Nobili A. Dietary supplements in infants and children: only beneficial? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(2):177–180. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001180>
2. US Department of Health and Human Services; US Department of Agriculture. *2015–2020 Dietary Guidelines for Americans.* 8th edn. Washington, DC; 2015. Available online: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines>. Accessed on: January 22, 2025.
3. Stierman B, Mishra S, Gahche JJ, et al. Dietary Supplement Use in Children and Adolescents Aged ≤19 Years - United States, 2017–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(43):1557–1562. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6943a1>
4. Bailey RL, Gahche JJ, Thomas PR, Dwyer JT. Why US children use dietary supplements. *Pediatr Res.* 2013;74(6):737–741. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2013.160>
5. Healthy eating and use of dietary supplements in children: Mott Poll Report. C.S. *Mott Children's Hospital. National Poll on Children's Health.* 2022;40(5):1–2.
6. Liu H, Zhang S, Zou H, et al. Dietary supplement use among Chinese primary school students: across-sectional study in Hunan Province. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(3):374. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph16030374>
7. Piekara A, Krzywonos M, Kaczmarczyk M. What do Polish parents and caregivers think of dietary supplements for children aged 3–12? *Nutrients.* 2020;12(10):3076. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12103076>
8. Баирова С.В., Сахно Л.В., Колтунцева И.В. и др. Актуальные подходы к питанию детей, занимающихся спортом (литературный обзор) // *Детская медицина Северо-Запада.* — 2024. — Т. 12. — № 3. — С. 38–48. — doi: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.47.40.005> [Bairova SV, Sakhno LV, Koltuntseva IV, et al. Current approaches to nutrition of children involved in sports (literature review). *Children's Medicine of the North-West.* 2024;12(3):38–48. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.47.40.005>]
9. Minj S, Anand S. Whey proteins and its derivatives: bioactivity, functionality, and current applications. *Dairy.* 2020;1(3):233–258. doi: <https://doi.org/10.3390/dairy1030016>
10. Master PB, Macedo RC. Effects of dietary supplementation in sport and exercise: are view of evidence on milk proteins and amino acids. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;61(7):1225–1239. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1756216>
11. Jager R, Kerksick CM, Campbell BI, et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017;14:20. doi: <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0177-8>
12. Jagim AR, Kerksick CM. Creatine supplementation in children and adolescents. *Nutrients.* 2021;13(2):664. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13020664>
13. Kaufman MW, Roche M, Fredericson M. The impact of supplements on sports performance for the trained athlete: a critical analysis. *Curr Sports Med Rep.* 2022;21(7):232–238. doi: <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000972>
14. Martini L, Pecoraro L, Salvottini C, et al. Appropriate and inappropriate vitamin supplementation in children. *J Nutr Sci.* 2020;9:e20. doi: <https://doi.org/10.1017/jns.2020.12>
15. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике) / Союз педиатров России и др. — М.: Педиатр; 2017. — 152 с. [Natsional'naya programma po optimizatsii obespechennosti vitaminami i mineral'nymi veshchestvami detei Rossii (i ispol'zovaniyu vitaminnykh i vitamino-mineral'nykh kompleksov i obogashchennykh produktov v pедиатрической практике). The Union of Pediatrician of Russia. Moscow: Pediatr; 2017. 152 p. (In Russ).]
16. Новикова В.П., Сейц А.В. Витамин D и костный метаболизм при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки // *Детская медицина Северо-Запада.* — 2024. — Т. 12. — № 3. — С. 81–96. — doi: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.79.24.009> [Novikova VP, Seits AV. Vitamin D and bone metabolism in diseases of the stomach and duodenum. *Children's Medicine of the North-West.* 2024;12(3):81–96. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.79.24.009>]
17. Хавкин А.И., Налетов А.В., Масюта Д.И., Махмутов Р.Ф. Роль витамина D в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника: обзор литературы // *Вопросы современной педиатрии.* — 2024. — Т. 23. — № 2. — С. 58–62. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2722> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Masyuta DI, Makhmutov RF. Role of vitamin D in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases: literature review. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2024;23(2):58–62. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2722>]
18. Налетов А.В., Марченко Н.А., Хавкин А.И., Махмутов Р.Ф. Вегетарианские диеты в детском возрасте: современный взгляд на проблему // *Вопросы практической педиатрии.* — 2024. — Т. 19. — № 1. — С. 101–108. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-101-108> [Nalyotov AV, Marchenko NA, Khavkin AI, Makhmutov RF. Vegetarian diets in children: the modern view. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2024;19(1):101–108. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-1-101-108>]
19. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России и др. — М.: Педиатр; 2018. — 96 с. [Natsional'naya programma "Nedostatochnost' vitamina D u detei i podrostkov Rossiiskoi Federatsii: sovremennye podkhody k korreksii". The Union of Pediatrician of Russia. Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ).]
20. Ran L, Zhao W, Wang H, et al. Vitamin C as a supplementary therapy in relieving symptoms of the common cold: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Biomed Res Int.* 2020;2020:8573742. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8573742>
21. Налетов А.В. Ограничительные типы питания в детском возрасте — вред или польза? // *Health, Food and Biotechnology.* — 2022. — Т. 4. — № 1. — С. 16–23. — doi: <https://doi.org/10.36107/hfb.2022.i1.s128> [Nalyotov AV. Restrictive types of nutrition in childhood — harm or benefit? *Health, Food and Biotechnology.* 2022;4(1):16–23. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36107/hfb.2022.i1.s128>]
22. Berglund SK, Domellof M. Iron deficiency in infancy: current in sights. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2021;24(3):240–245. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000749>
23. Lemale J, Mas E, Jung C, et al. Vegan diet in children and adolescents. Recommendations from the French-speaking Pediatric Hepatology, Gastroenterology and Nutrition Group (GFHGPN). *Arch Pediatr.* 2019;26(7):442–450. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.09.001>
24. Налетов А.В., Мацынин А.Н., Мацынина М.А. Обеспеченность цинком — важный показатель здоровья человека // *Health, Food and Biotechnology.* — 2022. — Т. 4. — № 3. — С. 12–18. — doi: <https://doi.org/10.36107/hfb.2022.i3.s147> [Naletov AV, Matsynin AN, Matsynina MA. Zinc availability is an important indicator of human health. *Health, Food and Biotechnology.*

2022;4(3):12–18. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36107/hfb.2022.i3.s147>

25. Ohashi W, Fukada T. Contribution of zinc and zinc transporters in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *J Immunol Res*. 2019;2019:8396878. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/8396878>

26. Vaghari-Tabari M, Jafari-Gharabaghlou D, Sadeghsoltani F, et al. Zinc and selenium in inflammatory bowel disease: trace elements with key roles? *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(9):3190–3204. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02444-w>

27. Imdad A, Rogner J, Sherwani RN, et al. Zinc supplementation for preventing mortality, morbidity, and growth failure in children aged 6 months to 12 years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;3(3):CD009384. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009384.pub3>

28. Vlieg-Boerstra B, de Jong N, Meyer R, et al. Nutrient supplementation for prevention of viral respiratory tract infections in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2022;77(5):1373–1388. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15136>

29. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, et al. World Gastroenterology Organisation (WGO) global guidelines probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2024;58(6):533–553. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000002002>

30. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD004827. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004827.pub5>

31. Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(8):e043054. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043054>

32. Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD003048. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003048.pub4>

33. Sung V, D'Amico F, Cabana MD, et al. *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141(1):e20171811. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1811>

34. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>

35. Gutiérrez-Castrellón P, Indrio F, Bolio-Galvis A, et al. Efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: systematic review with network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9375. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009375>

36. Harb T, Matsuyama M, David M, Hill RJ. Infant Colic — what works: a systematic review of interventions for breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(5):668–686. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001075>

37. Gkiourtzis N, Kalopitas G, Vadarlis A, et al. The benefit of probiotics in pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized control trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(3):e31–e37. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003537>

38. Vitellio P, Celano G, Bonfrate L, et al. Effects of *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus rhamnosus* on gut microbiota in patients with lactose intolerance and persisting functional gastrointestinal symptoms: a randomised, double-blind, cross-over study. *Nutrients*. 2019;11(4):886. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11040886>

39. Xu HL, Zou LL, Chen MB, et al. Efficacy of probiotic adjuvant therapy for irritable bowel syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255160. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255160>

40. Trivić I, Niseteo T, Jadrešin O, Hojsak I. Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children – systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):339–351. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03809-y>

41. Andresen V, Gschossmann J, Leyer P. Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):658–666. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30056-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30056-X)

42. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, et al. Systematic review with metaanalysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1044–1060. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.15001>

43. Seddik H, Boutallaka H, Elkoti I, et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 plus sequential therapy for *Helicobacter pylori* infections: a randomized, open-label trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(5):639–645. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02625-0>

44. Plomer M, Ili Perez M, Greifenberg DM. Effect of *Bacillus clausii* capsules in reducing adverse effects associated with *Helicobacter pylori* eradication therapy: a randomized, double-blind, controlled trial. *Infect Dis Ther*. 2020;9(4):867–878. doi: <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00333-2>

45. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0055-2>

Статья поступила: 14.10.2024, принята к печати: 16.02.2025
The article was submitted 14.10.2024, accepted for publication 16.02.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор [**Anatoly I. Khavkin**, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62 [**address:** 62, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 115093, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 237-02-23; **e-mail:** khavkin@nikid.ru; **eLibrary SPIN:** 6070-9473

Налетов Андрей Васильевич, д.м.н., профессор [**Andrew V. Nalyotov**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** nalyotov-a@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5876-7445

Марченко Наталия Александровна [**Nataliya A. Marchenko**, MD]; **e-mail:** nataliasvistunova@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 6220-7674

Налётова Ольга Сергеевна, д.м.н., доцент [**Olga S. Nalyotova**, MD, PhD, Associate Professor]; **e-mail:** olganalotova1989@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 3168-0787

А.В. Налетов¹, А.И. Хавкин^{2, 3}, А.Н. Мацынин¹, В.С. Стрионова¹¹ ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация² НИКИ детства, Москва, Российская Федерация³ БелГУ, Белгород, Российская Федерация

Перспективы использования грецких орехов в качестве компонента диетотерапии при воспалительных заболеваниях кишечника

Автор, ответственный за переписку:

Налетов Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, главный внештатный детский специалист гастроэнтеролог Минздрава ДНР

Адрес: 283003, Донецк, пр. Ильича, д. 16, **тел.:** +7 (949) 311-13-82, **e-mail:** nalyotov-a@mail.ru

Грецкие орехи (ГО) являются важным компонентом средиземноморской и азиатской диет и все чаще используются в различных рационах питания по всему миру благодаря своей установленной питательной ценности и пользе для здоровья. Компоненты ГО богаты омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами, незаменимыми аминокислотами, витаминами, полифенолами, фитостеролами и другими питательными веществами и биологически активными соединениями, обладающими антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. ГО на сегодняшний день продемонстрировали многообещающий эффект в отношении лечения воспалительных заболеваний кишечника. В статье представлены ключевые механизмы, лежащие в основе терапевтического потенциала ГО в лечении воспалительных заболеваний кишечника, включая модуляцию проницаемости слизистой оболочки кишечника, регуляцию воспалительных процессов, уменьшение окислительного стресса и коррекцию состава кишечной микробиоты.

Ключевые слова: грецкие орехи, воспалительные заболевания кишечника, микробиота, противовоспалительный эффект, антиоксидантные свойства

Для цитирования: Налетов А.В., Хавкин А.И., Мацынин А.Н., Стрионова В.С. Перспективы использования грецких орехов в качестве компонента диетотерапии при воспалительных заболеваниях кишечника. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(1):56–61. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2853>

На сегодняшний день среди пациентов детского возраста отмечается значительный рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Генетическая предрасположенность, нарушение иммунной регуляции, кишечный дисбиоз и воздействие

факторов окружающей среды (особенно диеты) рассматриваются в качестве основных причин развития воспаления кишечника и повышения проницаемости его слизистой оболочки, что лежит в основе патогенеза ВЗК [1–5]. В свою очередь, потребление природных

Andrey V. Nalyotov¹, Anatoly I. Khavkin^{2, 3}, Alexander N. Matsynin¹, Vera S. Strionova¹¹ Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation² Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation³ Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

Potential of Using Walnuts as a Part of Nutritional Therapy for Inflammatory Bowel Diseases

Walnuts are major component of Mediterranean and Asian diets and are increasingly used in different diets around the world due to their confirmed nutritional and health benefits. Walnuts' components are abundant with omega-3 polyunsaturated fatty acids, essential amino acids, vitamins, polyphenols, phytosterols, and other nutrients and biologically active compounds with antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulating properties. Walnuts currently have demonstrated promising effect in inflammatory bowel diseases management. This study presents key mechanisms underlying walnuts' therapeutic potential in inflammatory bowel diseases management, such as modulation of intestinal mucosa permeability, inflammatory processes regulation, oxidative stress reduction, and gut microbiota composition correction.

Keywords: walnuts, inflammatory bowel diseases, microbiota, anti-inflammatory effect, antioxidant properties

For citation: Nalyotov Andrey V., Khavkin Anatoly I., Matsynin Alexander N., Strionova Vera S. Potential of Using Walnuts as a Part of Nutritional Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(1):56–61. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2853>

антиоксидантов, которыми являются орехи, зеленый чай и т.д., может стать эффективной защитой от окислительного стресса и регулировать воспалительные процессы в кишечнике, тем самым оказывая защитное действие для организма в отношении развития язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) [6, 7]. Грецкие орехи (ГО) являются важным компонентом средиземноморской и азиатской диет и все чаще используются в разных рационах питания по всему миру благодаря высокой питательной ценности и пользе для здоровья. ГО богаты омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), незаменимыми аминокислотами, витаминами, полифенолами, фитостеролами и другими питательными веществами и биологически активными соединениями (БАС), обладающими антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. На сегодняшний день ГО и продукты, полученные из них, привлекают внимание ученых благодаря своему терапевтическому потенциалу в отношении регуляции воспалительных процессов и положительному воздействию на здоровье [8, 9]. Стоит отметить, что такие части ГО, как зеленая кожура, жмых, скорлупа и листья, которые часто выбрасываются или используются в качестве корма для животных, также содержат большое количество БАС. Текущие исследования все чаще демонстрируют регулирующее воздействие компонентов ГО на течение ВЗК, что является многообещающим подходом в отношении оптимизации диетотерапии данных заболеваний [10].

Цель работы: представить современные литературные данные о полезных свойствах ГО в отношении перспективы их использования в диетотерапии ВЗК.

ГО содержат большое количество БАС, имеющих значительный терапевтический потенциал при ВЗК, синергический эффект которых не только снижает воспаление и проницаемость слизистой оболочки, но и уменьшает воздействие окислительного стресса, регулирует иммунные реакции и модулирует состав микробиоты кишечника [9].

Развитию патологических процессов в кишечнике способствует дефект слизисто-эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включающего в себя слизистую оболочку, иммуноглобулин А (IgA), антимикробные пептиды, а также белки межклеточных плотных контактов (БМПК) [11]. Нарушения в одном из этих компонентов приводят к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника. Высказано предположение, что вещества, находящиеся в орехах, улучшают целостность структуры клеточной стенки, тем самым нормализуя функцию слизисто-эпителиального барьера кишечника [10].

В исследовании A. Bartoszek и соавт. в моделях на мышах с колитом, индуцированным декстрансульфатом натрия (DSS), было установлено, что соблюдение диеты, обогащенной маслом ГО, приводило к уменьшению повреждения слизистой оболочки толстой кишки. На фоне соблюдения диеты происходило восстановление проницаемости кишечной стенки и транспорта ионов за счет нормализации функционирования БМПК [12]. В другом недавнем исследовании обнаружено, что полисахариды зеленой шелухи ГО при употреблении их в пищу усиливали экспрессию БМПК (зонулин и окклюдин), сохраняя барьерную функцию толстой кишки у крыс [13]. Данные работы подчеркивают влияние продуктов из ГО в поддержании целостности кишечного барьера.

При ВЗК окислительные процессы не только возникают в воспаленной слизистой оболочке кишечника,

но и распространяются на более глубокие слои кишечной стенки [14].

Недавнее исследование F. Miao и соавт. показало, что у мышей с DSS-индуцированным колитом, которым в пищу добавляли масло ГО, наблюдалось снижение выработки активных форм кислорода и высвобождения провоспалительных цитокинов. Кроме того, установлено, что масло ГО снижало уровень экспрессии генов белков провоспалительного пути NLRP3/ASC/каспаза-1 [15].

В другом исследовании также было установлено, что прием масла ГО повышал активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы), тем самым снижая окислительный стресс [16].

Юглон — уникальное фенольное соединение, содержащееся в ГО, обладает мощной противомикробной, антиоксидантной и иммунорегуляторной активностью. Прием юглона уменьшал повреждение тканей, потерю массы тела и индекс активности заболевания, а также повышал вероятность выживания у мышей с DSS-индуцированным колитом [17].

Активация пути NF-κB, который является одним из основных регуляторов транскрипции генов провоспалительных цитокинов, играет ключевую роль в развитии ВЗК. Нарушение регуляции NF-κB вызывает развитие воспаления и аутоиммунных заболеваний [6, 7]. Продукты, полученные из ГО, были изучены на предмет их способности регулировать транскрипционный фактор NF-κB и последующее образование цитокинов, способствуя заживлению слизистой оболочки кишечника в моделях ВЗК на мышах [18, 19]. Так, внутривенное введение масла ГО в течение 4 нед уменьшало уровень фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкина (IL) 6 и IL-1β. Кроме того, прием масла ГО снижал экспрессию ключевых генов сигнального пути TLR4/NF-κB при остром повреждении тощей кишки, вызванном липополисахаридами (ЛПС) [18]. Схожие процессы были установлены при применении юглона в экспериментах на мышах, которое значительно уменьшило повреждение тканей и выраженность воспалительного процесса в толстой кишке за счет регулирующего влияния на сигнальный путь TLR4/NF-κB [20].

В недавнем исследовании, проведенном Y. Qi и соавт., в моделях на мышах было установлено, что введение пептида, полученного из ГО, уменьшало симптомы колита, включая потерю массы тела, кровь в стуле, укорочение толстой кишки и характерные гистопатологические изменения. Выявлено защитное влияние данного продукта на целостность кишечного барьера за счет экспрессии БМПК и уменьшения воспаления путем подавления образования провоспалительных цитокинов и регуляции апоптоза эпителиальных клеток. Использование пептида подавляло активность сигнального пути NF-κB/MLCK/MLC, связанного с воспалением, а также увеличивало концентрацию таких бактерий, как *Prevotella* и *Akkermansia*, оказывающих защитное влияние на слизистую оболочку кишечника [21].

В исследовании на мышах, проведенном S.J. Koh и соавт., установлено, что применение фенольного экстракта ГО ингибировало экспрессию IL-8 и IL-1α, ослабляло как вызванное TNF-α фосфорилирование/деградацию IκB-киназы, так и активность сигнального пути NF-κB. Введение экстракта ГО внутрь значительно снижало тяжесть колита, а также уменьшало темпы роста опухоли в модели рака толстой кишки [19].

Кроме того, исследования показали, что пептиды ГО улучшают функцию барьера слизистой оболочки кишеч-

ника и снижают воспаление, подавляя активацию пути TLR4-MAPK [22].

Также было показано, что эмодин, природный антрахинон, получаемый из шелухи ГО, снижает экспрессию циклооксигеназы 2 (cyclooxygenase 2; COX-2), тем самым уменьшая индекс активности заболевания у мышей с DSS-индуцированным колитом [23].

Исследование *in vitro* показало, что экстракт ГО ингибирует выработку оксида азота (NO) в макрофагах, стимулированных ЛПС, что указывает на противовоспалительный эффект данного продукта [24].

Употребление ГО широко изучалось на предмет участия в регуляции микробиоты кишечника — как в моделях на мышах, так и на людях.

Так, у мышей, которых кормили маслом ГО, наблюдались заметные изменения в составе микробиоты кишечника в отношении роста полезных штаммов и повышения уровня секреторного IgA в тонкой кишке, который играет важную роль в подавлении роста патогенной микробиоты [15]. Авторы приходят к выводу, что масло ГО не только участвует в модуляции микробиоты кишечника в сторону повышения спектра полезных бактерий, но также улучшает иммунные механизмы работы кишечника [25].

В другом недавнем исследовании, проведенном на крысах, было выявлено, что на фоне приема экстракта муки ГО значительно снижалась численность грамотрицательных бактерий, особенно *Fusobacterium varium* и *Bacteroides vulgatus*. При этом установлено заметное увеличение численности *Lactobacillus animalis* [26].

В еще одном исследовании, проведенном на крысах, установлено, что при повреждении толстой кишки, вызванном диетой с высоким содержанием жиров, потребление полисахаридов из зеленой шелухи ГО увеличивало бактериальное разнообразие и снижало относительное количество потенциально патогенных бактерий в толстой кишке [13].

В недавнем исследовании H. Authier и соавт. в эксперименте на мышах было установлено, что экстракт листьев ГО имеет противогрибковую активность, снижая колонизацию ЖКТ *C. albicans* на фоне повышения количества бактерий, обладающих защитными свойствами при заболеваниях толстой кишки, таких как *Bifidobacterium* spp. и *Faecalibacterium prausnitzii* [27].

В исследовании S. Chen и соавт., проведенном на мышах с DSS-индуцированным колитом, установлено, что прием юглона значительно снижал потерю массы тела и индекс активности заболевания, уменьшая сыровоточный уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-12, IL-21, IL-23 и TNF- α). При этом у мышей, получавших юглол, повышалось количество *Lachnospiraceae*. Авторы приходят к выводу, что юглол может быть перспективным средством для профилактики ЯК за счет регулирующего влияния на уровень провоспалительных цитокинов и окислительный стресс [17].

В другом исследовании лечение юглоном DSS-индуцированного колита у мышей привело к снижению индекса активности заболевания, а также значительно уменьшало уровень провоспалительных IL-6, TNF- α и IL-1 β и повышало экспрессию противовоспалительного IL-10. Кроме того, установлено подавление экспрессии белков STAT3, ROR γ t и одновременное повышение уровня FOXP3. Также юглол ингибировал выработку Th17 и увеличивал выработку Treg. Его прием изменял микробное разнообразие и состав микробиоты кишечника, в том числе повышал соотношение *Firmicutes* к *Bacteroides* и количество *Actinobacteriota* и снижал количество *Verrucomicrobiota*. Авторы приходят к выво-

ду, что введение юглона защищало мышей от развития ЯК, модулируя состав кишечной микробиоты, снижая экспрессию провоспалительных цитокинов и восстанавливая гомеостаз Th17/Treg [28].

Кроме того, введение пептидов ГО восстанавливало микробиологический гомеостаз кишечника, снижая рост патогенных бактерий (*Helicobacter*) и увеличивая относительное количество полезных микроорганизмов (*Candidatus Saccharimonas*) [22].

В исследовании на мышах установлено, что употребление в пищу ГО повышает микробное разнообразие кишечной флоры и приводит к снижению соотношения *Firmicutes/Bacteroides*, а также к восстановлению кишечного барьера, изменению содержания короткоцепочечных жирных кислот и уменьшению воспаления кишечника у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров [29].

Несколько клинических исследований также подтвердили, что рацион, обогащенный ГО, оказывает влияние на состав кишечной микробиоты. Так, в клиническом исследовании, проведенном на 194 добровольцах, в течение 8 нед употребления ГО (43 г в сутки) значительно увеличилось количество *Ruminococcaceae*, в то время как количество видов *Clostridium* sp. cluster XIV (*Blautia*; *Anaerostipes*) снизилось [30].

Кроме того, клиническое исследование с участием 35 человек показало, что соблюдение диеты, обогащенной ГО (57 г в день на 2100 ккал), в течение 2 нед может увеличить эндогенную выработку гомоаргинина, играющего ключевую роль в метаболизме креатина с образованием энергии, а также в иммунном ответе организма [31].

В рандомизированном перекрестном исследовании 18 здоровых взрослых участников соблюдали изокалорийную диету, содержащую 0 или 42 г ГО в день. Результаты показали, что потребление ГО привело к увеличению относительной численности *Faecalibacterium*, *Clostridium*, *Dialister* и *Roseburia* на 49–160% и снижению относительной численности *Ruminococcus*, *Dorea*, *Oscillospira* и *Bifidobacterium* на 16–38%. Содержание вторичных желчных кислот в кале, дезоксихолевой кислоты и литохолевой кислоты было на 25 и 45% ниже соответственно после курса приема ГО в сравнении с группой контроля. Кроме того, установлено снижение концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови на фоне употребления ГО [32].

Хроническое воспаление у пациентов с ВЗК повышает риск развития колоректального рака. Исследователи обнаружили, что у мышей, которым вводили раковые клетки толстой кишки HT-29 и которые в течение 25 дней питались ГО, наблюдалось подавление роста опухоли. У животных, получавших ГО, также была снижена экспрессия микро-РНК 1903, 467с и 3068 ($p < 0,05$) наряду с увеличением экспрессии микро-РНК 297а. Полученные данные указывают на то, что ГО может модулировать экспрессию микро-РНК, потенциально влияя на транскрипты генов-мишеней, участвующих в процессах, связанных со снижением воспаления, уменьшением васкуляризации и пролиферации, а также с активацией апоптоза при раке толстой кишки [33].

ГО известны своим высоким содержанием липидов, которые в основном представлены ПНЖК (до 70%), включая линолевую, α -линоленовую, эйкозодиеновую и арахидоновую кислоты [34]. По сравнению с другими растительными маслами масло ГО содержит большее количество α -линоленовой ПНЖК и олеиновой кислоты, являющейся мононенасыщенной жирной кислотой [12].

Однако высокое содержание ПНЖК в ГО приводит к повышению риска их окисления, что может быть одним из звеньев патогенеза ВЗК [33, 35]. Предотвращение окисления ПНЖК в продуктах из ГО является важным шагом к сохранению их противовоспалительной активности [36].

ГО также содержат различные полифенольные (фенольные кислоты, флавоноиды, дубильные вещества) и липофильные БАС, включая фитостеролы, токоферолы, сфинголипиды и фосфолипиды, обладающие мощными противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Следует отметить, что метод экстракции, время сбора и географическое местоположение урожая орехов влияют на содержание БАС. Данные соединения содержатся не только в съедобных ядрах ГО, но и в зеленой шелухе, скорлупе, листьях растения [37].

Токоферолы являются мощными жирорастворимыми антиоксидантами. Кроме того, γ -токоферол, являющийся наиболее распространенным токоферолом в липидной фракции ГО, может регулировать сигнальные пути, связанные с воспалением, такие как NF- κ B и COX-2, тем самым способствуя уменьшению воспаления при ВЗК. Следует отметить, что токоферолы также действуют как антиоксиданты, защищая ПНЖК, содержащиеся в ГО, от окисления. Фитостеролы в составе ГО присутствуют в различных формах и проявляют целый ряд физиологически активных эффектов, например восстановление гомеостаза клеток Treg/Th17 посредством активации PPAR γ , а также регуляцию пути NF- κ B [38].

Белки ГО содержат 18 аминокислот (в том числе 8 незаменимых аминокислот) и обладают высокой питательной ценностью и биологической активностью благодаря антиоксидантным, антиканцерогенным, иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствам. Белки, полученные из ГО, продемонстрировали свои противовоспалительные эффекты через модуляцию путей NF- κ B и COX-2 [39, 40].

