



Союз  
педиатров  
России

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

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

# Педиатрическая фармакология

## *Pediatric Pharmacology*

2025 / том 22 / № 3

Online-версия журнала  
[www.pedpharma.ru](http://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.

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 16.06.2025  
Тираж 3000 экземпляров.  
Подписной индекс в каталоге ООО «Урал-Пресс Округ» — 88005. Свободная цена.



# ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 22 / № 3 / 2025

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

277 Л.С. Намазова-Баранова

### ИЗ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ

278 С.А. Шер, В.Ю. Альбицкий  
**ПРОБЛЕМЫ ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ И МЕРЫ БОРЬБЫ С НИМИ В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ (1941–1945 ГГ.) (К 80-ЛЕТИЮ ПОБЕДЫ В ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЕ)**

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

285 Р.А. Шукенбаева, И.А. Беляева, Т.В. Турти, Е.П. Бомбардинова  
**СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С IGE-ОПОСРЕДОВАННОЙ И НЕ-IGE-ОПОСРЕДОВАННОЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

294 Т.А. Калужная, М.В. Федосеенко, Н.Д. Вашакмадзе, Н.В. Журкова, Ф.Ч. Шахтактинская, С.В. Толстова, А.М. Сельвян, О.Я. Смирнова, Л.М. Яцык, С.Г. Губанова, С.Э. Кондратова, Л.С. Намазова-Баранова  
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВАКЦИНАЦИИ ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ РЕТТА**

301 Н.Р. Пименова, Е.И. Каширская, О.В. Лебедева, Д.А. Молев, О.А. Тюрина, А.В. Алексеева, Д.Е. Ушенина  
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МАНИФЕСТНОЙ ФОРМЫ ВРОЖДЕННОГО СИФИЛИСА В СОЧЕТАНИИ С МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА**

308 Е.В. Сибирская, И.В. Караченцова, А.С. Аннакулиева, Т.Н. Ивановская, Ю.А. Кириллова, И.А. Меленчук, А.А. Ковалева  
**ТЕСТИКУЛЯРНАЯ ФОРМА НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА ПРИ КАРИОТИПЕ 46,XX: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

315 Р.Р. Нигматуллина, Д.И. Садыкова, И.Р. Сахипгараева, Е.С. Сладникова, А.В. Безбрызгов  
**СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ АСПЕКТОВ TRPC-КАНАЛОВ В ФИЗИОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

323 А.Л. Аракелян, А.Н. Сурков, Е.Е. Бессонов, Ю.Ю. Попова, А.А. Цатурова, Д.А. Алексеев, Д.В. Бычкова, А.А. Грязнова  
**ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА**

333 И.В. Караченцова, Е.В. Сибирская, У.А. Крайнова, В.Д. Моспан, М.Ю. Чернышева  
**ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

341 А.В. Налетов, А.И. Хавкин, М.А. Мацынина, А.В. Ковырзина  
**УЛЬТРАПЕРЕРАБОТАННЫЕ ПРОДУКТЫ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ**

### КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

347 Е.В. Стежкина, Н.А. Белых, М.Ю. Люхин, В.В. Смирнова, Н.Н. Фокичева, В.В. Горячев, А.И. Агапова, К.И. Ульянов, Д.М. Казаров, А.В. Чапланова  
**КОРЬ, ОСЛОЖНИВШАЯСЯ ДЕСТРУКТИВНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, У ПАЦИЕНТА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**

355 М.Л. Лазарев, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов  
**ФЕНОМЕН ПРЕНАТАЛЬНОГО ДЕТСТВА (МЕТОДОЛОГИЯ ПОСТРОЕНИЯ ПРОГРАММЫ МЕДИКО-ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА В ДИАДЕ «МАТЬ – ПРЕНАТАЛЬНЫЙ РЕБЕНОК»)**

### ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

365 Г.Ш. Туфатулин, С.М. Вихнина, А.В. Пашков, Е.С. Гарбарук, В.В. Бахшинян, В.В. Дворянчиков, Г.А. Таварткиладзе, Л.С. Намазова-Баранова, Н.Н. Володин  
**ПОЗИЦИЯ ЭКСПЕРТОВ ОБЪЕДИНЕННОГО КОМИТЕТА ПО СЛУХУ У ДЕТЕЙ ПО ТУГОУХОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

372 РЕЗОЛЮЦИЯ XXVI КОНГРЕССА ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ» 28 ФЕВРАЛЯ – 2 МАРТА 2025 ГОДА Г. МОСКВА

### НОВОСТИ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

375 ЕМА ОДОБИЛО ПЕРВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЮДЕЙ С СИНДРОМОМ ПРАДЕРА – ВИЛЛИ

375 НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РСВ

375 НОВЫЙ ПРЕПАРАТ В ЛЕЧЕНИИ НАСЛЕДСТВЕННОГО АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА

376 FDA ОДОБИЛО ПЕРВЫЙ FCRN-БЛОКАТОР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИАСТЕНИИ ГРАВИС

### ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

377 ПАМЯТИ ФЕДОРА ИГОРЕВИЧА ПЕТРОВСКОГО (05.05.1974–09.06.2025)

# 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

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 16.06.2025

Circulation 3000 copies.

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



### EDITOR'S NOTE

- 116 Leyla S. Namazova-Baranova

### THE HISTORY OF PEDIATRICS

- 278 Stella A. Sher, Valery Yu. Albitskiy  
**CHILD NUTRITION PROBLEMS AND MEASURES OF THE STRUGGLE DURING THE GREAT PATRIOTIC WAR (1941–1945) (TO THE 80 YEARS OF VICTORY IN THE GREAT PATRIOTIC WAR)**

### ORIGINAL ARTICLE

- 285 Regina A. Shukenbaeva, Irina A. Belyaeva, Tatyana V. Turti, Elena P. Bombardirova  
**THE COMPOSITION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN YOUNG CHILDREN WITH IGE-MEDIATED AND NON-IGE-MEDIATED FOOD ALLERGIES: CROSS SECTIONAL STUDY**

### CLINICAL CASE

- 294 Tatiana A. Kaliuzhnaia, Marina V. Fedoseenko, Nato D. Vashakmadze, Nataliya V. Zhurkova, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya, Svetlana V. Tolstova, Arevaluis M. Selvyan, Olga Ya. Smirnova, Leonid M. Yatsik, Svetlana G. Gubanova, Svetlana E. Kondratova, Leyla S. Namazova-Baranova  
**VACCINATION OF A PATIENT WITH RETT SYNDROME: CASE REPORT**
- 301 Nailya R. Pimenova, Elena I. Kashirskaya, Oksana V. Lebedeva, Dmitriy A. Molev, Olga A. Tyurina, Anastasiya V. Alekseeva, Daria E. Ushenina  
**MANIFEST FORM OF CONGENITAL SYPHILIS IN COMBINATION WITH MYCOPLASMA INFECTION IN A NEWBORN CHILD: CASE REPORT**
- 308 Elena V. Sibirskaya, Irina V. Karachentsova, Ayna S. Annakulieva, Tamara N. Ivanovskaya, Yuliya A. Kirillova, Irina A. Melenchuk, Alena A. Kovaleva  
**46,XX TESTICULAR DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT: CASE REPORT**

### REVIEW

- 315 Razina R. Nigmatullina, Dinara I. Sadykova, Ilnara R. Sakhipgaraeva, Evgeniya S. Slastnikova, Aleksey V. Bezbryazov  
**FUNCTIONAL ASPECTS OF TRPC CHANNELS IN PHYSIOLOGY AND CLINICAL PRACTICE: A SYSTEMATIC REVIEW**
- 323 Anna L. Arakelyan, Andrej N. Surkov, Evgenij E. Bessonov, Yuliya Yu. Popova, Anna A. Tsaturova, Denis A. Alekseev, Dar'ya V. Bychkova, Arina A. Gryaznova  
**THE POSSIBILITIES OF ASSESSING THE QUALITY OF LIFE IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES**
- 333 Irina V. Karachentsova, Elena V. Sibirskaya, Ulyana A. Krainova, Veronika D. Mospan, Mariia Yu. Chernysheva  
**PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE DISEASES**
- 341 Andrew V. Nalyotov, Anatoly I. Khavkin, Maria A. Matsynina, Arina V. Kovyrzina  
**ULTRA-PROCESSED FOODS AND THEIR ROLE IN OBESITY DEVELOPMENT**

### SHORT REPORTS

- 347 Elena V. Stezhkina, Nataliya A. Belykh, Mikhail Yu. Lyukhin, Vera V. Smirnova, Nataliya N. Fokicheva, Vladimir V. Goryachev, Anna I. Agapova, Kirill I. Ulyanov, Danila M. Kazarov, Anna V. Chaplanova  
**MEASLES COMPLICATED BY DESTRUCTIVE PNEUMONIA IN A PATIENT UNDER ONE YEAR OF AGE**
- 355 Mikhail L. Lazarev, Leyla S. Namazova-Baranova, Alexander A. Baranov  
**THE PHENOMENON OF PRENATAL CHILDHOOD (METHODOLOGY FOR BUILDING A PROGRAM OF MEDICAL, PSYCHOLOGICAL AND PEDAGOGICAL SUPPORT FOR CHILD DEVELOPMENT IN THE DYAD "MOTHER – PRENATAL CHILD")**

### INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 365 Gaziz Sh. Tufatulin, Sofya M. Vikhnina, Aleksandr V. Pashkov, Ekaterina S. Garbaruk, Vigen V. Bakhshinyan, Vladimir V. Dvoryanchikov, George A. Tavartkiladze, Leyla S. Namazova-Baranova, Nikolay N. Volodin  
**POSITION STATEMENT OF THE JOINT COMMITTEE ON CHILDREN'S HEARING ON HEARING LOSS ASSOCIATED WITH CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION**
- 372 РЕЗОЛЮЦИЯ XXVI КОНГРЕССА ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ» 28 ФЕВРАЛЯ – 2 МАРТА 2025 ГОДА Г. МОСКВА

### NEWS OF PEDIATRIC PHARMACOLOGY

- 375 EMA HAS APPROVED THE FIRST DRUG FOR PEOPLE WITH PRADER-WILLI SYNDROME
- 375 THE NEW DRUG FOR RSV PREVENTION
- 375 THE NEW DRUG FOR HEREDITARY ANGIOEDEMA MANAGEMENT
- 376 FDA HAS APPROVED FIRST FCN-BLOCKER FOR MYASTHENIA GRAVIS

### IN MEMORY OF

- 377 IN MEMORY OF FYODOR I. PETROVSKY (05.05.1974–09.06.2025)



## Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Перед вами наш третий в этом году выпуск «Педиатрической фармакологии». Номер выходит тогда, когда весь прогрессивный мир празднует 80-летие нашей великой Победы в страшной войне, унесшей более 20 миллионов жизней людей всех национальностей, проживающих не одно десятилетие на одной территории в мире и дружбе. И ключевое слово в этой фразе — Победа!

А Победа — она ведь была не только на полях сражений, ее приближали те, кто, не жалея себя, работал на трудовом фронте, кто шил шинели и водил поезда, кто выносил раненых с поля боя, их оперировал и выхаживал, возвращал в строй или помогал вернуться домой. А еще те, кто все эти тяжелые годы защищал здоровье детей страны, кто предотвращал эпидемии инфекций и помогал прокормить, восстанавливал после длительного голодания и издевательств оккупантов и внушал надежду; те, кто иногда своим телом прикрывал маленьких пациентов и отдавал им последние крохи своих пайков... И да, этот незримый подвиг был совершен нашими дорогими коллегами — педиатрами и педиатрическими медсестрами, санитарками и фельдшерами. Вечная слава им!

А мы, сегодняшние, должны быть всегда верны этой памяти и не изменять своей любимой Педиатрии. Не поддаваться агрессивной рекламе каких-то не имеющих доказательств безопасности и эффективности лекарств, не позволять себе использовать устаревшие знания или неотработанные навыки, не причинять детям необоснованной боли, назначая ненужные анализы или инъекционные препараты там, где есть пероральные аналоги, и учиться, учиться, учиться.

Именно для того, чтобы у вас всегда была самая последняя информация, мы подготовили в этом номере самые свежие материалы — много новых интересных клинических случаев частых и редких детских болезней, обзоры и оригинальные статьи. И да, есть также статья памяти из истории педиатрии военного времени, а еще материал о том, что жизнь ребенка начинается задолго до его рождения. Не пропустите также резолюцию XXVI Конгресса и позиционный документ по слуху.

Дорогие друзья, жизнь прекрасна и удивительна, а педиатрическое сообщество — самое консолидированное и дружное! Здоровья всем и побольше положительных эмоций!

**С уважением,**  
**главный редактор журнала, академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ,**  
**заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства**  
**ФГАУ 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 and friends!

Here is our third issue of "Pediatric Pharmacology" for this year. It releases when the entire progressive world celebrates the 80th anniversary of our great Victory in terrible war that claimed more than 20 million lives of people of all nationalities living for decades in peace and friendship on one territory. The key word in this phrase is Victory!

The Victory, after all, was not achieved only on the battlefields, it was brought closer by those who has worked on the labor front, who has sewed coats and drove trains, who has carried the wounded from the battlefield, operated and nursed them, returned them to duty or helped them to return home with no mercy for themselves. Moreover, those who has saved our children health at these difficult years, who has prevented epidemics of infectious diseases and helped to feed, restore after long starvation and bullying from invaders, who gas inspired hope, those who sometimes covered small patients with their bodies and gave them the last crumbs of their rations... Sure, this is invisible deed that was accomplished by our dear colleagues — pediatricians, pediatric nurses and paramedics. Eternal glory to all of them!

And today we must always remain faithful to this memory and not cheat our beloved Pediatrics. We must not give in to aggressive drugs advertising that do not have any safety and efficacy evidence, must not allow ourselves to use outdated knowledge or unproven skills, not cause unreasonable pain to our children via prescribing unnecessary tests or injections where there are oral analogues, and, for sure, we must learn, learn, and learn.

Thus, we have prepared the newest materials in this issue to give you the latest information — many new interesting clinical cases of frequent and rare childhood diseases, reviews, and original articles. Moreover, there is also one article in memory of pediatrics during the war, as well as material stating that child's life starts long before his birth. Do not miss the resolution of the XXVI Congress and the position paper on hearing.

Dear friends, life is beautiful and amazing, and pediatric community is the most consolidated and friendly! We wish you all health and more positive emotions!

**Sincerely,**  
**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**

С.А. Шер, В.Ю. Альбицкий

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

# Проблемы детского питания и меры борьбы с ними в годы Великой Отечественной войны (1941–1945 гг.) (к 80-летию Победы в Великой Отечественной войне)

**Автор, ответственный за переписку:***Шер Стелла Абельевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России***Адрес:** 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1; **тел.:** +7 (915) 438-69-14; **e-mail:** anastel@mail.ru

*В статье представлены результаты историко-медицинского исследования, отражающие проблемы детского питания в годы Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. Цель исследования — провести объективный анализ ситуации, связанной с дефицитом продуктов детского питания в тяжелейший период истории нашей страны, и дать непредвзятую оценку проведенных государственных мер по решению возникших проблем. Анализ архивных и литературных источников свидетельствует о том, что обеспечение детей питанием в годы войны являлось одной из самых трудных задач первоочередной важности. Лишенные жизненно важных питательных веществ и витаминов, гарантирующих нормальные процессы роста и развития, дети войны страдали гипотрофией, авитаминозом, рахитом, у них наблюдались задержка физического и психомоторного развития, снижение реактивности организма. Несмотря на чрезвычайные обстоятельства, был осуществлен комплекс государственных мер по обеспечению потребности детского организма необходимыми жизненно важными питательными веществами и витаминами. Однако в ряде территорий имели место трудности объективного и организационного характера со снабжением детей продуктами питания. Для спасения жизни детей раннего возраста, их нормального физического и психомоторного развития, снижения заболеваемости и смертности ученые проводили исследования с целью получения альтернативных источников питания, богатых протеинами, жирами, углеводами и витаминами, замещающих дефицитные во время войны продукты детского питания.*

**Ключевые слова:** Великая Отечественная война 1941–1945 гг., детское питание, алиментарная гипотрофия, рахит, гиповитаминоз

**Для цитирования:** Шер С.А., Альбицкий В.Ю. Проблемы детского питания и меры борьбы с ними в годы Великой Отечественной войны (1941–1945 гг.) (к 80-летию Победы в Великой Отечественной войне). *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(3):278–284. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2866>

**Stella A. Sher, Valery Yu. Albitskiy**

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

## Child Nutrition Problems and Measures of the Struggle During the Great Patriotic War (1941–1945) (to the 80 Years of Victory in the Great Patriotic War)

*The article presents the results of a historical and medical study reflecting the problems of child food during the Great Patriotic War of 1941–1945. The purpose of the study is to conduct an objective analysis of the situation related to the shortage of child food in the most difficult period of the history of our country and give an impartial assessment of the state measures taken to solve the problems that have arisen. An analysis of archival and literary sources indicates that providing children with food during the war was one of the most difficult tasks of high-priority importance. Deprived of vital nutrients and vitamins that guarantee normal growth and development processes, children of war suffered from hypotrophy, hypovitaminosis, rickets, they had a physical and psychomotor retardation, a decrease of the body resistance. Despite the extraordinary circumstances, a set of state measures was implemented to ensure the need of the child's body for the necessary vital nutrients and vitamins. However, some territories had difficulties of an objective and organizational nature with the supply of food to children. To save the lives of young children, their normal physical and psychomotor development, reduce morbidity and mortality, scientists conducted research in order to obtain alternative food sources rich in proteins, fats, carbohydrates and vitamins that replace children's foods that were scarce during the war.*

**Keywords:** Great Patriotic War 1941–1945, child food, alimentary hypotrophy, rickets, hypovitaminosis

**For citation:** Sher Stella A., Albitskiy Valery Yu. Child Nutrition Problems and Measures of the Struggle during the Great Patriotic War (1941–1945) (to the 80 Years of Victory in the Great Patriotic War). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(3):278–284. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2866>

## ВВЕДЕНИЕ

80 лет отделяет нас от Победы советского народа в Великой Отечественной войне. С каждым годом все меньше и меньше не только участников той жестокой и кровопролитной войны, но и детей, ставших ее невольными свидетелями и жертвами. Всем последующим поколениям следует помнить, какой ценой далась та великая победа, которую ковали не только фронтовики, но труженики тыла. Огромную работу по спасению жизни и здоровья подрастающего поколения проделали работники детского здравоохранения и ученые-педиатры.

## Цель исследования

Провести объективный анализ ситуации, связанной с дефицитом продуктов детского питания в годы Великой Отечественной войны, пагубно повлиявшим на состояние здоровья детей, и дать непредвзятую оценку принятых государственными структурами мер, необходимых для обеспечения потребности детского организма в жизненно важных питательных веществах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторы публикации провели историко-медицинское исследование, основанное на изучении правительственных приказов и постановлений, докладных записок, справок и других документов Государственного архива Российской Федерации (ГАРФ), научных трудов ученых-педиатров и организаторов детского здравоохранения, работавших в годы войны, а также публикаций постсоветского периода.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа исследованных документов свидетельствуют о том, что одной из самых трудных задач первостепенной важности в годы войны являлось обеспечение детей питанием. Лишенные основных и жизненно важных питательных веществ и витаминов, гарантирующих нормальные процессы роста и развития, дети войны страдали гипотрофией, рахитом, авитаминозами, отставали в физическом развитии [1].

Наиболее бедственное положение с питанием было в блокадном Ленинграде. Война и блокада способствовали возникновению гипотрофий у большого числа ленинградских детей раннего возраста. Основной причиной дистрофии в период блокады являлось количественно и качественно неполноценное питание. В результате катастрофического ухудшения ситуации со снабжением продуктами питания, значительного белкового дефицита среди детей и взрослых жителей города зимой 1941–1942 гг. значительно распространилась алиментарная дистрофия, на фоне которой часто развивались пневмония, дизентерия и другие заболевания. Большинство таких пациентов поступали в городские стационары в крайне тяжелом состоянии и умирали в первые сутки [2].

Заведующий кафедрой госпитальной педиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ) профессор А.Ф. Тур на протяжении всех 900 дней блокады не прекращал заниматься практической и научной деятельностью по спасению своих маленьких пациентов. Он подчеркивал, что в результате недостатка продуктов питания уже в сентябре-октябре 1941 г. детские учреждения были вынуждены готовить качественно неполноценную пищу. В ноябре детям давали «жидкие каши и кисели, печенье и сухарики стали заменять хлебом, вместо сахара получали соевые конфеты, уменьшили количество овощей, а в декабре их

совсем не стало. Исчезли манная крупа, рис, в основном готовили овсянку. Со второй половины декабря в рацион остались только черный хлеб очень низкого качества и хлебные запеканки. 1 января 1942 г. дети в последний раз получили овощное пюре, за месяц лишь три раза подавался борщ и один раз — щи. Меню становилось все более однообразным, преобладали мучная ржаная каша и черный хлеб. В тот период дети старше 1 года почти не получали коровьего молока, которое заменили на соевое, каша готовилась на воде, калорийность повышалась небольшим добавлением масла и сахара. Столь напряженным положение с питанием оставалось и в феврале. Натуральное молоко отпускалось в явно недостаточном количестве, сгущенное или сухое молоко шло на приготовление молочных смесей для детей первых месяцев жизни. С марта снабжение еще более ухудшилось. Не хватало не только свежего коровьего молока, замененного на соевое и солодовое, но и детских консервов. Рыбий жир поступал в незначительных количествах и с большими перебоями [3]. Вместе с тем, в течение всего тяжелого периода дети регулярно получали витаминные соки, заготовленные летом и осенью силами сотрудников института. Таким образом, несмотря на то, что полностью потребность детей в витаминах не покрывалась, исключалась возможность их полного витаминного голодания» [3].

Следовало учитывать и тот негативный факт, что ленинградские дети в период блокады в 1941–1942 гг. в общей сложности в течение более 6 мес находились в бомбоубежищах, где температура воздуха поддерживалась не выше 12–15 °С. В плохо проветриваемом помещении с повышенной влажностью приточно-вытяжная вентиляция функционировала нерегулярно из-за частых и длительных перебоев в подаче электричества, не функционировал водопровод, часто отсутствовала теплая вода, не было отдельной туалетной комнаты и манежной площадки. В таких явно неблагоприятных условиях не было возможности облучать детей ртутно-кварцевой лампой [3].

По данным А.Ф. Тура, ленинградских детей с гипотрофиями можно было разделить на три группы. Первую составляли дети, матери которых голодали во время беременности в самый разгар блокады, что приводило к внутриутробной дистрофии плода, недонашиванию, к раннему угасанию лактации у кормящих и неполноценному составу грудного молока. Следовательно, голодание начиналось антенатально и продолжалось после рождения. У данной группы детей алиментарная дистрофия сочеталась с выраженными явлениями полигиповитаминоза и трудно поддавалась лечению — даже при систематическом применении стимулирующей терапии. Эти дети значительно отставали в физическом развитии. Другую группу больных гипотрофией составляли дети с рецидивирующей диареей, у которых отсутствовал аппетит вплоть до упорной анорексии. Несмотря на диетические, медикаментозные и прочие терапевтические воздействия, у них сложно было добиться эффекта от лечения. В третью группу входили ленинградские дети-гипотрофики с тяжелым рахитом, подавляющее большинство из которых в самые тяжелые блокадные месяцы находились в периоде внутриутробного развития, новорожденности и первого полугодия жизни. Улучшить их состояние удавалось с большим трудом и крайне медленно. Профилактику гипотрофий проводить в условиях блокады было очень сложно. Врачи старались начинать ее с антенатальной охраны ребенка, одним из важнейших требований которой являлось количественно доста-

точное и качественно полноценное питание будущей матери, чего практически невозможно было добиться в условиях блокады. В постнатальный период медики обращали особое внимание на профилактику гипотрофии у новорожденных младенцев, рожденных недоношенными, с малой массой тела и ослабленных. Невзирая на абсолютно неблагоприятные условия развития ленинградских детей в 1941–1942 гг., как подчеркивал А.Ф. Тур, врачам удалось избежать массового возникновения тяжелых форм гипотрофии с признаками выраженного рахита. Ни у одного ребенка не было заметных деформаций грудной клетки, конечностей, черепа, относительно нормально прорезались зубы. Такого результата ленинградским педиатрам и ученым удалось добиться благодаря реализации двух основных задач: 1) наиболее рационального использования в питании имевшихся в их распоряжении продуктов; 2) правильного построения режима и воспитания ребенка применительно к необычным условиям жизни в бомбоубежище [3]. И, конечно, успехи были достигнуты благодаря добросовестному и самоотверженному труду всего медперсонала, обеспечивавшего ленинградских блокадных детей необходимым уходом и защитой [4].

Чрезвычайно важную роль в борьбе с гипотрофиями, гиповитаминозами и другой патологией, непосредственно связанной с количественным и качественным дефицитом питания, сыграли сотрудники ЛПМИ. Своим маленьким пациентам с алиментарной дистрофией и авитаминозами они назначали индивидуальную диету, зависевшую от возраста, степени истощения, наличия сопутствующих заболеваний, а также ферменты и стимулирующую терапию с целью воздействия на адаптационные, компенсаторные и восстановительные реакции организма, обеспечивающие выздоровление ребенка [3, 4].

Благодаря активной деятельности профессора Ю.А. Менделевой, выступившей в Москве на Ученом совете Наркомздрава РСФСР с докладом «О дистрофии и ее последствиях для детей», 8 сентября 1943 г. заместитель председателя Совнаркома СССР, нарком комиссариата внешней торговли, член Оперативного бюро Госкомитета обороны СССР А.И. Микоян и председатель Совнаркома РСФСР А.Н. Косыгин подготовили специальное распоряжение по обеспечению ленинградских малолетних детей и больных свежим молоком. И уже 22 сентября 1943 г. было принято постановление «Об организации молочного хозяйства в пригородных совхозах г. Ленинграда», в соответствии с которым в октябре 1943 г. при активном участии сотрудников ЛПМИ была открыта молочная ферма, обеспечившая молоком маленьких пациентов [5]. Функционировавшая при институте молочно-пищевая станция, несмотря на все трудности (нарушения в подаче воды, работе котельной, неполноценный ассортимент сырья, проблемы с транспортом), обеспечивала ленинградских детей различными видами смесей [1].