Таким образом, ГО являются богатым источником БАС, обладающих противовоспалительными, антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами. ГО и их побочные продукты, такие как шелуха и листья, продемонстрировали многообещающие антиоксидантные, антимикробные и иммунорегуляторные эффекты благодаря воздействию на несколько ключевых сигнальных путей, включая NF- κ B, COX-2, MAPK и NOS, в исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo*. Данные работы показали, что компоненты, содержащиеся в ГО, могут эффективно защищать слизистую оболочку кишечника от повреждений, регулировать проницаемость кишечника [11]. Кроме того, доказано, что ГО влияют на состав кишечной микробиоты, увеличивая бактериальное разнообразие и снижая относительное количество потенциально патогенных бактерий на фоне роста полезных микроорганизмов. При этом исследования влияния БАС, обеспечивающих противовоспалительный эффект ГО,

в первую очередь, сосредоточены на анализе съедобной части ГО — их ядрах, в то время как другие побочные продукты, такие как жмых, зеленая кожура, скорлупа и листья, остаются в значительной степени неисследованными, несмотря на высокое содержание БАС в своем составе. Учитывая многообещающие результаты, полученные на животных моделях и в исследованиях *in vitro*, необходимы дальнейшие исследования на людях, чтобы подтвердить пользу употребления ГО. Работы, изучающие эффективность применения продуктов, полученных из ГО, в качестве компонента диетотерапии в лечении ВЗК, остаются единичными. Дальнейшие клинические исследования с целью оценки эффективности и безопасности употребления ГО у пациентов с ВЗК являются важным этапом оптимизации диетотерапии данной патологии.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.В. Налетов — анализ литературных источников, финальное редактирование.

А.И. Хавкин — анализ литературных источников, финальное редактирование.

А.Н. Мацынин — поиск литературы, подготовка исходного текста.

В.С. Стрионова — поиск литературы, подготовка исходного текста.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Andrey V. Nalyotov — literature analysis, manuscript final editing.

Anatoly I. Khavkin — literature analysis, manuscript final editing.

Alexander N. Matsynin — literature search, manuscript text preparation.

Vera S. Strionova — literature search, manuscript text preparation.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.В. Налетов

<https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

А.Н. Мацынин

<https://orcid.org/0000-0002-2547-6377>

В.С. Стрионова

<https://orcid.org/0000-0002-6416-2899>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Wang R, Li Z, Liu S, Zhang D. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open*. 2023;13(3):e065186. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-065186>
2. Хавкин А.И., Налетов А.В., Масюта Д.И., Махмутов Р.Ф. Роль витамина D в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника: обзор литературы // *Вопросы современной педиатрии*. — 2024. — Т. 23. — № 2. — С. 58–62. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2722> [Khavkin AI, Nalyotov AV,

Masyuta DI, Makhmutov RF. Role of Vitamin D in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases: Literature Review. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(2):58–62. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2722>

3. Хавкин А.И., Налетов А.В., Шумилов П.В. Значение омических технологий в диагностике болезни Крона // *Вопросы детской диетологии*. — 2024. — Т. 22. — № 4. — С. 46–53. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-4-46-53> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Shumilov PV. Role of 'OMICS' technologies in the diagnosis of Crohn's disease. *Pediatric Nutrition*. 2024;22(4):46–

53. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-4-46-53>
4. Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2023. — Т. 33. — № 6. — С. 7–15. — doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Marchenko NA. Inflammatory bowel diseases in children: modern achievements in diagnostics and therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(6):7–15. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15>]
5. Корниенко Е.А., Хавкин А.И., Федуллова Е.Н. и др. Проект рекомендаций российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Крона у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2019. — Т. 171. — № 11. — С. 100–134. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-171-11-100-134> [Kornienko EA, Khavkin AI, Fedulova EN, et al. Draft recommendations of the russian society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition on diagnosis and treatment of Crohn's disease in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;171(11):100–134. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-171-11-100-134>]
6. Налетов А.В., Хавкин А.И., Мацынин А.Н. Куркумин — перспективы использования в лечении заболеваний органов пищеварения // *Children's Medicine of the North-West*. — 2024. — Т. 12. — № 3. — С. 49–56. — doi: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.45.37.006> [Nalyotov AV, Khavkin AI, Matsynin AN. Curcumin — prospects for use in the treatment of diseases of the digestive system. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(3):49–56. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.45.37.006>]
7. Хавкин А.И., Налетов А.В., Мацынина М.А. Противовоспалительные эффекты оливкового масла и его компонентов. Перспективы применения в лечении воспалительных заболеваний кишечника // *Педиатрическая фармакология*. — 2024. — Т. 21. — № 3. — С. 249–255. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2754> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Matsynina MA. Anti-inflammatory Effects of Olive Oil and Its Components. Prospects of Application in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(3):249–255. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2754>]
8. Nakanishi M, Matz A, Klemashevich C, et al. Walnut supplementation alters mucosal metabolite profiles during DSS-induced colonic ulceration. *Nutrients*. 2019;11(5):1118. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11051118>
9. Ni ZJ, Zhang YG, Chen SX, et al. Exploration of walnut components and their association with health effects. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;62(19):5113–5129. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1881439>
10. Налетов А.В., Хавкин А.И., Мацынина М.А., Москалюк О.Н. Орехи — важный компонент здорового питания // *Вопросы диетологии*. — 2024. — Т. 14 — № 4. — С. 42–47. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2024-4-42-47> [Nalyotov AV, Khavkin AI, Matsynina MA, Moskaljuk ON. Nuts are an important component of a healthy diet. *Nutrition*. 2024;14(4):42–47. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2024-4-42-47>]
11. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2021. — Т. 66. — № 1. — С. 31–38. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38> [Khavkin AI, Bogdanova NM, Novikova VP. Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(1):31–38. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38>]
12. Bartoszek A, Makaro A, Bartoszek A, et al. Walnut oil alleviates intestinal inflammation and restores intestinal barrier function in mice. *Nutrients*. 2020;12(5):1302. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12051302>
13. Wang G, Yang X, Wang J, et al. Walnut green husk polysaccharides prevent obesity, chronic inflammatory responses, nonalcoholic fatty liver disease and colonic tissue damage in high-fat diet fed rats. *Int J Biol Macromol*. 2021;182:879–898. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.04.047>
14. Bourgonje AR, Feelisch M, Faber KN, et al. Oxidative stress and redox-modulating therapeutics in inflammatory bowel disease. *Trends Mol Med*. 2020;26(11):1034–1046. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.06.006>
15. Miao F, Shan C, Ma T, et al. Walnut oil alleviates DSS-induced colitis in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and regulating gut microbiota. *Microb Pathog*. 2021;154:104866. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104866>
16. Zhao H, Li J, Zhao J, et al. Antioxidant effects of compound walnut oil capsule in mice aging model induced by D-galactose. *Food Nutr Res*. 2018;62. doi: <https://doi.org/10.29219/fnr.v62.1371>
17. Chen S, Wu X, Yu Z. Juglone suppresses inflammation and oxidative stress in colitis mice. *Front Immunol*. 2021;12:674341. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.674341>
18. Liu T, Zhang L, Joo D, et al. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17023. doi: <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
19. Koh SJ, Choi YI, Kim Y, et al. Walnut phenolic extract inhibits nuclear factor kappaB signaling in intestinal epithelial cells, and ameliorates experimental colitis and colitis-associated colon cancer in mice. *Eur J Nutr*. 2018;58(4):1603–1613. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1704-3>
20. Nobakht NAA, Lashgari NA, Roudsari NM, et al. Juglone mediates inflammatory bowel disease through inhibition of TLR-4/NF kappaB pathway in acetic acid-induced colitis in rats. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2023;22(2):92–103. doi: <https://doi.org/10.2174/1871523022666230825105223>
21. Qi Y, Wang X, Zhang Y, et al. Walnut-derived peptide improves cognitive impairment in colitis mice induced by dextran sodium sulfate via the microbiota–gut–brain axis (MGBA). *J Agric Food Chem*. 2023;71(49):19501–19515. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c04807>
22. Hong Z, Shi C, Hu X, et al. Walnut protein peptides ameliorate DSS-induced ulcerative colitis damage in mice: an in silico analysis and in vivo investigation. *J Agric Food Chem*. 2023;71(42):15604–15619. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c04220>
23. Wang D, Sun M, Zhang Y, et al. Enhanced therapeutic efficacy of a novel colon-specific nanosystem loading emodin on DSS-induced experimental colitis. *Phytomedicine*. 2020;78:153293. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153293>
24. Wang D, Mu Y, Dong H, et al. Chemical constituents of the ethyl acetate extract from diaphragma juglandis fructus and their inhibitory activity on nitric oxide production in vitro. *Molecules*. 2017;23(1):72. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules23010072>
25. Miao F, Shan C, Shah SA, et al. D. Effect of walnut (Juglans sigillata) oil on intestinal antioxidant, anti-inflammatory, immunity, and gut microbiota modulation in mice. *J Food Biochem*. 2021;45(1):e13567. doi: <https://doi.org/10.1111/jfbc.13567>
26. He X, Chen D, Guo Y, et al. Walnut meal extracts rich in polyphenols mitigate insulin resistance and modulate gut microbiota in high fat diet-fed rats. *J Med Food*. 2022;25(6):618–629. doi: <https://doi.org/10.1089/jmf.2021.K.0189>
27. Authier H, Bardot V, Berthomier L, et al. Synergistic effects of licorice root and walnut leaf extracts on gastrointestinal candidiasis, inflammation and gut microbiota composition in mice. *Microbiol Spectr*. 2022;10(2):e0235521. doi: <https://doi.org/10.1128/spectrum.02355-21>
28. Hua Y, Liu R, Lu M, et al. Juglone regulates gut microbiota and Th17/Treg balance in DSS-induced ulcerative colitis. *Int Immunopharmacol*. 2021;97:107683. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107683>
29. Li L, Wang S, Zhang T, et al. Walnut peptide alleviates obesity, inflammation and dyslipidemia in mice fed a high-fat diet by modulating the intestinal flora and metabolites. *Front Immunol*. 2023;14:1305656. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1305656>
30. Bamberger C, Rossmeyer A, Lechner K, et al. A walnut-enriched diet affects gut microbiome in healthy caucasian subjects:

a randomized, controlled trial. *Nutrients*. 2018;10(2):244. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10020244>

31. Petersen KS, Chandra M, See JR, et al. Walnut consumption and gut microbial metabolism: results of an exploratory analysis from a randomized, crossover, controlled-feeding study. *Clin Nutr*. 2023;42(11):2258–2269. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.09.023>

32. Holscher HD, Guetterman HM, Swanson KS, et al. Walnut consumption alters the gastrointestinal microbiota, microbially derived secondary bile acids, and health markers in healthy adults: a randomized controlled trial. *J Nutr*. 2018;148(6):861–867. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/nxy004>

33. Tsoukas MA, Ko BJ, Witte TR, et al. Dietary walnut suppression of colorectal cancer in mice: Mediation by miRNA patterns and fatty acid incorporation. *J Nutr Biochem*. 2015;26(7):776–783. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.02.009>

34. Song H, Cong Z, Wang C, et al. Research progress on Walnut oil: Bioactive compounds, health benefits, extraction methods, and medicinal uses. *J Food Biochem*. 2022;46(12):e14504. doi: <https://doi.org/10.1111/jfbc.14504>

35. Scaiola E, Liverany E, Belluzzi A. The imbalance between n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease: A comprehensive review and future therapeutic perspectives. *Int*

J Mol Sci. 2017;18(12):2619. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18122619>

36. Federica U, Federica R, Silvio D, D'Alessio S. Actors and factors in the resolution of intestinal inflammation: Lipid mediators as a new approach to therapy in inflammatory bowel diseases. *Front Immunol*. 2017;8:1331. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01331>

37. Zhang YG, Kan H, Chen SX, et al. Comparison of phenolic compounds extracted from *Diaphragma juglandis fructus*, walnut pellicle, and flowers of *Juglans regia* using methanol, ultrasonic wave, and enzyme assisted-extraction. *Food Chem*. 2020;321:126672. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126672>

38. Wen S, He L, Zhong Z, et al. Stigmasterol restores the balance of Treg/Th17 cells by activating the butyrate-PPAR γ axis in colitis. *Front Immunol*. 2021;12:741934. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.741934>

39. Li X, Guo M, Chi J, Ma J. Bioactive peptides from walnut residue protein. *Molecules*. 2020;25(6):1285. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25061285>

40. Grancieri M, Martino HS, Gonzalez de Mejia E. Protein digests and pure peptides from chia seed prevented adipogenesis and inflammation by inhibiting PPAR γ and NF- κ B pathways in 3T3L-1 adipocytes. *Nutrients*. 2021;13(1):176. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13010176>

Статья поступила: 02.11.2024, принята к печати: 16.02.2025

The article was submitted 02.11.2024, accepted for publication 16.02.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Налетов Андрей Васильевич, д.м.н., профессор [**Andrew V. Nalyotov**, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16 [**address:** 16, Illich Ave., Donetsk, 283003, Donetsk People's Republic, Russian Federation]; **телефон:** +7 (949) 311-13-82; **e-mail:** nalyotov-a@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5876-7445

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор [**Anatoly I. Khavkin**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** gastropedclin@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 6070-9473

Мацынин Александр Николаевич, д.м.н., доцент [**Alexander N. Matsynin**, MD, PhD, Associate professor]; **e-mail:** anmatsynin@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 3195-1380

Стрионова Вера Сергеевна, к.м.н., доцент [**Vera S. Strionova**, MD, PhD, Associate Professor]; **e-mail:** vera.strionova@bk.ru; **eLibrary SPIN:** 1145-7760

Л.А. Балыкова, Д.О. Владимиров, Е.Н. Тягушева, М.В. Ширманкина,
А.В. Краснополянская, Е.И. Науменко

МГУ им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация

Электрическая нестабильность миокарда у детей разного возраста: диагностика, прогностическая значимость и принципы коррекции (обзор литературы)

Автор, ответственный за переписку:

Балыкова Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой педиатрии, директор медицинского института ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»

Адрес: 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68, тел.: +7 (8342) 32-19-83, e-mail: larisabalykova@yandex.ru

Электрическая нестабильность миокарда (ЭНМ) представляет собой изменение электрофизиологических свойств миокарда, сопряженное с различной степенью риска реализации жизнеугрожающих состояний. На сегодняшний день особенно остро стоит проблема диагностики и клинической интерпретации ЭНМ у новорожденных детей ввиду анатомо-физиологических особенностей и коморбидных состояний, а также у детей и подростков с органическими болезнями сердца. Изучение гетерогенности электрокардиографической (ЭКГ) морфологии кардиоциклов может иметь прогностическую ценность для предотвращения аритмических событий. В статье представлен обзор современных научных данных о признаках ЭНМ у детей, в том числе периода новорожденности, сформированных в две большие группы: нарушения деполяризации и реполяризации. Обсуждаются ЭКГ-критерии ЭНМ у детей разного возраста с врожденными (первичными) электрическими заболеваниями и приобретенными состояниями, в том числе с COVID-19. Освещены методы медикаментозной коррекции ЭНМ у новорожденных и детей в последующие возрастные периоды. Совокупность представленных данных диктует необходимость дальнейшего изучения прогностической значимости ЭНМ и методов ее коррекции.

Ключевые слова: Электрическая нестабильность миокарда, аритмии, электрокардиограмма, дети.

Для цитирования: Балыкова Л.А., Владимиров Д.О., Тягушева Е.Н., Ширманкина М.В., Краснополянская А.В., Науменко Е.И. Электрическая нестабильность миокарда у детей разного возраста: диагностика, прогностическая значимость и принципы коррекции (обзор литературы). *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(1):62–71. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2855>

Larisa A. Balykova, Denis O. Vladimirov, Evgeniya N. Tyagusheva, Marina V. Shirmankina,
Anna V. Krasnopol'skaya, Elena I. Naumenko

N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Electrical instability of the myocardium in children of different ages: diagnosis, prognostic significance and principles of correction (literature review)

Electrical instability of the myocardium (EIM) is a change in the electrophysiological properties of the myocardium, associated with varying degrees of risk of life-threatening conditions. Today, the problem of diagnosis and clinical interpretation of EIM in newborns is particularly acute due to anatomical and physiological features and comorbid conditions, as well as in children and adolescents with organic heart diseases. Studying the heterogeneity of electrocardiographic (ECG) morphology of cardiac cycles may have prognostic value for the prevention of arrhythmic events. The article provides an overview of modern scientific data on the signs of EIM in children, including the newborn period, formed into two large groups: depolarization and repolarization disorders. ECG criteria for EIM in children of different ages with congenital (primary) electrical diseases and acquired conditions, including COVID-19, are discussed. The methods of medical correction of ENM in newborns and children in subsequent age periods are highlighted. The totality of the data presented dictates the need for further study of the prognostic significance of EIM and methods of its correction.

Keywords: Electrical instability of the myocardium, cardiac arrhythmias, electrocardiogram, children.

For citation: Balykova Larisa A., Vladimirov Denis O., Tyagusheva Evgeniya N., Shirmankina Marina V., Krasnopol'skaya Anna V., Naumenko Elena I. Electrical instability of the myocardium in children of different ages: diagnosis, prognostic significance and principles of correction (literature review). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(1):62–71. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2855>

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения ритма сердца представляют один из самых сложных разделов детской кардиологии, поскольку, с одной стороны, являются достаточно распространенными и в большинстве случаев доброкачественными, а с другой — у части пациентов могут носить жизнеугрожающий характер [1]. Аритмии у детей нередко возникают в периоды интенсивного роста и развития [2]. Одним из таких периодов является период новорожденности, анатомо-физиологические особенности которого — увеличенное количество клеток-пейсмекеров в синусовом узле, недостаточное количество промежуточных клеток и коллагена, медленная резорбция элементов эмбриональной проводящей системы, постепенное постнатальное формирование ножек пучка Гиса и внутрижелудочковых проводящих путей — способствуют развитию нарушений ритма и проводимости [3].

В основе аритмий в различные периоды детства лежит электрофизиологическая неоднородность миокарда, возникающая в результате морфологических аномалий сердца, иммуновоспалительных, гормональных, электролитных и метаболических сдвигов, расстройств центральной и вегетативной регуляции ритма сердца. При этом у новорожденных особое значение приобретают последствия перенесенной перинатальной гипоксии, активация системной и тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатоадреналовой систем, карнитинная недостаточность и др. [4, 5], а также генетически детерминированные дефекты ионных каналов кардиомиоцитов [6]. Каналопатии, как правило, редко манифестируют в периоде новорожденности клиническими признаками, но могут проявляться на ЭКГ специфическими феноменами, отражающими электрическую нестабильность миокарда (ЭНМ) и создающими условия для развития аритмий. Однако прогностическая значимость признаков ЭНМ как маркеров риска внезапной сердечной смерти (ВСС) у детей, особенно новорожденных, не определена [7].

Целью обзора является обобщение современных данных об известных электрокардиографических (ЭКГ) признаках ЭНМ, их клинико-прогностической значимости и подходах к медикаментозной коррекции в критические периоды детства.

Проведен поиск и анализ литературных данных во Всероссийской и международных базах данных PubMed, Google Scholar, Research Gate, EMBASE, eLibrary в период 1979–2024 г. Проанализированы данные систематических обзоров, оригинальных исследований и клинических наблюдений по ключевым словам: электрическая нестабильность миокарда, интервал QT, комплекс QRS, дети, новорожденные, аномалии, реполяризации, аномалии деполяризации, фармакологическая коррекция (myocardial electrical instability, QT interval, QRS complex, children, newborns, repolarization anomalies, depolarization anomalies, pharmacological correction).

Обсуждаемые в литературе ЭКГ-проявления ЭНМ сгруппированы в большие группы: нарушения процессов деполяризации и реполяризации.

РАССТРОЙСТВА ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ

Амплитуда и ширина комплекса QRS отражает деполяризацию миокарда желудочков и является важным прогностическим параметром, определяющим вероятность формирования органических болезней миокарда и жизнеугрожающих сердечных событий. Для новорожденных в первые дни жизни типично транзиторное снижение вольтажа зубцов комплекса

QRS вследствие снижения электрической активности миокарда [8]. Согласно исследованиям И.Я. Лутфуллина и соавт., снижение алгебраической суммы амплитуды зубцов R и S менее 5 мм в каждом стандартном отведении требует исключения миокардита или воспалительной кардиомиопатии [9].

Продолжительность комплекса QRS у новорожденных варьирует, по данным разных авторов, от 50 до 67 мс, несколько выше у мальчиков [10]. Расширение комплекса QRS и/или снижение его вольтажа являются типичными ЭКГ-признаками воспалительного или ишемического повреждения миокарда и опосредованы задержкой внутрижелудочковой проводимости или блокадой ветвей пучка Гиса [10].

У взрослых с органическими болезнями сердца (дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и миокардитом) расширение комплекса QRS является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и трансплантации сердца [11]. На педиатрической популяции также был продемонстрирован риск развития тяжелой сердечной недостаточности (СН) и жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖА) при уширении комплекса QRS вследствие ДКМП, тетрады Фалло и других врожденных пороков сердца (ВПС) [12, 13].

В периоде новорожденности комплексы QRS были значительно шире у детей с задержкой внутриутробного развития, с острой новой коронавирусной инфекцией, а также рожденных от матерей, перенесших COVID-19 на ранних сроках беременности, в сравнении со здоровыми доношенными новорожденными [14, 15]. Расширение комплекса QRS в сочетании с изменениями сегмента ST у педиатрических пациентов с острым миокардитом ассоциировано с тяжелой СН и необходимостью использования экстракорпоральной мембранной оксигенации или временной электрокардиостимуляции [16].

Фрагментированный комплекс QRS (fQRS) отражает нарушение проведения импульса в области фиброза, рубца, очага ишемии, воспаления или ионного дисбаланса и является предиктором жизнеугрожающих событий как в общей популяции, так и у взрослых пациентов с кардиомиопатиями [17]. В исследованиях на педиатрической популяции также сообщалось о прогностическом значении fQRS как предиктора неблагоприятного исхода у детей с ДКМП [18]. В исследовании Д.О. Владимирова [15] в ходе анализа ЭКГ 148 новорожденных с различными заболеваниями и/или факторами риска наличие fQRS установлено лишь у 1 пациента (0,7%) с сочетанной дилатацией полостей сердца и выраженными электролитными сдвигами.

Пространственный угол QRS-T может быть рассчитан между вектором деполяризации (QRS-комплекс) и реполяризации (зубец T), предоставляя информацию о гетерогенности потенциала действия (ПД) и находясь у здоровых взрослых в пределах 0–60° [19, 20]. Р.М. Rautaharju и соавт. провели масштабное исследование по определению угла QRS-T у 1492 здоровых детей и установили, что у детей от рождения до 4-дневного возраста вследствие постнатальной адаптации угол увеличивается до среднего значения 103°, а в позднем неонатальном периоде составляет в среднем 135°. К 3-му мес жизни он приближается к значению взрослого, составляя +60°. Минимальное значение пространственного угла между интегральными векторами QRS и ST-T определяется в возрасте 1,5–4,5 лет [21]. Аномально широкий угол >105° связан с локальными изменениями продолжительности потенциала действия и является строгим и независимым маркером желудочковых тахи-

аритмий и предиктором общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и ВСС как в общей популяции, так и у детей с кардиомиопатией [22]. Широкий угол QRS-T, низкий вольтаж и фрагментация QRS, а также максимальная продолжительность корригированного интервала QT (QTc) у больных миокардитом были в значительной степени связаны с выраженностью фиброза по данным МРТ и с неблагоприятными исходами (смерть, госпитализация по причине СН, рецидив миокардита, трансплантация сердца, документированная устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) [23].

Поздние потенциалы желудочков (ППЖ) представляют собой высокочастотные сигналы низкой амплитуды, которые развиваются в терминальной части комплекса QRS и являются проявлением замедленного проведения возбуждения в определенной области миокарда и предиктором жизнеугрожающих аритмий при некоторых кардиомиопатиях и каналопатиях, в частности при синдроме Бругада [24]. Считается, что в основе электрофизиологии ППЖ лежит механизм *micro re-entry* вследствие ишемии/некроза, острого воспаления, фиброза или жирового замещения миокарда, локальных нарушений электролитного баланса, симпатической активации [24].

Основными показателями, характеризующими наличие ППЖ во время суточного мониторинга ЭКГ, являются продолжительность фильтрованного комплекса QRS (TotQRSF), длительность фильтрованного комплекса QRS на уровне 40 мкВ (LAS 40) и среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS (RMS 40). Патологические значения этих показателей определены для взрослых, а возрастные нормы для детей, особенно новорожденных, отсутствуют. ППЖ рассматривались ранее как один из критериев диагностики аритмогенной кардиомиопатии (АКМП), и хотя в настоящее время их диагностическая ценность признана низкой, сигнал-усредненная ЭКГ может сыграть определенную роль в стратификации риска для пациентов с АКМП путем выявления потенциально аритмогенного рубца на желудочках [25].

ППЖ выявляются у детей с пролапсом митрального клапана и ЖА чаще, чем у детей без данных нарушений, и демонстрируют высокую специфичность (90%) в оценке риска развития аритмий [26]. Д.О. Владимировым и соавт. показано, что у новорожденных с подтвержденной острой коронавирусной инфекцией и новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 на ранних сроках беременности, показатели, характеризующие ППЖ, были значимо выше в сравнении с условно здоровыми детьми, хотя и находились в пределах нормальных значений, установленных для взрослых [27]. Методом многофакторной логистической регрессии установлено, что TotQRSF в сочетании с длительностью QTc, трансмуральной дисперсии реполяризации (Tr-e) и среднесуточной частотой сердечных сокращений (ЧСС) является предиктором нарушений ритма. Увеличение продолжительности фильтрованного комплекса QRS желудочков на 1 единицу увеличивает шансы выявления нарушения ритма в 1,26 раза [15].

Патологический зубец Q (рис. 1) служит признанным маркером некроза миокарда, определяется при увеличении амплитуды зубца более 1/4 амплитуды зубца R и длительности более 0,02 с [9]. Согласно исследованию Н.С. Люе и соавт., у здоровых детей в неонатальном периоде амплитуда зубца Q в III отведении варьирует от 0,05 до 0,35 мВ, к 1 году увеличивается до 0,72 мВ, затем существенно снижается в раннем возрасте (составляя

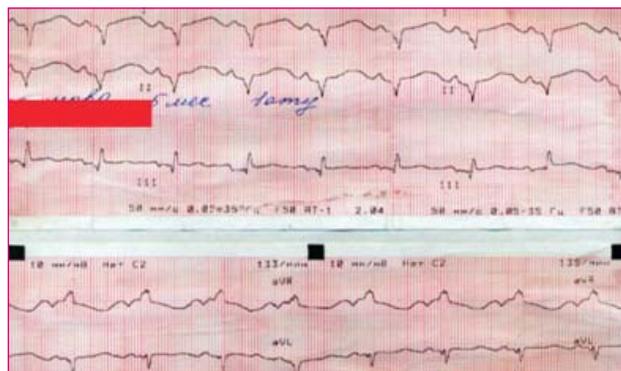


Рис. 1. ЭКГ новорожденного ребенка с миокардитом. Снижение вольтаж QRS в стандартных отведениях, нарушение реполяризации, патологические зубцы Q

Fig. 1. ECG of a newborn baby with myocarditis. Decrease in QRS voltage in standard leads, ST-T changes, pathological Q teeth

в среднем 0,1 мВ) с дальнейшим снижением к пубертатному периоду до 0,05 мВ [28].

Патологические зубцы Q в отведениях I, AVL, V5 и V6 у детей выявляются при миокардитах, кардиомиопатиях, а также при аномалиях коронарных артерий [11, 29, 30]. У пациентов с миокардитом глубокий зубец Q не показал ассоциации ни с плохими исходами, ни с более выраженными изменениями по данным эндомикардиальной биопсии — в отличие от широкого QRS [11, 31]. Однако при обследовании 59 детей 6 мес – 16 лет с миокардитом патологические зубцы Q, обнаруженные у 52,5% пациентов, были ассоциированы с более высокими значениями тропонина I ($p = 0,011$), более длительным пребыванием в стационаре ($p = 0,020$), более частой потребностью в искусственной вентиляции легких ($p = 0,069$) и инотропной поддержке. Все пациенты, которые умерли или были поставлены в лист ожидания на трансплантацию сердца, имели патологический зубец Q [32].