В 1945 г. сотрудники ЛПМИ под руководством профессора Ю.А. Менделевой проанализировали сведения о массе тела и росте 1520 новорожденных за 1944 г. и 986 — за первую половину 1945 г. (табл. 1) [6].

Согласно данным Ю.А. Менделевой, средняя масса тела новорожденных в довоенном Ленинграде свидетельствовал об их вполне удовлетворительном физическом развитии. Война и блокада тяжело отразились на массе тела новорожденных. Уже к концу 1941 г. суммарная средняя величина массы новорожденных снизилась более чем на 100 г относительно 1938–1940 гг.,

**Таблица 1.** Средняя масса тела и средний рост новорожденных г. Ленинграда до войны, во время и после блокады (1938–1945 гг.)

**Table 1.** Average body weight and average height of newborns in Leningrad before the war, during and after the blockade (1938–1945)

Годы	Масса тела, г	Рост, см
1938–1940	3378 ± 4,2	50,6 ± 0,01
1941	3246 ± 8,5	50,5 ± 0,03
1942	2771 ± 27,6	48,6 ± 0,14
1943	3225 ± 18,5	50,2 ± 0,09
1944	3313 ± 11,0	50,8 ± 0,05
1945 (январь-июнь)	3371 ± 13,2	50,9 ± 0,06

а в 1942 г. упал более чем на 600 г. В 1943 г. наблюдалось существенное улучшение показателя по сравнению с 1942 г. — на 450 г, однако масса младенцев еще отставала от довоенной на 150 г. После блокады масса тела новорожденных повышалась непрерывно и в течение первого полугодия 1945 г. практически достигла довоенного уровня. Что касается роста ленинградских новорожденных, то в наиболее тяжелом 1942 г. он отставал от среднего довоенного уровня на 2 см. В последующие два года рост новорожденных младенцев достаточно быстро восстановился и в 1945 г. достиг довоенного уровня. Ко времени окончания войны также нормализовался массо-ростовой показатель, отражающий физическое развитие ребенка, хотя в 1942 г. он значительно упал (на 10 г/см) [6].

Выраженная алиментарная гипотрофия, на фоне которой регистрировались очень высокие заболеваемость и смертность детей (подъем заболеваемости корью, дифтерией, скарлатиной, коклюшем), отмечалась на территориях, оккупированных во время войны фашистами.

По данным заведующего кафедрой детских болезней лечебного факультета Воронежского мединститута профессора Л.Д. Штейнберга, после освобождения города и области от фашистских захватчиков в феврале 1943 г. он возглавил работу по восстановлению детских учреждений, организации помощи пострадавшим детям, по обследованию детского населения, перенесшего все тяготы фашистской оккупации. Результаты обследования детей Воронежа и четырех районов Воронежской области, по которым проходила линия фронта, показали наличие значительного числа истощенных детей всех возрастов (в Воронеже 80% детей раннего возраста имели алиментарную дистрофию). Менее распространенными оказались тяжелые формы рахита (в Воронеже — 26%, по области — от 9,8 до 18%). Гиповитаминозами были поражены около 50% детей наиболее пострадавших районов.

Восстановление детских лечебно-профилактических учреждений и возобновление их деятельности, а также мероприятия по улучшению питания и обслуживания детей помогли улучшить состояние их здоровья.

Повторное обследование городских и сельских детей, проведенное в феврале-марте 1945 г. в тех же яслях, детсадах и школах, что и в 1943 г., по той же схеме и теми же врачами, подтвердило эффективность принимаемых мер. Число маленьких пациентов с гипотрофией уменьшилось в 2,5 раза среди детей первых трех лет жизни; случаи тяжелых форм рахита II и III степени сократились с 26 до 6%. Среди старших детей не было выявлено

ни одного ребенка с алиментарной дистрофией. Почти полностью исчезли среди обследуемых детей гиповитаминозы, акроцианозы встречались как исключение.

Несмотря на благоприятные результаты обследования, более детальный их анализ позволял выявить гипотрофию у 50,4% детей второго полугодия жизни, в том числе у 10,4% — гипотрофию II степени тяжести. Среди детей 1–3 лет обнаружили 24,5% гипотрофиков, в том числе 2,5% — II степени. Тяжелые формы рахита встречались у 12,9% детей второго полугодия жизни и у 6% детей 1–3 лет.

Значительную долю воронежских детей первых трех лет жизни с гипотрофией и рахитом Л.Д. Штейнберг объяснял распространенностью раннего и неполноценного прикорма. Только 27,5% младенцев первого полугодия жизни находились на грудном вскармливании, остальные — на смешанном и искусственном, при этом питание, со слов ученого, было нерациональным. Это объяснялось недостаточным развертыванием пунктов по сбору грудного молока и недостаточно четко организованной патронажной и санитарно-просветительной работой отдельных детских консультаций в 1943–1944 гг. По мере налаживания данной деятельности это упущение начало изживаться, и к концу 1944 г. 63,5% детей в возрасте до 6 мес находились на естественном вскармливании [7].

В табл. 2 представлены результаты обследования 361 ребенка первых трех лет жизни в ноябре-декабре 1943 г. и 485 детей того же возраста в феврале-марте 1945 г. в г. Воронеже. В основном была установлена положительная динамика степени выраженности гипотрофии и рахита у детей раннего возраста [7].

Согласно сведениям, представленным в таблице, у воронежских детей раннего возраста в 1945 г. в основном отмечалось улучшение относительно 1943 г. показателей массы тела и симптомов рахита. Обращало на себя внимание наличие значительного числа детей-трехлеток с признаками гипостатуры — разновидности дистрофии, характеризующейся равномерным отставанием массы и длины тела ребенка от возрастных физиологических параметров. Гипостатура наблюдалась у 12% детей в яслях и у 20% в домах ребенка. Что касается дошкольников, то у них в 1945 г. по сравнению с 1943 г. относительное число «плохо упитанных дошкольников» снизилось в 2 раза (с 54,9 до 27,8%), в то время как среди школьников — в 4 раза (с 77,9 до 17,4%). Объяснялось это тем, что в 1945 г. в детские сады пришли те самые дети ясельного возраста, на здоровье которых особенно тяжело отразились тяготы военного времени; в группу школьников влились дошкольники, которые в 1943 г. имели меньший дефицит массы тела [7].

Условия, в которых развертывалась работа по ликвидации последствий фашистской оккупации, имели место не только в Воронеже, но и в других областях, подвергшихся временной оккупации. Так в различных детских учреждениях г. Орла было выявлено от 81 до 95,5% детей раннего возраста с алиментарной гипотрофией и тяжелым рахитом II–III степени. Тяжелое впечатление производили спасенные партизанами дети-сироты с признаками алиментарной гипотрофии из Брянской области [8].

Вот почему разработанные воронежским профессором Л.Д. Штейнбергом и его сотрудниками практические предложения могли проводиться централизованно на всех освобожденных от фашистских захватчиков территориях. Он предлагал запланировать на ближайшие годы интенсивное строительство яслей, детских больниц, консультаций, молочных кухонь; на базе детских клиник мединститутами организовать постоянно действующие курсы повышения квалификации врачей, а также среднего медперсонала детских учреждений; усилить педагогическую работу в яслях и домах ребенка; разработать оздоровительные мероприятия для детей 3–6 лет, на здоровье которых особенно тяжело отразилась немецкая оккупация [7].

Нами были проанализированы проблемы питания и их последствия также у детей, эвакуированных из прифронтовых областей вглубь страны. Тыловые районы не в состоянии были обеспечить сотни тысяч прибывших детей всем необходимым, включая одежду, обувь, пищу. Напряженная обстановка с питанием эвакуированных детей отмечалась в многих городах и областях.

Для решения проблемы питания советское правительство подписало ряд документов, в частности Приказ № 191 Наркомторга от 14 июля 1942 г. «Об улучшении снабжения беременных женщин», согласно которому было введено дополнительное питание сверх установленной по карточкам нормы для будущих матерей, снабжение продовольственными карточками доноров грудного молока наравне с беременными, организованы пункты сцеживания грудного молока для обеспечения донорским молоком младенцев. Еще один важный документ — Постановление Совнаркома СССР № 1739 «О мероприятиях по улучшению работы органов Наркомздрава и детских учреждений по медицинскому обслуживанию детей и усилению питания нуждающихся детей» от 27 октября 1942 г.

Наркомздрав РСФСР организовал контроль выполнения указанного Постановления, результаты проведения которого показали неудовлетворительное снабжение детей и детских учреждений продуктами питания в ряде городов. Так, в г. Молотове на протяжении 1942 г. детская молочная кухня получила всего 1500 л молока вместо

**Таблица 2.** Динамика степени гипотрофии и рахита у детей 0–3 лет г. Воронежа в 1943 и 1945 гг.

**Table 2.** Dynamics of the degree of hypotrophy and rickets in children aged 0–3 in Voronezh in 1943 and 1945

Возраст	Гипотрофия						Активный рахит	
	I степени, %		II степени, %		III степени, %		II и III степени, %	
	1943	1945	1943	1945	1943	1945	1943	1945
0–6 мес	46,4	12,7	14,3	3	–	–	14,3	0,6
6–12 мес	36,2	40	25,1	10,4	4,7	–	34	12,9
1–2 года	49	26	19	1,6	2	–	26	6,4
2–3 года	36	17,6	24,2	–	3,8	–	25,8	6
	<b>40,4</b>	<b>22</b>	<b>22,2</b>	<b>2,5</b>	<b>3,2</b>	<b>–</b>	<b>26</b>	<b>6</b>

необходимых для организованных и неорганизованных детей 7000 л. В Куйбышеве, где насчитывалось 46 тыс. детей раннего возраста, из которых 15 тыс. — младенцы до 1 года, все детские учреждения получали ежедневно около 100–150 л натурального молока, в то время как потребность в нем составляла свыше 5300 л. В Кирове молочные кухни не снабжали в достаточном количестве молоком детей раннего возраста. Аналогичное положение отмечалось и в других городах [5, 9].

Для улучшения питания в ряде регионов (в Горьковской, Ивановской, Челябинской областях, Удмуртской АССР и других) при детских учреждениях создавались подсобные хозяйства, где выращивали овощи и фрукты [10, 11]. Те районы, которые имели возможность завести домашний скот (коров, свиней), обеспечивали себя не только овощами, но и молочными и мясными продуктами (Молотовская, Омская, Саратовская, Челябинская, Новосибирская области и др.) [10].

Согласно сведениям стенограммы совещания у заместителя наркома здравоохранения СССР М.Д. Ковригиной от 23 ноября 1943 г., в Чкаловской области (ныне Оренбургская), где жили эвакуированные дети, многие детские учреждения, особенно в Задонском, Спасском районах, Орске, успешно развернули подсобные хозяйства и обеспечивали себя картофелем и овощами. Однако «в Троицком районе и Бузулуке из-за засухи много овощей пропало». В области имели место проблемы со снабжением молочными продуктами неорганизованных детей, которые «кроме молока из молочных кухонь, ничего не получали; детские карточки отоваривались плохо» [12].

Очень важной организационной мерой, предусмотренной приложением Постановления Совнаркома СССР от 27 октября 1942 г., стало распоряжение от 12 февраля 1943 г. об открытии детских столовых усиленного и диетического питания для ослабленных детей от 3 до 13 лет. В 1944 г. в этих столовых питались около 500 тыс. детей. Отбор детей, нуждавшихся в усиленном питании, и контроль за его качеством осуществляли детские поликлиники и амбулатории [11]. В начале 1945 г. столовые усиленного и диетического питания обеспечивали двухразовым питанием 794 700 детей [5]. В Горьковской, Ивановской, Куйбышевской и других областях, куда прибывали ослабленные и истощенные дети из Ленинграда, им предоставляли усиленное питание, а также дополнительно выдавали витамины С и D [10].

Учитывая, что покрытие физиологической потребности растущего организма в достаточном количестве витаминов являлось важнейшим условием полноценного питания и поддержания здоровья детей, Наркомздрав СССР издал Инструкцию по заготовке продуктов, богатых витаминами, в июне 1943 г. В документе указывалось, что «затруднения в наборе продуктов, богатых витаминами, особенно в зимние и весенние месяцы, могли создать угрозу развития гиповитаминоза. В целях обогащения пищи детей витаминами в течение круглого года руководители детских учреждений должны своевременно обеспечить заготовку продуктов из плодов, ягод, овощей и дикорастущего сырья» [13]. В частности, в Инструкции рекомендовалось для профилактики гиповитаминозов у детей в летнее время делать заготовки ягод смородины, плодов шиповника, листьев крапивы, настои из хвои, содержащей большое количество витамина С. В качестве источника витаминов группы В предлагалось широко использовать дрожжи, которые кипятили для удаления неприятного запаха и добавляли в супы, пюре, каши. В июле 1943 г. Наркомздрав СССР

утвердил еще один документ — Инструкцию по получению мальтозы, известной как солодовый сахар, который получали из картофеля. Солодовый сахар — природный дисахарид — использовали во время войны в питании детей раннего возраста как заменитель сахара, а из остатков мальтозы готовили печенье, булочки и каши для детей старше 6 мес [5, 13].

Алиментарная гипотрофия у детей, особенно раннего возраста, влекла за собой значительную задержку физического и психомоторного развития, снижение реактивности организма. В результате на фоне выраженных форм гипотрофии у детей во время войны участились тяжелые формы дифтерии, туберкулеза, пневмонии, сепсиса и токсико-септических состояний. Вот почему в годы войны чрезвычайно актуальными стали проблемы изучения и поиска альтернативных источников детского питания в соответствии с пищевой потребностью организма здорового и больного ребенка.

Ученые-исследователи Центрального института педиатрии подтвердили эффективность применения соевого и дрожжевого молока в качестве источников полноценного белка у детей раннего возраста с алиментарной гипотрофией, а также возможность использования желудевой муки и крупы как источника углеводов и сока из листьев салата, шпината, щавеля, богатых растительным белком, витаминами, минералами в условиях дефицита продуктов во время войны. Использование заменителей коровьего молока в сочетании с витамином С и рыбьим жиром позволило повысить показатели массы тела и роста исследуемых пациентов, уменьшить бледность и улучшить тургор кожных покровов, нормализовать число эритроцитов, уровень гемоглобина, фосфорно-кальциевый обмен [14].

Ученые вузов также проводили исследования с целью улучшения качества детского питания. Так, три кафедры Горьковского мединститута им. С.М. Кирова (общей биологии, биохимии, общей гигиены) и кафедра физиологии и биохимии растений Горьковского университета им. Н.И. Лобачевского, осуществлявшие комплексные исследования по поиску альтернативных лекарственных средств для замены дефицитных, разработали метод получения из можжевельной ягоды сладких витаминных экстрактов и сиропа без горечи и хвойного привкуса, используемых в детском питании [15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на чрезвычайные обстоятельства обеспечения детей продуктами питания в годы Великой Отечественной войны, на государственном уровне был претворен в жизнь целый ряд мер для разрешения проблем детского питания, обеспечения потребности в необходимых питательных веществах. Однако в ряде административных территорий при реализации этих мер, кроме объективных, связанных с экстремальными условиями жизни в военное время, имели место организационные трудности со снабжением детей необходимыми продуктами питания. Для спасения жизни детей раннего возраста, их нормального физического и психомоторного развития, снижения заболеваемости и смертности ученые проводили исследования с целью получения альтернативных источников питания, богатых протеинами, жирами, углеводами и витаминами, замещающих дефицитные во время войны продукты детского питания.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

## DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

## ВКЛАД АВТОРОВ

С.А. Шер — концепция, поиск источников, их анализ, обработка исходного материала, написание текста статьи.

В.Ю. Альбицкий — концепция и дизайн статьи, редактирование.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

Stella A. Sher — article concept, literature sources review, its analysis, processing of material, writing.

Valery Yu. Albitskiy — article concept and design, editing.

## ORCID

С.А. Шер

<https://orcid.org/0000-0003-4364-2604>

В.Ю. Альбицкий

<https://orcid.org/0000-0003-4314-8366>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Микиртичан Г.Л. Характеристика патологии и организация питания детей в Ленинграде в годы Великой Отечественной войны // *Вопросы современной педиатрии*. — 2010. — Т. 9. — № 3. — С. 158–162. [Mikirtichan GL. Characteristics of pathologies and nutrition organization in Leningrad during Great Patriotic War. *Voprosy sovremennoy pediatrii* — *Current pediatrics*. 2010;9(3):158–162. (In Russ).]
2. ЛПМИ в кольце блокады в годы Великой Отечественной войны // *Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет: страницы истории: сборник*. / Д.О. Иванов, Г.Л. Микиртичан, И.А. Савина и др.; под ред. Д.О. Иванова. — СПб.: СПбГПМУ; 2020. — С. 236. [LPMI v kol'tse blokady v gody Velikoi Otechestvennoi voiny. In: *Sankt-Peterburgskii gosudarstvennyi pediatricheskii meditsinskii universitet: stranitsy istorii: sbornik*. Ivanov DO, Mikirtichan GL, Savina IA, et al.; Ivanov DO, ed. St. Petersburg: St. Petersburg State Paediatric Medical University; 2020. p. 236. (In Russ).]
3. Тур А.Ф. Борьба с гипотрофией у детей в детских учреждениях Ленинграда в дни войны и блокады // *Труды пленумов Совета лечебно-профилактической помощи детям*. — М.: Медгиз; 1948. — С. 21–27. [Tur AF. Bor'ba s gipotrofiei u detei v detskikh uchrezhdeniyakh Leningrada v dni voiny i blokady. In: *Trudy plenumov Soveta lechebno-profilakticheskoi pomoshchi detyam*. Moscow: Medgiz; 1948. pp. 21–27. (In Russ).]
4. Тур А.Ф. Особенности клиники, течения и лечения алиментарных дистрофий у детей // *Вопросы педиатрии в дни блокады Ленинграда. Сборник I. Алиментарные дистрофии и авитаминозы у детей* / под ред. Ю.А. Менделевой, А.Ф. Тура, А.Н. Антонова. — Л.: Медгиз; 1944. — С. 38–47. [Tur AF. Osobennosti kliniki, techeniya i lecheniya alimentarnykh distrofii u detei. In: *Voprosy pediatrii v dni blokady Leningrada. Sbornik I. Alimentarnye distrofii i avitaminozy u detei*. Mendeleva YuA, Tur AF, Antonov AN, eds. Leningrad: Medgiz; 1944. pp. 38–47. (In Russ).]
5. Альбицкий В.Ю., Шер С.А. Советская система охраны здоровья детей в годы Великой Отечественной войны / под науч. ред. А.А. Баранова. — М.: ПедиатрЪ; 2022. — 112 с. [Albitskii VYu, Sher SA. *Sovetskaya sistema okhrany zdorov'ya detei v gody Velikoi Otechestvennoi voiny*. Baranov AA, sci. ed. Moscow: Pediatr; 2022. 112 p. (In Russ).]
6. Менделева Ю.А. Физическое развитие новорожденных в Ленинграде в послеблокадном периоде // *Труды пленумов Совета лечебно-профилактической помощи детям. Министерство здравоохранения СССР и РСФСР*. — М.: Медгиз; 1948. — С. 80–83. [Mendeleva YuA. Fizicheskoe razvitiye novorozhdennykh v Leningrade v posleblokadnom periode. In: *Trudy plenumov Soveta lechebno-profilakticheskoi pomoshchi detyam. Ministerstvo zdravookhraneniya SSSR i RSFSR*. Moscow: Medgiz; 1948. pp. 80–83. (In Russ).]
7. Штейнберг Л.Д. Наблюдение над состоянием здоровья детского населения в районах Воронежской области, бывших в зоне оккупации // *Труды пленумов Совета лечебно-профилактической помощи детям. Министерство здравоохранения СССР и РСФСР*. — М.: Медгиз; 1948. — С. 84–88. [Shteinberg LD. Nablyudenie nad sostoyaniem zdorov'ya detskogo naseleniya v raionakh Voronezhskoi oblasti, byvshikh v zone okkupatsii. In: *Trudy plenumov Soveta lechebno-profilakticheskoi pomoshchi detyam. Ministerstvo zdravookhraneniya SSSR i RSFSR*. Moscow: Medgiz; 1948. pp. 80–83. (In Russ).]
8. Мананникова Н.В. Медицинское обслуживание детей в освобожденных от немецкой оккупации районах РСФСР // *Труды пленумов Совета лечебно-профилактической помощи детям. Министерство здравоохранения СССР и РСФСР*. — М.: Медгиз; 1948. — С. 13–17. [Manannikova NV. Meditsinskoe obsluzhivaniye detei v osvobodzhennykh ot nemetskoj okkupatsii raionakh RSFSR. In: *Trudy plenumov Soveta lechebno-profilakticheskoi pomoshchi detyam. Ministerstvo zdravookhraneniya SSSR i RSFSR*. Moscow: Medgiz; 1948. pp. 13–17. (In Russ).]
9. ГАРФ. Ф. 8009. Наркомздрав СССР. Оп. 21. Д. 44. Материалы о выполнении Постановления СНК СССР от 27 октября 1942 г. за № 1739 «О мероприятиях по улучшению работы органов здравоохранения и детских учреждений по медобслуживанию детей и усилению питания нуждающихся детей» (10 декабря 1942 – 12 марта 1943 гг.). — Л. 11–15, 35–37. [SARF. Fund 8009. People's Commissariat of Public Health of the USSR. Inventory 21. Case 44. *Records of the implementation of the Resolution of the NSC of the USSR of 27 October 1942 for No. 1739 "Measures to improve the work of Health Care Services and Children's Institutions for the Medical Care of Children and to strengthen nutrition of necessitous children"* (10 December 1942 – 12 March 1943). L. 11–15, 35–37. (In Russ).]
10. ГАРФ. Ф. 8009. Наркомздрав СССР. Оп. 21. Д. 61. Материалы о состоянии эвакуированных детских учреждений (докладные записки, справки, переписка) (1 января – 25 декабря 1943 г.). — Л. 11–12, 50. [State Archive of the Russian Federation (SARF). Fund 8009. People's Commissariat of Public Health. Inventory 21. Case 61. *Data on the condition of evacuated children's institutions (staff report, briefing notes, correspondence)*. (January 1 – December 25, 1943). L. 11–12, 50. (In Russ).]
11. Ковригина М.Д. Медицинское обслуживание детей в период Великой Отечественной войны // *Труды пленумов Совета лечебно-профилактической помощи детям. Министерство здравоохранения СССР и РСФСР*. — М.: Медгиз; 1948. — С. 5–13. [Kovrigina MD. Meditsinskoe obsluzhivaniye detei v period Velikoi Otechestvennoi voiny. In: *Trudy plenumov Soveta lechebno-profilakticheskoi pomoshchi detyam. Ministerstvo zdravookhraneniya SSSR i RSFSR*. Moscow: Medgiz; 1948. pp. 5–13. (In Russ).]
12. ГАРФ. Ф. 8009. Наркомздрав СССР. Оп. 21. Д. 42. Стенограмма совещания у Ковригиной М.Д. по вопросу детского здравоохранения от 23 ноября 1943 г. — Л. 1–2. [SARF. Fund 8009. People's Commissariat of Public Health of the USSR. Inventory 21. Case 42. *Transcript of the meeting with M. Kovrigina on the issue of children's health care dated November 23, 1943*. L. 1–2. (In Russ).]
13. ГАРФ. Ф. 8009. Наркомздрав СССР. Оп. 21. Д. 43. Инструкции Наркомздрава СССР по вопросам детского здравоохранения (7 июня – 3 августа 1943 г.). — Л. 1–2, 6–7. [SARF. Fund 8009. People's Commissariat of Public Health of the USSR. Inventory 21. Case 43. *Instructions of the People's Commissariat of Public Health of the USSR on issues of child health care (June 7 – August 3, 1943)*. L. 1–2, 6–7. (In Russ).]
14. Цимблер И.В., Титаев А.А. Новые источники и виды детского питания // *Тезисы докладов Научной сессии Центрального института педиатрии АМН СССР и Московского областного общества детских врачей*. — М.; 1945. — С. 2–3. [Tsimbler IV, Titaev AA. *Novye istochniki i vidy detskogo pitaniya*. In: *Tezisy dokladov Nauchnoi sessii Tsentral'nogo instituta pediatrii AMN SSSR i Moskovskogo oblastnogo obshchestva detskikh vrachei*. Moscow, 1945. pp. 2–3. (In Russ).]

15. Сакович Н.В. Научные достижения медицины г. Горького на службе фронта и тыла (1941–1945 гг.) // Вестник НГТУ им. Р.Е. Алексеева «Управление в социальных системах. Коммуникативные технологии». Выпуск IV. — Нижний Новгород;

2014. — С. 50–56. [Sakovich NV. Nauchnye dostizheniya meditsiny g. Gor'kogo na sluzhbe fronta i tyla (1941–1945 gg.). In: Vestnik NGTU im. R.E. Alekseeva "Upravlenie v sotsial'nykh sistemakh. Kommunikativnye tekhnologii". Vypusk IV. Nizhny Novgorod; 2014. pp. 50–56. (In Russ.)]

Статья поступила: 10.02.2025, принята к печати: 16.04.2025

The article was submitted 10.02.2025, accepted for publication 16.04.2025

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

---

**Шер Стелла Абельевна**, д.м.н. [**Stella A. Sher**, MD, PhD]; **адрес:** 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1. [**address:** 10, Fotievoy Str., building 1, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (915) 438-69-14; **e-mail:** anastel@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4660-5538

**Альбицкий Валерий Юрьевич**, д.м.н., профессор [**Valeriy Yu. Albitskiy**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** albicky1941@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 4960-1279

Р.А. Шукенбаева<sup>1</sup>, И.А. Беляева<sup>1, 2, 3</sup>, Т.В. Турти<sup>1, 2, 4</sup>, Е.П. Бомбардинова<sup>2</sup><sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Российская Федерация

# Состав кишечной микробиоты у детей раннего возраста с IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной пищевой аллергией: одномоментное исследование

**Автор, ответственный за переписку:**

Шукенбаева Регина Айратовна, аспирант кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)

**Адрес:** 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, **тел.:** +7 (926) 996-87 61, **e-mail:** Shukenbaevar@mail.ru

**Обоснование.** Изменения микробиоценоза в критические периоды онтогенеза приобретают особое значение, поскольку создают предпосылки для формирования отсроченной патологии. Однако у младенцев, страдающих аллергией, связи изменений кишечной микробиоты с определенными аллергенами изучены недостаточно.

**Цель исследования** — определить особенности состава кишечной микробиоты у детей раннего возраста с IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной пищевой аллергией. **Методы.** У младенцев 6–12 мес с проявлениями пищевой аллергии исследовали состав кишечной микробиоты (культуральный метод), определяли наличие IgE методом иммунохемилюминесцентного анализа, исследовали уровни сенсибилизации методом «Аллергочип ImmunoCAP ISAC». Полученные данные подвергнуты корреляционному анализу. **Результаты.** Наблюдались 56 доношенных детей с симптомами аллергии, из которых 15 (27%) рождены путем кесарева сечения, 12 (21%) получали антибиотики в перинатальном периоде, у 30 (54%) было рано прекращено исключительное грудное вскармливание. При оценке кишечной микробиоты снижение уровней симбионтов отмечено у 32 (57%) пациентов. Выявлено повышенное содержание *Klebsiella spp.* — у 21 (38%), *Clostridium spp.* — у 5 (9%), *Enterobacter spp.* — у 5 (9%), *Escherichia coli* лактозонегативных — у 11 (20%), *Citrobacter spp.* — у 4 (7%), *Escherichia coli* гемолитических — у 7 (13%) детей. По результатам иммунологических исследований пациенты были разделены на 2 подгруппы: с IgE-опосредованной ( $n = 10$ ) и не-IgE-опосредованной пищевой аллергией ( $n = 46$ ). У пациентов с IgE-опосредованной аллергией выявлены достоверные положительные связи: sIgE к альфа-лактальбумину и казеину (*Bos d4*, *Bos d8*), лизоциму (*Gal d4*) с содержанием *Escherichia coli* гемолитической ( $R = 0,31; 0,35; 0,37$ ); sIgE к казеину (*Bos d8*), лизоциму (*Gal d4*) с содержанием *Clostridium spp.* ( $R = 0,30; 0,32$ ). **Заключение.** Взаимосвязи IgE-опосредованной сенсибилизации к пищевым аллергенам и состава кишечной микробиоты являются основанием для разработки методов индивидуализированной коррекции аллергического фенотипа.

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, пищевая аллергия, общий IgE, сенсибилизация, дети раннего возраста

**Для цитирования:** Шукенбаева Р.А., Беляева И.А., Турти Т.В., Бомбардинова Е.П. Состав кишечной микробиоты у детей раннего возраста с IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной пищевой аллергией: одномоментное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(3):285–293. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2915>

## ОБОСНОВАНИЕ

Распространенность аллергии растет вместе с экономическим развитием и урбанизацией во многих регионах [1]. В развитых странах каждый третий ребенок страдает как минимум от одного аллергического заболевания. У детей раннего возраста часто впервые обнаруживается именно пищевая аллергия, что является наиболее распространенной причиной анафилаксии — жизнеугрожающего состояния [2]. В связи с этим необходим поиск новых методов патогенетической профилактики пищевой аллергии.

В последние годы обнаружено, что кишечная микробиота играет ключевую роль в модуляции иммунной толерантности и ее оптимальный состав очень важен для развития иммунитета у детей [3, 4]. Формирование

микробиоты кишечника в младенчестве протекает динамично, и нарушения ее становления связаны с развитием в более позднем возрасте различных заболеваний, в том числе аллергических [5–7].

Основными факторами, оказывающими наибольшее воздействие на качественный и количественный состав микробиоценоза, являются способ родоразрешения, режим питания и применение антибиотиков [8–10].

В настоящее время становится все более очевидным, что колонизация макроорганизма в раннем возрасте совпадает с потенциально ограниченным по времени периодом, в течение которого иммунная система восприимчива к воздействию микробов. Иммунные реакции, вызванные микробиотой в этот ранний период жизни,

могут быть устойчивыми, создавая «окно возможностей» для правильного (или неправильного) формирования иммунитета и устойчивости (или восприимчивости) к заболеваниям в более позднем возрасте [11].

Для детей с манифестными проявлениями атопии характерно количественное и качественное обеднение кишечной микробиоты [12, 13]. Изменения микробиоты предшествуют возникновению клинических симптомов атопии; высказывается гипотеза, что различные композиционные изменения состава микробиоты могут определять степень аллергической сенсibilизации [6]. Например, предшествующие изменения микробиоты с повышением содержания клостридий и уменьшением бифидобактерий могут быть расценены как способствующие формированию атопии [14]. Однако предполагаемые механизмы, с помощью которых особенности состава ранней микробной колонизации могут влиять на развитие аллергических заболеваний и их взаимосвязи с типом сенсibilизации и определенными аллергенами, в настоящее время изучены недостаточно и являются предметом интенсивных исследований.

#### Цель исследования

Определить особенности состава кишечной микробиоты у детей раннего возраста с IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной пищевой аллергией.

#### МЕТОДЫ

##### Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование 56 детей с пищевой аллергией в возрасте 6–12 мес.

#### Условия проведения исследования

Выборка пациентов для исследования сформирована из числа детей — жителей Москвы и Московской области, обратившихся к педиатру в консультативно-диагностический центр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». Родители обращались с жалобами на наличие кожных симптомов аллергии и нарушения пищеварения у ребенка (колики, срыгивания, запоры, метеоризм, разжиженный стул). Все пациенты имели равные возможности для получения консультации специалистов и проведения лабораторно-инструментальных обследований. Никаких внешних ограничений (социальных, экономических, культурных) для проведения исследования в указанный период не было.

#### Критерии соответствия

##### Критерии включения:

- доношенные младенцы в возрасте 6–12 мес жизни с клиническими проявлениями пищевой аллергии;
- наличие информированного добровольного согласия законного представителя ребенка на включение в исследование;
- отсутствие у ребенка тяжелой коморбидной патологии (врожденные пороки развития, наследственные заболевания, органическое поражение центральной нервной системы);
- проживание в городских условиях.

##### Критерии невключения:

- дети, не соответствующие критериям включения.

Regina A. Shukenbaeva<sup>1</sup>, Irina A. Belyaeva<sup>1, 2, 3</sup>, Tatyana V. Turti<sup>1, 2, 4</sup>, Elena P. Bombardirova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

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

<sup>4</sup> Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

## The Composition of the Intestinal Microbiota in Young Children with IgE-mediated and Non-IgE-mediated Food Allergies: Cross Sectional Study

**Background.** Changes in microbiocenosis during critical periods of ontogenesis are of particular importance, as they create prerequisites for the formation of delayed pathology. However, in infants with allergies, the association of changes in the intestinal microbiota with certain allergens has not been sufficiently studied. **The aim of the study is** the determination of the composition features of the intestinal microbiota in young children with IgE-mediated and non-IgE-mediated food allergies. **Methods.** In infants 6–12 months old with food allergy symptoms, the composition of the intestinal microbiota was studied (culture method), the presence of IgE was determined by chemiluminescence immunoassay, and the levels of sensitization were studied by the ImmunoCAP ISAC method. The data obtained has been subjected to correlation analysis. **Results.** There were 56 full-term infants with allergy symptoms, of whom 15 (27%) were born by caesarean section, 12 (21%) received antibiotics in the perinatal period, and 30 (54%) stopped exclusive breastfeeding early. When assessing the intestinal microbiota, a decrease in symbiont levels was noted in 32 (57%) patients. An increased content of *Klebsiella* spp. was revealed — in 21 (38%), *Clostridium* spp. — 5 (9%) have *Enterobacter* spp. — in 5 (9%), *Escherichia coli* lactose-negative — in 11 (20%), *Citrobacter* spp. — in 4 (7%), *Escherichia coli* hemolytic — in 7 (13%). According to the results of immunological studies, patients were divided into 2 subgroups: with IgE-mediated ( $n = 10$ ) and non-IgE-mediated food allergies ( $n = 46$ ). In patients with IgE-mediated allergy, significant positive associations were found: SiGe to alpha-lactalbumin and casein (Bos d4, Bos d8), lysozyme (Gal d4) with hemolytic *Escherichia coli* content ( $R = 0.31; 0.35; 0.37$ ); SiGe to casein (Bos d8), lysozyme (Gal d4) containing *Clostridium* spp. ( $R = 0.30; 0.32$ ). **Conclusion.** The interrelationships of IgE-mediated sensitization to food allergens and the composition of the intestinal microbiota are the basis for the development of methods for individualized correction of the allergic phenotype.

**Keywords:** intestinal microbiota, food allergy, general IgE, sensitization, young children

**For citation:** Shukenbaeva Regina A., Belyaeva Irina A., Turti Tatyana V., Bombardirova Elena P. The Composition of the Intestinal Microbiota in Young Children with IgE-mediated and Non-IgE-mediated Food Allergies: Cross Sectional Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(3):285–293. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2915>

**Критерии исключения:**

- пациенты, не закончившие исследование.

**Подбор участников в группы**

По результатам исследования общего IgE пациенты были разделены на 2 подгруппы: 1-я подгруппа – дети с IgE-опосредованной аллергией ( $n = 10$ ) (повышенное содержание IgE к аллергенам), 2-я подгруппа — дети без IgE-опосредованной аллергии ( $n = 46$ ) (повышенное образование IgE отсутствует).

**Целевые показатели исследования****Основной показатель исследования**

Основной целевой показатель исследования — определение различий качественного и количественного состава кишечной микробиоты у детей с IgE- или не-IgE-опосредованной аллергией.

**Дополнительные показатели исследования**

Дополнительный показатель исследования — уровни специфических IgE к выявленным аллергенам.

**Методы измерения целевых показателей**

Для получения первого из целевых показателей проводилось определение общего IgE методом иммунохемилюминесцентного анализа.

Для получения количественных и качественных характеристик кишечной микробиоты проводился сбор кала младенцев в домашних условиях родителями ребенка или лицами, осуществляющими уход. Родителям / лицам, осуществляющим уход, были объяснены правила сбора биологического материала. Для анализа использовался свежий кал, собранный в стерильный контейнер. Биоматериал доставлялся в лабораторию в течение 2–3 ч после сбора, а при невозможности немедленной транспортировки хранился в холодильнике (при температуре  $+2...+8$  °C). Исследование микробиоценоза кишечника проводилось культуральным методом в соответствии с ОСТ 91500.11.0004-2003. Референсные значения микроорганизмов указаны в табл. 1. Идентификация микроорганизмов выполнялась на высокоточном масс-спектрометре Microflex (Bruker).

**Таблица 1.** Референсные значения содержания микроорганизмов

**Table 1.** Reference values of the content of microorganisms

Род/вид микроорганизмов	Референсные значения, КОЕ/г*
<i>Lactobacterium</i> spp.	$10^7-10^8$
<i>Bifidobacterium</i> spp.	$10^{10}-10^{11}$
<i>Escherichia coli</i>	$10^7-10^8$
<i>Klebsiella</i> spp.	$< 10^4$
<i>Clostridium</i> spp.	$\leq 10^3$
<i>Enterobacter</i> spp.	$< 10^4$
<i>Escherichia coli</i> (–)	$< 10^5$
<i>Citrobacter</i> spp.	$< 10^4$
<i>Escherichia coli</i> (гем.)	$< 10^4$
<i>Candida</i> spp.	$\leq 10^3$
<i>Proteus</i> spp.	$< 10^4$

Примечание. <\*> — ОСТ 91500.11.0004-2003.

Note. <\*> — ОСТ 91500.11.0004-2003.

Для определения специфических IgE к аллергенам использован метод иммунофлуоресценции на твердой фазе «Аллергочип ImmunoCAP ISAC».

**Статистические процедуры****Статистические методы**

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ описательной статистики STATISTICA 10. Проверка на нормальность распределения проводилась по критерию Колмогорова – Смирнова. Описательная статистика количественных непараметрических показателей выполнена с помощью расчета медианы ( $Me$ ) и верхнего и нижнего квартилей. При сравнении двух несвязанных групп использован  $U$ -тест Манна – Уитни. Для преобразования логарифмических значений использовались свойства десятичных логарифмов. Для оценки взаимосвязи признаков применен коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

**Этическая экспертиза**

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». Протокол № 154 от 18 июня 2021 г.

**РЕЗУЛЬТАТЫ****Формирование выборки исследования**

Формирование выборки исследования происходило с 01.01.2023 в течение календарного года. За этот период были включены 56 пациентов в соответствии с критериями включения. Все пациенты закончили исследование (рис. 1).

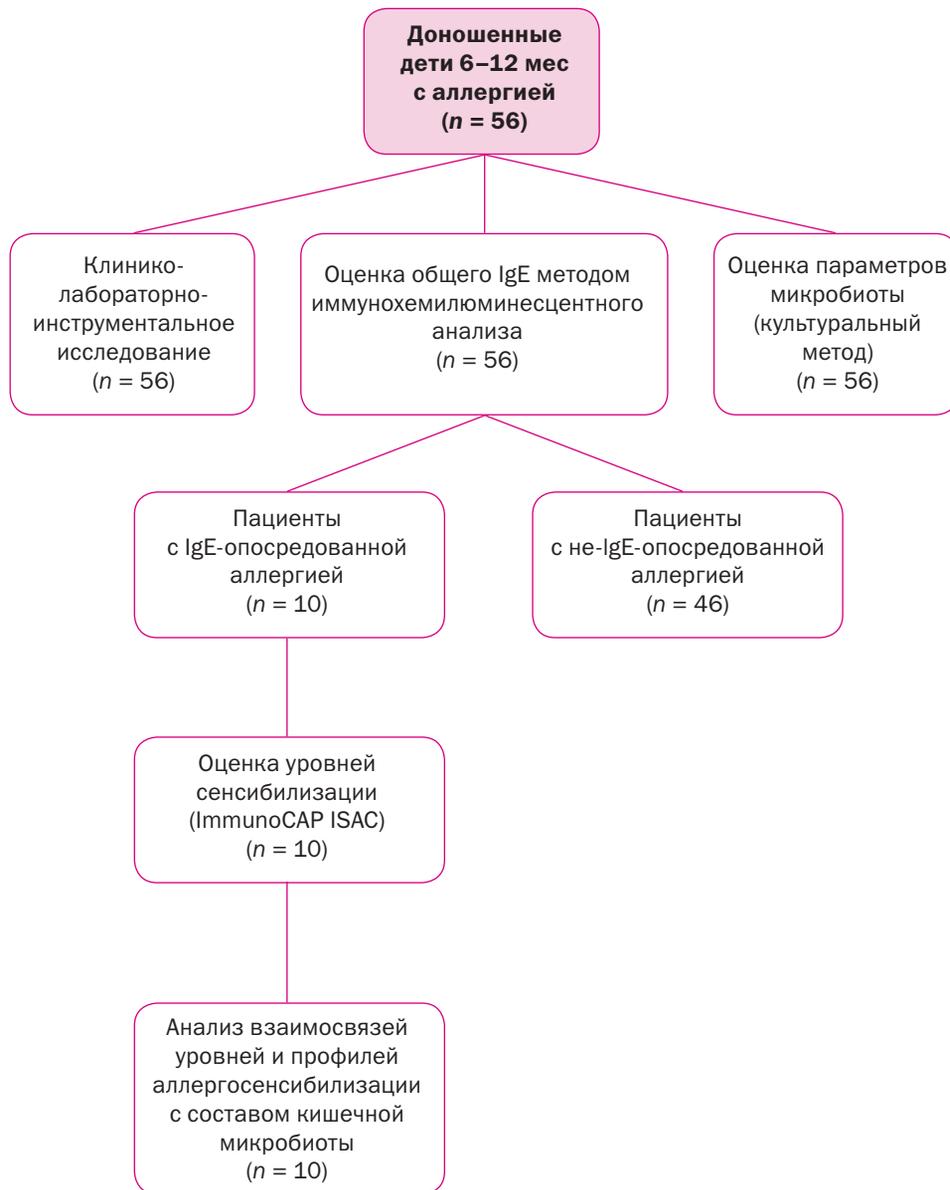
**Характеристики выборки (групп) исследования**

В исследование вошли 56 детей с клиническими симптомами аллергии в возрасте от 6 до 12 мес жизни включительно, из них девочки —  $n = 32$  (57%), мальчики —  $n = 24$  (43%). Средний постнатальный возраст в выборке составлял  $Me$  9,0 (8,0; 10,0) мес. Путем кесарева сечения рождены 15 (27%) детей. Перинатальную антибактериальную терапию получали 12 (21%) детей. Раннее прекращение грудного вскармливания отмечалось у 30 (54%). Семейный аллергологический анамнез был отягощен у 42 (75%) детей. Кожные проявления аллергии на момент осмотра отмечались у 46 (82%) детей. В период «окна толерантности» от 4 до 6 мес прикорм введен 52 (93%) детям. Всем детям проведена консультация аллерголога-иммунолога: у 39 (70%) установлен диагноз «Атопический дерматит, пищевая аллергия» (см. рис. 2). 1-я подгруппа — дети с **IgE-опосредованной** аллергией ( $n = 10$ ), 2-я подгруппа — дети с **не-IgE-опосредованной** аллергией ( $n = 46$ ). Медиана показателя общего IgE у детей 1-й подгруппы — 70,1 [38,5; 124] кЕД/л (норма 0–20 кЕД/л).

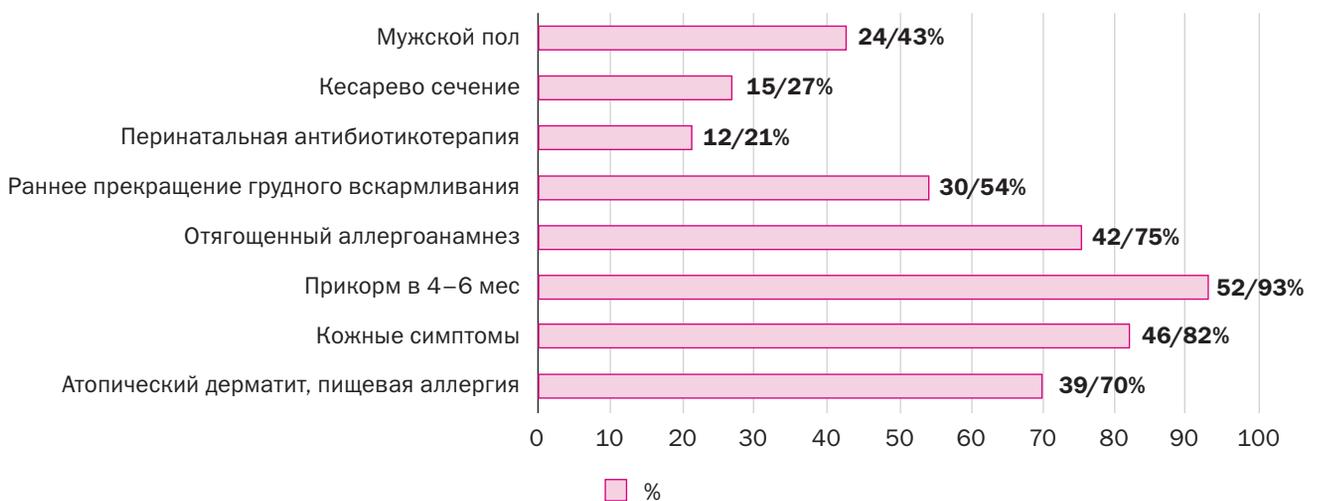
**Основные результаты исследования**

На основании результатов обследования пациентов с помощью метода «Аллергочип ImmunoCAP ISAC» выявлена сенсibilизация к пищевым аллергенам у 10 (18%) детей из 56 (рис. 3), у всех детей — к белкам куриного яйца (БКЯ), у 2 детей — к белкам коровьего молока (БКМ):

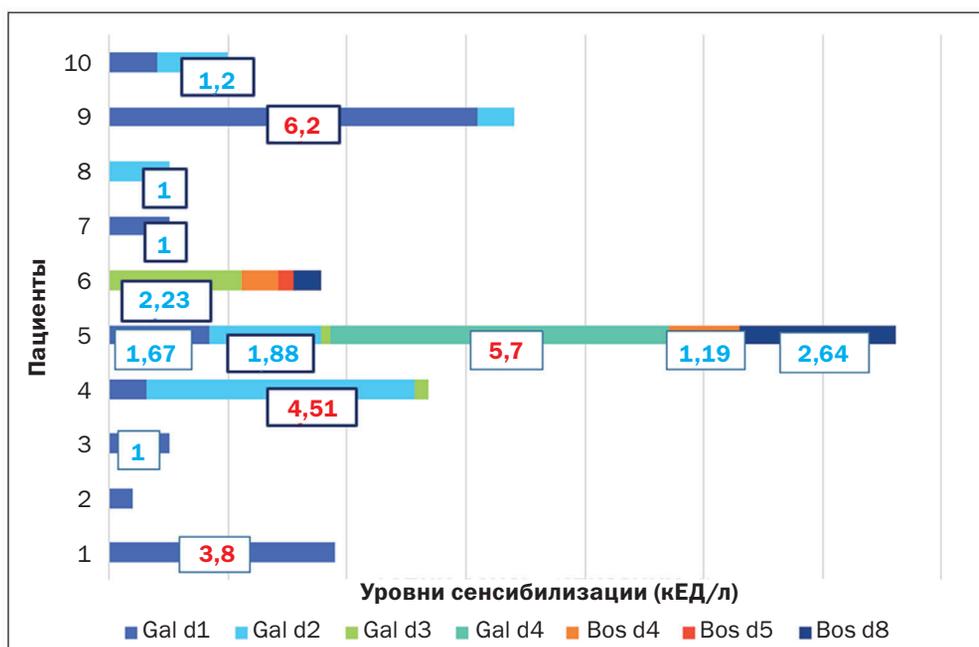
- пациент 1: к БКЯ (овомукоиду (3,8 кЕД/л));
- пациент 2: к БКЯ (овомукоиду (0,4 кЕД/л));
- пациент 3: к БКЯ (овомукоиду (1 кЕД/л));
- пациент 4: к БКЯ (овомукоиду (0,62 кЕД/л), овальбумину (4,51 кЕД/л) и кональбумину (0,23 кЕД/л));
- пациент 5: к БКЯ (овомукоиду (1,67 кЕД/л), овальбумину (1,88 кЕД/л), кональбумину (0,16 кЕД/л), к лизоциму (5,7 кЕД/л), а также к БКМ (альфа-лактальбумину (1,19 кЕД/л), казеину (2,64 кЕД/л));



**Рис. 1.** Последовательность формирования выборки исследования  
**Fig. 1.** The sequence of formation of the survey sample



**Рис. 2.** Клинико-анамнестические характеристики пациентов  
**Fig. 2.** Clinical and anamnestic characteristics of patients



#### Реактивность на аллерген:

- 0,35–0,69 — низкая\*;
- 0,7–3,49 — умеренная;
- 3,5–17,49 — высокая

**Рис. 3.** Уровни сенсibilизации к пищевым аллергенам

Примечание. Белки коровьего молока: Bos d4 — альфа-лактальбумин, Bos d5 — бета-лактоглобулин, Bos d8 — казеин; белки куриного яйца: Gal d1 — овомукоид, Gal d2 — овальбумин, Gal d3 — кональбумин, Gal d4 — лизоцим. <\*> — низкие уровни сенсibilизации к анализируемым аллергенам на рисунке не представлены.

**Fig. 3.** Levels of sensitization to food allergens

Note. Cow's milk proteins: Bos d4 — alpha-lactalbumin, Bos d5 — beta-lactoglobulin, Bos d8 — casein; egg proteins: Gal d1 — ovomucoid, Gal d2 — ovalbumin, Gal d3 — conalbumin, Gal d4 — lysozyme. <\*> — low levels of sensitization to the analyzed allergens are not shown in the figure.

- пациент 6: к БКЯ (кональбумину (2,23 кЕД/л)), а также к БКМ (альфа-лактальбумину (0,6 кЕД/л), бета-лактоглобулину (0,28 кЕД/л), казеину (0,46 кЕД/л));
- пациент 7: к БКЯ (овомукоиду (1 кЕД/л));
- пациент 8: к БКЯ (овальбумину (1 кЕД/л));
- пациент 9: к БКЯ (овомукоиду (6,2 кЕД/л), овальбумину (0,6 кЕД/л));
- пациент 10: к БКЯ (овомукоиду (0,8 кЕД/л), овальбумину (1,2 кЕД/л)).

Моносенсибилизация зарегистрирована у 5 детей. Поливалентная сенсibilизация выявлена у 5 пациентов. Наиболее **тяжелая** сенсibilизации определялась у пациента № 5 — к 6 аллергенам. У 4 детей выявлена сенсibilизация высокой степени реактивности (пациенты № 1, 4, 5, 9).

При исследовании кишечной микрофлоры культуральным методом у 76% включенных в исследование пациентов были выявлены следующие отклонения (табл. 2): повышение содержания условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Klebsiella* spp. — у 21 (38%) ребенка, *Clostridium* spp. — у 5 (9%), *Enterobacter* spp. — у 5 (9%), *Citrobacter* spp. — у 4 (7%), лактозонегативные *Escherichia coli* — у 11 (20%) и гемолизирующие *Escherichia coli* — у 7 (13%), *Candida* spp. — у 8 (14%), *Proteus* spp. — у 1 (2%), при снижении уровней микробов-симбионтов — *Lactobacterium* spp. — у 27 (48%) и *Bifidobacterium* spp. — у 8 (14%) детей.