Гипертрофия левого желудочка (рис. 2) является субстратом для возникновения нарушений ритма (вследствие ишемии, фиброза и апоптоза), развиваясь при ВПС, у новорожденных от матерей с сахарным диабетом (СД), при метаболических и нервно-мышечных заболеваниях, а также болезнях накопления и первичной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) [33].

Гипертрофия миокарда левого желудочка является фактором риска развития СН, аритмий, ВСС у взрослых

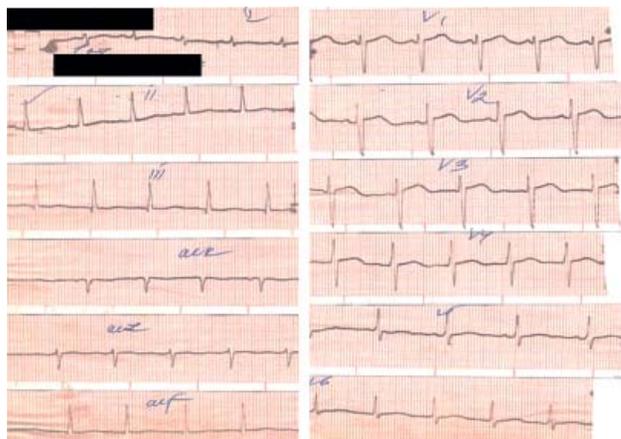


Рис. 2. Гипертрофия левого желудочка у новорожденного ребенка

Fig. 2. Hypertrophy of the left ventricle in a newborn child

[34]. Считается, что стандартная ЭКГ малоинформативна в диагностике этого состояния у детей [35], хотя продолжительность QRS, площадь комплекса QRS в V1/V6, максимальные амплитуды зубца S в отведении V1, зубца R в отведении V6 и произведение Соколова – Лайона показали слабую корреляцию с индексом массы миокарда левого желудочка [36].

Поэтому оценка аритмического риска у пациентов с ГКМП только по ЭКГ недостаточно специфична, но является хорошим методом скрининга и может повысить прогностическую ценность традиционных факторов риска [33]. В частности, авторы полагают, что такие показатели, как амплитуда зубца S в отведении V4, превышающая амплитуду зубца R, а также депрессия сегмента ST, инверсия зубца T в стандартных и грудных отведениях, высокий вольтаж комплекса QRS в стандартных и усиленных отведениях от конечностей, могут внести свой вклад в оценку риска ВСС у детей с ГКМП.

Бругада-паттерн на ЭКГ проявляется неишемическим подъемом сегмента ST в отведениях V1–V3 из-за дисбаланса между реполяризирующими и деполяризирующими токами вследствие дисфункции натриевых каналов кардиомиоцитов, вызванной мутацией гена *SCN5A* или другими причинами [37]. Заболевание ассоциирует с развитием жизнеугрожающих аритмий, в том числе у детей, и считается причиной 4% всех ВСС и до 20% ВСС у молодых лиц со структурно нормальным сердцем [38]. У части генотип-положительных пациентов классическая ЭКГ-картина заболевания и признаки ЭНМ отсутствуют, а выявляются лишь на фоне лихорадки, анорексии или приема некоторых лекарственных препаратов (антиаритмиков, антидепрессантов, антиангинальных, противотуберкулезных и т.д.) [37].

Паттерн Бругада появляется на ЭКГ тремя различными формами. ЭКГ-картина паттерна I типа, которая является диагностическим признаком заболевания, характеризуется выпуклым подъемом сегмента ST более чем на 2 мм, за которым следует отрицательный зубец T в одном или нескольких правых прекардиальных отведениях. Паттерн II типа демонстрирует подъем сегмента ST, напоминающий седло, более 2 мм, в то время как паттерн III типа демонстрирует либо выпуклый, либо седловидный подъем сегмента ST в диапазоне от 1 до 2 мм. Хотя ЭКГ-признаки II и III типов могут возникать спонтанно, они не считаются диагностическими. Однако если они трансформируются в паттерн I типа после пробы с блокаторами натриевых каналов и присутствует по крайней мере один из характерных клинических признаков, можно рассматривать диагноз синдрома Бругада [39]. У пациентов со спонтанным ЭКГ-паттерном Бругада I типа вероятность сердечных осложнений в 2,78 раза выше в сравнении с лекарственно индуцированным [40]. У асимптомных лиц с преходящим или лекарственно-индуцированным паттерном синдрома Бругада I типа оценка некоторых признаков ЭНМ — фрагментированного QRS, ППЖ и аномалий реполяризации — может помочь в стратификации риска [41].

Эпсилон-волна — положительное отклонение низкой амплитуды в конце комплекса QRS в отведениях V1–V4 — служит проявлением поздней деполяризации стенки миокарда правого желудочка (способной вызывать ЖА по типу *re-entry* вследствие фиброзно-жировой инфильтрации) и рассматривается как малый критерий диагностики АКМП [42], хотя описана и при других структурных заболеваниях сердца и каналопатиях, а также у спортсменов, тренирующихся на выносливость [43]. Известно, что ϵ -волна может отражать риск развития

ЖА, хотя в последнее время ее абсолютная диагностическая ценность поставлена под сомнение [42].

Блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) — самое редкое нарушение внутрижелудочковой проводимости, что объясняется анатомическими особенностями левой ножки и ее более редкой подверженностью различным патофизиологическим процессам. ЭКГ-критериями диагностики БЛНПГ являются продолжительность $QRSd < 110$ мс, передняя ось (угол $\alpha = 100\text{--}180^\circ$), паттерн rS в отведениях I и aVL, морфология qR в отведениях II, III и aVF. Дифференциальную диагностику проводят с гипертрофией правого желудочка, вертикальным положением ЭОС и боковым инфарктом миокарда [44]. Наличие БЛНПГ позволяет выявить пациентов с повышенным риском кардиогенных обмороков, полной блокады сердца, органических болезней сердца, имплантации кардиостимулятора и ВСС [44]. L. Calò и соавт. в ретроспективном исследовании проанализировали ЭКГ молодых пациентов, реанимированных по поводу ВСС. Распространенность БЛНПГ у реанимированных пациентов была в 100 раз выше, чем у здоровых лиц, и всегда сопровождалась структурной патологией сердца [45].

ЭКГ-ПРИЗНАКИ НАРУШЕНИЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ

Нарушения реполяризации в детском возрасте разнообразны и касаются прежде всего изменения формы, амплитуды и полярности зубца T, которые, не являясь специфичными, тем не менее, могут быть признаком серьезных заболеваний. Зубец T в отведении V1 отрицательный с рождения, в отведениях V2–V4 также может быть отрицательным до школьного возраста [9]. Отрицательные, плоские, двухфазные зубцы T в стандартных или 2-х последовательных грудных отведениях могут быть следствием метаболических, электролитных, воспалительных или ишемических нарушений. Согласно исследованиям P.S. Rajakumar и соавт. [46], у 65,6–73,3% новорожденных с асфиксией выявлены изменения ЭКГ, среди которых в подавляющем большинстве определялся инвертированный или уплощенный зубец T. Изоэлектричные или отрицательные зубцы T могут быть признаком миокардита [11, 23]. Глубокие отрицательные зубцы T выявляются при ГКМП и синдроме Бругада и имеют прогностическое значение [34, 38, 40].

Расстройствами реполяризации в сочетании с другими признаками ЭНМ может проявляться гипогликемия у больных СД. Нарушение формы зубца T у пациентов с СД сопровождалось выраженной брадикардией (в ночное время), предсердной экстрасистолией (в дневное время), а также удлинением интервала QTc [47].

В настоящее время обсуждается риск аритмий у детей разного возраста с острой коронавирусной инфекцией и мультисистемным воспалительным синдромом [48]. В исследовании I. Eсе и соавт. была установлена более высокая представленность признаков ЭНМ (удлинение интервала QT и его производных) у детей и подростков с легкой и среднетяжелой формами COVID-19 [49]. По данным S. Fouzas и соавт., гетерогенность реполяризации желудочков может присутствовать у новорожденных с перегрузкой миокарда давлением из-за тяжелой коарктации аорты [14].

Аномалии реполяризации часто встречаются у профессиональных атлетов, но, помимо банальных причин (электролитный, метаболический дисбаланс), в основе нарушений реполяризации у них может лежать неишемический фиброз миокарда. Если фиброз имеет субэпикардальное расположение (по типу рубца) в боковой

стенке левого желудочка, сочетается с ее гипокинезом и желудочковыми экстрасистолами, имеющими морфологию блокады правой ножки пучка Гиса, он может быть предиктором злокачественных ЖА и ВСС [50].

Синдром ранней реполяризации описывается как подъем сегмента ST (точки J) ≥ 1 мм в двух смежных отведениях ЭКГ и считается доброкачественным ЭКГ-признаком для детей и подростков вследствие астенического телосложения и ваготонии [35]. Требуют исключения другие возможные причины: острый перикардит, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, синдром Бругада, врожденный синдром короткого интервала QT и идиопатическая фибрилляция желудочков (ФЖ). При доброкачественном синдроме ранней реполяризации изменения ST-T достаточно постоянны, а реципрокные изменения сегмента ST возможны только в отведении aVR. Напротив, при идиопатической ФЖ и остром коронарном синдроме ЭКГ-картина синдрома ранней реполяризации появляется остро (при идиопатической ФЖ — преимущественно ночью) и сопровождается реципрокными изменениями сегмента ST в нескольких отведениях [51]. Выпуклые восходящие волны J (рис. 3) с горизонтальными/нисходящими сегментами ST или «лямбда-волновой» формой ST свидетельствуют в пользу синдрома ранней реполяризации с идиопатической ФЖ или в пользу острого коронарного синдрома. В последнем случае синдром ранней реполяризации (индуцированный коронарораспазмом) может быть предиктором фатальных ЖА [52].

Трансмуральная дисперсия реполяризации определяется как интервал от пика зубца T до его окончания (Tr-e), отражает разную длительность ПД клеток эпикарда и миокарда и может быть полезным инструментом при оценке аритмического риска у лиц, принимающих лекарственные препараты с проаритмогенным эффектом, а также у взрослых пациентов с различными кардиологическими заболеваниями [53]. Интервал Tr-e, соотношение Tr-e/QT и угол QRS-T (по отдельности и особенно в совокупности) могут иметь прогностическое значение в отношении развития ЖТ у пациентов с идиопатической экстрасистолией, а интервал Tr-e может быть полезен для прогнозирования стойкой идиопатической ЖТ [54].

Установлено прогностическое значение интервала Tr-e и отношения Tr-e/QT у детей, в том числе новорожденных. Данные показатели доказали свою пользу для прогнозирования риска отдаленных ЖА у детей, перенесших онкологическую патологию [55]. Показана

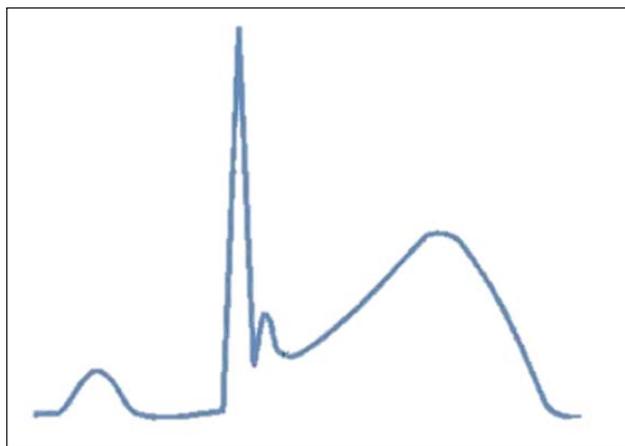


Рис. 3. Ранняя реполяризация с J-волной
Fig. 3. Early repolarization with a J-wave

прогностическая значимость трансмуральной дисперсии реполяризации для оценки вовлечения миокарда у детей с внесердечными заболеваниями [56] и аритмического риска у детей с органическими болезнями сердца [57].

Увеличение толщины стенки миокарда в результате задержки внутриутробного развития у недоношенных детей определяет увеличение ширины комплекса QRS и продолжительности интервалов Tr-e и QT по сравнению с контрольной группой [19]. В исследовании Д.О. Владимирова патологические значения интервала Tr-e > 75 мс на стандартной ЭКГ регистрировались у 18,9% новорожденных от матерей, перенесших COVID-19, и не выявлялись у условно здоровых детей ($p = 0,033$); а соотношение Tr-e/QT $> 0,25$ диагностировано у 3 новорожденных (8,1%) с острой новой коронавирусной инфекцией ($p = 0,027$) [15].

Новые маркеры нарушения процессов реполяризации включают в себя дисперсию интервала Tr-e и соотношения JTr/JT, Tr-e/JTr и Tr/JT [57]. Несмотря на отдельные исследования, их клиническая и прогностическая ценность у детей, особенно периода новорожденности, не определена, а возрастные нормы отсутствуют. И основное значение как предиктор аритмогенного риска и предиктор летальности сохраняет интервал Tr-e [58].

Альтернация зубца T (TWA) подразумевает изменение амплитуды и полярности зубца T в последовательных комплексах и также является одним из показателей ЭНМ. Видимая на глаз альтернация зубца T встречается нечасто и, как правило, у детей с органическими заболеваниями сердца или каналопатиями [59]. Микровольтная альтернация зубца T (mTWA) представляет собой невидимые глазу колебания формы и величины зубца T. Было показано, что mTWA отражает наличие пространственной и временной неоднородности реполяризации и может служить основой для механизма re-entry [60]. Согласно данным L. Makarov и V. Komoliatova [61], обследовавших 68 детей от 0 до 17 лет с желудочковой экстрасистолией, ДКМП, синдромом удлинённого интервала QT (СУИQT), синдромом Бругада и катехоламинергической желудочковой тахикардией, mTWA во всех группах был достоверно выше ($p < 0,05$), чем у здоровых детей (> 55 мкВ).

Длительность интервала QT измеряется от начала зубца Q до окончания зубца T и отражает «электрическую систолу» сердца. Поскольку продолжительность интервала QT определяется длительностью кардиоцикла, для корректной оценки рассчитывают интервал QTc, скорректированный по ЧСС. Увеличение продолжительности QTc свыше 440 мс является доказанным аритмогенным фактором и диктует необходимость исключения врожденного (первичного) или приобретенного (вторичного) СУИQT [41]. Интервал QTc признан маркером ЭНМ и фактором риска развития аритмий при кардиомиопатиях и миокардитах [23, 62].

Первичный СУИQT — генетически обусловленная каналопатия, характеризующаяся удлинением интервала QTc в отсутствие структурных аномалий или внешних факторов (например, приема лекарств, электролитных нарушений и др.), ассоциированная с жизнеугрожающими ЖА (ЖТ и ФЖ) и ответственная за 10% всех случаев ВСС новорожденных [63]. Среди представителей европеоидной расы распространенность СУИQT оценивается как 1 к 2–2,5 тыс. здоровых живорожденных [64]. Согласно последним данным, у пациентов с первичным СУИQT максимальный QTc при холтеровском мониторинге (наряду с альтернативой T-зубца и клиническими симптомами) является надежным предиктором аритмий [65].

Известно, что интервал QTc удлиняется в раннем неонатальном периоде. Вероятно, часть новорожденных подвергаются воздействию факторов, способствующих вторичному удлинению интервала QT (электролитные сдвиги, метаболические нарушения, перинатальная гипоксия, лекарственная терапия матери и др.), тогда как часть новорожденных, безусловно, имеет первичный вариант заболевания [64]. Применение антибиотиков макролидного ряда и триметоприма, блокирующих токи ионов K⁺, а также транзиторное аутоиммунное повреждение миокарда у новорожденных, рожденных от матерей с аутоиммунными заболеваниями [64, 66] могут способствовать замедлению QTc. Причиной удлинения интервала QTc у новорожденных может быть прием матерью во время беременности и других препаратов, замедляющих реполяризацию (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов протонной помпы, аминоксинолиновых и антигистаминных препаратов), особенно непосредственно перед родами, при этом у 10% новорожденных интервал QTc удлиняется свыше 460 мс [67]. Безусловно, эти же лекарственные препараты могут провоцировать замедление интервала QTc у лиц любого возраста [68].

H. Michel и соавт. [69] установили, что доля новорожденных с продолжительностью QTc свыше 450 мс была значительно больше среди детей, рожденных путем кесарева сечения, по сравнению с естественными родами. N. Hussain и соавт. показали зависимость интервала QTc у новорожденных с асфиксией от газового анализа крови [70]. K. Allegaert и соавт. [71] сообщили о транзиторном удлинении QTc у новорожденных с постгипоксической энцефалопатией во время терапевтической гипотермии.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных поиску причин вторичного удлинения интервала QT в периоде новорожденности и способов ранней диагностики СУИQT, большинство специалистов считает оправданным тотальный ЭКГ-скрининг на первом году жизни, хотя сроки его проведения продолжают дискутироваться [72]. Предлагается выполнять первые записи ЭКГ после третьего дня жизни, учитывая гестационный возраст ребенка и массу тела при рождении [73]. И подвергать углубленному обследованию, включая генетическое тестирование, новорожденных с удлинением QTc свыше 480 мс [74].

Дисперсия интервала QT как разница между максимальным и минимальным интервалом QT в 12 стандартных отведениях отражает электрофизиологическую неоднородность миокарда и риск аритмий, который может возрастать как при органических заболеваниях сердца, так и у детей из групп риска — с нарушениями питания, СН и новой коронавирусной инфекцией и др. [49, 75].

Одним из новых показателей ЭНМ является «**QT-динамика**», оценивающая адаптацию интервала QT к изменениям ЧСС (при суточном мониторинге ЭКГ или нагрузочных пробах). Показатели QT-динамики не показали прогностической значимости в общей популяции, но имеют значение в когорте пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, где ишемия или структурные аномалии могут изменять скорость адаптации QT к RR и силу связи между ними [76]. Исследования QT-динамики в педиатрии, а особенно у детей раннего возраста, единичны. В работе L. Makarov и соавт. [77] выявлено снижение корреляции QT/RR в 1-й день после рождения с нормализацией к 3-4-му дню и возрастание на этом фоне скорости адаптации (slope) QT/RR, что указывает на наличие у ребенка сразу после рож-

дения признаков ЭНМ на фоне адаптации к новым условиям существования. Однако прогностическое значение QT-динамики как предиктора ВСС у новорожденных не определено.

МЕТОДЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ЭНМ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Учитывая многофакторный механизм развития ЭНМ, возможности ее коррекции определяются патологическим состоянием, лежащим в основе нарушения электрофизиологической активности миокарда. У новорожденных и детей раннего возраста показаны коррекция кислотно-основного равновесия и электролитного состава крови, устранение гипоксии, метаболических сдвигов (гипербилирубинемии, гипогликемии и др.), которые могут поддерживать и провоцировать ЭНМ [78, 79]. Определяющее значение у детей с заболеваниями миокарда, ВПС и приобретенными пороками сердца будут иметь стандартные подходы, включающие в себя этиотропную, патогенетическую, в том числе противовоспалительную (при воспалительных заболеваниях сердца), терапию и коррекцию осложнений (аритмий, тромбоэмболий, СН). Установлено, что признаки ЭНМ уменьшаются/исчезают после медикаментозного лечения СН у пациентов с ДКМП [80]. Основой лечения СУИQT являются β-адреноблокаторы, которые значительно уменьшают пространственную дисперсию реполяризации (у новорожденных с 69 ± 23 до 42 ± 13 мс, $p = 0,001$) [81].

Среди средств адьювантной метаболической терапии наиболее изучен эффект солей калия и магния для нормализации электрофизиологических свойств миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом. По данным S.M. Horner, применение магния при остром инфаркте миокарда сопровождалось снижением частоты регистрации ЖТ на 49% и наджелудочковой тахикардии — на 54% [82]. Использование калия и магния аспарагината у пациентов с острым коронарным синдромом с эпизодами ЖТ сопровождается уменьшением длительности интервалов QTp-e, QTc и их производных [83].

В литературе представлены данные отдельных исследований по возможности коррекции явлений ЭНМ как у детей, так и у взрослых с помощью дополнительного к стандартной терапии использования препаратов, влияющих преимущественно на процессы тканевого обмена. Вероятно, их эффект может быть опосредован нормализацией липидного окружения ионных каналов кардиомиоцитов (особенно в условиях ишемии/гипоксии) с нормализацией их функционирования, восстановлением энергетического потенциала клеток и, возможно, прямым влиянием на ионные токи клеток проводящей системы сердца, в том числе метаболически-зависимые [84–86]. Кроме того, определенный вклад в оптимизацию электрофизиологической активности миокарда могут внести воздействие на автономную нервную систему [87] и коррекция специфических дефицитов у определенных групп пациентов — у недоношенных новорожденных, детей с кардиомиопатиями [88–90], у пациентов разного возраста с СН [91, 92], у больных, подвергнувшихся кардиохирургическим вмешательствам, и спортсменов [93, 94].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭКГ-признаки ЭНМ у детей разных возрастных групп, в том числе новорожденных, обсуждаются в научной медицинской литературе с позиции их диагностической и прогностической значимости как в общей популяции, так и у пациентов с различными заболеваниями.

Предпринимаются попытки выделения с помощью этих критериев групп риска по развитию жизнеугрожающих состояний, включая ВСС, а также разработки стратегии и тактики коррекции ЭНМ для профилактики аритмий при различных заболеваниях. В настоящее время наблюдается рост числа пилотных проектов, посвященных оценке риска кардиальных событий у детей и подростков с признаками ЭНМ, целесообразности назначения и выбора тактики их медикаментозной коррекции, однако необходимо проведение более масштабных, проспективных исследований, основанных на принципах доказательной медицины.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.А. Балыкова — идея и разработка концепции обзора, сбор источников, написание текста, редактирование.

Д.О. Владимиров — разработка концепции, поиск и анализ источников, написание текста, редактирование.

Е.Н. Тягушева — поиск и анализ источников, написание текста, редактирование.

М.В. Ширманкина — поиск и анализ источников, написание текста.

А.В. Краснополянская — поиск и анализ источников, редактирование.

Е.И. Науменко — поиск и анализ источников, редактирование.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Larisa A. Balykova — idea and conceptualization of the review, collection of sources, writing, editing.

Denis O. Vladimirov — conceptualization, search and sources analysis, writing, editing.

Evgeniya N. Tyagusheva — search and analysis of sources, writing, editing.

Marina V. Shirmankina — search and analysis of sources, writing.

Anna V. Krasnopol'skaya — search and analysis of sources, editing.

Elena I. Naumenko — search and analysis of sources, editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Л.А. Балыкова

<https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>

Д.О. Владимиров

<https://orcid.org/0000-0002-2121-8346>

Е.Н. Тягушева

<https://orcid.org/0000-0002-1193-3178>

М.В. Ширманкина

<https://orcid.org/0000-0002-9049-5662>

А.В. Краснополянская

<https://orcid.org/0000-0003-3990-9353>

Е.И. Науменко

<https://orcid.org/0000-0002-5332-8240>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Nareeba T, Dzabeng F, Alam N, et al. Neonatal and child mortality data in retrospective population-based surveys compared with prospective demographic surveillance: EN-INDEPTH study. *Popul Health Metrics*. 2021;19(Suppl 1):7. doi: <https://doi.org/10.1186/s12963-020-00232-1>
- Кораблева Н.Н., Першина Е.Н., Гусев В.А. и др. Распространенность симптомов жизнеугрожающих событий у детей первого года жизни: одномоментное популяционное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 2. — С. 109–117. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i2.2013> [Korableva NN, Pershina EN, Gusev VA, et al. The prevalence of symptoms of life-threatening events in children of the first year of life: a single-stage population study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(2):109–117. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i2.2013>]
- Крутова А.В., Котлукова Н.П., Симонова Л.В. и др. Особенности течения и прогноз нарушений сердечного ритма и проводимости у детей первого года жизни // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 94. — № 2. — С. 13–18. [Krutova AV, Kotlukova NP, Simonova LV, et al. Features of the course and prognosis of heart rhythm and conduction disorders in children of the first year of life. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2015;94(2):13–18. (In Russ).]
- Ganea G, Cinteza EE, Filip C, et al. Postoperative Cardiac Arrhythmias in Pediatric and Neonatal Patients with Congenital Heart Disease—A Narrative Review. *Life (Basel)*. 2023;13(12):2278. doi: <https://doi.org/10.3390/life13122278>
- Ковалёв И.А., Хамнагадаев И.А., Свинцова Л.И. и др. Суправентрикулярные (наджелудочковые) тахикардии у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2019. — Т. 6. — № 3. — С. 133–143. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v16i3.2024> [Kovalev IA, Khamnagadaev IA, Svintsova LI, et al. Supraventricular (supraventricular) tachycardias in children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019;6(3):133–143. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v16i3.2024>]

- Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):58. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0188-7>

- Балыкова Л.А., Ширманкина М.В., Ивянский С.А. и др. Электрическая нестабильность миокарда у детей и подростков // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2024. — Т. 79. — № 1. — С. 52–59. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn13996> [Balykova LA, Shirmankina MV, Iviansky SA, et al. Electric myocardial instability in children and adolescents. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2024;79(1):52–59. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn13996>]

- Pimenta MS, Samesima N, Pastore CA, et al. Electrocardiographic Evaluation of Normal Newborns in the First Week of Life — Observational Study. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(4):587–592. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20210843>

- Лутфуллин И.Я., Сафина А.И., Садыкова З.Р. Клиническая интерпретация электрокардиограмм в практике неонатолога // *Вестник современной клинической медицины*. — 2013. — Т. 6. — № 6. — С. 108–114. [Lutfullin IYa, Safina AI, Sadykova ZR. Clinical interpretation of electrocardiograms in the practice of a neonatologist. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2013;6(6):108–114. (In Russ).]