При сравнении выделенной подгруппы детей с подтвержденной IgE-опосредованной сенсibilизацией ( $n = 10$ , 1-я подгруппа) и подгруппы без IgE-опосредованной сенсibilизации ( $n = 46$ , 2-я подгруппа) отмечено (табл. 3) снижение бактерий *Escherichia coli*, а также повышение *Clostridium* spp., *Citrobacter* spp., *Candida* spp., *Proteus* spp. у большего процента детей в 1-й подгруппе по сравнению со 2-й подгруппой. Наибольшие отклонения в 1-й подгруппе встречались среди родов бактерий *Clostridium* spp. (50% детей), *Lactobacterium* spp. (50% детей), а также *Escherichia coli* (40% детей). У пациента № 5 с поливалентной аллергией зарегистрированы наибольшие отклонения бактерий рода *Clostridium* spp. ( $10^7$  КОЕ/г), а также *Escherichia coli* (гем.) ( $10^7$  КОЕ/г) среди всех детей.

Как представлено в табл. 3, в отношении всех микроорганизмов достоверных различий между подгруппами не установлено, что, вероятно, обусловлено относительно небольшим числом обследованных детей. Тем не менее, можно отметить тенденцию к более частому снижению уровня *Escherichia coli* и повышению уровней *Klebsiella* spp. и *Clostridium* spp. в подгруппе пациентов с подтвержденной IgE-опосредованной сенсibilизацией.

В подгруппе детей в составе 10 человек с выявленной IgE-опосредованной аллергией были определены следующие отклонения состава микрофлоры:

**Таблица 2.** Изменения в составе кишечной микробиоты у детей с проявлениями пищевой аллергии ( $n = 56$ )**Table 2.** Changes in the composition of the intestinal microbiota in children with food allergy symptoms ( $n = 56$ )

Род/вид микроорганизмов	Динамика уровня микроорганизмов	Количество детей с измененным содержанием микроорганизмов, абс. (%)
<i>Lactobacterium</i> spp.	↓	27 (48)
<i>Bifidobacterium</i> spp.	↓	8 (14)
<i>Escherichia coli</i>	↓	14 (25)
<i>Klebsiella</i> spp.	↑	21 (38)
<i>Clostridium</i> spp.	↑	5 (9)
<i>Enterobacter</i> spp.	↑	5 (9)
<i>Escherichia coli</i> (-)	↑	11 (20)
<i>Citrobacter</i> spp.	↑	4 (7)
<i>Escherichia coli</i> (гем.)	↑	7 (13)
<i>Candida</i> spp.	↑	8 (14)
<i>Proteus</i> spp.	↑	1 (2)

**Таблица 3.** Изменения в составе кишечной микробиоты без подтвержденной / с подтвержденной IgE-опосредованной аллергией**Table 3.** Changes in the composition of the intestinal microbiota without confirmed / with confirmed IgE-mediated allergy

Род/вид микроорганизмов	Отклонение содержания микроорганизмов	Подгруппа 1 — с подтвержденной IgE-опосредованной сенсибилизацией ( $n = 10$ ), абс. (%)	Подгруппа 2 — без подтвержденной IgE-опосредованной сенсибилизации ( $n = 46$ ), абс. (%)	p-value
<i>Lactobacterium</i> spp.	↓	5 (50)	22 (48)	0,923
<i>Bifidobacterium</i> spp.	↓	1 (10)	7 (15)	0,881
<i>Escherichia coli</i>	↓	4 (40)	10 (22)	0,375
<i>Klebsiella</i> spp.	↑	2 (20)	19 (41)	0,309
<i>Clostridium</i> spp.	↑	5 (50)	17 (37)	0,398
<i>Enterobacter</i> spp.	↑	1 (10)	4 (9)	0,906
<i>Escherichia coli</i> (-)	↑	2 (20)	9 (20)	0,773
<i>Citrobacter</i> spp.	↑	1 (10)	3 (6)	0,748
<i>Escherichia coli</i> (гем.)	↑	1 (10)	6 (13)	0,898
<i>Candida</i> spp.	↑	2 (20)	6 (14)	0,708
<i>Proteus</i> spp.	↑	1 (10)	0 (0)	0,500

- пациент 1: повышение *Clostridium* spp. до  $10^5$  КОЕ/г, *Klebsiella* spp. — до  $10^8$  КОЕ/г, *Escherichia coli* (-) — до  $10^5$  КОЕ/г;
  - пациент 2: повышение *Candida* до  $10^4$  КОЕ/г, *Clostridium* spp. — до  $10^5$  КОЕ/г, снижение *Bifidobacterium* spp. до  $10^9$  КОЕ/г;
  - пациент 3: повышение *Clostridium* spp. до  $10^5$  КОЕ/г, *Klebsiella* spp. — до  $10^6$  КОЕ/г, *Escherichia coli* (-) — до  $10^8$  КОЕ/г, снижение *Lactobacterium* spp. до  $10^5$  КОЕ/г, *Escherichia coli* — до  $10^2$  КОЕ/г;
  - пациент 4: снижение *Lactobacterium* spp. до  $10^6$  КОЕ/г;
  - пациент 5: повышение *Clostridium* spp. до  $10^7$  КОЕ/г, *Escherichia coli* (гем.) — до  $10^8$  КОЕ/г;
  - пациент 6: повышение *Escherichia coli* (гем.) до  $10^2$  КОЕ/г, снижение *Lactobacterium* spp. до  $10^5$  КОЕ/г;
  - пациент 7: повышение *Clostridium* spp. до  $10^6$  КОЕ/г, *Enterobacter* spp. — до  $10^6$  КОЕ/г;
  - пациент 8: снижение *Lactobacterium* spp. до  $10^6$  КОЕ/г, *Escherichia coli* — до  $10^2$  КОЕ/г;
  - пациент 9: повышение *Candida* до  $10^4$  КОЕ/г, снижение *Lactobacterium* spp. до  $10^6$  КОЕ/г;
  - пациент 10: повышение *Citrobacter* spp. до  $10^6$  КОЕ/г, снижение *Escherichia coli* до  $10^2$  КОЕ/г.
- При проведении корреляционного анализа в общей группе детей ( $n = 56$ ) были установлены достоверные положительные связи средней силы между:
- повышением в кишечной микробиоте гемолитической кишечной палочки и обнаружением специфических IgE к альфа-лактальбумину ( $R = 0,31$ ,  $p < 0,02$ );
  - повышением в кишечной микробиоте гемолитической кишечной палочки и обнаружением специфических IgE к казеину коровьего молока ( $R = 0,35$ ,  $p < 0,007$ );
  - повышением в кишечной микробиоте гемолитической кишечной палочки и обнаружением специфических IgE к лизоциму яичного белка ( $R = 0,37$ ,  $p < 0,005$ );
  - повышением в кишечной микробиоте клостридий и обнаружением специфических IgE к казеину коровьего молока ( $R = 0,30$ ,  $p < 0,023$ );

- повышением в кишечной микробиоте клостридий и обнаружением специфических IgE к лизоциму яичного белка ( $R = 0,32$ ,  $p < 0,015$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Среди детей 6–12 мес с проявлениями пищевой аллергии у 18% был подтвержден IgE-опосредованный характер сенсибилизации. Состав кишечной микробиоты при пищевой аллергии характеризуется повышением уровня условно-патогенных микроорганизмов при снижении уровня симбионтов. При IgE-опосредованной сенсибилизации отмечена тенденция к нарастанию уровня *Klebsiella* spp. и *Clostridium* spp. Найдены статистически значимые корреляции между составом кишечной микробиоты и повышением уровней специфических IgE к основным пищевым аллергенам.

### Ограничения исследования

Ограниченный объем выборки исследования не позволяет распространить полученные выводы на всю популяцию младенцев из группы риска по развитию аллергических заболеваний.

### Интерпретация результатов исследования

Негативные события ранних этапов онтогенеза (оперативное родоразрешение, использование антибиотиков в неонатальном периоде, раннее прекращение грудного вскармливания) у детей являются факторами риска нарушений формирования кишечной микробиоты, ассоциированных с развитием пищевой сенсибилизации, что подтверждается данными мировой литературы [15, 16].

Повышение соотношения *Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae* отмечается у младенцев с пищевой аллергией как маркер замедленного созревания разнообразия микробиоты кишечника [17]. У младенцев с пищевой сенсибилизацией наблюдается повышенное количество бактерий, принадлежащих к семейству *Enterobacteriaceae* (то есть *Escherichia* spp., *Shigella* spp.) [17]. Было показано, что пищевая сенсибилизация связана со снижением микробного разнообразия в кишечнике [17, 18], а также с увеличением количества *Enterobacteriaceae* и уменьшением количества *Bacteroidaceae* и *Ruminococcaceae* [17], что подтверждается результатами других авторов.

Так, установлено, что кишечная микробиота детей, страдающих пищевой аллергией, характеризуется снижением количества *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Clostridium* spp. при постоянном содержании *Anaerobacter* spp. [19, 20]. По данным других исследователей [21], дисбиотические нарушения у этих детей характеризуются преобладанием в микробиоте *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Prevotella*, *Actinobacillus* и *Streptococcus*. Отдельные исследования в качестве биомаркера некоторых видов IgE-опосредованной пищевой аллергии предлагают использование выделенных из микробиоты представителей рода *Collinsella* [22]. В некоторых исследованиях характерным признаком дисбиоза при пищевой аллергии признается повышение представительств рода *Clostridium* [23, 24].

При IgE-опосредованной пищевой аллергии, манифестировавшей у детей в возрасте 3–5 лет, ретроспективный анализ выявил снижение показателей альфа-разнообразия кишечной микробиоты в возрасте 1–6 мес по сравнению с детьми, не имевшими IgE-опосредованной аллергии; при этом наиболее выражен-

ное снижение альфа-разнообразия наблюдалось у детей с аллергией к БКМ по сравнению с детьми, имевшими сенсибилизацию к арахису и БКЯ [25]. В этом исследовании при ретроспективном анализе состава кишечной микробиоты был выявлен избыток некоторых представителей порядков *Bifidobacteriales* при дефиците представителей порядков *Bacteroidales* и *Clostridiales*, что противоречит данным многих из вышецитированных работ [25]. Более того, в одном из исследований микроорганизмы, отнесенные к бактериальным таксонам *Clostridia* и *Firmicutes*, расцениваются как возможные «кандидаты в пробиотики» для коррекции пищевой аллергии к БКМ [26]. В другой работе, посвященной сравнению состава кишечной микробиоты у здоровых младенцев и детей с экземой с помощью метода 16s РНК, были идентифицированы 4 рода бактерий, характерных для здоровой кишечной микробиоты (*Bifidobacterium*, *Megasphaera*, *Haemophilus* и *Streptococcus*), и 5 родов микроорганизмов, преобладающих у детей с экземой (*Escherichia/Shigella*, *Veillonella*, *Faecalibacterium*, *Lachnospiraceae incertae sedis* и *Clostridium XIVa*) [27]. Наиболее характерными представителями среди выделенных микроорганизмов у детей в этом исследовании признаны *Faecalibacterium prausnitzii* и *Ruminococcus gnavus* [27]. Таким образом, сведения о составе кишечной микробиоты у младенцев с пищевой аллергией и о роли ее представителей в реализации IgE-опосредованного и не-IgE-опосредованного аллергического фенотипа весьма противоречивы.

В нашей группе, состоявшей из 56 пациентов с пищевой аллергией, помимо отягощенной по аллергии наследственности у подавляющего большинства (75%), имело место значительное отягощение перинатального и раннего постнатального онтогенеза (рождение оперативным путем, перинатальное воздействие антибиотиков, раннее прекращение грудного вскармливания).

Состав кишечной микробиоты младенцев с пищевой аллергией в нашем исследовании характеризовался явлениями дисбиоза: повышением содержания условно-патогенных микробов, в первую очередь, *Klebsiella* spp., гемолизирующей и лактозонегативной *Escherichia coli*, *Clostridium* spp.; а также снижением уровней симбионтов — лактобактерий и бифидобактерий у значительной части детей (соответственно у 48 и 14% пациентов), как и во многих вышеприведенных исследованиях. Однако в связи с малочисленностью нашей группы пациентов достоверных различий в нежелательных изменениях состава кишечной микробиоты между детьми с IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной пищевой аллергией не установлено. Тем не менее, выявлены достоверные тенденции к более выраженному повышению уровней условно-патогенных микробов у детей с IgE-опосредованной аллергией, в том числе микробов рода *Clostridium*, что совпадает с данными некоторых зарубежных публикаций [23, 24].

Установленное в нашем исследовании преобладание среди этиологических факторов IgE-опосредованной пищевой аллергии антигенов БКЯ и БКМ свидетельствует о недостаточном формировании толерантности к этим пищевым веществам при принятых сроках их введения в рацион младенца. Корреляционный анализ позволил определить достоверные положительные связи между конкретными причинными антигенами IgE-опосредованной сенсибилизации (антигены БКЯ и БКМ) и повышением в составе кишечной микробиоты уровней условно-патогенных микроорганизмов — гемолитической *Escherichia coli* и *Clostridium* spp., что требует про-

ведения дальнейших исследований в более представительной группе пациентов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Состав кишечной микробиоты у младенцев с пищевой аллергией в целом характеризуется снижением содержания индигенных микроорганизмов и повышением уровня патобионтов. Взаимосвязи родового и видового спектров микробиоты с характером сенсibilизации (IgE-опосредованной/не-IgE-опосредованной) требуют дальнейшего изучения. Выявленные корреляции между повышенным содержанием условно-патогенных микроорганизмов в кишечной микробиоте и наличием специфической сенсibilизации к пищевым аллергенам являются обоснованием пробиотической коррекции микробиоты у детей с пищевой аллергией.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Р.А. Шукенбаева — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи.

И.А. Беляева — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редактирование, научное руководство.

Т.В. Турти — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи.

Е.П. Бомбардинова — формулирование идеи, основной цели и задач исследования, написание черновика рукописи.

### AUTHORS' CONTRIBUTION

Regina A. Shukenbaeva — search and analysis of literary sources, writing.

Irina A. Belyaeva — search and analysis of literary sources, writing, editing, scientific guidance.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Gupta R, Marvel J, Tassinari P, et al. Global prevalence of pediatric and adult ige-mediated food allergies: results: from the assess fa study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;131:S7–S8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.08.039>
2. Wong GW. Food allergies around the world. *Front Nutr.* 2024;11:1373110. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1373110>
3. Tsaouri S, Priftis KN, Chaliasos N, Siamopoulou A. Modulation of gut microbiota downregulates the development of food allergy in infancy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(1):69–77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2013.03.010>
4. Davis EC, Jackson CM, Ting T, et al. Predictors and biomarkers of food allergy and sensitization in early childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(3):292–300. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.04.025>
5. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015;7(307):307ra152. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab2271>
6. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med.* 2016;22(10):1187–1191. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4176>
7. Stokholm J, Blaser MJ, Thorsen J, et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat Commun.* 2018;9(1):141. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02573-2>
8. Stokholm J, Thorsen J, Chawes BL, et al. Cesarean section changes neonatal gut colonization. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):881–889.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.028>
9. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016;8(343):343ra82. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>

Tatyana V. Turti — search and analysis of literary sources, writing.

Elena P. Bombardirova — formulation of the idea, the main purpose and objectives of the research, writing.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

И.А. Беляева — чтение лекций для компаний АО «ПРОГРЕСС», «Акрихин», Bayer, «АстраЗенека».

Т.В. Турти — чтение лекций для компаний АО «ПРОГРЕСС», «Акрихин».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### DISCLOSURE OF INTEREST

Irina A. Belyaeva — lectures for PROGRESS JSC, Akrikhin, Bayer, AstraZeneca.

Tatyana V. Turti — lectures for PROGRESS JSC, Akrikhin.

The other authors of the article confirmed that there was no conflict of interest that needed to be reported.

### ORCID

Р.А. Шукенбаева

<https://orcid.org/0000-0001-6395-028X>

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Т.В. Турти

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

Е.П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

10. Backhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):690–703. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004>

11. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science.* 2016;352(6285):539–544. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>

12. Kang YB, Cai Y, Zhang H. Gut microbiota and allergy/asthma: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(3):305–309. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.08.004>

13. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):592–602. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.007>

14. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):129–134. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2001.111237>

15. Inchingolo F, Inchingolo AD, Palumbo I, et al. The Impact of Cesarean Section Delivery on Intestinal Microbiota: Mechanisms, Consequences, and Perspectives-A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1055. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25021055>

16. Ronan V, Yeasin R, Claud EC. Childhood Development and the Microbiome-The Intestinal Microbiota in Maintenance of Health and Development of Disease During Childhood Development. *Gastroenterology.* 2021;160(2):495–506. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.065>

17. Azad MB, Konya T, Guttman DS, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: Associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):632–643. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12487>

18. Augustine T, Kumar M, Al Khodor S, van Panhuys N. Microbial Dysbiosis Tunes the Immune Response Towards Allergic Disease

Outcomes. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;65(1):43–71. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08939-9>

19. Ling Z, Li Z, Liu X, et al. Altered fecal microbiota composition for food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(8):2546–2554. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.00003-14>

20. Rey-Mariño A, Pilar Francino M. Nutrition, Gut Microbiota, and Allergy Development in Infants. *Nutrients*. 2022;14(20):4316. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14204316>

21. Mennini M, Reddel S, Del Chierico F, et al. Gut Microbiota Profile in Children with IgE-Mediated Cow's Milk Allergy and Cow's Milk Sensitization and Probiotic Intestinal Persistence Evaluation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1649. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22041649>

22. Roth MS, d'Aujourd'hui M, Künstner A, et al. Characterization of the Gut and Skin Microbiome over Time in Young Children with IgE-Mediated Food Allergy. *Nutrients*. 2024;16(22):3942. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16223942>

23. Marrs T, Jo JH, Perkin MR, et al. Gut microbiota development during infancy: Impact of introducing allergenic foods.

*J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):613–621.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.042>

24. Chun Y, Grishin A, Rose R, et al. Longitudinal dynamics of the gut microbiome and metabolome in peanut allergy development. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(6):1569–1580. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.08.012>

25. Joseph CL, Sitarik AR, Kim H, et al. Infant gut bacterial community composition and food-related manifestation of atopy in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(1):e13704. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13704>

26. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1122–1130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.041>

27. Zheng H, Liang H, Wang Y, et al. Altered gut microbiota composition associated with eczema in infants. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166026. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166026>

Статья поступила: 14.03.2025, принята к печати: 16.06.2025  
The article was submitted 14.03.2025, accepted for publication 16.06.2025

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Шукенбаева Регина Айратовна [Regina A. Shukenbaeva, MD]; адрес:** 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10, Fotievoy Str., Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** Shukenbaevar@mail.ru; **eLibrary-SPIN:** 8731-3023

**Беляева Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор РАН [Irina A. Belyaeva, MD, PhD, Professor of the RAS]; e-mail:** irinane@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4869-6271

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

**Бомбардинова Елена Петровна, д.м.н., профессор [Elena P. Bombardirova, MD, PhD, Professor]; e-mail:** babalena92@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 8869-6904

Т.А. Калюжная<sup>1, 2</sup>, М.В. Федосеенко<sup>1, 2</sup>, Н.Д. Вашакмадзе<sup>1, 2</sup>, Н.В. Журкова<sup>1</sup>,  
Ф.Ч. Шахтактинская<sup>1, 2</sup>, С.В. Толстова<sup>1</sup>, А.М. Сельвян<sup>1</sup>, О.Я. Смирнова<sup>1</sup>, Л.М. Яцык<sup>1</sup>,  
С.Г. Губанова<sup>1</sup>, С.Э. Кондратова<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

## Клинический случай вакцинации пациента с синдромом Ретта

Автор, ответственный за переписку:

Калюжная Татьяна Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-педиатр, ведущий научный сотрудник отдела разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: kaliuzhnaiatatiana83@gmail.com

Синдром Ретта — редкое наследственное заболевание, являющееся одной из частых причин развития интеллектуальной недостаточности у девочек. Заболевание манифестирует в 6–18 мес жизни. К распространенным симптомам синдрома Ретта относятся прогрессирующая задержка психоречевого развития, регресс ранее приобретенных речевых и двигательных навыков, нарушение дыхания, эпилепсия, патология желудочно-кишечного тракта, эндокринной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, что значительно ухудшает жизнедеятельность больных. Многие дети с данным заболеванием получают профилактические прививки с отставанием от графика либо не прививаются вообще, что связано как с отказами со стороны родителей, так и с необоснованными медицинскими отводами у профильных специалистов. В статье представлен клинический пример девочки 5 лет с синдромом Ретта, которая вакцинировалась позже срока, указанного в национальном календаре профилактических прививок Российской Федерации, и не имела всех необходимых профилактических прививок для ее возраста. По обращению в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского пациентка осмотрена узкими специалистами и направлена в отделение вакцинопрофилактики. Наблюдаемой проведено серологическое исследование напряженности иммунитета к вакциноуправляемым инфекциям до и после курса прививок, составлен индивидуальный план вакцинации. В отделении проведена иммунизация против ветряной оспы, пневмококковой и менингококковой инфекций, ревакцинация против полиомиелита, а также вакцинация против гепатита А. В дальнейшем составлен план вакцинации для проведения профилактических прививок по месту жительства, а также рекомендована иммунизация ближайшего окружения.

**Ключевые слова:** вакцинация, синдром Ретта, клинический случай, серологический мониторинг, защитные антитела, план вакцинации

**Для цитирования:** Калюжная Т.А., Федосеенко М.В., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Шахтактинская Ф.Ч., Толстова С.В., Сельвян А.М., Смирнова О.Я., Яцык Л.М., Губанова С.Г., Кондратова С.Э., Намазова-Баранова Л.С. Клинический случай вакцинации пациента с синдромом Ретта. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(3):294–300. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2913>

### ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Ретта является прогрессирующим наследственным заболеванием с X-сцепленным доминантным типом наследования, обусловленным патогенными вариантами в гене *MECP2*. Патогенные варианты в данном гене также описаны при тяжелой неонатальной энцефалопатии у мальчиков при X-сцепленных рецессивных нарушениях интеллектуального развития. Распространенность заболевания составляет 1 на 10–15 тыс. живых новорожденных лиц женского пола. Первые симптомы появляются в возрасте 6–18 мес: у пациентов отмечаются микроцефалия, прогрессирующая задержка психоречевых навыков, снижение интереса к окружающему, нарушение поведения, расстройства аутистического спектра. Далее происходят быстрый регресс ранее приобретенных навыков, нарушение целенаправленных движений, множественные стереотипии, нарушения сна, беспокойство, немотивированный плач. По мере прогрессирования заболевания присоединяются статическая и динамическая атак-

сия, нарушение дыхания, судорожный синдром. Помимо прогрессирующих поражений центральной нервной системы, у пациентов отмечаются функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальный рефлюкс, запоры, нарушения осанки, сколиоз, кифоз. У детей с синдромом Ретта описаны нарушения ритма и проводимости сердца, включая синдром удлиненного QT. Зачастую дети с данным синдромом нуждаются в назначении антибактериальной терапии от одного до пяти курсов в год [1, 2].

Учитывая специфику заболевания и возможные осложнения, пациенты вынуждены обращаться в специализированные медицинские центры, чтобы получить полноценный уход и необходимую помощь. Поскольку одним из основных проявлений данного синдрома является апноэ (либо гипервентиляция), некоторым пациентам при развитии тяжелых осложнений со стороны дыхательной системы устанавливается трахеостома. Ухудшение способности к кормлению, недостаточный набор массы тела, дисфагия и пло-

хое усвоение пищи через рот являются показаниями к установке гастростомы [3, 4].

Такие пациенты уязвимы в отношении присоединения инфекционных заболеваний, а любое, даже небольшое повышение температуры может провоцировать возникновение судорог, приводить к учащению сердечного ритма и, как следствие, к перегрузке сердца. Важным профилактическим мероприятием для данной категории детей является защита от бактериальных и вирусных патогенов путем активной иммунизации. Пациентов с синдромом Ретта следует прививать в рамках национального календаря профилактических прививок (НКПП), а также дополнительно против пневмококковой, менингококковой инфекций и ветряной оспы [5].

К сожалению, многие дети с данным заболеванием не имеют всех необходимых профилактических прививок для их возраста, что связано как с отказами со стороны родителей, так и с необоснованными медицинскими отводами профильных специалистов (например, невролога) [2].

Аналогичным образом складывается ситуация и в других странах. Например, по данным недавних исследований, проведенных в Италии, пациенты с синдромом Ретта были привиты в рамках рутинного графика лишь в 44% случаев, причем от гриппа был привит лишь каждый четвертый больной. Приведенные доводы диктуют необходимость совершенствования стратегий вакцинации для данной категории пациентов [2].

Как во всем мире, так и в России отсутствуют четкие рекомендации по вакцинации, регуляторная база, предусматривающая проведение иммунизации данной категории пациентов. Однако в период пандемии новой коронавирусной инфекции вышло руководство Международного фонда по борьбе с синдромом Ретта о необходимости вакцинации пациентов с этим синдромом, их ближайших родственников, а также лиц, осуществляющих уход за ними, против COVID-19 [4, 5].

Согласно рекомендациям Американской коллегии акушеров-гинекологов, лицам женского пола с синдромом Ретта в обязательном порядке рекомендована вакцинация против папилломавирусной инфекции, поскольку такие женщины подвержены риску сексуального насилия и неравенству в доступе к услугам здравоохранения [6].

На базе НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 РНЦХ им. Петровского в 2021–2023 гг. проводилась научно-исследовательская работа, целью которой было совершенствование опыта иммунопрофилактики. В течение трех лет под наблюдением находились дети с орфанными заболеваниями [7].

В данной статье представлен клинический случай, демонстрирующий эффективность и безопасность иммунизации у пациентов с синдромом Ретта.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

#### Анамнез жизни

Пациентка А., 5 лет. Девочка от первой беременности, протекавшей на фоне носительства папилломавирусной инфекции (6-й и 11-й типы). Роды первые, самостоятельные, на 38-й нед (масса при рождении — 3250 г, длина тела — 51 см, оценка по шкале APGAR — 7/8 баллов).

Аллергоанамнез отягощен: холодовая аллергия, пищевая аллергия при потреблении продуктов, содержащих различные химические добавки, и сахаросодержащих продуктов. В 1 год 8 мес крапивница при потреблении меда.

Из перенесенных заболеваний: с 2 лет рецидивирующие ларинготрахеиты на фоне ОРВИ (3–4 раза в год). В качестве терапии принимала суспензию будесонида ингаляционно. Детскими инфекциями не болела.

В 2021 г. проведена операция по поводу паховой и пупочной грыж.

**Tatiana A. Kaliuzhnaia<sup>1, 2</sup>, Marina V. Fedoseenko<sup>1, 2</sup>, Nato D. Vashakmadze<sup>1, 2</sup>, Nataliya V. Zhurkova<sup>1</sup>, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya<sup>1, 2</sup>, Svetlana V. Tolstova<sup>1</sup>, Arevaluis M. Selvyan<sup>1</sup>, Olga Ya. Smirnova<sup>1</sup>, Leonid M. Yatsik<sup>1</sup>, Svetlana G. Gubanova<sup>1</sup>, Svetlana E. Kondratova<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup> Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Vaccination of a Patient with Rett Syndrome: Case Report

*Rett syndrome is a rare hereditary disease that is one of the most common causes of intellectual disability in girls. The disease manifests itself in 6–18 months of life. Common symptoms of Rett syndrome include progressive mental and speech development delay, regression of previously acquired speech and motor skills, respiratory disorders, epilepsy, pathology of the gastrointestinal tract, endocrine, cardiovascular and urinary systems, which significantly impairs the vital functions of patients. Many children with this disease receive preventive vaccinations behind schedule or are not vaccinated at all, which is due to both refusals from parents and unjustified medical challenges from specialized specialists. The article presents a case report of a 5-year-old girl with Rett syndrome who was vaccinated later than the date indicated in the national calendar of preventive vaccinations of the Russian Federation and did not have all the necessary preventive vaccinations for her age. By contacting the Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery the patient was examined by specialist specialists and referred to the Department of vaccine prevention. A serological study of the intensity of immunity to vaccine-controlled infections was conducted before and after the course of vaccinations, and an individual vaccination plan was drawn up. The department carried out immunization against chickenpox, pneumococcal and meningococcal infections, revaccination against polio, as well as vaccination against hepatitis A. In the future, a vaccination plan was drawn up for preventive vaccinations at the place of residence, and immunization of the entourage was recommended.*

**Keywords:** vaccination, Rett syndrome, case serological monitoring, protective antibodies, vaccination plan

**For citation:** Kaliuzhnaia Tatiana A., Fedoseenko Marina V., Vashakmadze Nato D., Zhurkova Nataliya V., Shakhtakhtinskaya Firuza Ch., Tolstova Svetlana V., Selvyan Arevaluis M., Smirnova Olga Ya., Yatsik Leonid M., Gubanova Svetlana G., Kondratova Svetlana E., Namazova-Baranova Leyla S. Vaccination of a Patient with Rett Syndrome: Case Report. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(3):294–300. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2913>

Уровень респираторной заболеваемости у ребенка на момент сбора анамнеза составлял 5–6 эпизодов в год.

#### **Анамнез болезни**

Раннее моторное развитие на протяжении первых 6 мес жизни без задержки, далее с отставанием: села самостоятельно в 8–9 мес (после курса массажа), в 1 год 2 мес встала у опоры, первые самостоятельные шаги сделала в 1 год 8 мес.

Раннее речевое развитие: лепет сохранялся до 2 лет, после чего редуцировался до отдельных гласных звуков в рамках стереотипических вокализаций. Речь отсутствовала.

С 1,5 до 2 лет в поведении появились гиперактивность, стереотипии: начала периодически хлопать в ладоши. В 2 года перестала садиться на горшок, в дальнейшем постепенно утрачивала навыки: перестала разуваться.

С 8 мес находилась под наблюдением невролога с диагнозом: «Перинатальная энцефалопатия. Синдром двигательных нарушений». Получала симптоматическое лечение.

В 2 года в связи с отсутствием речи, задержкой двигательного развития и изменением поведения повторно обратились к неврологу с диагнозом: «Энцефалопатия сложного генеза. Выраженные речевые, умеренно выраженные эмоциональные, вторичные коммуникативные нарушения. Сенсорная алалия. Диспраксия развития».

В 2,5 года девочка консультирована логопедом по месту жительства, выставлен диагноз: «Артикуляционная диспраксия с нарушением коммуникативной функции. Дисфункция сенсорной интеграции».

В июне 2021 г. (3,5 года) проведена электроэнцефалография в состоянии сна и выявлена эпилептиформная активность в теменном отделе справа, в височном отделе слева, в центральном отделе слева, индекс средний. По результатам ЭЭГ назначена противосудорожная терапия препаратом Петнидан Сафт сироп 50 мг/мл по 2,5 мл 1 раз в день на ночь (терапия отменена спустя несколько месяцев), метаболическая терапия (коэнзим Q<sub>10</sub>, витамин B<sub>1</sub>, фолиевая кислота), ноотропная терапия (Пантогам).

В 3,5 года по рекомендации невролога родители с девочкой обратились к генетику. Ребенку проведено секвенирование полного экзона: обнаружена нуклеотидная замена *chrX:154097663C>G* (с.3G>C p.*Met1*) в гетерозиготном состоянии в гене *MECP2*, ответственная за развитие болезни. Обследование матери и отца дало отрицательный результат на наличие имеющихся мутаций.

На момент обращения в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей девочка не получала лекарственной терапии.

#### **Вакцинальный анамнез**

Привита по индивидуальной схеме: против туберкулеза при рождении, против пневмококковой инфекции конъюгированной 13-валентной вакциной двукратно с интервалом в 2 мес на первом году жизни и трехкратно с интервалом в 45 дней против полиомиелита и инactivated вакциной. В рамках полной схемы и по возрасту проведена вакцинация против гепатита В, ацеллюлярной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной, а также дивакциной для профилактики кори, паротита и моновакциной против краснухи. Поствакцинальный период протекал без особенностей. Ежегодно проводи-

лась иммунодиагностика туберкулеза. Динамика туберкулиновых проб: в возрасте 1 года — папула 5 мм, в 2 года — папула 3 мм, в 3, 4 года и 5 лет проба Манту с отрицательным результатом.

#### **Физикальная диагностика**

На момент осмотра масса тела ребенка была 20 кг, рост — 115 см, температура тела — 36,5 °С. Физическое развитие среднее, гармоничное (ИМТ — 15,12 кг/м<sup>2</sup>). При осмотре обращают на себя внимание гипотелоризм, диспластичные ушные раковины, сходящееся косоглазие. Походка неустойчивая, с разбрасыванием ног, часто спотыкается. В вертикальном положении удерживает равновесие, не нуждается в поддержке. Навыки опрятности утрачены. Эмоции дифференцированы слабо. Речь отсутствует.

Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. Мышечный тонус снижен. Переднейшейные, заднейшейные лимфоузлы пальпируются до 0,5 см в диаметре, безболезненные, не спаянные между собой и окружающими тканями. Оценен рубчик VCG, размер которого 4 мм. Кожные покровы при осмотре бледно-розовые, чистые. Носовое дыхание ребенка не было затруднено, отделяемого не отмечено. Зев не гиперемирован, миндалины гипертрофированы (2-й степени), без наложений. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений — 98 уд./мин, частота дыхательных движений — 18/мин. Сердечные тоны громкие, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены при осмотре. Стул и диурез в норме.

Неврологический осмотр: сознание не нарушено, общемозговых симптомов нет, менингеальные симптомы отрицательны. Черепно-мозговые нервы: сходящееся косоглазие, непостоянное; анизокория ( $D < S$ ). Тонус мышц локально повышен в сгибателях стоп с ретракцией ахилловых сухожилий ( $D > S$ ). Сухожильные и надкостничные рефлексы с рук — средней живости ( $D = S$ ); с ног: коленные — оживлены с расширением рефлексогенных зон в пределах нижней 1/3 бедра, ахилловы — средней живости ( $D > S$ ). Ретракция ахилловых сухожилий. Чувствительность ориентировочно не нарушена. Тазовые функции: навыки опрятности утрачены. Эмоции дифференцированы слабо.

#### **Клинический диагноз**

Учитывая данные анамнеза и генетического обследования, ребенку по месту жительства в 3,5 года установлен диагноз: «Синдром Ретта, тип наследования X-сцепленный».

#### **Мультидисциплинарный подход к ведению пациента с орфанным заболеванием**

В возрасте 4 лет обратилась в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей для обследования и дальнейшего наблюдения. Девочка была консультирована узкими специалистами, установлен комплекс полиморбидностей.

Осмотрена ортопедом, установлен диагноз: «Нарушение осанки по кифосколиотическому типу. Внутриторная установка ног. Аддукция стоп ( $D > S$ ). Привычный наклон головы вправо (остаточные явления леченой правосторонней мышечной кривошеи).

В заключении офтальмолога обозначена сопутствующая патология: «Гиперметропия слабой степени ОИ. Сходящееся, частично аккомодационное альтернирующее косоглазие ОД».

При осмотре аллерголога и оториноларинголога выставлен диагноз: «Рецидивирующий ларинготрахеит, вне обострения. Гипертрофия миндалин 2-й степени. Гипертрофия аденоидов 2–3-й степени».

В результате осмотра невролога выставлен диагноз: «Сходящееся косоглазие. Атактический синдром. Интеллектуальная недостаточность. Диссомния. Расстройство аутистического спектра».

Девочка консультирована генетиком с заключительным основным диагнозом: «Синдром Ретта. Тип наследования X-сцепленный доминантный».

### Окончательный диагноз

На основании анамнеза, данных осмотра узких специалистов установлен окончательный диагноз: «Синдром Ретта. Тип наследования X-сцепленный доминантный. Сходящееся косоглазие. Атактический синдром. Интеллектуальная недостаточность. Диссомния. Расстройство аутистического спектра. Гиперметропия слабой степени ОУ. Сходящееся, частично аккомодационное альтернирующее косоглазие ОД. Нарушение осанки по кифосколиотическому типу. Внутривертотаторная установка ног. Аддукция стоп ( $D > S$ ). Привычный наклон головы вправо (остаточные явления леченой правосторонней мышечной кривошеи). Рецидивирующий ларинготрахеит, вне обострения. Гипертрофия миндалин 2-й степени. Гипертрофия аденоидов 2–3-й степени».

### Рекомендации

Специалистами были даны рекомендации о проведении массажа шейного отдела позвоночника, ягодичных мышц и голеней, выполнении физиотерапии и магнитотерапии на нижние конечности, а также лечебной гимнастики на вышеуказанные зоны. Ежедневное ношение воротника Шанца 1–2 ч в день и ношение обуви со стелькой с выкладкой продольного свода. Родителям ребенка необходимо проведение медико-генетического консультирования семьи при планировании деторождения. В соответствии с рекомендациями оториноларинголога необходимо проведение плановой поднаркозной аденотомии. Врачом-неврологом рекомендовано проведение вакцинации с использованием комбинированных препаратов, содержащих бесклеточный коклюшный компонент, все прочие иммунобиологические препараты могут быть использованы без ограничений.

После комплексного обследования профильными специалистами ребенок направлен педиатром к врачу-вакцинологу для составления индивидуального плана прививок и проведения иммунизации.

### Динамика и исходы

По обращении в отделение вакцинопрофилактики девочке проводился расширенный серологический мониторинг напряженности иммунитета к вакциноуправляемым инфекциям, выявивший отсутствие защитных антител к ветряной оспе. При обследовании обнаружены защитные антитела к возбудителям коклюша (43 СвЕд/мл), дифтерии (1,1 УЕ/мл), столбняка (1,7 МЕд/мл), кори (0,58 КП), краснухи (107 МЕ/мл), паротита (положительный), гепатита В (11,2 мМЕ/мл), полиомиелита (3 МЕ/мл) и наличие антител к вирусу папилломы человека (ВПЧ) 6-го (2,16 МЕ/мл) и 11-го (2,16 МЕ/мл) типов (см. таблицу). Выявленные антитела к ВПЧ 6-го и 11 типов, ответственные за развитие аногенитальных кондилом и папилломатоза гортани, вероятно, были получены от матери путем вертикальной передачи во время родов.

При наблюдении пациентки в отделении вакцинопрофилактики проведена двукратная вакцинация против ветряной оспы живой аттенуированной вакциной, ревакцинация против пневмококковой инфекции 13-валентной конъюгированной вакциной, иммунизация против менингококковой инфекции 4-валентной конъюгированной вакциной, первая и вторая ревакцинации против полиомиелита в виде инактивированной и оральной полиовакцины (учитывая ранее не завершенную схему вакцинации), а также иммунизация против гепатита А.

Проводилась оценка состояния ребенка в поствакцинальном периоде. Мать девочки заполняла дневник регистрации побочных проявлений после вакцинации. Проведенный анализ данных наблюдения свидетельствовал об отсутствии нарушения общего самочувствия, умеренно выраженные местные проявления после иммунизации не отмечались.

За период, прошедший с момента завершения курса профилактических прививок, девочка однократно болела острой респираторной инфекцией в легкой форме, эпизодов ларинготрахеита зафиксировано не было. Ухудшения течения основного заболевания также не отмечалось.

Следующим этапом явилось повторное лабораторное исследование антител к вакциноуправляемым инфекциям, в ходе которого выявлен протективный уровень к вирусу полиомиелита (86 МЕ/мл) и ветряной оспы (1,6 КП) в связи с ранее проведенной иммунизацией (см. таблицу).

Пациентке составлен дальнейший план вакцинации. Согласно Приказу Минздрава России от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» девочке рекомендовано ежегодное проведение иммунодиагностики туберкулеза (проба Манту) до 7-летнего возраста. НКПП Российской Федерации предусматривает ревакцинацию против туберкулеза в 6–7 лет при отрицательном результате пробы Манту, проведение ежегодной сезонной вакцинация против гриппа инактивированной вакциной

**Таблица.** Серологический мониторинг титров антител до и после вакцинации

**Table.** Serological monitoring of antibody titers before and after vaccination

Название инфекции	Титр антител	
	До	После
Коклюш	43 СвЕд/мл	43 СвЕд/мл
Столбняк	1,7 МЕд/мл	1,7 МЕд/мл
Корь	0,58 КП	0,8 КП
Краснуха	107 МЕ/мл	107 МЕ/мл
Гепатит В	11,2 мМЕ/мл	11,2 мМЕ/мл
Паротит	обнаружен	обнаружен
Дифтерия	1,1 УЕ/мл	1,1 УЕ/мл
Ветряная оспа	0 КП	<b>1,6 КП</b>
Полиомиелит	3 МЕ/мл	<b>86 МЕ/мл</b>
ВПЧ 11-го типа	2,02 МЕ/мл	2,02 МЕ/мл
ВПЧ 16-го типа	0 МЕ/мл	0 МЕ/мл
ВПЧ 18-го типа	0 МЕ/мл	0 МЕ/мл
ВПЧ 6-го типа	2,16 МЕ/мл	2,16 МЕ/мл

*Примечание.* ВПЧ — вирус папилломы человека.

*Note.* HPV (ВПЧ) — human papilloma virus.

с широким спектром вирусных штаммов. В перспективе рекомендовано проведение первой ревакцинации против кори, краснухи, паротита и третьей ревакцинации против полиомиелита в возрасте 6 лет, а также второй ревакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка в 6–7 лет, по эпидемиологическим показаниям возможно проведение иммунизации против клещевого энцефалита по стандартной схеме. Ребенку, имеющему хроническое заболевание, с целью расширения серотиповой защиты против пневмококка рекомендовано проведение вакцинации с использованием 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины. С 8 до 15 лет рекомендовано ежегодное проведение Диаскинтеста, а по достижении ребенком возраста 9 лет — проведение иммунизации против ВПЧ, вызывающего предраковые и раковые заболевания, а также аногенитальные кондиломы, согласно альтернативной схеме [8, 9].

Стоит напомнить и о важности вакцинации близких контактов неиммунных лиц против пневмококковой инфекции, коклюша, гриппа, гемофильной инфекции типа *b*, кори, краснухи и паротита, ветряной оспы.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с синдромом Ретта имеют сложную и многогранную клиническую картину заболевания. Наличие мультисистемных сопутствующих заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта, костно-мышечной, эндокринной, сердечно-сосудистой, гепатобилиарной систем и урогенитального тракта требуют частого обращения в специализированные медицинские центры для получения комплексной полноценной медицинской помощи. Одной из типичных особенностей синдрома Ретта являются нарушения дыхания во время бодрствования, характеризующиеся приступами гипервентиляции, за которыми следуют апноэ и снижение сатурации, задержки дыхания и заглатывание воздуха, что ухудшает качество жизни пациентов [10, 11].

Ребенок с данным синдромом нуждается в совместном ведении врачами различных специальностей, что позволит оптимизировать процесс диагностики, лечения основного заболевания и его осложнений, а также профилактики инфекций.

Приведенный клинический пример показывает сложную работу узких специалистов по ведению пациента с синдромом Ретта, а также эффективность и безопасность вакцинации для данной категории детей.

Учитывая частые эпизоды ларинготрахеита в анамнезе, девочка особенно нуждается в поствакцинальной защите от таких инфекций, как грипп, пневмококковая, менингококковая, гемофильная инфекция типа *b*, возможно, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.

Однако в настоящее время большинство пациентов с данным синдромом как в России, так и за рубежом частично или полностью не привиты от вакциноуправляемых инфекций [2].

Тем не менее, иммунопрофилактика данной группы пациентов способствует защите от вирусных и бактериальных инфекций, профилактике развития антибиотикорезистентности с учетом возможного повторного назначения антибактериальной терапии, а также улучшению качества жизни больных.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время достижение надлежащего охвата плановой иммунизацией является приоритетной задачей для органов здравоохранения во всем мире, при этом у детей с хроническими заболеваниями часто

наблюдаются задержки в вакцинации или упущенные возможности для иммунизации. Наиболее распространенными причинами отказа родителей от вакцинации являются ложное представление о противопоказаниях и страх перед реактивацией основного заболевания и разногласия между несколькими специалистами, участвующими в лечении этих детей [12].

Перспективным направлением в этой области является разработка клинических рекомендаций по ведению и вакцинации пациентов с синдромом Ретта.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию в медицинском журнале, включая электронную версию, результатов обследования, лечения (дата подписания: 19.12.2024).

### INFORMED CONSENT

A written informed voluntary consent was obtained from the patient's parent for publication in a medical journal, including an electronic version, of the results of the examination and treatment (signed on 19.12.2024).

### ВКЛАД АВТОРОВ

Т.А. Калюжная — разработка концепции, формирование идеи, анализ литературы, подготовка и написание, окончательное редактирование.

М.В. Федосеев — подготовка и создание, оценка, окончательное редактирование.

Н.Д. Вашакмадзе, Л.С. Намазова-Баранова — утверждение окончательного варианта статьи.

Н.В. Журкова — внесение правок, редактирование статьи.

Ф.Ч. Шахтактинская — подготовка и создание, написание статьи.

С.В. Толстова — сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

А.М. Сельван — сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

О.Я. Смирнова, Л.М. Яцык, С.Г. Губанова, С.Э. Кондратова — написание литературного обзора.

### AUTHORS' CONTRIBUTION

Tatiana A. Kaliuzhnaia — concept development, idea formation, literature analysis, preparation, writing and final editing.

Marina V. Fedoseenko — preparation and creation, evaluation, final editing.

Nato D. Vashakmadze, Leyla S. Namazova-Baranova — approval of the final version of the article.

Nataliya V. Zhurkova — making edits, editing.

Firuzha Ch. Shakhtakhtinskaya — preparation and creation, writing.

Svetlana V. Tolstova — collecting material, analyzing the data obtained, writing.

Arevaluis M. Selvyan — collecting material, analyzing the data obtained, writing

Olga Ya. Smirnova, Leonid M. Yatsik, Svetlana G. Gubanova, Svetlana E. Kondratova — 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

**Т.А. Калюжная**

<https://orcid.org/0000-0003-1453-4671>

**М.В. Федосеенко**

<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

**Н.Д. Вашакмадзе**

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

**Н.В. Журкова**

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

**Ф.Ч. Шахтактинская**

<https://orcid.org/0000-0002-3270-4374>

**С.В. Толстова**

<https://orcid.org/0000-0001-5808-1438>

**О.Я. Смирнова**

<https://orcid.org/0000-0002-3346-865X>

**Л.М. Яцык**

<https://orcid.org/0000-0003-0892-3726>

**С.Г. Губанова**

<https://orcid.org/0000-0001-7649-5933>

**С.Э. Кондратова**

<https://orcid.org/0000-0002-6522-5310>

**Л.С. Намазова-Баранова**

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kyle SM, Vashi N, Justice MJ. Rett syndrome: a neurological disorder with metabolic components. *Open Biol.* 2018;8(2):170216. doi: <https://doi.org/10.1098/rsob.170216>
2. Cherchi C, Chiappini E, Chiarini Testa MB, et al. Care Issues in Patients with Rett Syndrome: A Parental Perspective. *Children (Basel)*. 2023;10(10):1713. doi: <https://doi.org/10.3390/children10101713>
3. Vilvarajan S, McDonald M, Douglas L, et al. Multidisciplinary Management of Rett Syndrome: Twenty Years' Experience. *Genes (Basel)*. 2023;14(8):1607. doi: <https://doi.org/10.3390/genes14081607>
4. COVID update: Best practices according to our medical expert. In: *International Rett Syndrome Foundation*: Website. December 10, 2021. Available online: <https://www.rettysyndrome.org/12-10-21-covid-update-best-practices-according-to-our-medical-expert>. Accessed on April 19, 2025.
5. Is the Covid vaccine safe for people with Rett Syndrome? In: *Reverse Rett*: Website. February 19, 2021. Available online: <https://www.reverserett.org.uk/ufaqs/is-the-covid-vaccine-safe-for-people-with-rett-syndrome>. Accessed on April 19, 2025.
6. Humphrey KN, Horn PS, Olshavsky L, et al. Well-woman care and HPV vaccination rates in women with Rett syndrome. *Disabil Health J.* 2021;14(1):100982. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2020.100982>
7. Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А. и др. Совершенствование подходов к иммунопрофилактике детей с отклонениями в состоянии здоровья: результаты проспективного когортного исследования // *Педиатрическая фармакология*. — 2021. — Т. 18. — № 6. — С. 469–482. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2328> [Fedoseenko MV, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, et al. Enhancement of Preventive Vaccination Approaches for Children with Health Problems: Prospective Cohort Study Results. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(6):469–482. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2328>]
8. Приказ Минздрава России от 21.03.2017 № 124н (ред. от 19.11.2020 № 1235н) «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза». [Order of the Ministry of Health of Russian Federation dated March 21, 2017 No. 124n (as amended on November 19, 2020 No. 1235n) "Ob utverzhdenii poryadka i srokov provedeniya profilakticheskikh meditsinskikh osmotrov grazhdan v tselyakh vyavleniya tuberkuleza". (In Russ).]
9. Приказ Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н (ред. от 12.12.2023) «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». [Order of the Ministry of Health of Russian Federation dated 06.12.2021 No. 1122n (as amended on 12.12.2023) "Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok, kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam i poryadka provedeniya profilakticheskikh privivok". (In Russ).]
10. Малинина Е.В., Забозлаева И.В. Синдром Ретта: трудности диагностики (клинико-психопатологические аспекты) // *Русский журнал детской неврологии*. — 2016. — Т. 11. — № 3. — С. 49–56. — doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2016-11-3-49-56> [Malinina EV, Zabozaeva IV. Rett Syndrome: Difficulties of Diagnostics (Clinical and Psychopathological Aspects). *Russian Journal of Child Neurology*. 2016;11(3):49–56. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2016-11-3-49-56>]
11. Gold WA, Percy AK, Neul JL, et al. Rett syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):84. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00568-0>
12. Костинов М.П., Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю. Вакцинация людей с хронической патологией (материал для подготовки лекции) // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. — 2021. — Т. 10. — № 2. — С. 99–108. — doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-99-108> [Kostinov MP, Kharseeva GG, Tyukavkina SYu. Vaccination of people with chronic pathology (material for preparing the lecture). *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2021;10(2):99–108. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-99-108>]

Статья поступила: 20.03.2025, принята к печати: 16.06.2025

The article was submitted 20.03.2025, accepted for publication 16.06.2025

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Калюжная Татьяна Анатольевна**, к.м.н. [Tatiana A. Kaliuzhnaia, MD, PhD]; адрес: 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1. [address: 10, Fotievoy Str., building 1, Moscow, 119333, Russian Federation]; телефон: +7 (499) 137-01-97, e-mail: [kaliuzhnaiatatiana83@gmail.com](mailto:kaliuzhnaiatatiana83@gmail.com); eLibrary SPIN: 5155-8995

**Федосеенко Марина Владиславовна**, к.м.н. [Marina V. Fedoseenko, MD, PhD]; e-mail: [titovamarina@mail.ru](mailto:titovamarina@mail.ru); eLibrary SPIN: 6339-5386

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

**Журкова Наталья Вячеславовна**, к.м.н. [Natalia V. Zhurkova, MD, PhD]; e-mail: [n1972z@yandex.ru](mailto:n1972z@yandex.ru); eLibrary SPIN: 4768-6310

**Шахтактинская Фируза Чингизовна**, к.м.н. [Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya, MD, PhD]; e-mail: [doc.firuza@gmail.com](mailto:doc.firuza@gmail.com); eLibrary SPIN: 2550-3746

**Толстова Светлана Васильевна** [*Svetlana V. Tolstova*, MD]; **e-mail:** tolsto4eva@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1130-3833

**Сельвян Аревалуис Месроповна** [*Arevaluis M. Selvyan*, MD]; **e-mail:** arev.92@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 7288-6321

**Смирнова Ольга Яковлевна** [*Olga Ya. Smirnova*, MD]; **e-mail:** soi78@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 6174-0188

**Яцык Леонид Михайлович** [*Leonid M. Yatsik*, MD]; **e-mail:** leonid2rgmu@rambler.ru; **eLibrary SPIN:** 3696-1027

**Губанова Светлана Геннадьевна**, к.м.н. [*Svetlana G. Gubanova*, MD, PhD]; **e-mail:** svetlanagub@gmail.com;  
**eLibrary SPIN:** 8275-0163

**Кондратова Светлана Эдуардовна** [*Svetlana E. Kondratova*, MD]; **e-mail:** svetlana26.03@mail.ru;  
**eLibrary SPIN:** 9095-2169

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Leyla S. Namazova-Baranova*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** info@pediatr-russia.ru; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Н.Р. Пименова<sup>1</sup>, Е.И. Каширская<sup>1</sup>, О.В. Лебедева<sup>1</sup>, Д.А. Молев<sup>2</sup>, О.А. Тюрина<sup>2</sup>,  
А.В. Алексеева<sup>1</sup>, Д.Е. Ушенина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой, Астрахань, Российская Федерация

# Клинический случай манифестной формы врожденного сифилиса в сочетании с микоплазменной инфекцией у новорожденного ребенка

Автор, ответственный за переписку:

Каширская Елена Игоревна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии Астраханского государственного медицинского университета

Адрес: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7 (960) 861-13-75, e-mail: kmn2001@mail.ru

**Обоснование.** Врожденный сифилис является внутриутробной инфекцией, характеризующейся полиорганностью поражения с тяжелыми последствиями, приводящими к инвалидизации. Передача инфекции от матери к внутриутробному ребенку может произойти через плаценту или во время родов посредством прямого контакта с инфицированными родовыми путями матери. Ранний врожденный сифилис у детей до 2 лет может протекать в скрытой форме без клинических признаков с положительными серологическими реакциями и в манифестной форме с вариабельной клинической симптоматикой. Для профилактики врожденного сифилиса крайне важными являются скрининговое обследование беременных женщин на наличие возбудителя заболевания, а также своевременно начатое и полноценное лечение будущих матерей в случае положительных результатов, что в большинстве случаев позволяет избежать заражения внутриутробного ребенка. **Описание клинического случая.** В представленном клиническом случае недоношенный ребенок рожден от женщины с нелеченым сифилисом, подтвержденным серологически на позднем сроке беременности. У ребенка с рождения отмечались признаки внутриутробной инфекции с преимущественным поражением печени. На 7-е сут жизни диагностирована пневмония. При рентгенологическом исследовании трубчатых костей обнаружены признаки остеохондрита. При серологической диагностике выявлены положительные результаты тестов на сифилис и микоплазмоз. Ребенок получал комплексную терапию (этиотропную, патогенетическую, симптоматическую), на фоне которой отмечалась положительная динамика. **Заключение.** В описанном клиническом случае заражение внутриутробного ребенка бледной трепонемой и проявление раннего врожденного сифилиса в неонатальном периоде в активной клинической форме, предположительно, связаны с отсутствием профилактического лечения матери во время беременности. Представленные данные подтверждают важность профилактики врожденного сифилиса, которая должна заключаться в своевременном выявлении и лечении заболевания у будущих матерей.