- Molin J, Hartmann J, Pærregaard M, et al. The neonatal QRS complex and its association with left ventricular mass. *Pediatr Cardiol*. 2024;45(2):248–256. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-023-03361-0>

- Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(4):398–405. doi: <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq229>

- Bassareo PP, Mercurio G. QRS Complex Enlargement as a Predictor of Ventricular Arrhythmias in Patients Affected by Surgically Treated Tetralogy of Fallot: A Comprehensive Literature Review and Historical Overview. *ISRN Cardiol*. 2013;2013:782508. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/782508>

13. Dao DT, Hollander SA, Rosenthal DN, et al. QRS prolongation is strongly associated with life-threatening ventricular arrhythmias in children with dilated cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(10):1013–1019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.06.007>
14. Fouzas S, Karatza AA, Davlouros PA, et al. Heterogeneity of ventricular repolarization in newborns with intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev*. 2014;90(12):857–862. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.09.009>
15. Владимиров Д.О. Состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных, рожденных от матерей с новой коронавирусной инфекцией: дис. ... канд. мед. наук. — Саратов; 2024. [Vladimirov DO. *Sostoyanie serdechno-sosudistoi sistemy u novorozhdennykh, rozhdennykh ot materei s novoi koronavirusnoi infektsiei*. [dissertation]. Saratov; 2024. (In Russ.)] Доступно по: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_012857218. Ссылка активна на 01.09.2024.
16. Murakoshi Y, Hoshino K. Treatment strategy for acute myocarditis in pediatric patients requiring emergency intervention. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):384. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04200-0>
17. Engstrom N, Dobson G, Ng K, et al. Fragmented QRS is associated with ventricular arrhythmias in heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2022;27(1):12910. doi: <https://doi.org/10.1111/anec.12910>
18. Kong Y, Song J, Kang IS, et al. Clinical Implications of Fragmented QRS Complex as an Outcome Predictor in Children with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol*. 2021;42(2):255–263. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02473-1>
19. Bueno-Palomeque FL, Mountris KA, Ortigosa N, et al. QRS-T Angles as Markers for Heart Sphericity in Subjects With Intrauterine Growth Restriction: A Simulation Study. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2023;27(10):4707–4718. doi: <https://doi.org/10.1109/JBHI.2023.3297550>
20. Bergfeldt L, Bergqvist G, Lingman M, et al. Spatial peak and mean QRS-T angles: A comparison of similar but different emerging risk factors for cardiac death. *J Electrocardiol*. 2020;61:112–120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.05.013>
21. Rautaharju PM, Davignon A, Soumis F, et al. Evolution of QRS-T relationship from birth to adolescence in Frank-lead orthogonal electrocardiograms of 1492 normal children. *Circulation*. 1979;60(1):196–204. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.60.1.196>
22. Hnatkova K, Seegers J, Eartheil P, et al. Clinical value of different QRS-T angle expression. *Europace*. 2018;20(18):1352–1361. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/eux246>
23. Fischer K, Marggraf M, Stark AW, et al. Association of ECG parameters with late gadolinium enhancement and outcome in patients with clinical suspicion of acute or subacute myocarditis referred for CMR imaging. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227134. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227134>
24. Богатырева М.М.-В. Поздние потенциалы желудочков: значимость в клинической практике // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. — 2018. — Т. 6. — № 20. — С. 4–14. — doi: <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2018-20-4-14> [Bogatyрева ММ-В. Late ventricular potentials and their significance for clinical practice. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2018;6(20):4–14. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2018-20-4-14>]
25. Corrado D, Anastasakis A, Basso C, et al. Proposed diagnostic criteria for arrhythmic cardiomyopathy: European Task Force consensus report. *Int J Cardiol*. 2024;395:131447. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131447>
26. Bobkowski WA, Siwi ska A, Zachwieja J. Prospective study to determine the significance of ventricular late potentials in children with mitral valvar prolapse. *Cardiology in the young*. 2002;12(4):333–338. doi: <https://doi.org/10.1017/s1047951100012920>
27. Владимиров Д.О., Балькова Л.А., Ширманкина М.В. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных, рожденных от матерей, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2023. — Т. 102. — № 5. — С. 78–89. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-5-78-89> [Vladimirov DO, Balykova LA, Shirmankina MV, et al. Cardiovascular system in newborns born to mothers who had a new coronavirus infection during pregnancy. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2023;102(5):78–89. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-5-78-89>]
28. Lue HC, Wu MH, Wang JK, et al. Normal ECG standards and percentile charts for infants, children and adolescents. *Pediatr Neonatol*. 2023;64(3):256–273. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2022.07.013>
29. Bernardini A, Crotti L, Olivetto I, et al. Diagnostic and prognostic electrocardiographic features in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl C):173–178. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suad074>
30. Mei X, Li F, Fu LJ, et al. Clinical characteristics of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in 91 children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2019;57(8):614–619. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.08.009>
31. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–2648, 2648a–2648d. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz210>
32. Mohammadi H, Fereidooni R, Mehdiadegan N, et al. Q wave in paediatric myocarditis: an underinvestigated, readily available prognostic factor. *Acta Cardiol*. 2023;78(7):813–822. doi: <https://doi.org/10.1080/00015385.2022.2148896>
33. Östman-Smith I, Sjöberg G, Rydberg A, et al. Predictors of risk for sudden death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: the importance of the ECG risk score. *Open Heart*. 2017;4(2):e000658. doi: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000658>
34. Viliani D, Pozo E, Aguirre N, et al. Helical distribution of hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: prevalence and clinical implications. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(11):1771–1780. doi: <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1161-8>
35. Макаров Л.М. *Холтеровское мониторирование*. — М.: Медпрактика-М; 2013. — 696 с. [Makarov LM. *Holterovskoe monitorirovanie*. Moscow: Medical practice-M; 2013. 696 p. (In Russ.)]
36. Bratincsák A, Williams M, Kimata C, et al. The electrocardiogram is a poor diagnostic tool to detect left ventricular hypertrophy in children: a comparison with echocardiographic assessment of left ventricular mass. *Congenit Heart Dis*. 2015;10(4):164–171. doi: <https://doi.org/10.1111/chd.12249>
37. Mariani MV, Pierucci N, Fanisio F, et al. Inherited Arrhythmias in the Pediatric Population: An Updated Overview. *Medicina*. 2024;60(1):94. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina60010094>
38. Moturu A, Bhuchakra HP, Bodar YP, et al. Unmasking a Silent Killer and Understanding Sudden Cardiac Death in Brugada Syndrome: A Traditional Review. *Cureus*. 2023;15(6):e41076. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.41076>
39. Jellins J, Milanovic M, Taitz DJ, et al. Brugada syndrome. *Hong Kong Med J*. 2013;19(2):159–167.
40. Wu W, Tian L, Ke J, et al. Risk factors for cardiac events in patients with Brugada syndrome: A PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review. *Medicine*. 2016;95(30):e4214. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004214>
41. Gaita F, Cerrato N, Giustetto C, et al. Asymptomatic Patients with Brugada ECG Pattern: Long-Term Prognosis From a Large Prospective Study. *Circulation*. 2023;148(20):1543–1555. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064689>
42. Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, et al. Evolving diagnostic criteria for arrhythmic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(18):021987. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021987>
43. Perrin MJ, Angaran P, Laksman Z, et al. Exercise testing in asymptomatic gene carriers exposes a latent electrical substrate of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(19):1772–1779. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.084>
44. Nyholm BC, Ghouse J, Lee CJ, et al. Fascicular heart blocks and risk of adverse cardiovascular outcomes: Results from a large primary care population. *Heart Rhythm* 2022;19(2):252–259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.09.041>
45. Calò L, Della Bona R, Martino A, et al. Left posterior fascicular block and increased risk of sudden cardiac death in young peo-

- ple. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(8):1143–1145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.033>
46. Rajakumar PS, Bhat BV, Sridhar MG, et al. Cardiac enzyme levels in myocardial dysfunction in newborns with perinatal asphyxia. *Indian J Pediatr.* 2008;75(12):1223–1225. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-008-0242-z>
47. Novodvorsky P, Bernjak A, Chow E, et al. Diurnal Differences in Risk of Cardiac Arrhythmias During Spontaneous Hypoglycemia in Young People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(5):655–662. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2177>
48. Бальсиков Л.А., Ширманкина М.В., Паршина Т.С. и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19: фокус на сердечно-сосудистую систему // *Детские болезни сердца и сосудов.* — 2022. — Т. 4. — № 19. — С. 272–284. — doi: <https://doi.org/10.24022/1810-0686-2022-19-4-272-284> [Balykova LA, Shirmankina MV, Parshina TS, et al. Children's multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19: focus on cardiovascular system. *Children's Heart and Vascular Diseases.* 2022;4(19):272–284. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24022/1810-0686-2022-19-4-272-284>]
49. Ece İ, Koçoğlu M, Kavurt AV, et al. Assessment of Cardiac Arrhythmic Risk in Children With Covid-19 Infection. *Pediatric Cardiol.* 2021;42(2):264–268. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02474-0>
50. Zorzi A, Perazzolo Marra M, Rigato I, et al. Nonischemic Left Ventricular Scar as a Substrate of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in Competitive Athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(7):e004229. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004229>
51. Pérez-Riera AR, Abreu LC, Yanowitz F, et al. Benign early repolarization versus malignant early abnormalities: clinical-electrocardiographic distinction and genetic basis. *Cardiol J.* 2012;19(4):337–346. doi: <https://doi.org/10.5603/cj.2012.0063>
52. Wang G, Zhao N, Zhang C, et al. Lambda-like ST-segment elevation in acute myocardial infarction triggered by coronary spasm may be a new risk predictor for lethal ventricular arrhythmia: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(49):e13561. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013561>
53. Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace.* 2017;19(5):712–721. doi: https://doi.org/10.1093/europace/euw280_2-s2.0-85026437590
54. Zhu W, Huang X, Mei L, et al. The predictive value of Tp-Te interval, Tp-Te/QT ratio, and QRS-T angle of idiopathic ventricular tachycardia in patients with ventricular premature beats. *Clin Cardiol.* 2023;46(4):425–430. doi: <https://doi.org/10.1002/clc.23998>
55. Takeguchi M, Kusumoto S, Sekiguchi K, et al. Predicting Long-Term Ventricular Arrhythmia Risk in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Using Normal Values of Ventricular Repolarization Markers Established from Japanese Cohort Study. *J Clin Med.* 2023;12(14):4723. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12144723>
56. Suzuki D, Suzuki T, Fujino M, et al. The electrophysiological index can effectively predict subsequent coronary artery aneurysm in children with Kawasaki disease. *Fujita Med J.* 2023;9(4):275–281. doi: <https://doi.org/10.20407/fmj.2023-001>
57. Tashiro N, Muneuchi J, Ezaki H, et al. Ventricular Repolarization Dispersion is a Potential Risk for the Development of Life-Threatening Arrhythmia in Children with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol.* 2022;43(7):1455–1461. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-022-02867-3>
58. Braun CC, Zink MD, Gozdowsky S, et al. A Longer Tpeak-Tend Interval Is Associated with a Higher Risk of Death: A Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(3):992. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12030992>
59. Sato A, Saiki H, Kudo M, et al. Chronological T-wave alternation before and after the onset of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2022;27(6):e12965. doi: <https://doi.org/10.1111/anec.12965>
60. Isserman RS, Simpao AF, Schwartz AJ, et al. T-wave Alternans and Long QT Syndrome. *Anesthesiology.* 2017;127(3):567. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001618>
61. Makarov L, Komoliatova V. Microvolt T-wave alternans during Holter monitoring in children and adolescents. *Annals of Noninvasive Electrocardiol.* 2010;15(2):138–144. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2010.00354.x>
62. Tan C, Yi X, Chen Y, et al. The Changes of T-Wave Amplitude and QT Interval Between the Supine and Orthostatic Electrocardiogram in Children With Dilated Cardiomyopathy. *Front Pediatr.* 2021;9:680923. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.680923>
63. Simma A, Potapow A, Brandstetter S, et al. Electrocardiographic Screening in the First Days of Life for Diagnosing Long QT Syndrome: Findings from a Birth Cohort Study in Germany. *Neonatology.* 2020;117(6):756–763. doi: <https://doi.org/10.1159/000511572>
64. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M. Repolarization abnormalities in the newborn. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;55(6):539–543. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181d86525>
65. Shimamoto K, Aiba T. How Can We Evaluate Arrhythmic Risk in Children With Long QT Syndrome? *Circ J.* 2024;88(7):1185–1186. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-23-0884>
66. Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2000;343(4):262–267. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200007273430405>
67. Farhat H, Kassab CJ, Tlaiss Y, et al. Hydroxychloroquine and the associated risk of arrhythmias. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2024;2:e202417. doi: <https://doi.org/10.21542/gcsp.2024.17>
68. Nosetti L, Zaffanello M, Lombardi C, et al. Early Screening for Long QT Syndrome and Cardiac Anomalies in Infants: A Comprehensive Study. *Clin Pract.* 2024;14(3):1038–1053. doi: <https://doi.org/10.3390/clinpract14030082>
69. Michel H, Potapow A, Dechant MJ, et al. Effect of QT interval-prolonging drugs taken in pregnancy on the neonatal QT interval. *Front Pharmacol.* 2023;14:1193317. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1193317>
70. Hussain NM, Amin B, McDermott BJ, et al. Feasibility Analysis of ECG-Based pH Estimation for Asphyxia Detection in Neonates. *Sensors (Basel).* 2024;24(11):3357. doi: <https://doi.org/10.3390/s24113357>
71. Allegaert K, Salaets T, Ward RM, et al. Qtc intervals are prolonged in late preterm and term neonates during therapeutic hypothermia but normalize afterwards. *Children.* 2021;8(12):1153. doi: <https://doi.org/10.3390/children8121153>
72. Dubnov-Raz G, Juurlink DN, Fogelman R, et al. Antenatal use of selective serotonin-reuptake inhibitors and QT interval prolongation in newborns. *Pediatrics.* 2008;122(3):e710–e715. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0658>
73. De Smet L, Devolder N, Salaets T, et al. Qtc Interval Reference Values and Their (Non)-Maturational Factors in Neonates and Infants: A Systematic Review. *Children (Basel).* 2022;9(11):1771. doi: <https://doi.org/10.3390/children9111771>
74. Kaemingk BD, Ulrich TJ, Li M, et al. Universal Electrocardiographic Screening for Long QT Syndrome in Hospitalized Neonates. *Am J Perinatol.* 2020;37(3):322–325. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678605>
75. Quintarelli F, Di Gioia G, Creta A, et al. Influence of gender and malnutrition on QT dispersion in a north-Malagasy children population. *Minerva Pediatr (Torino).* 2023;75(3):358–366. doi: <https://doi.org/10.23736/S2724-5276.19.05190-9>
76. van Duijvenboden S, Ramírez J, Young WJ, et al. Genetic Basis and Prognostic Value of Exercise QT Dynamics. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13(4):e002774. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002774>
77. Makarov L, Komoliatova V, Zevald S, et al. QT dynamicity, microvolt T-wave alternans, and heart rate variability during 24-hour ambulatory electrocardiogram monitoring in the healthy newborn of first to fourth day of life. *J Electrocardiol.* 2010;43(1):8–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2009.11.001>
78. Ringer S. Physiological Management of Fluid and Electrolyte Therapy in Newborns. In: *Neonatology Questions and Controversies: Renal, Fluid & Electrolyte Disorder.* Lorenz J, Baum MG., Brennan KG, eds. 2023. p. 62.
79. Прахов А.В. Систематизация неонатальных функциональных кардиопатий // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2010. — Т. 52. — № 2. — С. 14–18. [Prakhov AV. Systematization of neonatal functional cardiopathies. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2010;52(2):14–18 (In Russ.)]
80. Li SN, Zhang XL, Cai GL, et al. Prognostic Significance of Frontal QRS-T Angle in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy.

Chin Med J (Engl). 2016;129(16):1904–1911. doi: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.187844>

81. Neves R, Bains S, Bos JM, et al. Precision therapy in congenital long QT syndrome. *Trends Cardiovasc Med*. 2024;34(1):39–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.06.006>

82. Horner SM. Efficacy of intravenous magnesium in acute myocardial infarction in reducing arrhythmias and mortality. Meta-analysis of magnesium in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1992;86(3):774–779. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.86.3.774>

83. Дедов Д.В., Мукайлов Н., Евтюхин И. Препараты калия и магния в комплексной профилактике осложнений у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // *Тверской медицинский журнал*. — 2014. — № 5. — С. 66–72. [Dedov DV, Mukailov N, Evtukhin I. Preparations of potassium and magnesium in the complex prevention of complications in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. *Tverskoi meditsinskii zhurnal*. 2014;(5):66–72. (In Russ).]

84. Rao CC, Himaaldev GJ. STEMI in Young Befogged by Aluminum Phosphide Toxicity-Role of ECMO as Salvage Therapy and Trimetazidine and Magnesium to Suppress Arrhythmias. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(8):727–730. doi: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23533>

85. Grigoryan SV, Hazarapetyan LG, Stepanyan AA. An Experience of Meldonium Use in Patients with Ventricular Arrhythmias of Ischemic Genesis. *Kardiologiya*. 2019;59(7):26–30. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.7.n552>

86. Balestrino M. Role of Creatine in the Heart: Health and Disease. *Nutrients*. 2021;13(4):1215. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13041215>

87. Guideri F, Acampa M, Hayek Y, Zappella M. Effects of acetyl-L-carnitine on cardiac dysautonomia in Rett syndrome: prevention of sudden death? *Pediatr Cardiol*. 2005;26(5):574–577. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-005-0784-z>

88. Clark MA, Stein REK, Silver EJ, et al. Carnitine deficiency in preterm infants: A national survey of knowledge and practices. *J*

Neonatal Perinatal Med. 2017;10(4):381–386. doi: <https://doi.org/10.3233/NPM-16146>

89. Weng Y, Zhang S, Huang W, et al. Efficacy of L-Carnitine for Dilated Cardiomyopathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2021;2021:9491615. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/9491615>

90. Леонтьева И.В., Сухоруков В.С. Значение метаболических нарушений в генезе кардиомиопатий и возможности применения L-карнитина для терапевтической коррекции // *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. — 2006. — № 2. — С. 12–14. [Leontieva IV, Sukhorukov VS. The significance of metabolic disorders in the genesis of cardiomyopathies and the possibility of using L-carnitine for therapeutic correction. *Vestnik pediatricheskoi farmakologii i nutritsiologii*. 2006;(2):12–14. (In Russ).]

91. El Feky W, El-Affify D, Abdelhai D, et al. L-carnitine decreases myocardial injury in children undergoing open-heart surgery: A randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2024;183(6):2783–2789. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05534-2>

92. Soongswang J, Sangtawesin C, Durongpisitkul K, et al. The effect of coenzyme Q10 on idiopathic chronic dilated cardiomyopathy in children. *Pediatr Cardiology*. 2005;26(4):361–366. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-004-0742-1>

93. Варлашина К.А., Ивянский С.А., Науменко Е.И. и др. Нарушения ритма сердца у юных спортсменов: распространенность и подходы к коррекции с использованием метаболического средства // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2018. — Т. 97. — № 3. — С. 167–174. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-3-167-174> [Varlashina KA, Iyansky SA, Naumenko EI, et al. Heart rhythm disorders in young athletes: prevalence and approaches to correction using a metabolic drug. *Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2018;97(3):167–174. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-3-167-174>]

94. Mingxing F, Landoni G, Zangrillo A, et al. Phosphocreatine in Cardiac Surgery Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(2):762–770. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.07.024>

Статья поступила: 01.09.2024, принята к печати: 16.02.2025

The article was submitted 01.09.2024, accepted for publication 16.02.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Балькова Лариса Александровна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [**Larisa A. Balykova**, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68 [**address:** 68, Bolshevistskaya Str., 430005, Saransk, Russian Federation]; **e-mail:** larisabalykova@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2024-5807

Владимиров Денис Олегович [**Denis O. Vladimirov**, MD]; **e-mail:** d.o.vladimirov@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1070-6203

Тягушева Евгения Николаевна, студентка [**Evgenia N. Tyagusheva**, student]; **e-mail:** evgenia.tyagusheva@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 5039-9934

Ширманкина Марина Васильевна [**Marina V. Shirmankina**, MD]; **e-mail:** shirmankina99@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 2141-2903

Краснопольская Анна Валерьевна, к.м.н. [**Anna V. Krasnopol'skaya**, MD, PhD]; **e-mail:** abalykova@gmail.ru; **eLibrary SPIN:** 6033-5816

Науменко Елена Ивановна, к.м.н. [**Elena I. Naumenko**, MD, PhD]; **e-mail:** ei-naumenko@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 8580-8091

К.Э. Гасанов¹, Л.В. Сорогина², М.С. Парфенов-Мамыкин¹, А.А. Цатурова¹¹ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация² ТюмГМУ, Тюмень, Российская Федерация

Способы возможного применения аналогов бесклеточной амниотической жидкости в практике детского врача

Автор, ответственный за переписку:

Гасанов Кямал Эльдарович, студент 6-го курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)

Адрес: 117321, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: kema228834@gmail.com

Использование амниотической жидкости в качестве источника стволовых клеток представляет широкий интерес в косметологии, генетике, акушерстве, неонатологии и прочих направлениях медицины. Относительно легкий метод культивирования клеток расширяет и удешевляет возможности их применения, однако неизбирательное их использование чревато риском развития злокачественных новообразований ввиду отсутствия контроля процессов дифференцировки мультипотентных клеток в организме пациента. Но даже бесклеточная амниотическая жидкость богата множеством цитокинов, способствующих протекции энтероцитов против действия провоспалительных факторов иммунного ответа и гипоксии, а также оптимальным водно-электролитным составом. Аналог бесклеточной амниотической жидкости, в состав которого входят тканевые факторы роста, может быть средством дополнительной протекции эпителия желудочно-кишечного тракта, способствовать ингибированию развития некротического энтероколита на обратимых стадиях, что может сократить количество оперативных вмешательств у новорожденных и положительно влиять на заживление поврежденного эпителия в месте кишечных ран. Поиск научных доказательств этой гипотезы явился целью проведения данной работы.

Ключевые слова: амниотическая жидкость, некротический энтероколит, кишечная реабилитация**Для цитирования:** Гасанов К.Э., Сорогина Л.В., Парфенов-Мамыкин М.С., Цатурова А.А. Способы возможного применения аналогов бесклеточной амниотической жидкости в практике детского врача. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(1):72–78. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2859>

ВВЕДЕНИЕ

Амниотическая жидкость — это биологически активная жидкая среда, на 98% состоящая из воды, которая является важным элементом внутриутробного развития ребенка, обеспечивая ему защиту, питание и возможность свободного движения в пренатальном периоде [1]. Помимо солей и биологически активных

веществ, компонентами околоплодных вод являются стволовые клетки амниотической жидкости (amniotic fluid stem cell; AFSC) и вырабатываемые ими цитокины [2]. Использование амниотической жидкости в качестве свободного от этических ограничений источника стволовых клеток представляет широкий интерес в косметологии, генетике, акушерстве и прочих направлениях медицины.

Kyamal E. Gasanov¹, Lidiya V. Sorogina², Mikhail S. Parfenov-Mamykin¹, Anna A. Tsaturova¹¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

Methods of Possible Application of Cell-Free Amniotic Fluid Analogues in the Practice of a Pediatrician

The use of amniotic fluid as a source of stem cells is of great interest in cosmetology, genetics, obstetrics, neonatology and other areas of medicine. The relatively easy method of cell culture expands and reduces the cost of their use, but their indiscriminate use is fraught with the risk of developing malignant neoplasms due to the lack of control over the differentiation of multipotent cells in the patient's body. But even cell-free amniotic fluid is rich in a variety of cytokines that promote enterocyte protection against the effects of pro-inflammatory immune response factors and hypoxia, as well as optimal water-electrolyte composition. An analog of cell-free amniotic fluid, which includes tissue growth factors, can be a means of additional protection of the epithelium of the gastrointestinal tract, help inhibit the development of necrotic enterocolitis in reversible stages, which can reduce the number of surgical interventions in newborns and positively affect the healing of damaged epithelium at the site of intestinal wounds. The aim of this study was to find scientific evidence for this hypothesis.

Keywords: amniotic fluid, necrotic enterocolitis, intestinal rehabilitation**For citation:** Gasanov Kyamal E., Sorogina Lidiya V., Parfenov-Mamykin Mikhail S., Tsaturova Anna A. Methods of Possible Application of Cell-Free Amniotic Fluid Analogues in the Practice of a Pediatrician. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(1):72–78. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2859>

Относительно легкий метод получения, культивирования и хранения этих клеток расширяет и удешевляет возможности их применения, однако неизбежное их применение чревато риском развития злокачественных новообразований ввиду отсутствия контроля процессов дифференцировки мультипотентных клеток в организме пациента [3, 4].

Несмотря на заявления некоторых авторов о низком уровне онкогенности AFSC, в литературе недостаточно крупных исследований, доказывающих безопасность широкого использования стволовых клеток в детской практике. Однако следует помнить, что амниотическая жидкость богата не только стволовыми клетками, но и рядом цитокинов, которые продуцируют AFSC. Помимо прочего, она содержит биологически активные вещества и микроэлементы, которые обеспечивают нутритивную функцию во внутриутробном периоде. В исследованиях на лабораторных животных с перевязыванием пищевода в периоде антенатального развития, вызвавшим нарушение циркуляции околоплодных вод по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ), была доказана питательная ценность амниотической жидкости [5]. Это также подтверждалось в исследовании на культуре клеток стенки тонкой кишки [6].

Известно, что ежедневно с 12-й нед антенатального развития внутриутробный ребенок заглатывает от 200 до 500 мл амниотической жидкости в день, что обеспечивает условия для эпителизации кишечной трубки [7]. Цитокины, синтезируемые AFSC, обеспечивают каскад сигналов плюрипотентных клеток для межклеточного взаимодействия и дифференцировки будущей слизистой оболочки ЖКТ. Конечным результатом данного взаимодействия является формирование эпителия различных отделов ЖКТ, что создает условия для их специализации на процессы пристеночного пищеварения и транспорта микронутриентов. Стимуляция процессов созревания эпителиоцитов слизистой оболочки кишечника и процессов ангиогенеза микрососудов кишечной стенки у недоношенных детей в неонатальном периоде может стать перспективным методом профилактики развития некротического энтероколита (НЭК) [2, 4].

Среди недоношенных новорожденных НЭК является одной из основных причин смерти от заболеваний ЖКТ. Смертность от НЭК достигает 30% [8]. Исследования, изучающие структуру неонатальной смертности, показали, что НЭК является причиной примерно 1 из 10 смертей новорожденных [9].

Хирургическое лечение НЭК может осложняться синдромом короткой кишки, кишечной недостаточностью, заболеванием печени, связанным с парентеральным питанием, и задержкой нервного развития. Новорожденные с НЭК, нуждающиеся в хирургическом вмешательстве, госпитализируются в среднем на 60 дней дольше [8]. Профилактика развития НЭК и дополнительные методы, повышающие эффективность выхаживания новорожденных с обратимыми стадиями данного заболевания, могут снизить уровень младенческой смертности и облегчить финансовую нагрузку на специализированные медицинские центры.

Механизм инициации НЭК связан с активацией toll-подобных рецепторов 4 (TLR4) на эпителиальных клетках слизистой оболочки кишечника. При энтеральном питании аномальный кишечный микробиом активирует TLR4 энтероцитов, что приводит к широко распространенному воспалению кишечника и кишечной ишемии [10]. Повышенная экспрессия TLR4 в кишечнике недоно-

шенных детей имеет решающее значение в патогенезе НЭК [11]. В исследованиях с мышами, лишенными TLR4, не удалось инициировать НЭК, что подтверждает концепцию развития НЭК, связанного с повышенной активацией TLR4 [10]. Введение амниотической жидкости подавляет передачу сигналов TLR4 в эпителии кишечника новорожденных и, следовательно, может стать новой стратегией профилактики и подавления НЭК на ранних стадиях [12].

Помимо прочего, существующие исследования по использованию цитокинов, продуцируемых AFSC, как метода заживления кожных ран при диабетических язвах стопы могут указывать на перспективы использования бесклеточного раствора, аналогичного амниотической жидкости, в качестве средства, способствующего протекции и заживлению повреждений слизистой оболочки кишечника [13].

Амниотическая жидкость обладает множеством функций, которые могут использоваться в выхаживании недоношенных и детей неонатального возраста, однако технические трудности ее получения и стерилизации ограничивают широкое применение околоплодных вод в практике врача. Бесклеточный аналог амниотической жидкости, содержащий подобный состав цитокинов, может стать эффективным препаратом патогенетической терапии и профилактики ряда заболеваний, связанных с повреждением эпителиального барьера кишечника.

ЧТО ЖЕ ДОЛЖЕН СОДЕРЖАТЬ АНАЛОГ АМНИОТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ?

Состав амниотической жидкости и концентрация его компонентов изменчивы и зависят от многих факторов. При нормальном течении беременности изменения соотношения компонентов околоплодных вод зависят от процессов развития внутриутробного ребенка и различны в каждом триместре беременности. При кератинизации кожи внутриутробного ребенка возникает затруднение транскутанного всасывания околоплодных вод в его организм. С этого периода амниотическая жидкость циркулирует через кишечную трубку, индуцируя ее физиологическое развитие. AFSC заселяют эпителий ЖКТ начиная с 12-й нед антенатального развития, а во II–III триместре внутриутробного развития преимущественно происходят процессы созревания эпителиоцитов под влиянием факторов роста, содержащихся в амниотической жидкости.

При воспалительных заболеваниях внутриутробного ребенка повышается концентрация провоспалительных цитокинов, что приводит к преждевременным родам и пагубно влияет на его созревание.

Учитывая вышесказанное, бесклеточный аналог амниотической жидкости, схожий по составу биологически активных веществ, микроэлементов и микронутриентов с околоплодными водами при здоровой беременности во II–III триместре, имеет наилучшие предпосылки для реализации препарата для профилактики НЭК и заживления повреждений эпителия в зоне кишечных ран. По данным исследований состава амниотической жидкости, при нормальной беременности в III триместре были определены уровни электролитов, представленные в табл. 1 [14]. Определение оптимального водно-электролитного состава амниотической жидкости необходимо для поддержания активного состояния тканевых факторов околоплодных вод и их взаимодействия с рецепторами на поверхности энтероцитов.

Таблица 1. Средние показатели электролитного состава амниотической жидкости в III триместре

Table 1. Average values of the electrolyte composition of amniotic fluid in the third trimester

Электролиты	Единицы измерения	Концентрация (Среднее ± SD)
Натрий	ммоль/л	122 ± 7
Калий	ммоль/л	4,2 ± 0,4
Хлорид	ммоль/л	98 ± 5
Азот мочевины	мг/дл	18 ± 5
Креатинин	мг/дл	2,2 ± 0,4
Глюкоза	мг/дл	10 ± 8
Кальций	мг/дл	6,4 ± 0,8

Баланс провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, которые синтезируют AFSC, поддерживает здоровое развитие иммунной системы внутриутробного ребенка. Помимо этого, содержащиеся в амниотической жидкости стволовые клетки продуцируют ряд факторов роста, обеспечивающих нормальный органогенез ЖКТ в период эмбрионального развития. Основными тканевыми факторами роста, которые содержатся в амниотической жидкости, являются фактор роста гепатоцитов (HGF), эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), фактор роста эндотелия сосудов A (VEGF-A), трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), эндотелин-1 (EDN1), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), эритропоэтин (EPO) и др. [15–19].

HGF является важным белком, который регулирует процессы роста и деления клеток в организме. Он играет ключевую роль в регенерации тканей, включая кишечник. Исследования показали, что HGF способствует росту и выживаемости клеток эпителия кишечника, а также участвует в процессе ремоделирования тканей при повреждениях. Таким образом, фактор роста гепатоцитов играет важную роль в поддержании здоровья и функционирования кишечника [20].

G-CSF вырабатывается развивающимся организмом внутриутробного ребенка и плацентой как для поддержания кроветворения, так и в ответ на воспаление. Помимо лейкопоза, G-CSF вызывает широкий спектр эффектов, способствует целостности кишечного барьера и здоровому развитию эпителиальных клеток кишечника новорожденного. Экспрессия рецепторов к G-CSF на поверхности энтероцитов новорожденных позволяет предположить, что данный фактор роста играет важную роль в развитии и целостности ЖКТ [21].

Считается, что TGF-β1 индуцирует терминальную дифференцировку эпителиальных клеток кишечника и ускоряет скорость заживления кишечных ран за счет стимуляции миграции клеток. TGF-β1 также может стимулировать выработку IgA. Таким образом, TGF-β1 может подготовить кишечник внутриутробного ребенка к внеутробной среде, которая возникает после родов в срок [21].

EGF — это белок, который играет важную роль в регуляции роста и выживаемости клеток в организме. Он участвует в различных процессах, таких как дифференцировка клеток, их пролиферация, миграция, и влияет на развитие кишечника, участвуя в регуляции клеточного цикла и апоптоза энтероцитов. EGF помогает

поддерживать нормальную структуру и функцию кишечника, обеспечивая необходимую регенерацию клеток и защиту от повреждений [22].

IGF-1 способствует выживанию клеток аналогично гепарин-связывающему EGF-подобному фактору роста (HB-EGF), в первую очередь, за счет ингибирования апоптоза клеток через сигнальный путь PI3K/Akt. Было показано, что в кишечнике IGF-1 стимулирует пролиферацию кишечных стволовых клеток и способствует выживанию клеток крипт на мышиных моделях после лучевого поражения и окислительного повреждения [21].

VEGF способствует развитию сосудов (ангиогенезу) в большинстве органов. У детей с очень низкой массой тела при рождении нарушение регуляции VEGF может быть связано с нарушением развития микрососудов, что приводит к дисфункции органов и повышению заболеваемости. Семейство белков VEGF связывается с тирозинкиназными рецепторами, расположенными преимущественно на поверхности сосудистых эндотелиальных клеток. При связывании с VEGFR2 VEGF индуцирует внутриклеточную передачу сигнала через путь Notch и активацию пути фосфатидилинозитол-3-киназы/Akt, способствуя пролиферации, миграции и выживанию эндотелиальных клеток [21].

Эритропоэтин является еще одним важным цитокином, который оказывает митогенное, сосудорасширяющее и ангиогенное действие на ткани ЖКТ. Рецепторы EPO присутствуют на ворсинках в кишечнике внутриутробного ребенка и новорожденного, что указывает на его роль в развивающемся кишечнике [21, 23].

На основании данных исследований проб околоплодных вод нами была составлена сводная таблица (табл. 2) средних значений основных тканевых факторов роста, входящих в состав амниотической жидкости [15–19, 23].

Таблица 2. Средние концентрации факторов роста, обнаруженных в амниотической жидкости в III триместре при нормальной беременности

Table 2. Average concentrations of growth factors found in amniotic fluid in the third trimester during normal pregnancy

Цитокины	Единицы измерения	Концентрация (Среднее ± SD)
EGF	нг/мл	204,2 ± 80,6
HGF	нг/мл	16,7 ± 9,0
IGF-1	нг/мл	2,8 ± 1
VEGF-A	пкг/мл	650,3 ± 44,7
TGF-β	пкг/мл	116,4 ± 9,7
EDN1	нг/мл	2,4 ± 0,1
FGFs	нг/мл	6,31 ± 0,88
G-CSF	нг/мл	94,7 ± 49,1
EPO	МЕ/л	7,6 ± 7,21

Примечание. EGF — эпидермальный фактор роста; HGF — фактор роста гепатоцитов; IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; VEGF-A — фактор роста эндотелия сосудов A; TGF-β — трансформирующий фактор роста бета; EDN1 — эндотелин-1; FGFs — факторы роста фибробластов; G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; EPO — эритропоэтин.

Note. EGF — epidermal growth factor; HGF — hepatocyte growth factor; IGF1 — insulin-like growth factor 1; VEGF-A — vascular endothelial growth factor A; TGF-β — transforming growth factor beta; EDN1 — endothelin 1; FGFs — fibroblast growth factors; G-CSF — granulocyte colony-stimulating factor; EPO — erythropoietin.

Практическое преимущество применения факторов роста G-CSF и EPO состоит в том, что они доступны в виде стерильных рекомбинантных факторов человека на фармакологическом рынке. Поглощенные G-CSF и EPO надежно защищены от переваривания в желудке и кишечнике новорожденного и остаются биологически активными при пероральном введении [24].

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При поиске доклинических исследований с использованием бесклеточного аналога амниотической жидкости на платформах PubMed и eLibrary было найдено 10 статей с оригинальными исследованиями на различных животных моделях и 1 исследование на культуре эпителия тонкой кишки человека. В 9 работах были смоделированы животные модели НЭК на новорожденных крысах, причем в одной из статей, помимо крысиной модели НЭК, авторы использовали и модель новорожденных поросят. В 1 работе использовались модели ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у 7–8-недельных крыс, в которой была подтверждена гипотеза авторов о способности бесклеточной амниотической жидкости оказывать протективное воздействие на миокард, подвергнутый острой гипоксии, смоделированной в результате перевязки левой передней коронарной артерии [25].

В 4 работах авторы изучали действие цитокинов, содержащихся в экзосомах AFSC, на исходы смоделированного НЭК [26–29].

В исследовании В. Li и соавт. была доказана способность экзосом, выделенных из AFSC, усиливать Wnt- β -катениновый сигнальный путь, который стимулирует регенерацию эпителия кишечника [28].

Х. Ни и соавт. в своей работе сравнили эффект от лечения экзосомами, выделенными из грудного молока и AFSC человека. Авторы показали способность содержащихся в экзосомах цитокинов стимулировать восстановление эпителия тонкой кишки и снижать тяжесть течения НЭК [26].

J.S. O'Connell и соавт. показали эффект от терапии кондиционированной средой, в которой содержались внеклеточные экзосомы AFSC человека (hAFSC-EV), в экспериментальном НЭК. Введение hAFSC-EV оказывало противовоспалительный эффект, снижало повреждение кишечника и одновременно увеличивало клеточную пролиферацию эпителия тонкой кишки [27].

Подобные результаты демонстрировала и другая группа исследователей, использовавшая секрет из мультипотентных клеток амниона, который активировал критические гены, связанные с ремоделированием кишечника, кишечным иммунитетом, кишечной дифференцировкой и энергетическим метаболизмом [29].

C.J. McCulloh и соавт. в своей работе использовали экзосомы, выделенные из 4 типов стволовых клеток человека. В каждой группе новорожденных крыс, подвергнутых холодовому стрессу и интервальной гипоксии, удалось снизить частоту развития НЭК, однако наилучшие результаты были достигнуты в группе животных, которым вводили hAFSC-EV. Лишь у 11% крыс развился НЭК, что было в 6 раз ниже по сравнению с группой контроля. Экспериментальные животные, получавшие внутрибрюшинные инъекции экзосом, выделенных из других видов стволовых клеток (из костного мозга, нервной ткани и кишечника новорожденных), имели вдвое большую частоту развития НЭК — в отличие от животных, которым вводились hAFSC-EV [30].

В работе С. Nigai и соавт. с использованием клеточной культуры эпителия тонкой кишки были доказаны роль

эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста гепатоцитов (HGF) и трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), содержащихся в амниотической жидкости и грудном молоке, в оказании сильного трофического действия на незрелые клетки кишечника и их способность участвовать в перинатальной желудочно-кишечной адаптации [6].

Схожую работу с использованием амниотической жидкости для предотвращения развития экспериментального НЭК провели S.K. Jain и соавт. Авторы выявили, что наиболее распространенным цитокином был фактор роста гепатоцитов (HGF), и даже отдельные добавки рекомбинантного HGF в комбикорм экспериментальных крыс оказывали протективное действие на эпителий тонкой кишки от разрушительного действия НЭК [31].

Кроме того, существуют отдельные исследования по применению эпидермального фактора роста (EGF) и гепарин-связывающего EGF-подобного фактора роста (HB-EGF), которые при пероральном введении также показали хороший эффект по профилактике экспериментального НЭК [32].

M. Good и соавт. выяснили, что EGF является важным лигандом, активирующим путь EGFR энтероцитов, который ингибирует активацию TLR4 и предотвращает развитие НЭК [12].

Изучая влияние AFSC и других компонентов амниотической жидкости на предотвращение НЭК, A. Zani и соавт. доказали способность амниотической жидкости модулировать стромальные клетки собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки, экспрессирующие ЦОГ-2. Помимо этого, AFSC способны дифференциально активировать гены Wnt- β -катенинового пути, которые регулируют функцию стволовых клеток кишечного эпителия и поддерживают его целостность [33].

Все эти исследования показывают, что даже кондиционированные среды, содержащие цитокины, полученные из секреторных везикул AFSC, могут предупреждать развитие экспериментального НЭК и усиливать регенерацию поврежденных тканей эпителия кишечника.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходя из доклинических исследований, солевые растворы, в состав которых входят тканевые факторы роста, содержащиеся в амниотической жидкости, имеют перспективы стать эффективным методом профилактики и патогенетической терапии НЭК на обратимых стадиях, а также способствовать заживлению кишечных ран. Синтетические аналоги амниотической жидкости, способные сохранять свою стабильность при воздействии на них агрессивных секретов ЖКТ, имеют относительно простой метод приготовления и могут производиться в стерильных условиях, а значит, их прием у новорожденных из группы риска имеет меньший риск контаминации кишечника и усугубления тяжести НЭК. Неинвазивный способ доставки аналогов амниотической жидкости до кишечника, безусловно, является плюсом данного терапевтического метода, однако должен иметь ограничения по допустимому объему их введения.

По данным S.E. Sullivan и соавт., усвояемый объем синтетического аналога амниотической жидкости, в состав которого входили соли натрия, калия, 5% альбумин, EPO и G-CSF, у недоношенных детей с гестационным возрастом от 25 до 31 нед при пероральном введении составил 20 мл/кг/сут [34].

Схожий по составу раствор для перорального введения также использовали V. Lima-Rogel и соавт. в пилотном

исследовании на группе новорожденных, проходивших восстановление после операций по поводу врожденных аномалий кишечника. Детям также вводили 20 мл/кг/сут (2,5 мг/кг каждые 3 ч) синтетического аналога амниотической жидкости до расширения объема питания грудным молоком 100 мл/кг. В результате ни у одного из детей не было клинических признаков непереносимости данного раствора, а средние сутки достижения полного энтерального питания составили 11 дней [35]. EPO и G-CSF, которые входили в состав синтетического аналога амниотической жидкости, при пероральном введении имеют биодоступность менее 1% и не оказывают системного воздействия. При исследованиях лабораторных животных и детей, которым вводились EPO и G-CSF в дозах, в 100 раз превышающих концентрацию данных препаратов для подкожного введения и кратно выше, чем в амниотической жидкости человека, у исследуемых не было повышения абсолютного количества лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина и гематокрита [36].

R.A. El-Farrash и соавт. сообщили о результатах плацебо-контролируемого рандомизированного исследования с применением синтетического аналога амниотической жидкости для расширения объема энтеральной нагрузки у поздних недоношенных. Дети, получавшие тестируемый раствор, который был описан ранее, имели более раннее расширение усвояемого объема энтерального питания. Лечение начинали после операции по поводу врожденных аномалий ЖКТ (атрезия кишечника, омфалоцеле, гастрошизис, неперфорированный анус и т.д.) и прекращали по достижении объема кормления 100 мл/кг [37].

Другое крупное исследование проводили M. Hosseini и соавт., в котором 150 новорожденных с экстремально низкой массой тела случайным образом были разделены на 3 группы по 50 детей. Дети первой группы получали дистиллированную воду, второй — аналогичный ранее описанному солевой раствор, содержащий G-CSF (в дозе 225 нг/мл) и 5% альбумин, а третьей — аналогичный раствор, но содержащий EPO (в дозе 4400 мкг/мл) вместо гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Объем энтерального введения составлял 5 мл/кг/сут, что в 4 раза ниже, чем в предыдущих исследованиях. По итогу в группах детей, которые получали однокомпонентные синтетические аналоги амниотической жидкости, смертность снижалась в 4 раза во второй группе и в 8 раз — в третьей группе. Частота НЭК во второй и третьей группах также снижалась, но это было статистически незначимо [38].

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании десятков работ независимых исследовательских групп очевидны перспективы широкого внедрения синтетических аналогов амниотической жидкости в практику неонатологов, педиатров, гастроэнтерологов и детских хирургов. Доступность защищенных от содержимого ЖКТ эритропоэтина и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на фармакологическом рынке позволяет быстро собирать растворы для перорального введения больным, включая новорожденных. Однако еще остается множество нерешенных вопросов. Возможно ли безопасное применение синтетических аналогов амниотической жидкости, которые содержат более высокие дозы EPO и G-CSF? Повысится ли эффективность от применения данных растворов при использовании дополнительных тканевых факторов роста, которые продуцируют AFSC?

По аналогии с использованием цитокиновых растворов, полученных из амниотической жидкости, которые

применяются для заживления трофических язв у больных сахарным диабетом, лишь многокомпонентные препараты оказывают клинически значимый эффект [13]. Однако тогда вновь появляются нерешенные вопросы: о сохранности других тканевых факторов роста, содержащихся в амниотической жидкости, при воздействии соков ЖКТ у пациентов разных возрастов, а также их токсичности и биодоступности при энтеральном введении.

В трех описанных выше исследованиях усвояемости синтетических аналогов амниотической жидкости приняли участие в общей сложности 40 недоношенных детей [35–37]. Для большего подтверждения безопасности применения данных растворов, безусловно, необходимы более крупные исследования с применением данных синтетических аналогов у большего количества новорожденных.

В клиническом исследовании однокомпонентных синтетических аналогов амниотической жидкости не было достигнуто значимого снижения частоты НЭК у 100 глубоко недоношенных детей, однако в этом исследовании новорожденные получали относительно низкие дозы EPO и G-CSF, так как вводимый им объем раствора был в 4 раза ниже, чем в других исследованиях [38]. Помимо прочего, как уже описано ранее, лишь многокомпонентные растворы цитокинов способны оказывать значимый клинический эффект. Но даже в исследовании M. Hosseini и соавт. [38] было значительное снижение смертности у недоношенных, которым проводилась терапия растворами, содержащими EPO или G-CSF, что, безусловно, говорит о перспективах дальнейшего использования данного метода выхаживания новорожденных из группы риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы патогенетической терапии, воздействующей на местные процессы, происходящие в эпителии кишечника, необходимы не только новорожденным, но и детям более старшего возраста и взрослым пациентам. Кишечные инфекции, операции с резекцией и анастомозированием различных отделов ЖКТ, атрофия кишечника при уменьшении всасывающей поверхности и множество других заболеваний желудочно-кишечного тракта, которые снижают качество жизни пациентов и оказывают большую нагрузку на медицинские центры, могут протекать в более легкой форме при использовании эффективных патогенетических методик выхаживания больных.

Перспективы применения синтетических аналогов амниотической жидкости имеют широкий спектр у разных групп пациентов. Решение вопроса защиты от воздействия соков ЖКТ и удешевления производства тканевых факторов роста, продуцируемых AFSC, а также дальнейшее изучение безопасности и эффективности их применения позволят определить новый дополнительный метод патогенетической терапии.

ВКЛАД АВТОРОВ

К.Э. Гасанов — концепция работы, участие в написании текста рукописи, сбор и анализ клинических, литературных данных, редактирование рукописи, итоговая переработка статьи.

Л.В. Сорогина — участие в написании текста рукописи, сбор и анализ клинических, литературных данных, редактирование рукописи, итоговая переработка статьи.

М.С. Парфенов-Мамыкин — поисково-аналитическая работа, участие в сборе дополнительных материалов, редактирование рукописи.

A.A. Цатурова — поисково-аналитическая работа, участие в сборе дополнительных материалов, редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Kyamal E. Gasanov — the concept of the work, writing, collection and analysis of clinical and literary data, editing, final revision of the article.

Lidiya V. Sorogina — writing, collection and analysis of clinical and literary data, editing, final revision of the article.

Mikhail S. Parfenov-Mamykin — search and analytical work, participation in the collection of additional materials, editing.

Anna A. Tsaturova — search and analytical work, participation in the collection of additional materials, editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 14th edn. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.4.90-96>
2. Steed DL, Trumpower C, Duffy D, et al. Amnion-derived cellular cytokine solution: a physiological combination of cytokines for wound healing. *Eplasty*. 2008;8:e18.
3. Ramasamy TS, Velaithan V, Yeow Y, Sarkar FH. Stem Cells Derived from Amniotic Fluid: A Potential Pluripotent-Like Cell Source for Cellular Therapy? *Curr Stem Cell Res Ther*. 2018;13(4):252–264. doi: <https://doi.org/10.2174/1574888X13666180115093800>
4. Barkholt L, Flory E, Jekerle V, et al. Risk of tumorigenicity in mesenchymal stromal cell-based therapies—bridging scientific observations and regulatory viewpoints. *Cytotherapy*. 2013;15(7):753–759. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.03.005>
5. Mulvihill SJ, Stone MM, Fonkalsrud EW, Debas HT. Trophic effect of amniotic fluid on fetal gastrointestinal development. *J Surg Res*. 1986;40(4):291–296. doi: [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(86\)90189-7](https://doi.org/10.1016/0022-4804(86)90189-7)
6. Hirai C, Ichiba H, Saito M, et al. Trophic effect of multiple growth factors in amniotic fluid or human milk on cultured human fetal small intestinal cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34(5):524–528.
7. Underwood MA, Gilbert WM, Sherman MP. Amniotic fluid: not just fetal urine anymore. *J Perinatol*. 2005;25(5):341–348. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211290>
8. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020;245(2):85–95. doi: <https://doi.org/10.1177/1535370219891971>
9. Jones IH, Hall NJ. Contemporary Outcomes for Infants with Necrotizing Enterocolitis—A Systematic Review. *J Pediatr*. 2020;220:86–92.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.11.011>
10. Hackam DJ, Sodhi CP. Toll-like receptor-mediated intestinal inflammatory imbalance in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):229–238.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.001>
11. Egan CE, Sodhi CP, Good M, et al. Toll-like receptor 4-mediated lymphocyte influx induces neonatal necrotizing enterocolitis. *J Clin Invest*. 2016;126(2):495–508. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI83356>
12. Good M, Siggers RH, Sodhi CP, et al. Amniotic fluid inhibits Toll-like receptor 4 signaling in the fetal and neonatal intestinal epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(28):11330–11335. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1200856109>
13. Goldschmidt-Clermont PJ, White IA. First Case of Accelerated Healing of a Recalcitrant Diabetic Ulcer Using Purified Amniotic Fluid. *Ann Case Rep*. 2023;8(5):1463. doi: <https://doi.org/10.29011/2574-7754.101463>
14. Pierce J, Jacobson P, Benedetti E, et al. Collection and characterization of amniotic fluid from scheduled C-section deliveries. *Cell Tissue Bank*. 2016;17(3):413–425. doi: <https://doi.org/10.1007/s10561-016-9572-7>
15. Ohnishi Y, Yamashiro C, Yanagihara T, Hata T. Hepatocyte growth factor concentration in the early second-trimester amniotic

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявили об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

К.Э. Гасанов

<https://orcid.org/0009-0000-9511-5131>

Л.В. Сорогина

<https://orcid.org/0009-0000-3316-5168>

М.С. Парфенов-Мамыкин

<https://orcid.org/0009-0006-8758-0272>

А.А. Цатурова

<https://orcid.org/0000-0002-8779-7416>

- fluid does not predict fetal growth at birth. *Human Reproduction*. 1999;14(10):2625–2628. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/14.10.2625>
16. Seikku L, Rahkonen L, Tikkanen M, et al. Amniotic fluid erythropoietin and neonatal outcome in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction before 34 gestational weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(3):288–294. doi: <https://doi.org/10.1111/aogs.12553>
17. Kim MH, Kim SY, Chung JH, et al. 770: Association between amniotic and cervical fluid hyaluronic acid levels at mid-trimester and spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6). doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.09.801>
18. Погорелова Т.Н., Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Друккер Н.А. Молекулярные механизмы нарушения процессов ангиогенеза при беременности, осложненной задержкой роста плода // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. — 2012. — № 1. — С. 71–75. [Pogorelova TN, Krukiier II, Avrutskaya VV, Drukker NA. Molecular mechanisms of disturbance process of angiogenesis during pregnancy complicated by fetal growth retardation. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii*. 2012;(1):71–75. (In Russ).]
19. Кадимова Ш.Г. Диагностические маркеры синдрома задержки внутриутробного роста плода у беременных с почечной патологией // *International scientific review*. — 2016. — № 9. [Kadimova Sh. Diagnostic markers of syndrome of intrauterine growth retardation in pregnant women with renal pathology. *International scientific review*. 2016; 9. (In Russ).]
20. Lin XY, Wang H, Tan Y. Role of Hepatocyte Growth Factor in Wound Repair. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2018;40(6):822–826. doi: <https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.10246>
21. York DJ, Smazal AL, Robinson DT, De Plaen IG. Human Milk Growth Factors and Their Role in NEC Prevention: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(11):3751. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13113751>
22. Tarnawski AS, Jones MK. The role of epidermal growth factor (EGF) and its receptor in mucosal protection, adaptation to injury, and ulcer healing: involvement of EGF-R signal transduction pathways. *J Clin Gastroenterol*. 1998;27 Suppl 1:S12–S20. doi: <https://doi.org/10.1097/00004836-199800001-00004>
23. Campbell J, Wathen N, Lewis M, et al. Amniotic fluid erythropoietin levels in normal and Down's syndrome pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1994;56(3):191–194. doi: [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(94\)90169-4](https://doi.org/10.1016/0028-2243(94)90169-4)
24. El-Ganzoury MM, Awad HA, El-Farrash RA, et al. Enteral granulocyte-colony stimulating factor and erythropoietin early in life improves feeding tolerance in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2014;165(6):1140–1145.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.07.034>
25. Lee YS, Javan H, Reems JA, et al. Acellular human amniotic fluid protects the ischemic-reperfused rat myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022;322(3):H406–H416. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00331.2021>

26. Hu X, Zhang R, Liang H, et al. Comparison and Investigation of Exosomes from Human Amniotic Fluid Stem Cells and Human Breast Milk in Alleviating Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Stem Cell Rev Rep.* 2023;19(3):754–766. doi: <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10470-5>
27. O'Connell JS, Lee C, Farhat N, et al. Administration of extracellular vesicles derived from human amniotic fluid stem cells: a new treatment for necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2021;37(3):301–309. doi: <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04826-6>
28. Li B, Lee C, O'Connell JS, et al. Activation of Wnt signaling by amniotic fluid stem cell-derived extracellular vesicles attenuates intestinal injury in experimental necrotizing enterocolitis. *Cell Death Dis.* 2020;11(9):750. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02964-2>
29. Sodhi CP, Ahmad R, Jia H, et al. The administration of amnion-derived multipotent cell secretome ST266 protects against necrotizing enterocolitis in mice and piglets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2022;323(3):G265–G282. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00364.2021>
30. McCulloh CJ, Olson JK, Wang Y, et al. Treatment of experimental necrotizing enterocolitis with stem cell-derived exosomes. *J Pediatr Surg.* 2018;53(6):1215–1220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.02.086>
31. Jain SK, Baggerman EW, Mohankumar K, et al. Amniotic fluid-borne hepatocyte growth factor protects rat pups against experimental necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;306(5):G361–G369. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00272.2013>
32. Dvorak B, Khailova L, Clark JA, et al. Comparison of epidermal growth factor and heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor for prevention of experimental necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(1):11–18. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181788618>
33. Zani A, Cananzi M, Fascetti-Leon F, et al. Amniotic fluid stem cells improve survival and enhance repair of damaged intestine in necrotizing enterocolitis via a COX-2 dependent mechanism. *Gut.* 2014;63(2):300–309. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303735>
34. Sullivan SE, Calhoun DA, Maheshwari A, et al. Tolerance of simulated amniotic fluid in premature neonates. *Ann Pharmacother.* 2002;36(10):1518–1524. doi: <https://doi.org/10.1345/aph.1A439>
35. Lima-Rogel V, Ojeda MA, Villegas C, et al. Tolerance of an enterally administered simulated amniotic fluid-like solution by neonates recovering from surgery for congenital bowel abnormalities. *J Perinatol.* 2004;24(5):295–298. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211080>
36. Calhoun DA, Christensen RD. Hematopoietic growth factors in neonatal medicine: the use of enterally administered hematopoietic growth factors in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2004;31(1):169–182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2004.03.001>
37. El-Farrash RA, Gad GI, Abdelkader HM, et al. Simulated amniotic fluid-like solution given enterally to neonates after obstructive bowel surgeries: A randomized controlled trial. *Nutrition.* 2019;66:187–191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.05.001>
38. Hosseini M, Azampour H, Raeisi S, et al. The effects of enteral artificial amniotic fluid-containing erythropoietin on short term outcomes of preterm infants. *Turk J Pediatr.* 2019;61(3):392–398. doi: <https://doi.org/10.24953/turkjped.2019.03.011>

Статья поступила: 17.11.2024, принята к печати: 16.02.2025

The article was submitted 17.11.2024, accepted for publication 16.02.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Гасанов Кямал Эльдарович, студент [*Kyamal E. Gasanov*, student]; адрес: 117321, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117321, Russian Federation]; e-mail: kema228834@gmail.com

Сорогина Лидия Валерьевна, студентка [*Lidiya V. Sorogina*, student]; e-mail: sorogina30@mail.ru; eLibrary SPIN: 5417-2962

Парфенов-Мамыкин Михаил Сергеевич, студент [*Mikhail S. Parfenov-Mamykin*, student]; e-mail: parf777@yahoo.com

Цатурова Анна Арменовна, студентка [*Anna A. Tsaturova*, student]; e-mail: mirabella.240708@gmail.com

А.А. Баранов^{1, 5}, Р.С. Козлов², Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3}, И.В. Андреева²,
Е.А. Вишнёва^{1, 3}, Н.З. Зокиров⁴, Т.В. Куличенко³, Т.В. Маргиева⁵, Е.В. Довгань⁶,
О.У. Стецюк², В.К. Таточенко⁷, О.В. Чумакова⁸, М.М. Шилова³, Х.М. Эмирова^{9, 10},
А.Н. Цыгин^{7, 11}, И.Н. Шишиморов¹², Н.Ф. Шапошникова¹²

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² Смоленский ГМУ, Смоленск, Российская Федерация

³ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ ФНКЦ детей и подростков ФМБА России, Москва, Российская Федерация

⁵ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁶ Смоленская областная клиническая больница, Смоленск, Российская Федерация

⁷ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁸ Союз педиатров России, Российская Федерация

⁹ МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

¹⁰ Детская городская клиническая больница св. Владимира, Москва, Российская Федерация

¹¹ Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

¹² ВолгГМУ, Волгоград, Российская Федерация

Современные рекомендации по ведению пациентов с инфекцией мочевых путей

Автор, ответственный за переписку:

Баранов Александр Александрович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, главный специалист педиатр Минздрава России, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), почетный президент Союза педиатров

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: baranov@pediatr-russia.ru

Инфекции мочевых путей у детей являются одними из наиболее распространенных бактериальных инфекций в педиатрической практике. В статье подробно рассматриваются их клинические проявления, диагностические критерии, включая лабораторные и инструментальные методы исследования, а также стратегии лечения, включая выбор антибактериальной терапии и длительность лечения. Особое внимание уделяется профилактике рецидивов инфекций мочевых путей. Настоящие клинические рекомендации основаны на данных последних научных исследований и международных стандартах, что делает их важным инструментом для педиатров и других медицинских специалистов, занимающихся лечением детей с этой патологией. Применение приведенных рекомендаций на практике способствует улучшению качества медицинской помощи и снижению риска осложнений, связанных с инфекциями мочевых путей.