**Ключевые слова:** ранний врожденный сифилис, новорожденный, микоплазменная инфекция, клинический случай

**Для цитирования:** Пименова Н.Р., Каширская Е.И., Лебедева О.В., Молев Д.А., Тюрина О.А., Алексеева А.В., Ушенина Д.Е. Клинический случай манифестной формы врожденного сифилиса в сочетании с микоплазменной инфекцией у новорожденного ребенка. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(3):301–307. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2914>

## ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный сифилис представляет собой внутриутробную мультисистемную инфекцию, вызываемую бледной трепонемой и передающуюся пренатальному ребенку через плаценту от инфицированной матери. Это заболевание характеризуется широкой клинической вариабельностью с кожными и висцеральными проявлениями, включая мертворождение, неонатальную смерть и бессимптомные случаи. Заражение внутриутробного ребенка при врожденном сифилисе возможно при наличии заболевания у матери еще до зачатия, а также при инфицировании женщины во время беременности. Особенно опасными для внутриутробного ребенка являются те случаи, когда женщина не получала специфическую терапию сифилиса, при этом риск заражения повышается, если беременность наступила в течение первых 3 лет после ее инфицирования [1, 2].

Возбудитель, как правило, не способен проходить через нормальную плаценту и проникает к внутриутробному ребенку с кровью матери через пупочную вену при повреждении плаценты токсинами или другими факторами [3–6]. Известно, что в большинстве случаев характерная клиническая картина врожденного сифилиса наблюдается при инфицировании внутриутробного ребенка после 4-го мес беременности, что связано с незрелостью иммунной системы пренатального ребенка до 16-й нед гестации и с неспособностью реагировать на антиген образованием антител. В противном случае отмечалось бы развитие патологического процесса на ранних сроках, в том числе в период эмбриогенеза, что привело бы к нарушению процесса закладки и формирования органов, систем, а также к тяжелому, возможно, несовместимому с жизнью воспалительному процессу [7, 8].

Патогенез врожденного сифилиса представляет собой сложный процесс, в котором ключевую роль играют иммунный ответ внутриутробного ребенка и, в меньшей степени, цитодеструктивное действие бледной трепонемы [9].

В зависимости от сроков манифестации в настоящее время выделяют ранний врожденный сифилис, который дебютирует до двухлетнего возраста, а также поздний врожденный сифилис с дебютом после 2 лет. Заболевание может протекать в активной форме с поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, нервной системы, печени и других органов или скрыто — без клинической симптоматики, но с положительными серологическими реакциями [1, 9, 10].

В 2020 г. в России зарегистрировано 15 случаев врожденного сифилиса (1,04 на 100 тыс. живорожденных), при этом отмечается ежегодное снижение заболеваемости, что связано с особенностями контроля в женских консультациях, который заключается в скрининговом серологическом обследовании всех беременных женщин и своевременной этиотропной терапии при позитивных результатах тестирования. Однако доступность медицинской помощи не гарантирует полного обследования и наблюдения всех будущих матерей, не все беременные женщины встают на учет в женскую консультацию или посещают ее регулярно, что увеличивает вероятность внутриутробных инфекций, включая врожденный сифилис [10, 11]. Безусловно, для предотвращения заражения внутриутробного ребенка крайне важно начать лечение матери в первой половине беременности [12]. В последние годы отмечается увеличение числа случаев впервые выявленного сифилиса у женщин во второй половине беременности и после родов, таким образом, часть женщин не успевают получить полноценный курс специфической терапии, что повышает риск рождения ребенка с врожденным сифилисом [13, 14].

Вышесказанное приводит к выводу, что проблема

врожденного сифилиса остается актуальной и требует осведомленности будущих матерей, особого внимания специалистов в области акушерства, педиатрии и неонатологии, а также разработки эффективных программ профилактики и лечения, что позволит избежать заражения внутриутробного ребенка и развития тяжелых форм заболевания после рождения.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Ребенок Г., мужского пола, рожден от первой беременности, первых преждевременных родов с массой тела 2290 г, длиной тела 45 см, окружностью головы 32 см, оценкой по шкале APGAR 7/8 баллов. Женщина встала на учет в женской консультации за три дня до родов, в начале 34-й нед беременности. Со слов женщины, в анамнезе урогенитальный уреоплазмоз. На 34-й нед беременности была госпитализирована в ГБУЗ «Клинический родильный дом» г. Астрахани в связи с угрозой прерывания, многоводием, хронической плацентарной недостаточностью. Учитывая признаки острой фетальной гипоксии, проведено родоразрешение путем операции кесарева сечения.

Состояние ребенка при рождении тяжелое, обусловлено дыхательной недостаточностью, угнетением центральной нервной системы (ЦНС). Переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии Клинического родильного дома г. Астрахани, где начата аппаратная искусственная вентиляция легких, введен экзогенный сурфактант. В неврологическом статусе — признаки угнетения ЦНС. Кожные покровы розовые, с иктеричным оттенком, чистые. На коже живота и области грудной клетки — петехии и единичные экхимозы. В легких — жесткое дыхание, хрипы не выслушивались. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 58/мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений — 160 уд./мин. Живот увеличен в объеме, безболезненный. Перистальтика кишечника осла-

Nailya R. Pimenova<sup>1</sup>, Elena I. Kashirskaya<sup>1</sup>, Oksana V. Lebedeva<sup>1</sup>, Dmitriy A. Molev<sup>2</sup>, Olga A. Tyurina<sup>2</sup>, Anastasiya V. Alekseeva<sup>1</sup>, Daria E. Ushenina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

<sup>2</sup> N.N. Silishcheva Regional Children's Clinical Hospital, Astrakhan, Russian Federation

## Manifest Form of Congenital Syphilis in Combination with Mycoplasma Infection in a Newborn Child: Case Report

**Background.** Congenital syphilis is an intrauterine infection characterized by multiple organ damage with severe consequences leading to disability. Transmission of infection from mother to fetus can occur in utero through the placenta or during childbirth through direct contact with the infected birth canal of the mother. Early congenital syphilis in children under 2 years of age can occur in a latent form without clinical signs with positive serological reactions and in a manifest form with variable clinical symptoms. For the prevention of congenital syphilis, it is extremely important to screen pregnant women for the presence of the causative agent of the disease, as well as timely and full-fledged treatment of expectant mothers in case of positive results, which in most cases avoids infection of the fetus. **Case Report.** In the presented case report, a premature baby was born to a woman with untreated syphilis, confirmed serologically by a blood test at late pregnancy. From birth, the child showed signs of intrauterine infection with predominant liver damage. Pneumonia was diagnosed on the 7th day of life. X-ray examination of the tubular bones revealed signs of osteochondritis. Serological diagnostics revealed positive test results for syphilis and mycoplasmosis. The child received complex therapy (etiotropic, pathogenetic, symptomatic), against which positive dynamics was noted. **Conclusion.** In the described case report, infection of the fetus with *Treponema pallidum* and the manifestation of early congenital syphilis in the neonatal period in an active clinical form is probably due to the lack of preventive treatment of the mother during pregnancy. The presented data confirm the importance of the prevention of congenital syphilis, which should consist in the timely detection and treatment of the disease in expectant mothers.

**Keywords:** early congenital syphilis, newborn, mycoplasma infection, case report

**For citation:** Pimenova Nailya R., Kashirskaya Elena I., Lebedeva Oksana V., Molev Dmitriy A., Tyurina Olga A., Alekseeva Anastasiya V., Ushenina Daria E. Manifest Form of Congenital Syphilis in Combination with Mycoplasma Infection in a Newborn Child: Case Report. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(3):301–307. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2914>

блена. Гепатоспленомегалия. При исследовании кислотно-основного состояния крови выявлен выраженный метаболический ацидоз. В биохимическом анализе крови отмечались гипербилирубинемия (прямой билирубин — 65,8 мкмоль/л, норма 8,0 мкмоль/л; непрямого билирубин — 118,9 мкмоль/л, норма 14,0 мкмоль/л), повышение трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 109,5 Ед/л, норма < 40 Ед/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 321,5 Ед/л, норма < 40 Ед/л), прокальцитонина ( $\geq 10$  нг/мл, норма < 2 нг/мл). По данным коагулограммы — явления гипокоагуляции. Остальные биохимические показатели крови в пределах нормы: глюкоза — 3,4 ммоль/л (норма 2,6–5,5 ммоль/л), общий белок — 53 г/л (норма 40–70 г/л), альбумин — 29 г/л (норма 28–44 г/л), мочевины — 7,0 ммоль/л (норма 1,8–8,0 ммоль/л), креатинин — 54 мкмоль/л (норма 18–88 мкмоль/л), натрий — 142,8 ммоль/л (норма 135–150 ммоль/л), калий — 4,39 ммоль/л (норма 3,5–5,5 ммоль/л), кальций — 2,2 ммоль/л (норма 2,0–2,75 ммоль/л), магний — 0,9 ммоль/л (норма 0,7–1,03 ммоль/л), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) — 69 Ед/л (норма 10–151 Ед/л), щелочная фосфатаза — 274 Ед/л (норма 50–400 Ед/л). При рентгенологическом обследовании в легких очаговых и инфильтративных изменений не обнаружено, выявлялись тень увеличенной печени, которая занимала 2/3 брюшной полости, и тень увеличенной селезенки. При ультразвуковом исследовании брюшной полости — гепатоспленомегалия. По данным нейросонограммы выявлены признаки умеренной перивентрикулярной ишемии, расширение боковых желудочков. При эхокардиографии визуализирован функционирующий открытый артериальный проток.

Выставлен предварительный диагноз: «Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная».

Ввиду отсутствия пренатального обследования матери, а также наличия клинических признаков врожденной инфекции у ребенка и подозреваемой бактериальной природы заболевания (предположительно, стрептококковая, грамотрицательная флора, не исключена смешанная инфекция) назначена стартовая эмпирическая антибактериальная терапия: ампициллин + сульбактам 90 мг 2 раза в сутки внутривенно, гентамицин 6 мг 2 раза в сутки внутривенно (продолжительность терапии — 7 дней).

Для бактериологического исследования были взяты образцы трахеобронхиального аспирата, а также кровь для анализа на стерильность. Взята кровь для исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на вирус простого герпеса (ВПГ), моча для исследования методом ПЦР на цитомегаловирус (ЦМВ).

Учитывая проявления артериальной гипотензии, назначена кардиотоническая поддержка дофамином в дозе 5 мкг/кг/мин. С гемостатической целью проводилась трансфузия свежезамороженной плазмы.

В динамике на 2-е сут жизни у ребенка отмечались тонико-клонические судороги верхних и нижних конечностей, оральные автоматизмы. С противосудорожной целью было начато введение леветирацетама в дозе 20 мг/кг/сут. Судороги купированы. На 3-и сут жизни по данным гемограммы выявлены тяжелая анемия (гемоглобин — 65 г/л, норма 160–240 г/л, эритроциты —  $2,7 \times 10^{12}$ , норма  $5,5\text{--}6,5 \times 10^{12}$ , гематокрит — 18%, норма 55%), лейкопения (лейкоциты —  $5,2 \times 10^9$ , норма  $15\text{--}20 \times 10^9$ ), тромбоцитопения (тромбоциты —  $97 \times 10^9$ , норма  $150\text{--}400 \times 10^9$ ). С заместительной целью проводилась трансфузия эритроцитарной взвеси, после чего

отмечалось нарастание уровня гемоглобина до 114 г/л, гематокрита до 31%.

В динамике состояние ребенка оставалось тяжелым. На 5-е сут жизни, учитывая стабильные показатели гемодинамики, кардиотоническая поддержка прекращена. Получены отрицательные результаты анализов крови методом ПЦР на ВПГ 1-го и 2-го типов и мочи на ЦМВ, а также результаты бактериологического обследования трахеобронхиального аспирата и крови — микробного роста не выявлено.

На 7-е сут жизни с диагностической целью проведена люмбальная пункция, при исследовании ликвора патологических изменений не выявлено. К концу 7-х сут жизни, учитывая стойкое спонтанное дыхание, адекватные показатели сатурации, отсутствие судорог, ребенок был экстубирован и переведен на дотацию увлажненного кислорода в кувез 4 л/мин.

На 7-е сут жизни переведен в отделение анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии (ОАРИТ) областной детской клинической больницы (ОДКБ), где продолжил получать лечение и был дообследован. Состояние ребенка оставалось стабильно тяжелым. Сохранялась клиника церебральной депрессии. Судорог не отмечалось. Сохранялась кислородозависимость, отмечалось легкое втяжение грудины на вдохе, ЧДД — до 54–56/мин.

Консультирован пульмонологом. С учетом отсутствия очаговых и инфильтративных изменений на рентгенограмме рекомендовано проведение компьютерной томографии (КТ) легких, по результатам которой выявлены признаки правосторонней пневмонии. Сохранялись гепатоспленомегалия, прямая гипербилирубинемия (до 115,9 мкмоль/л), повышение трансаминаз (АЛТ — 268 Ед/л, АСТ — 430 Ед/л). Геморрагических проявлений не отмечалось, по данным коагулограммы — без патологических изменений. В гемограмме сохранялись признаки анемии. Гемодинамика оставалась стабильной, кардиотонической поддержки не требовалось.

Проведен консилиум, по итогам которого вынесено следующее заключение: у недоношенного ребенка с момента рождения диагностирована инфекционная патология, основное заболевание — врожденная инфекция (гепатит, пневмония); ведущим патофизиологическим синдромом на момент осмотра является патология гепатобилиарной системы в виде текущего гепатита с выраженным цитолитическим синдромом. Рекомендовано обследование на урогенитальный микоплазмоз, продолжение проводимой терапии.

Учитывая развитие пневмонии, предположительно, смешанной этиологии с возможным присоединением возбудителей нозокомиальной флоры, проведена ротация антибактериальной терапии, назначены препараты широкого спектра действия (цефоперазон + сульбактам 85 мг 2 раза в сутки внутривенно и линезолид 20 мг 3 раза в сутки внутривенно). С целью профилактики недостаточности витамин-К-зависимых факторов назначен 1% менадиона натрия бисульфит.

Взяты кровь для исследования методом иммуноферментного анализа (ИФА) на микоплазмоз, образцы трахеобронхиального аспирата для повторного бактериологического исследования, а также кровь для анализа на стерильность.

Проведена магнитно-резонансная томография головного мозга — патологических изменений не выявлено.

На 7-е сут пребывания пациента в отделении (14-е сут жизни) получены данные из женской консультации о положительных результатах исследования крови

женщины на сифилис. Проведена консультация дерматовенеролога, рекомендовано серологическое обследование ребенка на сифилис.

При проведении серологической диагностики на сифилис на 16-е сут жизни получены следующие результаты: ИФА — антитела к *Treponema pallidum* (IgM-положительные, IgG-положительные); реакция микропреципитации — положительная (+++), реакция иммунофлуоресценции (РИФ) — положительная (+++), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) — положительная (+++).

При исследовании крови методом ИФА на микоплазмоз обнаружены антитела IgM к *Mycoplasma pneumoniae*.

При бактериологическом исследовании крови, мочи, отделяемого из зева микробного роста не выявлено.

Проведено рентгенологическое исследование трубчатых костей, по результатам которого обнаружены признаки остеохондрита.

На основании полученных данных был выставлен следующий диагноз. Основной: «Инфекция, специфичная для перинатального периода, уточненная (*Mycoplasma pneumoniae* + *Treponema pallidum*): гепатит, пневмония, остеохондрит». Осложнение основного: «Печеночная недостаточность». Сопутствующий: «Анемия недоношенных тяжелой степени. Недоношенность 34 нед. Преретинопатия недоношенных обоих глаз. Судороги новорожденного в анамнезе».

Проведен врачебный консилиум специалистов областного кожно-венерологического диспансера, выставлен диагноз: «Ранний врожденный сифилис с симптомами». Вынесено заключение: учитывая, что ребенок, находясь в стационаре, получал антибиотикотерапию по диагнозу «Инфекция, специфичная для перинатального периода», лечение по диагнозу «Ранний врожденный сифилис с проявлениями» считать проведенным в полном объеме.

Вопрос об отмене грудного вскармливания не стоял, так как ребенок с рождения вскармливался искусственной смесью по причине агалактии у матери.

Мать ребенка обследована в областном кожно-венерологическом диспансере, выставлен диагноз: «*Lues Latens praecox*», назначена специфическая терапия.

Ребенок консультирован специалистами: неврологом (заключение: «Перинатальная энцефалопатия смешанной этиологии. Церебральная депрессия. Неонатальные судороги, ремиссия»); офтальмологом (заключение: «Преретинопатия недоношенных обоих глаз»); хирургом (заключение: «Данных за хирургическую патологию нет»).

На фоне лечения в отделении реанимации состояние ребенка с положительной динамикой. На 19-е сут жизни в связи с отсутствием судорог и пароксизмальной активности на электроэнцефалограмме противосудорожная терапия была отменена. Показатели кислотно-основного состояния в норме. На 23-и сут жизни кислородотерапия прекращена, оксигенируется самостоятельно, проведена повторная КТ легких, по результатам которой отмечалось разрешение признаков правосторонней пневмонии.

Ввиду положительной клинико-инструментальной динамики антибактериальная терапия продолжена ранее назначенными препаратами. Симптоматика угнетения купирована. Явления гепатоспленомегалии уменьшились, по лабораторным данным: прямая билирубинемия и трансаминаземия со значительным снижением (прямой билирубин — 74,6 мкмоль/л, непрямого билирубин — 80,3 мкмоль/л, АЛТ — 75 Ед/л, АСТ — 50 Ед/л), остальные биохимические показатели крови в пределах нормы (прокальцитонин — 0,06 нг/мл, глюкоза — 3,2

ммоль/л, общий белок — 54 г/л, альбумин — 33 г/л, мочевины — 6,2 ммоль/л, креатинин — 47 мкмоль/л, натрий — 136,7 ммоль/л, калий — 4,39 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 245 Ед/л, ГГТ — 64 Ед/л. В гемограмме — без патологических изменений (эритроциты —  $4,3 \times 10^{12}$ , гемоглобин — 133 г/л, лейкоциты —  $6,2 \times 10^9$ , тромбоциты —  $260 \times 10^9$ ).

Учитывая стойкую положительную динамику, нормализацию лабораторных и инструментальных показателей на фоне проводимой антибактериальной терапии, от назначения препаратов пенициллина в качестве этиотропного лечения сифилиса решено воздержаться.

В возрасте 1 мес 4 дней жизни переведен в педиатрическое отделение, откуда был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдением педиатра, дерматовенеролога, невролога, офтальмолога. На момент выписки из стационара показатели прямого билирубина нормализовались, сохранялось незначительное повышение трансаминаз (прямой билирубин — 10,6 мкмоль/л, непрямого билирубин — 45,4 мкмоль/л, АЛТ — 50 Ед/л, АСТ — 44 Ед/л).

### Временная шкала

Хронология ключевых событий представлена на рисунке.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Ранний врожденный сифилис является заболеванием, при котором бледная трепонема, попадая через плаценту в кровотоки внутриутробного ребенка, может поражать различные органы и системы, что обуславливает широкую вариабельность клинических проявлений инфекции после рождения. При этом риски фетального заражения и развития тяжелых постнатальных проявлений повышаются при отсутствии специфического лечения беременной женщины [3, 10].

В представленном клиническом случае инфекция у ребенка манифестировала в активной клинической форме, что с большей вероятностью связано с несвоевременно диагностированным сифилисом у матери и, как следствие, отсутствием специфической терапии во время беременности. Факт перенесенного женщиной сифилиса был установлен уже после родов, когда была получена информация из женской консультации о положительных результатах серологического тестирования крови.

Согласно клиническим рекомендациям, серологическая диагностика сифилиса включает в себя нетрепонемные (реакция микропреципитации, тест быстрых плазменных реагинов, тест Исследовательской лаборатории венерических заболеваний) и трепонемные тесты (ИФА, РИФ, РПГА, реакция иммунобиологической бледных трепонем, метод иммунохемилюминесценции, иммунохроматографическое исследование). При этом трепонемные тесты обладают более высокой чувствительностью и специфичностью и используются для подтверждения позитивных результатов нетрепонемных тестов, а также для диагностики сифилиса у пациентов из группы риска. Интерпретацию результатов серологических исследований зачастую затрудняют материнские антитела к возбудителю класса G, которые способны проникать через плаценту к внутриутробному ребенку и определяться у него после рождения. Известно, что специфические иммуноглобулины класса M, которые являются собственными антителами ребенка, обнаруживаются только у 75–80% детей с ранним врожденным сифилисом [1].



**Рисунок.** Хронология ключевых клинических событий у пациента Г.

*Примечание.* ОАРИТ ОДКБ — отделение анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии областной детской клинической больницы; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ВПГ — вирус простого герпеса; ЦМВ — цитомегаловирус.

**Figure.** Chronology of key clinical events in patient G.

*Note.* ARICU RCCH (OARIT ODKB) — anesthesiology, reanimation and intensive care unit of regional children's clinical hospital; PCR (ПЦР) — polymerase chain reaction; HSV (ВПГ) — herpes simplex virus; CMV (ЦМВ) — cytomegalovirus.

В описанном клиническом наблюдении ребенку были проведены нетрепонемные тесты, которые показали положительный результат, и трепонемные реакции, позволившие выявить наличие специфических антител класса М, что указывало на активность инфекционного процесса у новорожденного. Учитывая, что одним из наиболее ранних патогномичных проявлений врожденного сифилиса является поражение опорно-двигательного аппарата, проведена рентгенография трубчатых костей, по результатам которой выявлен остеохондрит. Совокупность анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных данных позволила выставить диагноз: «Ранний врожденный сифилис».

В соответствии с имеющимися отечественными и зарубежными рекомендациями, этиотропная терапия врожденного сифилиса проводится антибиотиками из групп пенициллинов или цефалоспоринов [1, 6, 15]. В представленном клиническом случае ребенок с рождения получал комбинированную антибактериальную терапию ампициллином и гентамицином с последующей ротацией на комбинацию «цефоперазон + сульбактам» и линезолид в связи с развитием пневмонии.

Специфическую терапию, направленную на микоплазменную инфекцию, ребенок не получал. Учитывая чувствительность микоплазм к макролидам, применение препаратов этой группы в качестве этиотропного лечения, вероятно, способствовало бы более быстрому купированию клинических проявлений и сокращению продолжительности заболевания.

При своевременно начатом лечении прогноз врожденного сифилиса относительно благоприятный. Ухудшению течения заболевания способствуют недоно-

шенность, внутриутробная гипотрофия, наличие сопутствующей патологии [3, 10].

В описанном клиническом случае прогноз для жизни и здоровья благоприятный. После проведенного лечения ребенок выписан в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение специалистов.

Представленный случай доказывает критическую важность пренатального скрининга и своевременного лечения сифилиса у беременных женщин, что позволит предупредить фетальное заражение и развитие тяжелых форм заболевания у ребенка. Поздняя постановка женщины на учет по беременности не позволила своевременно диагностировать тяжелое заболевание, что привело к заражению внутриутробного ребенка и развитию проявлений раннего врожденного сифилиса.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на редкость манифестной формы врожденного сифилиса в настоящее время, проблема этого заболевания остается актуальной. Скрытое течение инфекции у беременных, поздняя диагностика и отсутствие специфической терапии приводят к инфицированию внутриутробного ребенка и развитию тяжелых проявлений после рождения.