Ключевые слова: инфекция мочевых путей, этиология, клинические проявления, диагностика, профилактика, дети

Для цитирования: Баранов А.А., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Андреева И.В., Вишнёва Е.А., Зокиров Н.З., Куличенко Т.В., Маргиева Т.В., Довгань Е.В., Стецюк О.У., Таточенко В.К., Чумакова О.В., Шилова М.М., Эмирова Х.М., Цыгин А.Н., Шишиморов И.Н., Шапошникова Н.Ф. Современные рекомендации по ведению пациентов с инфекцией мочевых путей. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(1):79–97. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2852>

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Инфекция мочевых путей (ИМП) — воспалительный процесс уротелия в различных отделах мочевого тракта, возникающий в ответ на появление патогенных микроорганизмов в мочевыводящих путях.

Бактериурия — наличие бактерий в моче, выделенной из мочевого пузыря.

Бессимптомная (асимптоматическая бактериурия) — наличие одного или более видов бактерий, растущих в моче в количестве более 10^5 КОЕ/мл независимо от наличия пиурии, при отсутствии каких-либо жалоб и клинических симптомов заболевания мочевой системы. Может быть обнаружена при диспансерном или целенаправленном обследовании ребенка.

Острый пиелонефрит — воспалительное заболевание почечной паренхимы и лоханки, возникшее вследствие бактериальной инфекции.

Острый цистит — воспалительное заболевание мочевого пузыря бактериального происхождения.

Хронический пиелонефрит — повреждение почек в результате повторных атак ИМП, проявляющееся фиброзом и деформацией чашечно-лоханочной системы. Как правило, возникает на фоне анатомических аномалий мочевыводящего тракта или обструкции.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) — ретроградный ток мочи из мочевого пузыря в мочеточник.

Рефлюкс-нефропатия — фокальный или диффузный склероз почечной паренхимы, первопричиной которого

является ПМР, приводящий к внутривисцеральному рефлюксу, повторным атакам пиелонефрита и склерозированию почечной ткани.

Уросепсис — жизненно опасный генерализованный патологический процесс, сопровождающийся органной/полиорганной дисфункцией, при котором клинические проявления ИМП осложняются реакцией организма на инфекцию, повреждающей его собственные ткани и органы.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Среди возбудителей ИМП у детей преобладает грамотрицательная флора, при этом при внебольничных вариантах инфицирования в значительной степени преобладают представители порядка *Enterobacterales*, и в частности *E. coli* (70–90% случаев). Грамположительные микроорганизмы редко обнаруживаются в качестве этиологического фактора и представлены в основном энтерококками и стафилококками (5–7% всех случаев ИМП). Кроме того, выделяют внутрибольничные (нозокомиальные) инфекции, среди возбудителей которых также преобладают грамотрицательные микроорганизмы порядка *Enterobacterales* spp., но могут выделяться и неферментирующие и грамотрицательные патогены (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.). У новорожденных детей относительно частой причиной ИМП являются стрептококки групп А и В. В последнее время отмечен рост выявления *S. saprophyticus*, хотя его роль остается спорной.

Согласно крупному многоцентровому исследованию «ДАРМИС-2018», проведенному в 2017–2018 гг., продемонстрировано сходство этиологической структуры внебольничных ИМП в различных субпопуляциях пациентов с острыми и обострениями хронических ИМП (дети, взрослые, беременные), что в целом соответствует результатам, полученным ранее [1]. Общая доля представителей порядка *Enterobacterales* у детей с внебольничными ИМП в Российской Федерации составила 93,8%, частота выделения *E. coli* была около 80%, а второго наиболее частого уропатогена — *K. pneumoniae* — 8%.

Данные по резистентности основного уропатогена — *E. coli* — при внебольничных ИМП у детей в Российской Федерации проанализированы в рамках проекта «ДАРМИС-2023».

Более 60% изолятов *E. coli*, выделенных при ИМП у детей в нашей стране, устойчивы к ампициллину (63,4%). Что касается чувствительности к амоксициллину + [клавулановая кислота], то здесь следует остановиться на различиях в интерпретации данных (EUCAST v.13.0 (2023)) для пероральных лекарственных форм амоксициллина + [клавулановая кислота] при неосложненных ИМП и форм препарата для парентерального введения. Для пероральных форм (применение при неосложненных ИМП) доля чувствительных штаммов с минимальной подавляющей концентрацией ≤ 32 мг/л составляет 87%, для парентеральных форм амоксициллина + [клавулановая кислота] доля чувствительных штаммов с минимальной подавляющей концентрацией ≤ 8 мг/л составляет

Alexander A. Baranov^{1, 5}, Roman S. Kozlov², Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 3}, Irina V. Andreeva², Elena A. Vishneva^{1, 3}, Nurali Z. Zokirov⁴, Tatiana V. Kulichenko³, Tea V. Margieva⁵, Evgeniy V. Dovgan⁶, Olga U. Stetsyuk², Vladimir K. Tatochenko⁷, Olga V. Chumakova⁸, Marina M. Shilova³, Khadizha M. Emirova^{9, 10}, Aleksey N. Tsygin^{7, 11}, Ivan N. Shishimorov¹², Natalia F. Shaposhnikova¹²

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Federal Scientific Clinical Centre of Children and Adolescents the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

⁵ Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russian Federation

⁶ Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russian Federation

⁷ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁸ The Union of Pediatricians of Russia, Russian Federation

⁹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Children's State Clinical Hospital of St. Vladimir, Moscow, Russian Federation

¹¹ The Russian University of Medicine's, Moscow, Russian Federation

¹² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Current Guidelines for the Management of Patients with Urinary Tract Infection

Urinary tract infections in children are among the most common bacterial infections in pediatric practice. The article discusses in detail their clinical manifestations, diagnostic criteria, including laboratory and instrumental research methods, as well as treatment strategies, including the choice of antibacterial therapy and the duration of treatment. Special attention is paid to the prevention of recurrence of urinary tract infections. These clinical guidelines are based on the latest scientific research and international standards, which makes them an important tool for pediatricians and other medical professionals involved in the treatment of children with this pathology. The application of these guidelines in practice helps to improve the quality of medical care and reduce the risk of complications associated with urinary tract infections.

Keywords: urinary tract infection, etiology, clinical manifestations, diagnosis, prevention, children

For citation: Baranov Alexander A., Kozlov Roman S., Namazova-Baranova Leyla S., Andreeva Irina V., Vishneva Elena A., Zokirov Nurali Z., Kulichenko Tatiana V., Margieva Tea V., Dovgan Evgeniy V., Stetsyuk Olga U., Tatochenko Vladimir K., Chumakova Olga V., Shilova Marina M., Emirova Khadizha M., Tsygin Aleksey N., Shishimorov Ivan N., Shaposhnikova Natalia F. Current Guidelines for the Management of Patients with Urinary Tract Infection. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(1):79–97. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2852>

63,6%. Именно в связи с этими особенностями будет различаться место амоксициллина + [клавулановая кислота] в рекомендациях по выбору препарата при амбулаторном назначении и в стационаре.

По другим противомикробным препаратам (ПМП) ситуация следующая: к препарату ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] чувствительны 76,6% выделенных штаммов *E. coli*, чувствительность к цефалоспорином III–IV поколения варьирует в пределах 82–87%.

Самые высокие показатели чувствительности *E. coli* к пероральным ПМП продемонстрированы для фосфомицина (98,7%) и нитрофурантоина (97,4%). Из парентеральных ПМП 100% активность отмечается у карбапенемов (имипенем + [циластатин] и меропенем) и 98,7% — у эртапенема, сохраняется высокая чувствительность к амикацину (98,7%) и гентамицину (94,8%), фосфомицину (98,7%), пиперациллину + [тазобактам] (98,1%).

Среди многочисленных факторов, обуславливающих развитие ИМП, приоритетное значение имеют аномалии развития ИМП и нарушения уродинамики (ПМР, обструктивная уретопатия, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря), а также биологические свойства микроорганизмов, колонизирующих почечную ткань (например, наличие фимбрий у *E. coli*, что способствует не только прикреплению к уроэпителию и проникновению через него, но и образованию конгломератов бактерий и биопленок).

Наиболее частым путем распространения инфекции считается восходящий. Резервуаром уропатогенных бактерий являются прямая кишка, промежность, нижние отделы мочевыводящих путей.

Анатомические особенности женских мочевыводящих путей (короткая широкая уретра, близость аноректальной области) обуславливают большую частоту встречаемости и рецидивирования ИМП у девочек и девушек.

При восходящем пути распространения ИМП после преодоления бактериями везикоуретрального барьера происходит их быстрое размножение с выделением эндотоксинов. В ответ происходит активация местного иммунитета макроорганизма: активация макрофагов, лимфоцитов, клеток эндотелия, приводящая к выработке воспалительных цитокинов (интерлейкина (IL) 1, IL-2, IL-6, фактора некроза опухоли альфа (TNF-α)), лизосомальных ферментов, медиаторов воспаления; происходит активация перекисного окисления липидов, что приводит к повреждению почечной ткани, в первую очередь, канальцев.

Гематогенный путь развития ИМП встречается редко, характерен преимущественно для периода новорожденности при развитии септицемии и у детей грудного возраста, особенно при наличии иммунных дефектов. Этот путь также встречается при инфицировании *Actinomyces* spp., *Brucella* spp., *Mycobacterium tuberculosis*.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность ИМП в детском возрасте составляет около 18 случаев на 1000 детского населения. Частота развития зависит от возраста и пола, при этом чаще страдают дети первого года жизни. У детей грудного и раннего возраста ИМП — самая частая тяжелая бактериальная инфекция, она наблюдается у 10–15% госпитализируемых с лихорадкой пациентов этого возраста. На первом году жизни ИМП чаще встречается у мальчиков, в более старшем возрасте — у девочек. В 30% случаев в течение 6–12 мес после первого эпизода ИМП у младенцев и детей раннего возраста наблюдается рецидивирующее течение [2, 3].

Частота возникновения рецидивов:

— девочки:

- у 30% в течение 1 года после первого эпизода;
- у 50% в течение 5 лет после первого эпизода; — мальчики:
- у 15–20% в течение 1 года после первого эпизода.

ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

Острый тубулоинтерстициальный нефрит (N10)

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (N11)

N11.0 Необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом

N11.1 Хронический обструктивный пиелонефрит

N11.8 Другие хронические тубулоинтерстициальные нефриты

N11.9 Хронический тубулоинтерстициальный нефрит неуточненный

N13.6 Пионефроз

N15.1 Абсцесс почки и околопочечной клетчатки

Цистит (N30)

N30.0 Острый цистит

N30.1 Интерстициальный цистит (хронический)

N30.2 Другой хронический цистит

N30.8 Другие циститы

N30.9 Цистит неуточненный

N39.0 Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации

КЛАССИФИКАЦИЯ

1. По наличию структурных аномалий мочевыводящих путей:

- неосложненная — без наличия структурных аномалий мочевыводящих путей;
- осложненная — на фоне структурных аномалий мочевыводящих путей (как правило, с лихорадкой и, как правило, пиелонефрит).

2. По локализации:

- пиелонефрит (при поражении почечной паренхимы и лоханки);
- цистит (при поражении мочевого пузыря);
- уретрит;
- уросепсис;
- инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации.

3. По стадии:

- активная стадия;
- стадия ремиссии.

4. По течению:

- острый пиелонефрит;
- хронический пиелонефрит (встречается крайне редко).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В **неонатальном периоде** проявления, как правило, неспецифичны. У новорожденных могут быть признаки системного воспалительного процесса, такие как нестабильность температуры тела (периодическое повышение температуры тела до фебрильных цифр), гипотензия, нарушения периферического кровообращения, вялость, раздражительность, апноэ, обезвоживание, озноб, судороги или метаболический ацидоз. Могут также наблюдаться анорексия, плохое сосание, рвота. Зловонная моча — редкий, но специфический симптом ИМП. У новорожденных с ИМП высока вероятность бактериемии. В этом случае может развиваться сепсис, а также, хотя и крайне редко, — септический шок.

Симптомы ИМП остаются неспецифическими у **детей первого года жизни**. Необъяснимая лихорадка или лихорадка без видимого очага инфекции является наиболее частым проявлением у детей этого возраста. Фактически это может быть единственный симптом ИМП.

В целом ИМП (а именно пиелонефрит) с большей долей вероятности следует предположить у младенцев с температурой $\geq 39^\circ\text{C}$, чем у детей с температурой $< 39^\circ\text{C}$.

Другие неспецифические проявления включают в себя раздражительность, снижение/отсутствие аппетита, рвоту, боли в животе. Специфические симптомы и признаки: увеличение или уменьшение количества мокрых подгузников, неприятный запах мочи и беспокойство при мочеиспускании.

Слабая или капающая струя мочи указывает на нейрогенный мочевой пузырь или обструкцию нижних отделов мочевыводящих путей, например клапан задней уретры у мальчиков. Постоянное капание мочи или намочение подгузников может указывать на наличие эктопического мочеточника, предрасполагающего к ИМП.

После второго года жизни симптомы и признаки ИМП становятся более специфичными. Проявления пиелонефрита включают в себя лихорадку (реже — субфебрильное повышение температуры тела) без катаральных явлений, озноб, рвоту, недомогание, боль в боку, боль в спине и болезненность реберно-позвоночного угла.

Симптомы и признаки инфекции нижних мочевыводящих путей включают в себя боль в надлобковой области, боль в животе, частое и/или болезненное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию, дневное недержание мочи, недавно возникший энурез, мутную мочу, зловонную мочу.

Уретрит без цистита может проявляться дизурией без частого мочеиспускания или императивных позывов к мочеиспусканию.

При осмотре могут отмечаться:

- бледность кожных покровов;
- тахикардия;
- симптомы дегидратации (преимущественно у новорожденных и детей грудного возраста), отсутствие катаральных явлений при повышении температуры (чаще до фебрильных цифр, реже — субфебрильных);
- при остром пиелонефрите — болезненность при поколачивании или, у маленьких детей, — при надавливании пальцем между основанием 12-го ребра и позвоночником.

ДИАГНОСТИКА

Для верификации диагноза ИМП прежде всего необходимо подтвердить лейкоцитурию и диагностически значимую бактериурию.

Далее в зависимости от клинических проявлений и результатов обследования (общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический) необходимо провести дифференциальную диагностику между инфекцией нижних и верхних (пиелонефрит) мочевыводящих путей.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании следует обратить внимание на симптомы, описанные в разделе «Клиническая картина», необходимо проводить измерение давления на периферических артериях.

Лабораторные диагностические исследования

В качестве диагностического метода рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи с опре-

делением удельного веса мочи, подсчетом количества лейкоцитов, эритроцитов, а также определением белка и нитритов (исследование уровня нитритов в моче), в том числе с применением тест-полосок [2–8]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Для подтверждения лейкоцитурии обязателен общий (клинический) анализ мочи. Лейкоцитурией считается обнаружение лейкоцитов более 10 в поле зрения или более 25 в 1 мкл в образце мочи, полученной при спонтанном мочеиспускании.

Следует помнить, что нитриты не вырабатываются всеми микроорганизмами, вызывающими инфекцию мочевой системы, поэтому отсутствие нитритов не исключает ИМП [9]. Но и наличие нитритов без лейкоцитурии не является признаком ИМП.

Для правильной интерпретации результатов анализа необходим правильный забор мочи.

Собирать мочу можно следующими способами:

- забор средней части струи спонтанно выпущенной мочи у детей с установившимся спонтанным произвольным мочеиспусканием и у подростков;
- использование мочеприемников у новорожденных и детей младшего возраста после предварительной гигиенической обработки гениталий и промежности;
- катетеризация мочевого пузыря — ее проводят в основном у тяжелобольных маленьких детей при необходимости срочной диагностики ИМП, в том числе в динамическом наблюдении при необходимости (в том числе у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем и другими дисфункциями мочеиспускания) [10];
- надлобковая пункция — чаще применяется у тяжелобольных мальчиков младшего возраста [8].

Положительный химический анализ при помощи нитритных тест-полосок (нитритный тест) свидетельствует о высокой вероятности ИМП, однако следует учесть высокую вероятность частых (до 30%) ложнонегативных результатов.

У детей в период лихорадки без симптомов поражения верхних дыхательных путей показано проведение общего (клинического) анализа мочи.

В дальнейшем при динамическом наблюдении рекомендуется исследование общего (клинического) анализа мочи с частотой 1 раз в месяц — 3 мес, затем 1 раз в 3 мес — год (планово) и внепланово при каждом эпизоде лихорадки и/или развитии дизурических явлений и при других симптомах поражения мочевых путей.

Рекомендовано детям с подозрением на ИМП бактериологическое исследование мочи (микробиологическое (культуральное) исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы) с определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам до начала антибиотикотерапии (АБТ) с целью подтверждения диагноза и определения этиологического возбудителя [2, 4–7, 11]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Диагностически значимым является наличие более 100 тыс. колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл при заборе мочи из средней струи или 50 тыс. КОЕ в 1 мл при заборе мочи путем катетеризации. При заборе мочи надлобковой пункцией значимым является любой рост бактерий [2, 4–7, 11, 12].

Метод определения чувствительности выбирается микробиологом [7].

Эмпирическую АБТ следует начинать, не дожидаясь результатов исследования. Невозможность проведения бактериологического исследования (микробиологического (культурального) исследования мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы) не должна являться причиной для отсрочки назначения эмпирической АБТ.

Не рекомендуется проведение бактериологического исследования мочи (микробиологического (культурального) исследования мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы) (посева мочи) детям без лейкоцитурии с целью сокращения объема необоснованного обследования [2, 4–6, 11]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Изолированную бактериурию у детей всех возрастов или положительный нитритный тест в отсутствие лейкоцитурии нельзя считать признаками ИМП, так как перечисленные показатели не являются в этом возрасте достоверными признаками данной патологии. Бессимптомная бактериурия в большинстве случаев не является показанием для мониторинга бактериологического исследования мочи (микробиологического (культурального) исследования мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы) (посева мочи) [13].

При этом в некоторых случаях отрицательный результат (микробиологического (культурального) исследования мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы) (посева мочи) при низком количестве колоний может указывать на раннюю инфекцию. Поэтому, если у ребенка сохраняются жалобы и клинические проявления ИМП, необходим контроль общего (клинического) анализа мочи или, при диагностировании ИМП, проведение эмпирического лечения [9].

Также при изолированной бактериурии у пациентов с дисфункциями мочеиспускания (в том числе у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем) проводится в динамике дополнительный контроль микробиологического (культурального) исследования мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы (посев мочи) при необходимости [10].

Рекомендовано проведение общего (клинического) анализа крови развернутого у пациентов с лихорадкой и подозрением на ИМП для оценки воспалительной реакции [2, 14]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Исследование может проводиться при клинической необходимости и в процессе динамического наблюдения.

У детей с осложненными формами ИМП, при пиелонефрите, а также у пациентов с выраженными изменениями при УЗИ (ультразвуковое исследование почек, ультразвуковое исследование мочевого пузыря), при обострении ИМП при рецидивирующем течении, в случае применения лекарственных средств, обладающих нефротоксическим действием (например, аминогликозидов или полимиксинов), рекомендуется исследование почечных функций (исследование уровня мочевины в крови, креатинина в крови, электролитов сыворотки крови (исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови)), расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга)), при необходимости — исследование уровня мочевой кислоты [2–7, 11, 15]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).**

Для оценки азотовыделительной функции почек (клиренс креатинина (СКФ)) следует применять расчетные формулы, отдавая предпочтение в детском возрасте формуле Шварца, также возможно дополнительно проведение исследования уровня цистатина С в крови.

При подтверждении лейкоцитурии у ребенка с лихорадкой необходимости в определении уровня С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) для подтверждения ИМП нет. При подозрении на ИМП (т.е. при лихорадке, лейкоцитозе и лейкоцитурии) не рекомендовано рутинно определять уровень СРБ в сыворотке крови и/или ПКТ в крови в связи с недостаточной их специфичностью [2, 4–7, 11]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).**

Данные общего (клинического) анализа крови (лейкоцитоз выше $15 \times 10^9/\text{л}$; высокие уровни СРБ (≥ 30 мг/л)) указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции.

Исследование уровня ПКТ в крови целесообразно проводить при подозрении на уросепсис или при необходимости оценки ответа на АБТ при тяжелом течении пиелонефрита в составе комплексных диагностических мероприятий [2, 3, 16].

Дифференциально-диагностические признаки острого цистита и острого пиелонефрита приведены в табл. 1 [17].

Инструментальные диагностические исследования

Рекомендуется проводить УЗИ почек, УЗИ мочевого пузыря, УЗИ мочевыводящих путей всем детям во время (при возможности — в первые 24 ч после обращения) и после первого эпизода (через 1–2 нед) ИМП [2, 4, 5, 7]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

УЗИ является наиболее доступным методом, позволяет заподозрить наличие аномалий строения мочевой системы (расширение чашечно-лоханочной системы, стеноз мочеточника и др.), камней.

При УЗИ почек можно определить или заподозрить абсцесс почки, периренальный абсцесс (встречаются редко).

УЗИ используется также для оценки размеров почек, общего и локального кровотока в них, состояния чашечно-лоханочной системы, объема и состояния стенки мочевого пузыря. Его целесообразно проводить при наполненном мочевом пузыре, а также после микции.

Рекомендуется проведение цистографии после первого эпизода фебрильной ИМП при наличии признаков нарушения уродинамики по данным УЗИ почек и мочевого пузыря с целью диагностики ПМР и определения его степени, а также выявления уретероцеле, дивертикула, клапана задней уретры и др. [2–5, 7, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

У детей после первого эпизода ИМП цистография выявляет ПМР 3–5-й степени только в 17% случаев, 1–2-й степени — у 22% детей, имеющих изменения при УЗИ [4]. ПМР определяется у 25–30% детей с ИМП [7].

Цистографию не следует проводить рутинно в связи с тем, что исследование является инвазивным, а также несет лучевую нагрузку. Не проводится после первого эпизода ИМП, за исключением ситуаций, когда имеются показания, в большинстве случаев — детям до 2 лет. Не проводится в активную стадию / при обострении.

Таблица 1. Дифференциально-диагностические признаки острого цистита и острого пиелонефрита ([17], с изменениями)**Table 1.** Differential diagnostic criteria of acute cystitis and acute pyelonephritis ([17], with changes)

Симптом	Цистит	Пиелонефрит
Повышение температуры более 38 °С	Нехарактерно	Характерно
Интоксикация	Редко (у детей раннего возраста)	Характерно
Дизурия	Характерно	Нехарактерно
Боли в животе/пояснице	Нехарактерно	Характерно
Лейкоцитоз (нейтрофильный)	Нехарактерно	Характерно
Увеличение СОЭ	Нехарактерно	Характерно
Протеинурия	Нет	Небольшая
Гематурия	У 40–50%	У 20–30%
Макрогематурия	У 20–25%	Нехарактерна
Лейкоцитурия	Да	Да
Снижение концентрационной функции почек	Нехарактерно	Возможно
Увеличение размеров почек (УЗИ)	Нет	Может быть
Утолщение стенки мочевого пузыря (УЗИ)	Может быть	Нехарактерно

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; УЗИ — ультразвуковое исследование.

Note. ESR (СОЭ) — erythrocyte sedimentation rate; US (УЗИ) — ultrasound.

Цистография также может проводиться при рецидивирующем течении ИМП.

От проведения цистографии с целью выявления ПМР, в том числе низкой степени, можно отказаться при возможности проведения скинтиграфии почек и мочевыделительной системы с функциональными пробами (динамической нефроскintiграфии) с микционной пробой у детей (скинтиграфия почек и мочевыделительной системы с функциональными пробами), контролирующего процесс мочеиспускания [2–6, 11, 19].

Процедура проводится в соответствии с согласительным документом (в соответствии со стандартом SNMMI/EANM) [20].

Рекомендуется проводить скинтиграфию почек и мочевыделительной системы для выявления очагов нефросклероза детям до 3 лет с атипичным течением инфекции мочевыводящих путей не ранее чем через 4–6 мес после острого эпизода и при рецидивирующем течении [1, 2, 5, 8]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Скинтиграфия почек и мочевыделительной системы (статическая нефроскintiграфия) проводится при:

- рецидивирующих ИМП на фоне аномалий развития мочевой системы, в том числе ПМР (1 раз в 1–1,5 года);
- рецидивирующих ИМП без структурных аномалий мочевой системы (1 раз в 1–1,5 года).

В последние годы большой интерес представляет магнитно-резонансная томографическая урография (МР-урография) в связи с отсутствием лучевой нагрузки (см. ниже).

Внутривенную урографию, МР-урографию рекомендуется применять в качестве вспомогательной методики для выявления обструкции мочевыводящих путей, аномалии развития органов мочевой системы (после исключения ПМР) [2–5, 12]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

МР-урография имеет определенные преимущества и перед статической нефроскintiграфией: она инва-

зивна (не нужно вводить фармпрепарат в вену), не несет лучевой нагрузки, не требует много времени (исследование, как правило, длится 20 мин), позволяет дифференцировать очаги острого воспаления от очагов фиброза (при статической нефроскintiграфии они могут быть интерпретированы как рубцовые очаги) [7]. Однако методика требует анестезиологического обеспечения у ряда пациентов, а также предполагает доступность МР-томографа и совместимого с ним анестезиологического оборудования.

Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение) — по показаниям.

Компьютерная томография почек и надпочечников используется для обнаружения зональных дефектов воспалительного характера (например, абсцесс почки). Из-за высокой степени облучения и риска получения артефактов при движении ребенка рутинно не проводится. Обязательно под контролем функции почек (расчет СКФ).

Расчет СКФ у детей следует проводить по формулам, отдавая предпочтение формуле Шварца.

Не рекомендуется рутинно проводить цистоскопию детям с ИМП. Только небольшая когорта пациентов с тяжелыми степенями ПМР, уретероцеле, ПМР при плохом ответе на консервативную терапию, подозрении на удвоение собирательной системы, уретероцеле, обструкцию уретры нуждается в данном исследовании [7]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).**

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение

Рекомендуется безотлагательное назначение антибактериальных препаратов системного действия пациентам с ИМП (не дожидаясь результатов посева) (табл. 2) [2, 3, 5, 21]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

При назначении ПМП рекомендуется ориентироваться на региональные данные о чувствительности уropатогенов с целью выбора наиболее эффективного

Таблица 2. Эмпирическая антибиотикотерапия внебольничных ИМП у детей
Table 2. Empirical antibiotic therapy of community-acquired UTIs in children

Цистит (пероральный прием ПМП)	
Препараты выбора	Альтернативные препараты
Амоксициллин + клавулановая кислота (с 3 мес) Фуразидин (с 3 лет) Нитрофурантоин (с 6 лет) Фосфомицин (формы для перорального применения — с 12 лет)	Цефиксим (с 6 мес) Цефуросим (с 3 мес) Цефподоксим (с 12 лет) Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] (с 6 нед) (только при известной чувствительности возбудителя)
Пиелонефрит (пероральный прием ПМП)	
Препараты выбора	Альтернативные препараты
Амоксициллин + клавулановая кислота (с 3 мес) Цефиксим (с 6 мес) Цефуросим (с 3 мес)	Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] (с 6 нед) (только при известной чувствительности возбудителя)
Пиелонефрит (парентеральное введение ПМП)¹	
Нетяжелое течение	
Препараты выбора	Альтернативные препараты
Цефтриаксон ¹ Цефотаксим (с 0 мес) ² Цефтазидим (с 0 мес) Цефепим (с 2 мес)	Амоксициллин + клавулановая кислота (только при известной чувствительности возбудителя) (с 0 мес) Эртапенем (с 3 мес) Фосфомицин (с 0 мес) Амикацин (с 0 мес)
Тяжелое течение	
Препараты выбора	Альтернативные препараты
Эртапенем (с 3 мес) Имипенем + циластатин (с 3 мес) Меропенем (с 3 мес) Фосфомицин (с 0 мес)	Цефтазидим + [авибактам] (с 3 мес) Цефоперазон + [сульбактам] (с 0 мес) Пиперациллин + [тазобактам] (с 12 лет (с 2 лет — при инфекции на фоне нейтропении)) Цефотаксим + [сульбактам] (с 0 мес) ² Цефепим + [сульбактам] (с 2 мес) Амикацин (с 0 мес) Гентамицин (с 1 мес) ³ Амоксициллин + [сульбактам] ⁴ (с 0 мес) Ампициллин + [сульбактам] ⁴ (с 0 мес) Амоксициллин + [клавулановая кислота] (только при известной чувствительности возбудителя) (с 0 мес)

Примечание. <¹> — противопоказание: недоношенные дети в возрасте до 41 нед включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст); доношенные новорожденные (≤ 28-дневного возраста); <²> — имеются возрастные ограничения в зависимости от способа введения препарата; <³> — противопоказан новорожденным (до 1 мес), в том числе недоношенным детям (в связи с высоким риском развития ототоксического и нефротоксического действия); <⁴> — после парентерального введения могут использоваться пероральные ПМП (ступенчатая терапия). ПМП — противомикробные препараты.

Note. <¹> — contraindications: premature infants up to and including 41 weeks of age (total gestational and chronological age); full-term newborns (< 28 days of age); <²> — there are age restrictions depending on the method of administration of the drug; <³> — contraindicated in newborns (up to 1 month old), including premature infants (due to the high risk of ototoxic and nephrotoxic effects); <⁴> — after parenteral administration, oral AMDs (step therapy) can be used. AMDs (ПМП) are antimicrobial drugs.

препарата для терапии [2, 3, 5, 21]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано поощрять адекватное потребление жидкости, регулярное опорожнение мочевого пузыря каждые 1,5–2 ч и не задерживать мочу до последней минуты [7]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).**

Также следует проводить тщательную гигиену половых органов. Гигиенические мероприятия следует соблюдать и после острого эпизода ИМП.

Рекомендуются своевременное выявление и коррекция нарушений уродинамики при их наличии с целью

предотвращения рецидивов ИМП [2–4, 6]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Проводится в стадии ремиссии.

Рекомендуется контролировать регулярность опорожнения кишечника всем пациентам с перенесенной ИМП для предупреждения инфицирования лимфогенным путем [4, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

При наличии запоров и иной патологии, влияющей на возникновение/рецидивирование ИМП, лечение проводится согласно соответствующим рекомендациям.

Таблица 3. Дозирование противомикробных препаратов для приема внутрь у детей с ИМП с нормальной функцией почек (СКФ 90 мл/мин)**Table 3.** Dosage of antimicrobial drugs for oral administration in children with UTIs with normal renal function (GFR 90 ml/min)

ПМП (МНН)	Режим дозирования
Амоксициллин + [клавулановая кислота]	Дети до 12 лет: 45–60 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 2–3 приема Дети старше 12 лет (или с массой тела > 40 кг): 500/125 мг 3 раза в сутки или 875/125 мг 2 раза в сутки
Нитрофурантоин	Дети от 6 до 12 лет: 3 мг/кг/сут в 3–4 приема Дети старше 12 лет: по 100 мг 2 раза в сутки
Цефиксим	Дети от 6 мес до 12 лет: 8 мг/кг/сут в 1–2 приема Дети старше 12 лет: 400 мг 1 раз в сутки или 200 мг 2 раза в сутки
Цефуросим	Дети от 3 мес до 12 лет: 10–15 мг/кг (но не более 250 мг) каждые 12 ч Дети старше 12 лет: 250–500 мг каждые 12 ч
Цефподоксим	Дети старше 12 лет: 100 мг каждые 12 ч
Фосфомицин (формы для перорального применения)	Дети старше 12 лет: 3 г однократно
Фуразидин (капсулы 25 мг)	Дети старше 3 лет: 25–50 мг 3 раза в сутки (но не более 5 мг/кг/сут)
Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] (суспензия с 6 нед, таблетки с 3 лет)	<i>Суспензия</i> Дети 6 нед – 5 мес: 120 мг (2,5 мл) 2 раза в сутки Дети 6 мес – 5 лет: 240 мг (5 мл) 2 раза в сутки Дети 6–12 лет: 480 мг (10 мл) 2 раза в сутки Дети старше 12 лет: 960 мг (20 мл) 2 раза в сутки <i>Таблетки</i> Дети 3–5 лет: 240 мг 2 раза в сутки Дети 6–12 лет: 480 мг 2 раза в сутки Дети старше 12 лет: 960 мг 2 раза в сутки

Примечание. МНН — международное непатентованное наименование.

Note. INN (МНН) — international nonproprietary name.

Рекомендуется уменьшение дозы ПМП в зависимости от СКФ пациентам с нарушением функции почек согласно инструкциям по применению с целью достижения максимального эффекта терапии и минимизации побочных явлений [4, 21, 22]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

В табл. 3 представлены дозы препаратов у детей с ИМП с нормальной функцией почек.

У госпитализированных пациентов, особенно грудного возраста, которым трудно принимать и усваивать препарат внутрь, обычно АБТ рекомендуется начинать с парентерального (в первую очередь, внутривенного) пути введения ПМП в первые 24–72 ч (см. табл. 2) с последующим переходом на пероральный прием. При отсутствии выраженной интоксикации и сохранной способности ребенка получать препарат внутрь рекомендовано назначение перорального приема ПМП с первых суток [2–5, 21]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

В табл. 4 приведены основные, наиболее часто встречающиеся варианты ступенчатой АБТ (перевод с парентерального на пероральное введение препаратов с одинаковым активным веществом), лечение может корректироваться по индивидуальным показаниям.

При остром пиелонефрите рекомендована длительность АБТ в среднем не менее 10 дней. Более длительные курсы не имеют преимуществ в плане предотвращения рецидивов [3, 23, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).**

Более короткие курсы при пиелонефрите сопряжены с повышенным риском рецидива инфекции [3, 25].

У детей при инфекциях нижних мочевыводящих путей (цистит, уретрит, ИМП без лихорадки) рекомендован прием ПМП в течение 5–7 дней (исключение — однократный прием фосфомицина при остром цистите). Такая длительность курса в большинстве случаев является достаточной [2–5, 22]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Не рекомендуется проведение сверхкоротких курсов АБТ (< 5 дней) при инфекциях нижних мочевыводящих путей (цистит, уретрит, ИМП без лихорадки) (исключе-

Таблица 4. Основные варианты ступенчатой антибиотикотерапии¹**Table 4.** The main options for step-by-step antibiotic therapy¹

Парентеральный ПМП	ПМП для приема внутрь
Цефтриаксон Цефотаксим Цефтазидим Цефепим	Цефуросим Цефиксим
Амоксициллин + [клавулановая кислота] Ампициллин + [сульбактам] Амоксициллин + [сульбактам]	Амоксициллин + [клавулановая кислота]

Примечание. ¹ — при переводе с парентерального введения других ПМП на прием ПМП внутрь следует учитывать результаты бактериологического исследования и определения чувствительности (выбор и дозы ПМП для приема внутрь — см. табл. 3). ПМП — противомикробные препараты.

Note. ¹ — when transferring from parenteral administration of other AMDs to oral AMDs, the results of bacteriological examination and sensitivity determination should be taken into account (selection and dosage of AMDs for oral administration — see Tab. 3). AMDs (ПМП) are antimicrobial drugs.

Таблица 5. Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных ИМП у детей [26–28]

Table 5. Empirical antibacterial therapy of nosocomial UTIs in children [26–28]

Препараты выбора	Альтернативные препараты
Стартовая монотерапия Эртапенем Имипенем + циластатин Меропенем	Стартовая монотерапия Цефоперазон + сульбактам Цефотаксим + сульбактам Цефепим + сульбактам
Стартовая комбинированная терапия* Эртапенем Имипенем + циластатин Меропенем + Аминогликозид (амикацин, гентамицин) или + Фосфомицин	Стартовая комбинированная терапия* Цефоперазон + сульбактам Цефотаксим + сульбактам Цефепим + сульбактам + Аминогликозид (амикацин, гентамицин) или + Фосфомицин При непереносимости β-лактамов (бета-лактамов антибактериальных препаратов) Аминогликозид (амикацин, гентамицин) ± Фосфомицин

Примечание. <*> — в случае тяжелого течения.

Note. <*> — in case of severe flow.

ние — однократный прием фосфомицина при остром цистите) [7, 21, 22]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).**

Не рекомендуется назначение АБТ при бессимптомной бактериурии при отсутствии лейкоцитурии, за исключением случаев планируемого оперативного вмешательства на мочевыводящих путях [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Тактика при инфекционных конкрементах — см. клинические рекомендации по мочекаменной болезни у детей. Также возможно рассмотреть проведение АБТ при диабете и у беременных.

Принимая во внимание высокую распространенность резистентных возбудителей в госпитальной среде, всем пациентам с нозокомиальными ИМП рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы с определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам и с последующей коррекцией стартовой АБТ, особенно в случае ее неэффективности (табл. 5, 6) [3]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Исследование желательно проводить до назначения АБТ.

Эмпирический выбор АБТ осуществляется на основании данных о распространенности тех или иных нозокомиальных патогенов в конкретном отделении/стационаре и локальных сведений об их чувствительности к ПМП.

Дозировки пациентам с нарушением функции почек корректируются в соответствии с инструкциями. Дозы парентеральных ПМП при ИМП у детей с нормальной функцией почек представлены в табл. 7.

Хирургическое лечение

Для терапии острой ИМП не требуется.

Может быть необходимо при заболеваниях/состояниях, обуславливающих развитие ИМП (согласно принятым подходам к лечению соответствующей урологической патологии).

Иное лечение

В лечении ИМП могут применяться методы комплементарной и альтернативной медицины (КАМ).

Методы КАМ включают в себя сочетание различных подходов к терапии, не основанных в полной мере на принципах традиционной медицины. В то же время фундаментом КАМ являются данные реальной научно обоснованной клинической практики, а в некоторых случаях — достоверные результаты, соответствующие традиционным критериям в отношении эффективности и безопасности. Так, доказательства, подтверждающие целесообразность применения отдельных методов КАМ при различных заболеваниях, включают в себя результаты, превышающие по своей эффективности плацебо и не уступающие таковым при стандартном подходе к лечению [40, 41].

Таким образом, методы КАМ, используемые в дополнение к основным рекомендациям, могут повысить взаимопонимание (комплаенс) пациента и его родителей со специалистом в достижении контроля над болезнью, оптимизировав окружающую пациента среду в период длительных курсов традиционного лечения до достижения полного его выздоровления. Альтернативное/комплементарное лечение не заменяет традиционного, в том числе АБТ, тем не менее, может помочь снизить риски избыточного применения ПМП системного действия и улучшить комплаентность пациентов / законных представителей [42–44].

При решении вопроса о проведении комплементарного лечения необходимо взвесить потенциальную пользу и риски, в том числе уточнить отсутствие аллергических реакций, например на фитокомпоненты, и учесть особенности заболевания (например, при оксалурии не следует назначать аскорбиновую кислоту).

Рекомендовано селективное назначение детям с рецидивирующими ИМП с целью профилактики и антибиотиксберегающего эффекта препарата золототысячника трава + любистока лекарственного корня + розмарина обыкновенного листа [45–50]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).**

Препарат золототысячника трава + любистока лекарственного корня + розмарина обыкновенного листа может быть назначен в возрастной дозировке детям с 1 года до 6 лет в форме капель, старше 6 лет — в форме таблеток в острый период в дополнение к АБТ, а также после купирования проявлений курсом 2–4 нед при условии отсутствия чувствительности к растениям семейства зонтичные (в том числе к анису и фенхелю), а также к анетолу (компоненту эфирных масел таких растений как анис, фенхель).

Рекомендовано детям с острыми ИМП селективное применение в качестве дополнительной терапии к АБТ с целью повышения эффективности терапии и снижения риска развития рецидивов препарата золототысячника трава + любистока лекарственного корня + розмарина обыкновенного листа [50]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Таблица 6. Рекомендации по этиотропной антибиотикотерапии нозокомиальных ИМП у детей¹ [28–35]

Table 6. Guidelines for etiotropic antibiotic therapy of nosocomial UTIs in children¹ [28–35]

Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<i>Enterobacterales</i> (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> spp.), БЛРС+, карбапенемочувствительные штаммы	Эртапенем Имипенем + циластатин Меропенем	При непереносимости β-лактамов (бета-лактамов антибактериальных препаратов) Амикацин ± фосфомицин
<i>Enterobacterales</i> (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> spp.), карбапенеморезистентные штаммы	Цефтазидим + [авибактам] ± азтреонам ²	Амикацин ± фосфомицин Полимиксин В ± фосфомицин
<i>P. aeruginosa</i> , штаммы, чувствительные к карбапенемам и цефалоспорином	Цефтазидим Цефепим Имипенем + циластатин Меропенем ± амикацин Полимиксин В + азтреонам	При непереносимости β-лактамов (бета-лактамов антибактериальных препаратов) Амикацин ± фосфомицин
<i>P. aeruginosa</i> , карбапенеморезистентные штаммы	Полимиксин В + карбапенем (имипенем или меропенем) Полимиксин В + фосфомицин Цефтазидим + [авибактам] + азтреонам Фосфомицин + карбапенем (имипенем + циластатин или меропенем)	
<i>Acinetobacter</i> spp., карбапенемочувствительные штаммы	Имипенем + циластатин Меропенем	При непереносимости β-лактамов (бета-лактамов антибактериальных препаратов) Амикацин Ко-тримоксазол
<i>Acinetobacter</i> spp., карбапенеморезистентные штаммы	Полимиксин В	Амикацин Ко-тримоксазол
<i>E. faecalis</i> , ампициллиночувствительные штаммы	Ампициллин ± гентамицин	Линезолид Ванкомицин
Другие энтерококки (не <i>E. faecalis</i>), чувствительные к ванкомицину		Линезолид Ванкомицин
Ванкомицинорезистентные штаммы <i>Enterococcus</i> spp.		Линезолид
Метициллиночувствительные штаммы <i>S. aureus</i>	Оксациллин Амоксициллин + клавулановая кислота Ампициллин + сульбактам Цефазолин	При непереносимости β-лактамов (бета-лактамов антибактериальных препаратов) Ванкомицин Линезолид Ко-тримоксазол
Метициллинорезистентные штаммы <i>S. aureus</i> Метициллинорезистентные штаммы <i>S. epidermidis</i>	Линезолид	Ванкомицин Ко-тримоксазол

Примечание. <¹> — в любом случае выбор ПМП должен проводиться на основании результатов определения чувствительности выделенного возбудителя; <²> — в случае тяжелого течения. БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра.

Note. <¹> — in any case, the choice of AMDs should be based on the results of determining the sensitivity of the isolated pathogen; <²> — in the case of severe course. ESBL (БЛРС) — extended-spectrum beta-lactamases.

Рекомендовано детям с симптомами острой ИМП, подтвержденной бактериологически, селективное назначение в качестве дополнительной терапии к АБТ с целью повышения эффективности терапии и снижения риска развития рецидивов клюквенного сока или экстракта (при отсутствии противопоказаний) [51–56]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1).**

Рекомендовано детям с острыми ИМП дополнительно к АБТ селективное назначение препаратов, содержащих противодиарейные микроорганизмы, в частности штаммы *Lactobacillus*, *Bifidobacterium lactis* и *S. boulardii* bacteria, с целью повышения эффективности терапии и снижения риска развития рецидивов [57–59]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказа-**

тельств — 4). Имеются сообщения о положительном эффекте данного вмешательства, однако требуются дополнительные исследования.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Всем детям в качестве первичной профилактики рекомендованы:

- регулярное опорожнение мочевого пузыря и кишечника;
- достаточное потребление жидкости (в физиологическом объеме);
- гигиена наружных половых органов [60–63].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Таблица 7. Дозировка парентеральных противомикробных препаратов при ИМП у детей с нормальной функцией почек¹ [26–28, 30, 31, 33, 35–37]

Table 7. Dosage of parenteral antimicrobials for UTIs in children with normal kidney function¹ [26–28, 30, 31, 33, 35–37]

ПМП (МНН)	Путь введения	Суточная доза	Кратность введения
Азтреонам	в/в, в/м	Дети от 9 мес до 12 лет: 90 мг/кг/сут	в 3 введения
		Дети старше 12 лет: 1–2 г/сут, при тяжелых инфекциях — 6 г/сут (не > 8 г/сут)	в 2–4 введения
Амикацин	в/в, в/м	Недоношенные новорожденные: начальная доза — 10 мг/кг/сут, затем — 7,5 мг/кг/сут	в 1 введение
		Новорожденные и дети до 6 лет: начальная доза — 10 мг/кг, затем — 15 мг/кг/сут	в 2 введения
		Дети старше 6 лет: 15–20 мг/кг/сут	в 2–3 введения
Ампициллин	в/в, в/м	Дети с массой тела < 40 кг: 50–100 мг/кг/сут	в 4 введения
		Дети с массой тела > 40 кг: 4,0–8,0 г/сут	
Ампициллин + сульбактам	в/в, в/м	Новорожденные до 1 нед и недоношенные: 50 мг/кг/сут (при пересчете на ампициллин)	в 2 введения
		Дети от 1 мес до 12 лет и с массой тела < 40 кг: 150 мг/кг/сут; при тяжелых инфекциях — до 200 мг/кг/сут (при пересчете на ампициллин)	в 3–4 введения
		Дети старше 12 лет: 6–12 г/сут	в 3–4 введения
Амоксициллин + клавулановая кислота	в/в	Дети до 3 мес (или массой тела < 4 кг): 60 мг/кг/сут	в 2 введения
		Дети до 3 мес (или массой тела > 4 кг): 60 мг/кг/сут	в 3 введения
		Дети от 3 мес до 12 лет: 90 мг/кг/сут	в 3 введения
		Дети от 12 лет: 3,6 г/сут	в 3 введения
Амоксициллин + сульбактам	в/в, в/м	Дети до 2 лет: до 100 мг/кг/сут (при пересчете на амоксициллин)	в 2–3 введения
		Дети от 2 до 6 лет: 750 мг/сут (при пересчете на амоксициллин)	в 3 введения
		Дети от 6 до 12 лет: 1,5 г/сут (при пересчете на амоксициллин)	в 3 введения
		Дети старше 12 лет: 2–3 г/сут (при пересчете на амоксициллин)	в 2–3 введения
Ванкомицин	в/в	Дети от 1 мес до 12 лет: 30 мг/кг/сут	в 3 введения
Гентамицин	в/в	Дети 1 мес – 2 года: 6 мг/кг/сут	в 3 введения
		Дети старше 2 лет: 3–5 мг/кг/сут	
Имипенем + циластатин	в/в, в/м	<p>Дети ≤ 3 мес (с весом ≥ 1500 г):</p> <ul style="list-style-type: none"> • от 4 нед до 3 мес — 25 мг/кг каждые 6 ч; • от 1 до 4 нед — 25 мг/кг каждые 8 ч; • менее 1 нед — 25 мг/кг каждые 12 ч² <p>Дозы менее или равные 500 мг следует вводить в/в в течение 20–30 мин</p>	в зависимости от возраста (см. столбец «Суточная доза»)

Таблица 7. Продолжение

Table 7. Continuation

ПМП (МНН)	Путь введения	Суточная доза	Кратность введения
Имипенем + циластатин	в/в	Дети от 3 мес с массой тела < 40 кг: 40–60 мг/кг/сут (не > 2 г/сут) (не применяется у детей с весом тела < 30 кг и нарушенной функцией почек) ¹	в 4 введения
		Дети с массой тела > 40 кг: 2–3 г/сут	в 3–4 введения
Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]	в/в	Дети в возрасте от 3 до 12 лет из расчета 30 мг сульфаметоксазола и 6 мг триметоприма/кг/сут: • дети в возрасте от 3 до 5 лет — 2,5 мл каждые 12 ч; • дети в возрасте от 6 до 12 лет — 5 мл каждые 12 ч	в 2 введения
		Дети в возрасте от 12 до 18 лет: 800 мг сульфаметоксазола и 160 мг триметаприма (2 ампулы (10 мл)) каждые 12 ч В случае очень тяжелых инфекций во всех возрастных группах врач может принять решение увеличить дозу на 50%	в 2 введения
Линезолид	в/в	Дети до 12 лет: 30 мг/кг/сут	в 3 введения
		Дети старше 12 лет: 20 мг/кг/сут	в 2 введения
Меропенем	в/в	Дети от 7 дней жизни до 1 мес: 20 мг/кг ³	в 2 введения
		Дети от 1 мес: 10–20 мг/кг каждые 8 ч (при осложненных инфекциях)	в 3 введения
		Дети от 3 мес до 12 лет: 30–60 мг/кг/сут, при тяжелых инфекциях — до 120 мг/кг/сут	в 3 введения
		Дети старше 12 лет (или с массой тела > 50 кг): 3–6 г/сут	в 3 введения
Оксациллин	в/в, в/м	Дети до 3 мес: 60–80 мг/кг/сут	в 4 введения
		Дети от 3 мес до 2 лет: 1 г/сут	
		Дети от 2 до 6 лет: 2 г/сут	
		Дети старше 6 лет: 2–4 г/сут	
Полимиксин В (применяется в комбинированной или монотерапии)	в/в	Дети до 1 года: 4 мг/кг/сут	в 2 введения
		Дети старше 1 года: вводная доза — 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем — 2,5–3 мг/кг/сут	
Фосфомицин	в/в	200–400 мг/кг/сут	в 3 введения
Цефотаксим	в/в	Новорожденные: 50 мг/кг/сут, при тяжелых инфекциях — до 150–200 мг/кг/сут	в 2–4 введения
	в/в, в/м	Дети до 12 лет (или с массой тела < 50 кг): 100–150 мг/кг/сут	в 2–4 введения
		Дети от 12 лет (или с массой тела > 50 кг): 1–2 г каждые 12 ч	в 2–4 введения
Цефтазидим	в/в, в/м	Новорожденные и дети до 2 мес: 25–60 мг/кг/сут	в 2 введения
		Дети от 2 мес (или с массой тела < 40 кг): 100–150 мг/кг/сут	в 2–3 введения
		Дети с массой тела > 40 кг: 3–6 г	в 2–3 введения

Таблица 7. Окончание

Table 7. Ending

ПМП (МНН)	Путь введения	Суточная доза	Кратность введения
Цефтриаксон	в/в, в/м	Новорожденные (до 14 дней): 20–50 мг/кг/сут	в 1 введение
		Дети от 15 дней до 12 лет: 20–80 мг/кг/сут (не > 2 г/сут)	в 1 введение
		Дети старше 12 лет: 1–2 г/сут	в 1 введение
Цефепим	в/в, в/м	Дети старше 2 мес с массой тела до 40 кг: 100 мг/кг/сут, при тяжелых инфекциях — 150 мг/кг/сут	в 2–3 введения
		Дети с массой тела > 40 кг: 2–4 г/сут	в 2 введения
Цефтазидим + [авибактам]	в/в	Дети от 3 до 6 мес: 120 мг/кг/сут (при пересчете на цефтазидим)	в 3 введения
		Дети от 6 мес до 18 лет: 150 мг/кг/сут (не > 6 г/сут) (при пересчете на цефтазидим)	в 3 введения
Цефоперазон + [сульбактам]	в/в, в/м	Дети: 40–80 мг/кг/сут (при пересчете на цефоперазон — 20–40 мг/кг/сут). При тяжелых инфекциях доза может быть увеличена до 160 мг/кг/сут (пересчет на цефоперазон и сульбактам в отношении 1 : 1). Максимальная суточная доза сульбактама у детей — 80 мг/кг/сут	У новорожденных — в 2 введения У детей более старшего возраста — в 2–4 введения
		Новорожденные: 50 мг/кг/сут (при пересчете на цефотаксим)	в 2–4 введения
Цефотаксим + [сульбактам]	в/в, в/м	Дети до 12 лет и с массой тела < 50 кг: 100–150 мг/кг/сут (при пересчете на цефотаксим), при тяжелых инфекциях — до 200 мг/кг/сут (при пересчете на цефотаксим)	в 2–4 введения
		Дети старше 12 лет и с массой тела > 50 кг: 2 г/сут (при пересчете на цефотаксим), при тяжелых инфекциях — до 12 г/сут (при пересчете на цефотаксим), максимальная суточная доза сульбактама — 4 мг (при необходимости повышения дозы препарата увеличение дозы достигается за счет цефотаксима)	в 2 введения в 3–4 введения
		Дети от 2 мес с массой тела до 40 кг: 100 мг/кг/сут (по цефепиму)	в 2 введения
Цефепим + сульбактам	в/в, в/м	Дети с массой тела > 40 кг: 1–2 г/сут	в 2 введения
		Дети старше 12 лет: 12 г пиперациллина + 1,5 г тазобактама	в 3–4 введения
Эртапенем	в/в, в/м	Дети от 3 мес до 13 лет: 15 мг/кг 2 раза в сутки (30 мг/кг/сут) (но не более 1 г/сут)	в 2 введения
		Дети от 13 лет: 1 г в сутки однократно	

Примечание. <¹> — возможен переход с парентеральной на пероральную терапию тем же препаратом или ПМП того же класса при улучшении состояния; <²> — [38]; <³> — [39]. МНН — международное непатентованное наименование.

Note. <¹> — it is possible to switch from parenteral to oral therapy with the same drug or a AMDs of the same class with an improvement in the condition; <²> — [38]; <³> — [39]. INN (MNN) — international nonproprietary name.