Профилактика врожденного сифилиса, безусловно, является наиболее эффективным методом борьбы с этим заболеванием и должна заключаться в тщательном сборе материнского анамнеза, своевременном выявлении и лечении заболевания у беременных женщин. Повышение осведомленности медицинских работников и населения в целом, постоянное совершенствование скрининговых программ крайне важны для эффективной профилактики врожденного сифилиса.

**ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ**

От законного представителя ребенка при обращении в медицинское учреждение получено письменное информированное добровольное согласие на использование результатов обследования и лечения с научной целью.

**INFORMED CONSENT**

Patient's legal representative has signed informed consent on the use of results of treatment and observation for scientific purposes (signed at admission to medical facility).

**ВКЛАД АВТОРОВ**

Н.Р. Пименова — изучение и анализ отечественной и зарубежной литературы, осмотр пациента, сбор и анализ медицинских данных, систематизация полученных результатов, написание рукописи.

Е.И. Каширская — концепция работы, итоговая переработка статьи, окончательное утверждение версии для публикации.

О.В. Лебедева — анализ полученной работы, поисково-аналитическая работа для написания рукописи.

Д.А. Молев — клинико-диагностическое обследование, анализ медицинских данных.

О.А. Тюрина — курация больного, клинико-диагностическое обследование, сбор и анализ медицинских данных.

А.В. Алексеева — изучение и анализ отечественной и зарубежной литературы, сбор медицинских данных.

Д.Е. Ушенина — изучение и анализ отечественной и зарубежной литературы, сбор медицинских данных.

**AUTHORS' CONTRIBUTION**

Nailya R. Pimenova — study and analysis of national and foreign literature, examination of the patient, collection and analysis of medical data, systematization of the results obtained, writing.

Elena I. Kashirskaya — study concept, final revision of the manuscript, its final approval for publication.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике врожденного сифилиса / Российская Ассоциация Специалистов Перинатальной Медицины. — М.; 2016. — 35 с. [*Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike vrozhdennogo sifilisa*. Russian Association of Perinatal Medicine Specialists. Moscow; 2016. 35 p. (In Russ).]
2. Сурганова В.И., Полякова Н.В., Левчик Н.К. и др. К проблеме диагностики раннего врожденного сифилиса: анализ клинического случая // *Лечащий Врач*. — 2021. — № 1. — С. 20–23. — doi: <https://doi.org/10.26295/OS.2021.43.20.004> [Surganova VI, Polyakova NV, Levchik NK, et al. K probleme diagnostiki rannego vrozhdennogo sifilisa: analiz klinicheskogo sluchaya. *Lechashchi Vrach Journal*. 2021;(1):20–23. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26295/OS.2021.43.20.004>]
3. Sankaran D, Partridge E, Lakshminrusimha S. Congenital Syphilis-An Illustrative Review. *Children (Basel)*. 2023;10(8):1310. doi: <https://doi.org/10.3390/children10081310>
4. Fang J, Partridge E, Bautista GM, Sankaran D. Congenital Syphilis Epidemiology, Prevention, and Management in the United States: A 2022 Update. *Cureus*. 2022;14(12):33009. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.33009>
5. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. — 752 с. [*Neonatologiya: National guide*. Volodin NN, Degtyarev DN, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 752 p. (In Russ).]
6. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. *Red Book 2021–2024: Report of the Committee on Infectious Diseases*. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Itasca, IL, USA: American Academy of Pediatrics; 2021.

Oksana V. Lebedeva — obtained data analysis, search and analytical work for manuscript writing.

Dmitriy A. Molev — clinical diagnostic examination, analysis of medical data.

Olga A. Tyurina — patient management, clinical diagnostic examination, collection and analysis of medical data.

Anastasiya V. Alekseeva — study and analysis of national and foreign literature, collection of medical data.

Daria E. Ushenina — study and analysis of national and foreign literature, collection of medical data.

**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**

**Н.Р. Пименова**

<https://orcid.org/0000-0002-0071-9803>

**Е.И. Каширская**

<https://orcid.org/0000-0002-4271-543X>

**О.В. Лебедева**

<https://orcid.org/0009-0005-1551-8333>

**Д.А. Молев**

<https://orcid.org/0009-0001-1196-6631>

**О.А. Тюрина**

<https://orcid.org/0009-0005-6846-018X>

**А.В. Алексеева**

<https://orcid.org/0000-0002-4391-094X>

**Д.Е. Ушенина**

<https://orcid.org/0009-0002-4349-8745>

7. Инфекции, передаваемые половым путем / под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. — М.: Медиа Сфера; 2007. — 744 с. [*Infektsii, peredavaemye polovym putem*. Akovbyan VA, Prokhorenkov VI, Sokolovskii EV, eds. Moscow: Media Sfera; 2007. 744 p. (In Russ).]

8. Родионов А.Н. Сифилис. — СПб.: Питер; 2007. — 320 с. [Rodionov AN. *Sifilis*. St. Petersburg: Piter; 2007. 320 p. (In Russ).]

9. Деспиллер Т.П., Драновский В.Л. Случай врожденного сифилиса с неблагоприятным исходом // *Здравоохранение Дальнего Востока*. — 2003. — № 3. — С. 103–104. [Despillier T, Dranovskii VL. Sluchai vrozhdennogo sifilisa s neblagopriyatnym iskhodom. *Public Health of the Far East*. 2003;(3):103–104. (In Russ).]

10. Хохлова А.П., Комарова А.А., Саркисян Е.А. и др. Клинический случай раннего врожденного сифилиса // *Детские инфекции*. — 2024. — Т. 23. — № 2. — С. 61–68. — doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-61-68> [Khokhlova AP, Komarova AA, Sarkisyan EA, et al. A clinical case of early congenital syphilis. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024;23(2):61–68. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-61-68>]

11. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2021. — Т. 97. — № 4. — С. 8–32. — doi: <https://doi.org/10.25208/dv1261> [Kurbanov AA, Bogdanova EV. Dermatovenereology of Russian Federation in 2020: Working Under a Pandemic. *Vestnik*

*dermatologii i venerologii*. 2021;97(2):8–32. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1261>

12. Кокорева С.П., Куприна Н.П., Карпачева Т.А. и др. Состояние здоровья детей, рожденных от больных сифилисом матерей // *Детские инфекции*. — 2006. — Т. 5. — № 1. — С. 67–70. [Kokoreva SP, Kuprina NP, Karpacheva TA, et al. The state of health of children born to mothers with syphilis. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2006;5(1):67–70. (In Russ).]

13. Wong SP, Yin YP, Gao X, et al. Risk of syphilis in STI clinic patients: A cross-sectional study of 11 500 cases in Guangxi, China. *Sex*

*Transm Infect*. 2007;83(5):351–356. doi: <https://doi.org/10.1136/sti.2007.025015>

14. Taiwo SS, Adesiji YO, Adekanle DA. Screening for syphilis during pregnancy in Nigeria: a practice that must continue. *Sex Transm Infect*. 2007;83(5):357–358. doi: <https://doi.org/10.1136/sti.2006.023416>

15. Сифилис: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. — 2024. — 85 с. [Sifilis: Clinical guidelines. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. 2024. 85 p. (In Russ).]

Статья поступила: 06.03.2025, принята к печати: 16.06.2025

The article was submitted 06.03.2025, accepted for publication 16.06.2025

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Каширская Елена Игоревна**, д.м.н. [**Elena I. Kashirskaya**, MD, PhD]; **адрес:** 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121 [**address:** 121, Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000, Russian Federation]; **телефон:** +7 (960) 861-13-75; **e-mail:** kmn2001@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5826-6740

**Пименова Наиля Рафаильевна**, к.м.н. [**Nailya R. Pimenova**, MD, PhD]; **e-mail:** pimenova.nellya@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 6772-4058

**Лебедева Оксана Вячеславовна**, д.м.н. [**Oksana V. Lebedeva**, MD, PhD]; **e-mail:** lebedevadoc@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 6396-8643

**Молев Дмитрий Андреевич** [**Dmitriy A. Molev**, MD]; **e-mail:** dimamolev@yandex.ru

**Тюрина Ольга Александровна** [**Olga A. Tyurina**, MD]; **e-mail:** lampapusya@mail.ru

**Алексеева Анастасия Васильевна**, студентка [**Anastasiya V. Alekseeva**, student]; **e-mail:** ms-ava@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1899-6764

**Ушенина Дарья Евгеньевна**, студентка [**Daria E. Ushenina**, student]; **e-mail:** ushenina\_darya@mail.ru

Е.В. Сибирская<sup>1, 2, 3</sup>, И.В. Караченцова<sup>1, 2</sup>, А.С. Аннакулиева<sup>2</sup>,  
Т.Н. Ивановская<sup>1, 2</sup>, Ю.А. Кириллова<sup>2</sup>, И.А. Меленчук<sup>2</sup>, А.А. Ковалева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский Университет Медицины, Москва, Российская Федерация

## Тестикулярная форма нарушения формирования пола при кариотипе 46,XX: клинический случай

### Автор, ответственный за переписку:

Караченцова Ирина Васильевна, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.М. Савельевой Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), главный внештатный специалист гинеколог детского и юношеского возраста Департамента здравоохранения города Москвы

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, тел.: +7 (925) 505-31-04, e-mail: 5053104@list.ru

**Обоснование.** В статье представлен редкий случай нарушения формирования пола (НФП), 46-XX-male, демонстрирующий необходимость своевременной диагностики, консервативного и хирургического лечения, подчеркнута важность мультидисциплинарного подхода. В связи с малой частотой встречаемости данной патологии в раннем возрасте описание нового случая представляет несомненный интерес и научно-практическую значимость. **Описание клинического случая.** Приведен клинический случай пациентки 12 лет с диагнозом «Тестикулярная форма НФП при кариотипе 46,XX». Описаны этапы диагностического поиска, способы лечения в зависимости от возраста, течения заболевания, ответ на терапию. **Заключение.** Пациентам с диагнозом НФП рекомендовано постоянное наблюдение врачей-специалистов с целью назначения и коррекции консервативной терапии, решения вопросов о хирургических методах лечения, улучшения качества жизни и реализации репродуктивной функции.

**Ключевые слова:** нарушение определения пола яичек, дисгенезия половых желез, синдром де ля Шапеля, синдром XX мужчины

**Для цитирования:** Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Аннакулиева А.С., Ивановская Т.Н., Кириллова Ю.А., Меленчук И.А., Ковалева А.А. Тестикулярная форма нарушения формирования пола при кариотипе 46,XX: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(3):308–314. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2917>

### ОБОСНОВАНИЕ

Нарушения полового развития — это термин, используемый для обозначения различных редких состояний, которые характеризуются хромосомными, гонадными и генитальными несоответствиями в развитии пола [1].

Среди многообразия пороков развития у детей с нарушениями полового развития особое место занимают нарушения формирования пола (НФП). Эти врожденные заболевания характеризуются неправильным строением наружных и внутренних половых органов. Частота данного состояния составляет 1 случай

Elena V. Sibirskaia<sup>1, 2, 3</sup>, Irina V. Karachentsova<sup>1, 2</sup>, Ayna S. Annakulieva<sup>2</sup>, Tamara N. Ivanovskaya<sup>1, 2</sup>,  
Yuliya A. Kirillova<sup>2</sup>, Irina A. Melenchuk<sup>2</sup>, Alena A. Kovaleva<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> The Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

## 46,XX Testicular Disorders of Sex Development: Case Report

**Background.** The article presents a rare case report of sex development disorder (DSDs, 46-XX-male), demonstrating the need for timely diagnosis, conservative and surgical treatment, and emphasizes the importance of a multidisciplinary approach. Due to the low frequency of occurrence of this pathology at an early age, the description of a new case is of undoubted interest and scientific and practical significance. **Case Report.** A case report of a 12-year-old female patient diagnosed with 46,XX testicular disorder of sex development is presented. The stages of the diagnostic search, treatment methods depending on age, course of the disease, and response to therapy are described. **Conclusion.** Patients diagnosed with disorders of sex development are recommended to be constantly monitored by doctors in order to prescribe and correct conservative therapy, resolve issues about surgical treatment methods, improve the quality of life and implement reproductive function.

**Keywords:** testicular sex determination disorder, gonadal dysgenesis, de la Chapelle syndrome, XX male syndrome

**For citation:** Sibirskaia Elena V., Karachentsova Irina V., Annakulieva Ayna S., Ivanovskaya Tamara N., Kirillova Yuliya A., Melenchuk Irina A., Kovaleva Alena A. 46,XX Testicular Disorders of Sex Development: Case Report. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(3):308–314. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2917>

на 4,5 тыс. живорожденных детей. Аномальное строение наружных половых органов, гормональная недостаточность, бесплодие ведут к формированию тяжелых психологических расстройств у ребенка и его родственников [2]. Это не позволяет своевременно и достоверно определить пол ребенка в раннем возрасте и требует специальных методов обследования, а также участия специалистов различного профиля [3]. С развитием современных методов молекулярно-генетической диагностики в последнее десятилетие открыт целый ряд новых регуляторов дифференцировки гонад, нарушения экспрессии которых могут приводить к НФП [4].

46,XX-тестикулярные НФП — группа генетически детерминированных форм первичной недостаточности тестикул у мужчин. В 80% случаев заболевание развивается в результате кроссинговера гена *SRY* на X-хромосому в процессе мейоза гаметогенеза у отца. Синдром описан в 1964 г. врачом А. де ля Шапелем как форма гипогонадизма у мужчин, имеющих кариотип 46,XX. Распространенность составляет 1 случай на 20 тыс. новорожденных мальчиков. Выделяют две формы синдрома: *SRY*-позитивный (80%) и *SRY*-негативный (20%) [5]. У *SRY*-позитивных пациентов с XX-инверсией пола чаще отмечают нормальную маскулинизацию, а у *SRY*-негативных пациентов с XX-инверсией пола чаще обнаруживают признаки дефицита внутриутробной маскулинизации (гипоспадию, крипторхизм, двойственное строение половых органов), выраженный первичный гипогонадизм, при этом могут отмечаться как тестикулярная, так и овотестикулярная формы НФП. В последнем случае это обусловлено неполной дифференцировкой гонад по мужскому типу, редко отмечаемой у *SRY*-позитивных 46,XX-мужчин [6].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка К., 12 лет, в связи с жалобами на периодическую утомляемость, ощущение «приливов», прибавку роста на 3 см в течение 3 мес направлена на повторную госпитализацию в гинекологическое отделение Обособленного структурного подразделения «Российская детская клиническая больница» ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет) — РДКБ.

Из анамнеза известно: ребенок от третьей беременности, вторых родов, течение беременности осложнено трихомониазом. Исходы предыдущих беременностей: первая — мальчик, практически здоров; вторая — выкидыш на ранних сроках. Родовые травмы: кефалогематома обеих теменных костей. Врожденные аномалии: сосудистое образование (гемангиома) на коже спины слева, открытое овальное окно, острый инфекционный дакриоцистит, короткая уздечка языка, неправильное строение наружных половых органов. В период новорожденности (до 28 дней) перенесла энцефалопатию гипоксически-ишемического генеза, синдром двигательных нарушений, неонатальные судороги в возрасте 1 дня. В дальнейшем девочка наблюдалась у детского эндокринолога по месту жительства. При проведении кариотипирования был выявлен нормальный женский кариотип 46,XX; *SRY*-отрицательный (AMLX+, AMLY–).

Для уточнения диагноза пациентка была направлена в РДКБ.

Впервые девочка была обследована на базе отделения эндокринологии в возрасте 10 мес. При обследовании: строение наружных половых органов — урогенитальный синус (УГС) III степени (гипертрофированный

клитор с головкой и крайней плотью, напоминающий половой член, большие половые губы мошонкообразны, общее отверстие урогенитального синуса открывается у корня клитора по типу гипоспадии) [7]. Гипокортицизма выявлено не было, данных за врожденную дисфункцию коры надпочечников не получено, заместительная гормональная терапия не назначалась. При проведении пробы с хорионическим гонадотропином (ХГ) уровень тестостерона составил 3,7 нмоль/л. Проведена уретроцистовагиноскопия: влагалище впадает в синус на уровне тазовой диафрагмы, вход сужен до 2 мм, длина влагалища — 4 см, шейка матки в типичном месте. По окончании обследования пациентка выписана с рекомендацией динамического наблюдения по месту жительства.

Была повторно госпитализирована в РДКБ в возрасте 1,5 лет. Проведена повторная проба с ХГ: выброс тестостерона составил 3,9 нмоль/л. Принято решение о проведении первого этапа феминизирующей пластики наружных половых органов.

Во время госпитализации в возрасте 8 лет проведена проба с ХГ, клинически отрицательная, однако выброс тестостерона составил 8,48 нмоль/л. Костный возраст — 7,5–8 лет по данным рентгенографии костей кисти.

Данные ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза (ОМТ): матка в виде тяжа, 25 × 5 × 11 мм, эндометрий не определяется. Яичники: правый 16 × 9 мм, с нечеткими контурами, фолликулярный аппарат не развит; левый расположен высоко, 12 × 7 × 11 мм, фолликулы четко не определяются.

Девочка была переведена в отделение гинекологии для решения вопроса о гонадэктомии. По результатам обследования проведен консилиум в составе врача-эндокринолога, врача-гинеколога, по результатам которого вынесено заключение: пациентка с нормальным женским кариотипом 46,XX; *SRY*-отрицательным (AMLX+, AMLY–), в допубертатном периоде не имеет признаков вирилизации. Показатели онкомаркеров в норме. Определение гонадного пола и исключение гонадобластомы при диагностической лапароскопии, биопсии гонад не представляется возможным в связи с малой информативностью исследования (малый размер исследуемого материала). При проведении диагностической лапароскопии, учитывая возраст пациентки, отсутствие начала пубертатного периода, не представилось возможным отифференцировать нормально сформированный яичник при внутриутробной вирилизации, дисгенетичную гонаду с выраженным стромальным компонентом, овотестис. Рекомендована выжидательная тактика до начала пубертатного периода, динамическое наблюдение не реже 1 раза в 8–12 мес в условиях стационара. Решение вопроса о гонадэктомии по результатам комплексного обследования, при отсутствии клинических проявлений вирилизации — не ранее 11–12 лет.

Наблюдалась по месту жительства у врача детского эндокринолога. Выполнен первый этап феминизирующей пластики наружных половых органов.

В возрасте 11 лет пациентка была вновь планово госпитализирована в РДКБ в отделения гинекологии и эндокринологии. При исследовании гормонального профиля уровень тестостерона общего составил 12,76 нмоль/л. На фоне назначения терапии эстрогенами (эстрадиола валерат) было отмечено снижение уровня тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), по данным УЗИ молочных желез с двух сторон визуализируется железистая ткань. Учитывая положительную динамику на фоне проводимой терапии, рекомендовано продолжить гор-

мональную терапию эстрогенами (эстрадиола валерат) в дозе 1000 мкг 1 раз в день в непрерывном режиме под контролем уровня ЛГ, ФСГ, тестостерона, эстрадиола, через 2 нед — контроль уровня ЛГ, ФСГ, тестостерона, эстрадиола, УЗИ ОМТ. Второй этап феминизирующей пластики рекомендован после менархе.

Проведено генетическое исследование — обнаружена гетерозиготная мутация нуклеотидной последовательности в экзоне 9 гена *WT1*, что может наблюдаться у пациентов с синдромом Фрейзера, опухолью Вильямса, синдромом Дениса – Драша, синдромом Мичема. Поступила повторно планово в РДКБ для дальнейшего лечения.

Проведен консилиум в составе врача-хирурга, онколога, уролога, гинеколога, в ходе которого принято решение: на основании генетического анализа риск малигнизации невысок, однако, учитывая высокий уровень тестостерона, для адекватной гормональной терапии рекомендовано проведение лапароскопии, гонадэктомии с обеих сторон. В возрасте 11 лет проведено оперативное удаление дисгенетичных гонад путем лапароскопического доступа. В постоперационном периоде пациентка продолжает получать эстрадиола валерат в дозировке 500 мкг/сут.

Протокол операции: в асептических условиях после соответствующей обработки операционного поля по верхнему полюсу пупка введен 10-мм троакар, наложен карбоксиперитонеум 12 мм вод. ст. и введен лапароскоп. В типичных точках в правой и левой подвздошных областях введены 5-мм и 5-мм троакары для инструментария. Пациентка переведена в положение Тренделенбурга.

Обнаружено: в брюшной полости выпота нет. Печень не увеличена, коричневого цвета, поверхность гладкая, край острый. Желчный пузырь серо-голубого цвета, в спавшемся состоянии. Круглая связка печени не утолщена, не отечна. Желудок спавшийся, поверхность не изменена. Parietalная и висцеральная брюшина во всех отделах не изменена. Петли тонкой кишки и толстой кишки не расширены, поверхность розовая, брыжейка не изменена. Червеобразный отросток осмотрен на всем протяжении, не изменен. Тело матки по средней линии в виде мышечного тяжа, серозный покров розовый. Маточные трубы не определяются. В латеральных каналах за подвздошными сосудами с обеих сторон визуализируются гонады: правая — 20 × 10 × 22 мм, левая — 28 × 15 × 15 мм, серой

окраски, овальной формы, поверхность гладкая, с окружающими тканями не спаяны. С помощью биполярной коагуляции пересечена брыжейка гонад слева и справа. Макропрепарат извлечен через левую контрапертуру. Отправлен на гистологическое исследование. Троакары удалены. На кожу наложены внутрикожные швы — монокрил 3.0. Кровопотеря минимальная (рис. 1, 2).

#### Патологоанатомическое заключение

##### Макроскопическое описание

1. Образование серо-желтого цвета, размером 3,5 × 1,8 × 0,7 см.

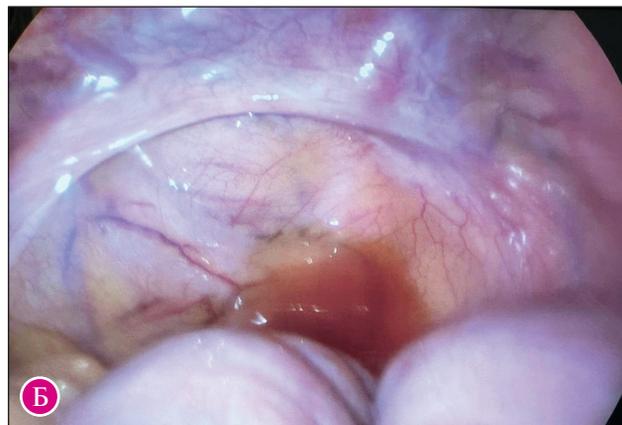
2. Образование серого цвета, размером 3 × 1,5 × 1 см.

**Микроскопическое описание.** В исследованном материале ткань гонад представлена многочисленными тесно расположенными семенными канальцами, в которых определяются клетки Сертоли. Строма отечна. Некоторые канальцы атрофичны, гиалинизированы. Между канальцами определяются клетки Лейдига. Белочная оболочка широкая, коллагенизированная, местами истончена. Окружающие ткани обильно васкуляризированы.

**Заключение:** морфологическая картина соответствует синдрому нечувствительности к андрогенам.

В возрасте 12 лет пациентка поступает на плановую госпитализацию в РДКБ в отделение гинекологии с направляющим диагнозом «N91.0 Первичная аменорея». Состояние при поступлении удовлетворительное, сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Физическое развитие среднее, дисгармоничное за счет массы тела: рост — 153 см (перцентиль 50–75%), масса тела — 48 кг (перцентиль 90–97%), индекс массы тела — 20,5. Кожные покровы чистые, бледно-розовой окраски, сосудистое образование (гемангиома) на коже спины слева в стадии инволюции, видимые слизистые оболочки чистые, влажные, физиологичной окраски. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими ясный легочный звук, дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. Патологические шумы отсутствуют. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень, селезенка не пальпируются. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Мочиспускание свободное, безболезненное.

При гинекологическом осмотре: наружные половые органы сформированы по бисексуальному типу.



**Рис. 1.** А — гонадэктомия с обеих сторон: этап операции. Б — лапароскопическая картина органов малого таза  
Источник: из фотоархива отделения гинекологии РДКБ, 2023.

**Fig. 1.** А — gonadectomy on both sides: the stage of surgery. Б — laparoscopic picture of the pelvic organs  
Source: archive of the Department of Gynecology, Russian Children's Clinical Hospital, 2023.



**Рис. 2.** Дисгенетичные гонады, удаленные путем лапароскопической операции  
Источник: из фотоархива отделения гинекологии РДКБ, 2023.

**Fig. 2.** Gonadal Dysgenesis removed by laparoscopic surgery  
Source: archive of the Department of Gynecology, Russian Children's Clinical Hospital, 2023.

Клиитор гипертрофирован до 3 см. Головка сформирована. УГС IV степени. На промежности визуализируется вход в УГС. Большие половые губы мошонкообразны. Степень вирилизации по Прадеру — 5. Выделения светлые, слизистые. Формула полового развития: Ах2 Ма2-3 Рu3 Me abs.

Выполнено УЗИ с доплерометрией щитовидной и паращитовидных желез, молочных желез, в ходе которого патологии со стороны обследуемых органов выявлено не было.

УЗИ ОМТ: матка представлена мышечным тяжом размерами 43 × 12 × 22 мм, эндометрий четко не визуализируется. Правый и левый яичники не определяются — состояние после гонадэктомии. Свободная жидкость в малом тазу не выявлена. Патологические образования в малом тазу не определяются (рис. 3).

При стандартном лабораторном исследовании (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) обнаружены лейкоцитопения ( $3,7 \times 10^9/\text{л}$ ) за счет абсолютной лимфопении ( $1,7 \times 10^9/\text{л}$ ), сниженный показатель средней концентрации гемоглобина в эритроцитарной массе (МСНС) (30,2 пг).

В показателях анализа отделяемого из мочеполовых органов отклонений не выявлено.

Анализ на гормоны и витамины показал повышенные значения ЛГ (23,16 МЕ/л) и ФСГ (56,38 МЕ/л), а также гиперпролактинемия (768 мМЕ/л).