В настоящее время в большинстве случаев не рекомендуется профилактическое назначение ПМП для предупреждения рецидивов ИМП в связи с недоказанной целесообразностью [3, 64, 65]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств —1).**

По результатам ряда исследований, длительное применение антибиотиков может снизить риск повторных симптоматических рецидивов ИМП у детей, но польза невелика. Антибиотикопрофилактика не предотвращает

возникновения новых рубцовых изменений паренхимы почек. В большинстве случаев длительная антимикробная профилактика ИМП не рекомендуется, в том числе в связи с ростом антибиотикорезистентности уропатогенов.

Тем не менее, возможно рассмотреть такие режимы (ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]) для детей до 1 года при часто рецидивирующих ИМП и при аномалиях строения мочевой системы [66, 67].

Всем детям на первом году жизни рекомендовано проводить УЗИ почек и мочевого пузыря в рамках диспансеризации с целью раннего выявления аномалий развития почек и мочевыводящих путей [14]. **Уровень убедительности рекомендации — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Диспансерное наблюдение

Рекомендовано динамическое наблюдение за пациентом, перенесшим ИМП, в целях контроля состояния и вторичной профилактики ИМП, объем медицинской помощи при этом зависит от состояния пациента [14, 67, 68]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Динамическое наблюдение за пациентами, перенесшими острый пиелонефрит, должно проводиться не менее 3 лет, острый цистит — не менее 1 года.

В этот период необходимо проведение исследования общего (клинического) анализа мочи детям после перенесенного острого пиелонефрита с частотой 1 раз в месяц — 3 мес, далее — 1 раз в 3 мес в течение года, в дальнейшем — в случае эпизодов лихорадки и/или развития дизурических явлений и других симптомов поражения мочевых путей.

Детям с циститом в большинстве случаев динамическое исследование общего (клинического) анализа мочи не требуется, проводится только при наличии симптоматики и у детей с дисфункцией мочеиспускания.

Микробиологическое (культуральное) исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы с определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам (посев мочи) проводится при появлении лейкоцитурии и/или при немотивированных подъемах температуры без катаральных явлений.

Общий (клинический) анализ крови развернутый проводится при клинической необходимости во время динамического наблюдения.

Контроль протеинурии (как фактора почечного повреждения при рецидивирующем пиелонефрите) — в рамках общего (клинического) анализа мочи.

Оценка почечных функций (концентрационной и фильтрационной) при рецидивирующем течении ИМП (определение уровня креатинина крови и расчет СКФ, при необходимости — исследование уровня цистатина С в крови с определением стадии хронической болезни почек — см. клинические рекомендации по хронической болезни почек (возрастная категория — дети)) — 1 раз в год.

УЗИ почек и УЗИ мочевого пузыря — 1 раз в год. При рецидивирующих ИМП — каждый раз при рецидиве, далее — в период ремиссии согласно плану по диспансерному наблюдению.

Повторные инструментальные обследования проводятся со следующей частотой:

- цистография — 1 раз в 1–2 года при рецидивирующем пиелонефрите с частыми обострениями и установленным ПМР;
- статическая нефросцинтиграфия (сцинтиграфия почек и мочевыводящей системы) при рецидивирующих ИМП на фоне ПМР — 1 раз в 1–1,5 года, при рецидивирующей ИМП без структурных аномалий мочевой системы — 1 раз в 1–1,5 года.

Рекомендованы контроль степени выраженности нарушения уродинамики в динамике (обструктивная уропатия, ПМР) (см. подраздел «Инструментальная диагно-

стика») при наличии таковой и своевременное направление на хирургическую коррекцию при необходимости.

Рекомендован контроль уровня артериального давления при аномалиях развития мочевыводящих путей и рецидивирующем пиелонефрите при каждом посещении врача, при необходимости (по рекомендации врача) — контроль дома ежедневно или при появлении жалоб (головная боль, слабость и др.).

Также рекомендованы контроль эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий и их коррекция при необходимости (в зависимости от клинических проявлений, при необходимости проведения и оценки результатов лабораторных и/или инструментальных обследований).

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок в период ремиссии ИМП (Приказ Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», Методические указания МУ 3.3.1.1095-02. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок).

Рекомендовано проведение приема (осмотра, консультации) врача акушера-гинеколога или приема врача уролога-андролога детского при клинических признаках или подозрении на локальное воспаление гениталий (вульвит или баланит), так как у части детей оно может быть причиной дизурических расстройств и лейкоцитурии. К развитию ИМП может предрасполагать наличие фимоза [3]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Использование кремов с глюкокортикоидами, применяемых в дерматологии, при физиологическом фимозе у мальчиков с ИМП статистически достоверно снижает частоту рецидивов ИМП [69].

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Медицинская помощь детям с ИМП может оказываться амбулаторно, в дневном стационаре, стационарно.

Пациента ведет врач-нефролог, или врач-педиатр, или врач общей практики (семейный врач), при необходимости осуществляются консультации и обследования с участием врача уролога-андролога детского, врача акушера-гинеколога, врача-генетика, врача клинического фармаколога, врача-хирурга детского и других.

При необходимости госпитализация осуществляется обычно в нефрологическое или педиатрическое отделение.

Показания к госпитализации в медицинскую организацию

1. Дети до 6 мес жизни с фебрильной лихорадкой.
2. Дети с острым пиелонефритом с симптомами интоксикации и рвоты.
3. Отсутствие возможности осуществить оральную регидратацию при наличии признаков обезвоживания.
4. Бактериемия и сепсис.
5. Острая задержка мочи.

Длительность пребывания в стационаре при ИМП составляет не более 10–14 дней. При отсутствии данных показаний оказание медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей может осуществляться в условиях амбулаторного звена или специализированного дневного стационара.

Показания к выписке из медицинской организации

1. Отсутствие лихорадки.
2. Отсутствие симптомов интоксикации.
3. Нормализация анализа мочи.

ОСЛОЖНЕНИЯ

1. Бактериемия развивается редко (в 5,6% случаев ИМП), факторами риска бактериемии могут быть также недоношенность, ранний возраст (первый год жизни). Уросепсис может развиваться также при неадекватном лечении пиелонефрита.

2. При рецидивирующем течении и/или развитии ИМП на фоне ПМР высок риск формирования рефлюкс-нефропатии.

При остром пиелонефрите возможно развитие электролитных расстройств и нарушений кислотно-щелочного баланса. Острое почечное повреждение может развиваться как в результате тяжелого течения самого пиелонефрита (чаще в результате его возникновения на фоне тяжелой аномалии развития почек), так и в результате нефротоксического воздействия применяемых антибиотиков, а также активной жаропонижающей терапии. При прогрессировании поражения почек в результате повторных атак пиелонефрита возможны значительное уменьшение объема функционирующей паренхимы и развитие хронической почечной недостаточности вплоть до терминальной стадии, требующей заместительной почечной терапии. Такие осложнения ИМП, как абсцесс, пиелонекроз, эмфизематозный пиелонефрит и ксантогранулематозный пиелонефрит, в настоящее время (в антибактериальную эру) встречаются крайне редко.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Подавляющее большинство случаев острой ИМП заканчивается выздоровлением.

Очаговое поражение почечной паренхимы развивается у 5% девочек и 13% мальчиков после первого эпизода фебрильной ИМП; в целом обнаруживается у 10–20% пациентов, перенесших пиелонефрит, и преобладающими провоцирующими факторами наряду с рецидивирующими инфекциями являются ПМР высоких степеней, obstructивные уropатии и гиподисплазия (одной или обеих почек), позднее начало АБТ, а также вирулентность бактерий и индивидуальная восприимчивость.

В первые два года жизни ребенка почки наиболее уязвимы для повреждающего действия с развитием рубцовых изменений, этот риск уменьшается примерно к восьми годам, после чего значительно снижается. При обнаружении ПМР в раннем возрасте (менее двух лет) рубцовые изменения в почке через 5 лет определяются в 24% случаев, у более старших детей — в 13% случаев. Таким образом, более активная диагностика и лечение в раннем возрасте снижают риск прогресси-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) // *Клиническая микробиология и антимикробная терапия*. — 2012. — Т. 14. — № 4. — С. 280–302. [Palagin IS, Sukhorukova MV, Dekhnic AV, et al Current State of Antibiotic Resistance of Pathogens Causing CommunityAcquired Urinary Tract Infections in Russia: «DARMIS» Study (2010–2011). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;14(4):280–302. (In Russ).]

рования до стадии хронической почечной недостаточности.

Артериальная гипертензия приблизительно в 25% случаев развивается у детей с рефлюкс-нефропатией.

ИМП нарушает качество жизни самого ребенка и его родителей, привычный уклад жизни всей семьи, особенно при рецидивирующих ИМП или развитии необратимого повреждения почек.

ИМП в младенчестве является фактором риска повторных болей в животе в детстве.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Р.С. Козлов

<https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

И.В. Андреева

<https://orcid.org/0000-0001-7916-1488>

Е.А. Вишнёва

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Н.З. Зокиров

<https://orcid.org/0000-0002-1928-749X>

Т.В. Куличенко

<https://orcid.org/0000-0002-7447-0625>

Т.В. Маргиева

<https://orcid.org/0000-0002-2395-1322>

Е.В. Довгань

<https://orcid.org/0000-0002-2655-6192>

О.У. Стецюк

<https://orcid.org/0000-0002-7316-9187>

В.К. Таточенко

<https://orcid.org/0000-0001-8085-4513>

О.В. Чумакова

<https://orcid.org/0000-0003-2373-1183>

Х.М. Эмирова

<https://orcid.org/0000-0002-7523-5889>

А.Н. Цыгин

<https://orcid.org/0000-0001-6301-9313>

И.Н. Шишиморов

<https://orcid.org/0000-0001-6098-7028>

Н.Ф. Шапошникова

<https://orcid.org/0000-0002-1832-7111>

2. Stein R, Dogan HS, Hobeke P, et al. European Association of Urology; European Society for Pediatric Urology. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015;67(3):546–558. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.007>

3. 't Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, et al. Update of the EAU/ESPU. *J Pediatr Urol*. 2021;17(2):200–207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2021.01.037>

4. *Детская нефрология: практическое руководство* / под ред. Э. Лоймана, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. — М.: Литтерра; 2010. — 400 с. [*Detskaya nefrologiya: prakticheskoe rukovodstvo*:

- A practical guide. Loyman E, Tsygin AN, Sargsyan AA, eds. Moscow: Litterra; 2010. 400 p. (In Russ).]
- Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128(3):593–610. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1330>
 - Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, et al. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatr*. 2012;101(5):451–457. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02549.x>
 - Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflam Allergy Drug Discov*. 2019;13(1):2–18. doi: <https://doi.org/10.2174/1872213X13666181228154940>
 - Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, et al. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4):240–250. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70031-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70031-1)
 - Ben-David R, Carroll F, Kornitzer E, et al. Asymptomatic bacteriuria and antibiotic resistance profile in children with neurogenic bladder who require clean intermittent catheterization. *Spinal Cord*. 2022;60(3):256–260. doi: <https://doi.org/10.1038/s41393-021-00679-5>
 - Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019;68(10):e83–e110. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1121>
 - Whiting P, Westwood M, Watt I, et al. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: A systematic review. *BMC Pediatr*. 2005;5(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-5-4>
 - National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-term Management*. London: RCOG Press; 2007.
 - Vali R, Armstrong IS, Bar-Sever Z, et al. SNMMI procedure standard/EANM practice guideline on pediatric [99mTc]Tc-DMSA renal cortical scintigraphy: an update. *Clin Transl Imaging*. 2022;10(10):173–184. doi: <https://doi.org/10.1007/s40336-022-00484-x>
 - Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Ares Álvarez J, et al. Recommendations on the diagnosis and treatment of urinary tract infection. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;90(6):400.e1–400.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.02.009>
 - Megged O. Bacteremic vs nonbacteremic urinary tract infection in children. *Am J Emerg Med*. 2017;35(1):36–38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.09.060>
 - Dreger NM, Degener S, Ahmad-Nejad P, et al. Urosepsis — Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(49):837–847; quiz 848. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0837>
 - Маргиева Т.В., Комарова О.В., Вашурина Т.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению инфекций мочевыводящих путей у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. Т. 13. — № 1. — С. 17–21. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i1.1509> [Margiyeva TV, Komarova OV, Vashurina TV, et al. Recommendations on Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infections in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016;13(1):17–21. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i1.1509>]
 - Toffolo A, Ammenti A, Montini G. Long-term clinical consequences of urinary tract infections during childhood: A review. *Acta Paediatr*. 2012;101(10):1018–1031. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02785.x>
 - DeMuri GP, Wald ER. Imaging and antimicrobial prophylaxis influencing the diagnosis of urinary tract infection in children. *Pediatr Inf Dis J*. 2008;27(6):553–554. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31817a739c>
 - Zaoutis T, Shaikh N, Fisher BT, et al. Short-Course Therapy for Urinary Tract Infections in Children: The SCOUT Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2023;177(8):782–789. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2023.1979>
 - Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD003772. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003772.pub3>
 - Hewitt IK, Zucchetto P, Rigon L, et al. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study trials. *Pediatrics*. 2008;122(3):486–490. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2894>
 - Fitzgerald A, Mori R, Laxhanpaul M, Tullus K. Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(8):CD006857. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006857.pub2>
 - Okarska-Napierała M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging – Comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol*. 2017;13(6):567–573. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2017.07.018>
 - PRIMAXIN® (imipenem and cilastatin) for Injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval: 1985. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/050587s074lbl.pdf. Accessed on January 18, 2025.
 - Iacovelli V, Gaziev G, Topazio L, et al. Nosocomial urinary tract infections: A review. *Urologia*. 2014;81(4):222–227. doi: <https://doi.org/10.5301/uro.5000092>
 - Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, et al. *EAU Guidelines of Urological Infections*. European Association of Urology; 2020.
 - Елисеева Е.В., Азизов И.С., Зубарева Н.А. Обзор международных согласительных рекомендаций по оптимальному использованию полимиксинов // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2019. — Т. 21. — № 4. — С. 282–309. — doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.4.282-309> [Eliseeva EV, Azizov IS, Zubareva NA. Review of the international consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(4):282–309. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.4.282-309>]
 - Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa). *Clin Infect Dis*. 2021;72(7):e169–e183. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1478>
 - Белобородов Б.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2020. — Т. 17. — № 1. — С. 52–83. — doi: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-16-1-52-83> [Beloborodov VB, Gusarov VG, Dekhnic AV, et al. Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020;17(1):52–83. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83>]
 - Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами: методические рекомендации / Б.В. Белобородов, О.В. Голощачов, В.Г. Гусаров и др. // *Антибиотики и антимикробная терапия: вебсайт*. — 2022. [Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infektsii, vyzvannykh polirezistentnyimi mikroorganizmami: Guidelines. Beloborodov BV, Goloshchapov OV, Gusarov VG, et al. *Antibiotics and antimicrobial therapy: website*. 2022.] Доступно по: <https://www.antibiotic.ru/files/334/mr-abt.pdf>. Ссылка активна на 18.01.2025.
 - Kristich CJ, Rice LB, Arias CA. Enterococcal Infection — Treatment and Antibiotic Resistance. 2014 Feb 6. In: *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection [Internet]*. Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, eds. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014.
 33. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection [Internet]*. Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, eds. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014.
 - Marcus N, Ashkenazi S, Samra Z, et al. Community-acquired enterococcal urinary tract infections in hospitalized children. *Pediatr*

- Nephrol.* 2012;27(1):109–114. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1951-5>
35. Miller WR. Treatment of enterococcal infections. Aug 08, 2024. In: *UpToDate*: website. Available online: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Accessed on January 18, 2024.
36. Mercurio NJ, Davis SL, Zervos MJ, Herc ES. Combatting resistant enterococcal infections: a pharmacotherapy review. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(9):979–992. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1479397>
37. Desai DJ, Gilbert B, McBride CA. Paediatric urinary tract infections: Diagnosis and treatment. *Aust Fam Physician.* 2016;45(8):558–563.
38. Андреева И.В., Стецюк О.У., Козлов Р.С. Применение меропенема при лечении тяжелых инфекций у детей // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2008. — Т. 4. — №10. — С. 322–332. [Andreeva IV, Stetsiouk OU, Kozlov RS. Meropenem in the Treatment of Severe Infections in Children. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2008;10(4):322–332. (In Russ).]
39. Harbell MW, Barendrick LN, Mi L, et al. Patient Attitudes Toward Acupuncture in the Perioperative Setting. *J Integr Complement Med.* 2022;28(4):349–354. doi: <https://doi.org/10.1089/jicm.2021.0311>
40. Millstine D, Chen CY, Bauer B. Complementary and integrative medicine in the management of headache. *BMJ.* 2017;357:j1805. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j1805>
41. van Wietmarschen H, van Steenberghe N, van der Werf E, Baars E. Effectiveness of herbal medicines to prevent and control symptoms of urinary tract infections and to reduce antibiotic use: A literature review. *Integr Med Res.* 2022;11(4):100892. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imr.2022.100892>
42. Ching CB. Non-antibiotic Approaches to Preventing Pediatric UTIs: a Role for D-Mannose, Cranberry, and Probiotics? *Curr Urol Rep.* 2022;23(6):113–127. doi: <https://doi.org/10.1007/s11934-022-01094-w>
43. *Bladder infection. Do herbal remedies help with recurrent bladder infection?* [Internet]. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2022.
44. Hudson RE, Job KM, Sayre CL, et al. Examination of Complementary Medicine for Treating Urinary Tract Infections Among Pregnant Women and Children. *Front Pharmacol.* 2022;13:883216. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.883216>
45. Сукало А.В., Крохина С.А., Тур Н.И. Применение препарата канефрон в комплексной терапии инфекций мочевой системы у детей // *Медицинские новости.* — 2004. — № 11. — С. 84. [Sukalo AV, Krokhhina SA, Tur NI. Primenenie preparata kanefron v kompleksnoi terapii infektsii mochevoi sistemy u detei. *Meditsinskii novosti.* 2004;(11):84. (In Russ).]
46. Кириллов В.И., Руненко В.И., Богданова Н.А., Мстиславская С.А. Влияние комплексной терапии на состояние почек детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом в послеоперационном периоде // *Вопросы современной педиатрии.* — 2007. — Т. 6. — № 2. — С. 36–41. [Kirillov VI, Runenko VI, Bogdanova NA, Mstislavskaya SA. Complex therapy effect on the status of the children's kidneys with the vesicoureteral reflux in the post-operation period. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2007;6(2):36–41. (In Russ).]
47. Вознесенская Т.С., Кутафина Е.К. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2007. — Т. 4. — № 5. — С. 38–40. [Voznesenskaya TS, Kutafina YeK. Phytotherapy treatment of urinary tract infection in children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2007;4(5):38–40. (In Russ).]
48. Длин В.В., Шатохина О.В., Османов И.М., Юрьева Э.А. Эффективность Канефрона Н у детей с дизметаболической нефропатией с оксалатно-кальциевой кристаллурией // *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии.* — 2008. — Т. 5. — № 4. — С. 66–69. [Dlin VV, Shatokhina OV, Osmanova IM, Yuriva EA. (2008). Canephron® N effectiveness in children with dysmetabolic nephropathy with oxalate-calcium crystalluria. *Vestnik pediatricheskoy farmacologii i nutritsiologii.* 2008;5(4):66–69. (In Russ).]
49. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie und Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie. *Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Harnwegsinfektionen im Kindesalter: Diagnostik, Therapie und Prophylaxe.* Version 1, 23.08.2021. Available online: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/166-004.html>. Accessed on January 18, 2025.
50. Meena J, Thomas CC, Kumar J, et al. Non-antibiotic interventions for prevention of urinary tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr.* 2021;180(12):3535–3545. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04091-2>
51. Fernández-Puentes V, Uberos J, Rodríguez-Belmonte R, et al. (2015). Efficacy and Safety Profile of cranberry in Infants and Children with Recurrent Urinary Tract Infection. *Pediatr (Barc).* 2015;82(6):397–403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.08.012>
52. Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, et al. Cranberry Juice for the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: a Randomized Controlled Trial in Children. *Scand J Urol Nephrol.* 2009;43(5):369–372. doi: <https://doi.org/10.3109/00365590902936698>
53. Foda MM, Middlebrook PF, Gatfield CT, et al. Efficacy of cranberry in Prevention of Urinary Tract Infection in a Susceptible Pediatric Population. *Can J Urol.* 1995;2(1):98–102.
54. Wan KS, Liu CK, Lee WK, et al. Cranberries for Preventing Recurrent Urinary Tract Infections in Uncircumcised Boys. *Altern Ther Health Med.* 2016;22(6):20–23.
55. Williams G, Hahn D, Stephens JH, et al. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;4(4):CD001321. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001321.pub6>
56. Mohseni MJ, Aryan Z, Emamzadeh-Fard S, et al. Combination of Probiotics and Antibiotics in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children. *Iran J Pediatr.* 2013;23(4):430–438.
57. Lee SJ, Cha J, Lee JW. Probiotics Prophylaxis in Pyelonephritis Infants with normal Urinary Tracts. *World J Pediatr.* 2016;12(4):425–429. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-016-0013-2>
58. Madden-Fuentes RJ, Arshad M, Ross SS, Seed PC. Efficacy of Fluoroquinolone/Probiotic Combination Therapy for Recurrent Urinary Tract Infection in Children: A Retrospective Analysis. *Clin Ther.* 2015;37(9):2143–2147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.06.018>
59. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children. *Pediatrics.* 2021;147(2):e2020012138. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-012138>
60. Williams GJ, Hodson EH, Isaacs D, Craig JC. Diagnosis and management of urinary tract infection in children. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(4):296–301. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01925.x>
61. Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health.* 2017;37(4):273–279. doi: <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1382046>
62. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R. Prophylactic antibiotics for children with recurrent urinary tract infections. *Paediatr Child Health.* 2015;20(1):45–51. doi: <https://doi.org/10.1093/pch/20.1.45>
63. Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD001534. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001534.pub4>
64. Alsubaie SS, Barry MA. Current status of long-term antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children: An antibiotic stewardship challenge. *Kidney Res Clin Pract.* 2019;38(4):441–454. doi: <https://doi.org/10.23876/j.krcp.19.091>
65. Chen CJ, Satyanarayan A, Schlomer BJ. The use of steroid cream for physiologic phimosis in male infants with a history of UTI and normal renal ultrasound is associated with decreased risk of recurrent UTI. *J Pediatr Urol.* 2019;15(5):472.e1–472.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.06.018>
66. Mattoo TK, Carpenter MA, Moxey-Mims M, Chesney RW. The RIVUR trial: a factual interpretation of our data. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(5):707–712. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-014-3022-1>
67. Сафина А.И. Диспансерное наблюдение детей с инфекцией мочевой системы в практике педиатра и детского нефролога // *Российский педиатрический журнал.* — 2021. — Т. 24. — № 1. — С. 50–55. — doi: <https://doi.org/10.46563/1560-9561->

2021-24-1-50-55 [Safina AI. Dispensary observation of children with urinary tract infection in the practice of a pediatrician and pediatric nephrologist. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal = Russian Pediatric Journal*. 2021;24(1):50–55. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-1-50-55>]
68. Сафина А. И. Пиелонефрит у детей раннего возраста: современные подходы к диагностике и лечению // *Практическая*

медицина. — 2012. — № 7-1. — С. 50–56. [Safina AI. Kazan State Medical Academy Pyelonephritis in young children: a modern approach to diagnosis and treatment. *Practical Medicine*. 2012;(7-1):50–56. (In Russ).]
69. Cyriac J, Holden K, Tullus K. How to use... urine dipsticks. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017;102(3):148–154. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309083>

Статья поступила: 01.11.2024, принята к печати: 16.02.2025

The article was submitted 01.11.2024, accepted for publication 16.02.2025

Приложение

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций

1. Врачи урологи-андрологи детские.
2. Врачи-педиатры.
3. Врачи общей практики (семейные врачи).
4. Врачи-нефрологи.
5. Студенты медицинских вузов.
6. Обучающиеся в ординатуре и аспирантуре.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- системные обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Сила и качество рекомендаций в соответствии с проведенным анализом доказательств приведены в тексте.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)
Table 1. Scale of assessment of levels of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 2. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, curative, rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай – контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 3. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества — все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых

данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.



Новое в терапии атопического дерматита

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило моноклональное антитело Nemluvio (немолизумаб) для пациентов в возрасте от 12 лет и старше с умеренно-тяжелым атопическим дерматитом. Лекарство должно использоваться в сочетании с местными кортикостероидами и/или ингибиторами кальциневрина, когда состояние не контролируется надлежащим образом местными рецептурными препаратами.

Решение американского регулятора было подкреплено положительными результатами программы клинических исследований фазы III ARCADIA, в которой приняли участие 1728 пациентов. Результаты показали, что комбинированная терапия значительно улучшила очищение кожи по сравнению с плацебо.

Источник: <https://gxpnews.net/2024/12/fda-odobrilo-lp-ot-kompanii-galderma-dlya-lecheniya-atopicheskogo-dermatita/>

Обновление регионального календаря профилактических прививок в г. Москве

В Москве в ближайшие годы запланировано поэтапное обновление регионального календаря профилактических прививок (РКПП), которое коснется как детей, так и взрослых. Изменения начнутся с вакцинации против ротавирусной инфекции, которая будет доступна для детей в возрасте от двух до 24 мес с начала 2025 г., как сообщила Татьяна Елагина, главный врач Центра медицинской профилактики Департамента здравоохранения Москвы, на круглом столе Всероссийского союза пациентов (ВСП) 25 декабря.

Также планируется вакцинация против менингококка для детей в возрасте от 9 мес до 6 лет и подростков с 13 до 17 лет, относящихся к группе риска. Дополнительно планируется увеличение охвата вакцинацией против вируса

папилломы человека (ВПЧ) среди девочек 9–13 лет до 70% (с текущих 41%), после чего начнется вакцинация мальчиков той же возрастной группы.

С 2025 г. беременные женщины будут получать вакцину против коклюша во II–III триместрах. На первом этапе планируется привить около 10 тыс. пациенток, а затем, при подтверждении безопасности препарата, охват может быть увеличен. Данные показывают, что эффективность иммунитета против коклюша снижается со временем, что делает ревакцинацию необходимой в возрасте 6–7 лет, 14 лет и каждые десять лет после последней ревакцинации.

Источник: <https://gxpnews.net/2024/12/moskva-obnovlyayet-kalendar-vakczinaczii/>

FDA одобрило новый препарат от гемофилии

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило препарат Alhemo (концизумаб-mtci), предназначенный для уменьшения эпизодов кровотечения у взрослых и детей в возрасте от 12 лет и старше с гемофилией A или B. Вводить его необходимо один раз в день — подкожно.

Alhemo — гуманизированное моноклональное антитело, относящееся к классу ингибиторов пути тканевого фактора (tissue factor pathway inhibitor; TFPI), которое ингибирует комплекс «тканевой фактор – активированный фактор VII (FVIIa)», регулируя таким образом синтез тромбина и образования фибрина. Это позволяет производиться фактору Ха и, соответственно, тромбину даже в отсутствие факторов VIII и IX.

Одобрение FDA основывалось на результатах последнего исследования, показавшего, что Alhemo помогает снизить годовую частоту кровотечений на 86% по сравнению с отсутствием профилактики. В среднем годовая частота кровотечений у пациентов, принимавших препарат, составляла 1,7 против 11,8 у пациентов, не применявших средства профилактики. 64% пациентов, лечившихся Alhemo, не имели ни одного спонтанного и травматического кровотечения в течение первых 24 нед терапии по сравнению с 11% пациентов, которые в течение того же периода не получали профилактики.

Источник: <https://thepharma.media/news/36859-fda-sxvalilo-preparat-dlya-likuvannya-gemofiliyi-vid-novonordisk-26122024>