#### Временная шкала

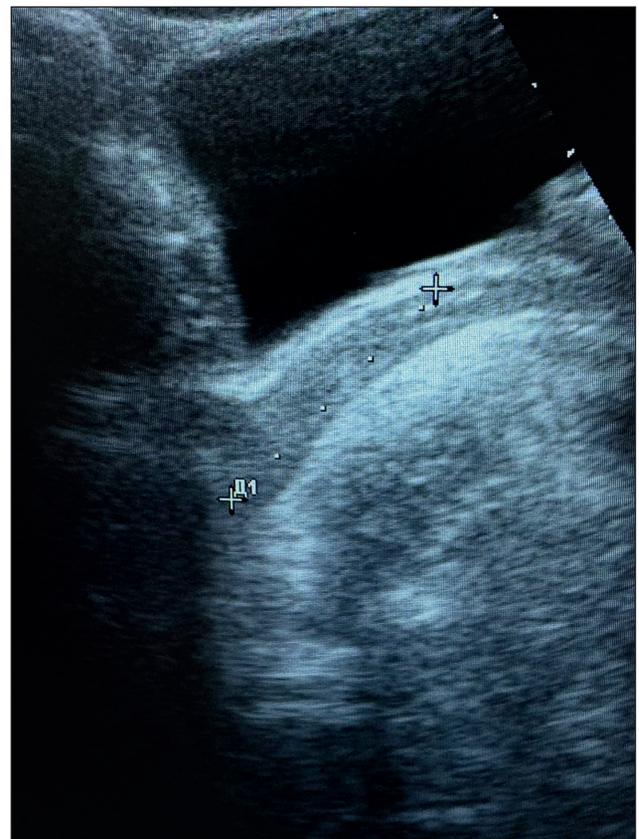
Хронология ключевых событий развития заболевания у пациентки К. представлена на рис. 4.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе представлено описание клинического случая: пациентка с редким заболеванием — SRY-негативной формой 46,XX НФП, за которой проводится динамическое наблюдение с 10 мес жизни по настоящее время. У девочки обнаружена гетерозиготная мутация нуклеотидной последовательности в экзоне 9 гена *WT1*, что сопряжено с более высокой вероятностью развития врожденных заболеваний мочеполовой системы, в том числе и с НФП.

Клиническая картина синдрома де ля Шапель гетерогенна. Строение наружных половых органов колеблется

от практически нормального по мужскому типу с микроорхидизмом до двойственного строения с гипоспадией, крипторхизмом в сочетании с патологической задержкой роста, гинекомастией, гипергонадотропным гипогонадизмом, некрозооспермией [8]. Именно поэтому необходимо дифференцировать данную патологию с другими вариантами нарушений формирования пола, синдромом



**Рис. 3.** Ультразвуковое исследование органов малого таза пациентки: матка, представленная в виде мышечного тяжа  
Источник: Караченцова И.В., 2024.

**Fig. 3.** Ultrasound examination of the patient's pelvic organs: uterus, represented as a muscle band  
Source: Karachentsova I.V., 2024.



**Рис. 4.** Хронология ключевых событий у пациентки К. с тестикулярной формой нарушения формирования пола при кариотипе 46,XX  
Примечание. РДКБ — Российская детская клиническая больница; УГС — урогенитальный синус.

**Fig. 4.** Chronology of key events in patient K. with 46,XX testicular disorders of sex development  
Note. RCCN (РДКБ) — Russian Children's Clinical Hospital; US (УГС) — urogenital sinus.

тестикулярной феминизации (синдромом Морриса), дисгенезиями гонад. Диагноз может быть установлен перинатально, постнатально, в препубертатном или пубертатном возрасте.

Важным этапом ведения данной категории пациентов является грамотный и индивидуальный диагностический поиск, который не имеет единых стандартов и алгоритмов.

Первыми шагами являются сбор анамнеза и физикальный осмотр. При опросе необходимо выяснить, какие препараты принимала мать во время беременности, есть ли подобные случаи НФП в семье. Бывают случаи отсроченной диагностики, поэтому у пациентов более старшего возраста следует обратить внимание на данные анамнеза: первичную аменорею, бесплодие, вирилизацию.

Важным и неотъемлемым этапом определения конкретной формы дисгенезии является генетическое обследование с определением кариотипа и полового хроматина в буккальных мазках, что позволяет определить хромосомный пол новорожденного. Для дальнейшей верификации диагноза могут быть использованы инструментальные методы диагностики, такие как УЗИ, лапароскопия с биопсией, генитография и магнитно-резонансная томография, а также лабораторное исследование крови с определением гормонального спектра [9].

Информативными биохимическими маркерами для дифференциальной диагностики являются гормоны гипоталамо-гипофизарной системы, такие как ЛГ и ФСГ (в исходном состоянии или после стимуляции рилизинг-гормоном лютеинизирующего гормона), антимюллеров гормон, ингибин В, инсулиноподобный пептид 3, стероидные гормоны надпочечников и половых желез (включая кортизол, альдостерон, тестостерон и их предшественники: дигидротестостерон и эстрадиол) и гормон гипофиза — аденокортикотропный гормон (АКТГ). Уровень стероидных гормонов измеряют исходно или после стимуляции АКТГ (гормоны надпочечников) и/или ХГЧ (половые гормоны) [10].

Согласно данным литературы, ген *SRY* присутствует у 85–90% пациентов с 46,XX-тестикулярной формой НФП и у 10% пациентов с 46,XX-овотестикулярной формой НФП [6], то есть у большинства пациентов с данным диагнозом ген *SRY* транслоцирован в X-хромосоме или аутосомных хромосомах. В нашем случае генетический анализ гена *SRY* показал отрицательный результат. Учитывая, что сообщения о *SRY*-отрицательных случаях

встречаются редко, примерно в 10% от общего числа случаев НФП 46,XX, этиология формирования гонад, в которых определяются клетки Сертоли и Лейдига, в случаях с отрицательным результатом *SRY* остается неизвестной [11].

Вопрос о корреляции между генетическими нарушениями и фенотипической картиной у пациентов с 46,XX-тестикулярным НФП остается дискуссионным. В соответствии с данными литературы, пациенты со *SRY*-позитивной формой данной патологии имеют более маскулинное строение наружных половых органов, двойственное строение гениталий отмечено у *SRY*-негативных пациентов [8]. Также важно учитывать, что фенотипическая вариабельность у пациентов с 46,XX-тестикулярным НФП может быть связана не только с наличием или отсутствием гена *SRY*, но и с другими факторами, такими как дупликации или делеции генов *SOX9*, *SF-1*, *WNT4* и *DAX-1*, мутации и потеря функции других генов, ассоциированных с развитием организма по мужскому типу, которые следует рассмотреть для дальнейшего изучения [12, 13].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай является примером очень редкой формы НФП. Диагноз поставлен на основании физикальных, лабораторных, инструментальных методов исследования.

Таким образом, верификация диагноза проводится на основании данных анамнеза, внешнего вида гениталий и определения возможности их хирургической коррекции, клинко-лабораторных, молекулярно-цитогенетического исследований, УЗИ ОМТ, цистоуретроскопии, лапароскопии с биопсией [14]. Проблемы диагностического поиска и установления диагноза до сих пор остаются актуальными, и существует необходимость в дальнейшем изучении методов диагностики с целью подбора правильной врачебной тактики, улучшения качества жизни пациенток и решения вопросов о возможности реализации репродуктивной функции в будущем. Оперативное удаление дисгенетичных гонад проводится с целью предупреждения дальнейшей малигнизации. По данным зарубежной литературы, частота развития гонадобластом и дисгермином составляет от 7 до 30%. Вопрос о необходимости хирургической коррекции НФП решается индивидуально на основании результатов консультаций смежными специалистами и с учетом интересов конкретного пациента [9].

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, использование медицинских данных пациентки (результатов обследования, лечения, наблюдения) в научных целях, на публикацию изображений пациентки в научном журнале, включая его электронную версию. Дата подписания: 07.02.2024

## INFORMED CONSENT

A written voluntary informed consent was obtained from the patient's parent to publish a description of the clinical case, to use the patient's medical data (examination results, treatment, observation) for scientific purposes, and to publish the patient's images in a scientific journal, including its electronic version. Date of signing: 07.02.2024.

## ВКЛАД АВТОРОВ

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

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

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

Т.Н. Ивановская — сбор и обработка данных, написание текста статьи.

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

И.А. Меленчук — сбор и обработка данных, написание текста статьи.

А.А. Ковалева — сбор и обработка данных, написание текста статьи.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

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

Irina V. Karachentsova — research concept, editing.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mantravadi KC, Rao DG. 46XX testicular disorder of sex development. *J Hum Reprod Sci.* 2021;14(4):436–438. doi: [https://doi.org/10.4103/jhrs.jhrs\\_89\\_21](https://doi.org/10.4103/jhrs.jhrs_89_21)
2. Сальникова И.А., Уварова Е.В., Колодкина А.А. и др. Нарушение детерминации пола и половой дифференцировки ребенка, зарегистрированного в женском поле // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* — 2018. — Т. 14. — № 3. — С. 92–103. — doi: <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2018-13007> [Salnikova IA, Uvarova EV, Kolodkina AA, et al. Disorder of sex development of the child registered in a female sex at birth. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Reproductive Health of Children and Adolescents.* 2018;14(3):92–103. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2018-13007>]
3. Мираков К.К., Володько Е.А., Окулов А.Б. и др. Лапароскопия в диагностике и лечении нарушений формирования пола у детей // *Medicus.* — 2016. — № 2. — С. 122–124. [Mirakov KK, Volodko EA, Okulov AB, et al. *Medicus.* 2016;(2):122–124. (In Russ).]
4. Калинин Н.Ю., Тюльпак А.Н. Дисгенезия гонад 46,XY, ассоциированная с вариантами в гене *MAP3K1* // *Проблемы эндокринологии.* — 2020. — Т. 66. — № 6. — С. 59–64. — doi: <https://doi.org/10.14341/probl12695> [Kalinchenko NYu, Tiulpakov AN. Gonadal dysgenesis 46,XY DSD associated with variants in the *MAP3K1* gene. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(6):59–64. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/probl12695>]
5. Андроник Д.И., Башнина Е.Б., Бурцев Е.А. и др. Принцип Лилит. *К вопросу формирования пола у человека.* — СПб.: Политех-Пресс; 2021. — 282 с. [Andronik DI, Bashnina EB, Burtsev EA, et al. *Printsip Lilit. K voprosu formirovaniya pola u cheloveka.* St. Petersburg: Politech-Press; 2021. 382 p. (In Russ).]

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

Tamara N. Ivanovskaya — data collection and processing, writing.

Yuliya A. Kirillova — data collection and processing, writing.

Irina A. Melenchuk — data collection and processing, writing.

Alena A. Kovaleva — 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.С. Аннакулиева**

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

**Т.Н. Ивановская**

<https://orcid.org/0000-0002-7624-2781>

**Ю.А. Кириллова**

<https://orcid.org/0000-0001-9057-2827>

**И.А. Меленчук**

<https://orcid.org/0000-0001-7267-3018>

**А.А. Ковалева**

<https://orcid.org/0009-0006-0088-3650>

6. Штаут М.И., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф. и др. Генетическое и спермиологическое обследование пациентов с 46,XX-тестикулярной формой нарушения формирования пола // *Андрология и генитальная хирургия.* — 2023. — Т. 24. — № 1. — С. 115–129. — doi: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-1-115-129> [Shtaut MI, Sorokina TM, Kurilo LF, et al. Genetic and semen examination of patients with 46,XX testicular disorder of sex development. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery.* 2023;24(1):115–29. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-1-115-129>]
7. Отамуратов Ф.А. Урогенитальный синус у детей // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* — 2020. — Т. 10. — № 3S. — С. 115. [Otamuradov FA. Urogenital'nyy sinus u detey. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2020;10(3S):115. (In Russ).]
8. Санникова Е.С., Латышев О.Ю., Самсонова Л.Н. и др. Синдром де ля Шапелля: клинико-лабораторная характеристика четырех пациентов // *Проблемы эндокринологии.* — 2017. — Т. 63. — № 2. — С. 124–126. — doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017632124-126> [Sannikova ES, Latyshev O.Yu, Samsonova LN, et al. De la Chapelle syndrome: clinical and laboratory characteristics of 4 patients. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(2):124–126. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017632124-126>]
9. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Реализация репродуктивной функции у пациенток с нарушением формирования пола (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* — 2022. — Т. 28. — № 2. — С. 33–39. — doi: <https://doi.org/10.17116/repro20222802133> [Adamyany LV, Sibirskaya EV, Pivazyany LG, et al. Reproductive function in patients with disorders

of sex development (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(2):33–39. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/repro20222802133>

10. Granada ML, Audí L. The laboratory in the multidisciplinary diagnosis of differences or disorders of sex development (DSD) I) Physiology, classification, approach, and methodology II) Biochemical and genetic markers in 46,XX DSD. *Adv Lab Med*. 2021;2(4):468–480. doi: <https://doi.org/10.1515/almed-2021-0042>

11. Listyasari NA, Santosa A, Juniarto AZ. SRY-negative in 46,XX Male Testicular DSD: a case report. *Journal of Biomedicine and Translational Research [Online]*. 2020;6(3):97–100. doi: <https://doi.org/10.14710/jbtr.v6i3.9088>

12. Alves C, Braid Z, Coeli FB, Mello MP. 46,XX male-testicular disorder of sexual differentiation (DSD): hormonal, molecular and

cytogenetic studies. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(8):685–689. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302010000800004>

13. Сибирская Е.В., Ивановская Т.Н., Караченцова И.В. и др. Дисгенезия гонад: девочка с кариотипом 46, XY // *Эффективная фармакотерапия*. — 2023. — Т. 19. — № 7. — С. 96–97. [Sibirskaya EV, Ivanovskaya TN, Karachentsova IV, et al. Disgeneziya gonad: devochka s kariotipom 46, XY. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2023;19(7):96–97. (In Russ).]

14. Петрайкина Е.Е., Сибирская Е.В., Караченцова И.В. и др. Синдром Тернера (клиническое наблюдение) // *Эффективная фармакотерапия*. — 2023. — Т. 19. — № 7. — С. 97–98. [Petraikina EE, Sibirskaya EV, Karachentsova IV, et al. Sindrom Turnera (klinicheskoe nablyudenie). *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2023;19(7):97–98. (In Russ).]

Статья поступила: 20.09.2024, принята к печати: 16.06.2025

The article was submitted 20.09.2024, accepted for publication 16.06.2025

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Караченцова Ирина Васильевна**, к.м.н. [*Irina V. Karachentsova*, MD, PhD]; **адрес:** 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7 [**address:** 1, Ostrovityanova Str., building 7, Moscow, 117997, Russian Federation]; **телефон:** +7 (925) 505-31-04; **e-mail:** 5053104@list.ru; **eLibrary SPIN:** 6520-9747

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

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

**Ивановская Тамара Николаевна**, к.м.н. [*Tamara N. Ivanovskaya*, MD, PhD]; **e-mail:** tomochnaiv@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 8757-0858

**Кириллова Юлия Александровна** [*Yuliya A. Kirillova*, MD]; **e-mail:** kafa\_33@inbox.ru; **eLibrary SPIN:** 9056-6348

**Меленчук Ирина Анатольевна** [*Irina A. Melenchuk*, MD]; **e-mail:** doc.melenchuk@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 3538-2635

**Ковалева Алена Андреевна**, студентка [*Alena A. Kovaleva*, student]; **e-mail:** A9671133340@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 8883-1090

Р.Р. Нигматуллина<sup>1</sup>, Д.И. Садыкова<sup>1</sup>, И.Р. Сахипгараева<sup>2</sup>, Е.С. Слестникова<sup>1</sup>, А.В. Безбрызгов<sup>1</sup><sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация<sup>2</sup> Детская республиканская клиническая больница, Казань, Российская Федерация

# Систематический обзор функциональных аспектов TRPC-каналов в физиологии и клинической практике

**Автор, ответственный за переписку:**

Сахипгараева Ильнара Радиковна, практикующий врач-педиатр Детской республиканской клинической больницы

**Адрес:** 420064, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140, **тел.:** +7 (906) 101-91-35, **e-mail:** ilnara1307@mail.ru

В данной статье представлен систематический обзор текущих научных исследований, посвященных роли транзиторных рецепторов потенциала, опосредуемых кальцием (TRPC), в различных патофизиологических процессах. Рассмотрены механизмы активации и регуляции канонических каналов переходного рецепторного потенциала и их значимость в контексте заболеваний, связанных с каналопатиями. Особое внимание уделено различным точкам зрения на функционирование TRPC-каналов, их взаимодействие с такими соединениями, как диацилглицерин и белок STIM1. Обзор подчеркивает важность каналов TRPC в регуляции клеточной функции, включая тонус сосудов, фильтрацию почек и гипертрофию сердца, опосредование клеточных реакций на гормоны и факторы роста. Исследования свидетельствуют о многоуровневой активности TRPC, что делает их привлекательными мишенями для фармакологических вмешательств. Являясь ключевыми элементами в патогенезе разнообразных заболеваний, от сердечно-сосудистых до неврологических и иммунных расстройств, TRPC могут стать основой для разработки инновационных терапевтических стратегий. Ключевым новшеством данного обзора являются подробно рассмотренная роль TRPC в контексте заболеваний, в частности каналопатий, и исследование возможностей их фармакологической модуляции с помощью различных стимулов, включая гормоны и нейротрансмиттеры. Работа также подчеркивает перспективы для терапевтического вмешательства, создавая возможности для разработки целенаправленных методов терапии, ориентированных на механизмы конкретных заболеваний. Цель данного обзора — проанализировать и обобщить современные научные исследования, посвященные роли TRPC в патофизиологических процессах, исследованию механизмов активации и регуляции TRPC, а также идентификации механизмов развития заболеваний при каналопатиях. Кроме того, обзор открывает новое поле для дальнейших исследований, подчеркивая важность изучения взаимодействий TRPC с другими сигнальными системами, такими как G-белки и тирозинкиназные рецепторы, что может стимулировать развитие более комплексных комбинированных терапевтических подходов. Таким образом, статья предлагает идеи в понимании сложных патофизиологических ролей TRPC и их потенциального фармакологического применения.

**Ключевые слова:** Са-депоуправляемые каналы, TRPC, кальциевое депо, кальций, STIM1**Для цитирования:** Нигматуллина Р.Р., Садыкова Д.И., Сахипгараева И.Р., Слестникова Е.С., Безбрызгов А.В. Систематический обзор функциональных аспектов TRPC-каналов в физиологии и клинической практике. Педиатрическая фармакология. 2025;22(3):315–322. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2912>

## ВВЕДЕНИЕ

Транзиторные каналы рецепторного потенциала (TRPC) представляют собой проницаемые для кальция неселективные катионные каналы, участвующие в различных клеточных функциях. Подсемейство TRPC (классические каналы) состоит из семи белков (TRPC1–TRPC7). Депоуправляемые Са-каналы (store-operated Ca<sup>2+</sup> channels), или SOC-каналы, или Ca<sup>2+</sup> release-activated Ca<sup>2+</sup> channels (CRAC-каналы), или Са-каналы, активируемые белком STIM, в том числе семейство ORAI-каналов и подсемейство TRPC-каналов, постоянно пополняют запасы ионов Са<sup>2+</sup> и Na<sup>+</sup> в саркоплазматическом ретикулуме (СР) / эндоплазматическом ретикулуме (ЭР).

Имеется две точки зрения на природу TRPC-каналов. Согласно одной из них, TRPC-каналы относятся к семейству Са-депоуправляемых каналов [1–3]. В частности, это мнение касается каналов TRPC1, TRPC5, TRPC6 и TRPC7. Са-каналы, активируемые белком STIM, выступают в роли непосредственного активатора TRPC-

каналов в условиях истощения ионов кальция (Са<sup>2+</sup>) в депо, то есть STIM-зависимые Са<sup>2+</sup>-каналы непосредственно активируют TRPC-каналы при опустошении внутриклеточных депо Са<sup>2+</sup>.

С другой стороны, существует альтернативная точка зрения, согласно которой TRPC-каналы регулируются рецепторами, связанными с G-белками, включая Gq-белок, и могут быть также непосредственно активированы вторичными посредниками инозитолтрифосфатом (ИТФ3) и/или диацилглицеролом (ДАГ) [1, 2, 4–7].

Активация TRPC-каналов происходит при взаимодействии ИТФ3 (накопившегося при активации фосфолипазы С) с сайтом TRPC-белков, выполняющим функцию ИТФ3-рецептора: активация Gq-белок-связанных рецепторов приводит к стимуляции фосфолипазы С, которая гидролизует фосфатидинозитол-4,5-бисфосфат (PIP2) с образованием ИТФ3 и ДАГ. ИТФ3 связывается с ИТФ3-рецепторами на мембране ЭР, вызывая выброс Са<sup>2+</sup> в цитозоль и создавая локальный градиент Са<sup>2+</sup>. ДАГ остается в плазматической мембране, где некоторые

изоформы TRPC (в частности, TRPC3, TRPC6 и TRPC7) имеют сайты прямого связывания с ДАГ; это связывание изменяет конформацию канала и открывает его [2, 3, 8–10].

Каналы семейства TRPC являются ключевыми посредниками в передаче сигналов от медиаторов, гормонов и других биологически активных веществ, обеспечивая через ионный поток  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^+$  регуляцию клеточных функций. Данные каналы TRPC играют решающую роль в опосредовании клеточных реакций на различные стимулы, включая гормоны, нейротрансмиттеры и факторы роста. Каналы семейства TRPC опосредуют поступление ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и участвуют в регуляции сосудистого тонуса, клубочковой фильтрации и механизмах сердечной гипертрофии [11, 12]. Многие медиаторы, гормоны и биологически активные вещества воздействуют на клетки-мишени через эти каналы, взаимодействуя с рецепторами, связанными с G-белками, включая Gq-белки. Сторонники теории того, что TRPC-каналы регулируются рецепторами, утверждают, что различные агонисты, увеличивая активность фосфолипазы C, способствуют накоплению ИТФЗ и ДАГ, что, в свою очередь, увеличивает проницаемость TRPC-каналов для кальция [8, 13–16]. Сторонники концепции, согласно которой TRPC-каналы управляются кальциевым депо, полагают, что агонисты воздействуют на рецепторы, связанные с G-белками, включая Gq-белки, что приводит к повышению активности фосфолипазы C. Это, в свою очередь, вызывает накопление ИТФЗ и ДАГ. ИТФЗ, взаимодействуя с рецепторами на ЭР/СР, способствует высвобождению ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) из ЭР/СР, что ведет к истощению запасов кальция в этом органе. Это запускает активацию белка STIM1, который затем активирует TRPC, интегрируя его в сеть кальциевых каналов и обеспечивая поступление ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоль и обратно в ЭР.

Активация каналов TRPC играет ключевую роль в регулировании ответа клеток на медиаторы, гормоны

и биологически активные вещества. Например, TRPC1 активируется глутаматом в культурах нейронов гиппокампа, окситоцином в миоэтрии беременных женщин, а также интерлейкином 13 в миоцитах бронхов крыс. Повышение активности TRPC4 наблюдается при действии окситоцина, простагландина F<sub>2α</sub> и аденозинтрифосфорной кислоты в миоэтрии. TRPC5 активируется агонистами M-холинорецепторов (такими как ацетилхолин и карбахол) в ооцитах шпорцевой лягушки и в нейронах мыши. Активация TRPC5 также происходит в нейронах гиппокампа под воздействием эпидермального фактора роста и гистамина, а также при воздействии антигена на тучные клетки крысы. Кроме этого, под влиянием агонистов альфа1-адренорецепторов наблюдается рост активности мышиног TRPC6, который экспрессируется на клеточных линиях, полученных из эмбриональных почек человека.

Исследования показывают, что активация TRPC1 и TRPC7 усиливает сократительную активность миоэтрии. Кроме того, известно, что TRPC1-каналы играют важную роль в функционировании гладких мышц и других органов, а также участвуют в регуляции фаз клеточного цикла и объема клетки. Активация TRPC5 под действием эпидермального фактора роста способствует росту и развитию нейронов головного мозга, включая нейроны гиппокампа, а также поддерживает пролиферацию клеток и сокращение гладкой мускулатуры различных внутренних органов. Кроме того, активация TRPC5 улучшает иммунные функции тучных клеток, включая их дегрануляцию при воздействии антигена, в то время как TRPC6-каналы обеспечивают эффекты, связанные с активацией альфа1-адренорецепторов и другими клеточными реакциями [13, 16, 17].

TRPC-каналы вовлечены в сложные заболевания и являются потенциальными мишенями для фармакологического вмешательства [18, 19].

Растущий интерес к каналам TRPC привел к появлению низкомолекулярных ингибиторов и модуляторов

Razina R. Nigmatullina<sup>1</sup>, Dinara I. Sadykova<sup>1</sup>, Inara R. Sakhigaraeva<sup>2</sup>, Evgeniya S. Slastnikova<sup>1</sup>, Aleksey V. Bezbryazov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kazan Medical University, Kazan, Russian Federation

<sup>2</sup> Republican Children's Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

## Functional Aspects of TRPC Channels in Physiology and Clinical Practice: a Systematic Review

*This article provides a systematic review of current research on the role of transient receptor potential calcium (TRPC) channels in various pathophysiological processes. The mechanisms of activation and regulation of canonical transient receptor potential channels and their significance in the context of channelopathy-related diseases are considered. Special attention has been given to various points of view on the functioning of TRPC-channels and their interaction with compounds such as diacylglycerol and STIM1 protein. The review highlights the importance of TRPC channels in regulating cellular function, including vascular tone, renal filtration, and cardiac hypertrophy, as well as mediating cellular responses to hormones and growth factors. Research suggests that TRPC channels exhibit multi-level activity, making them attractive targets for pharmacological interventions. As key elements in the pathogenesis of various diseases, from cardiovascular to neurological and immune disorders, TRPCs can serve as a foundation for the development of innovative therapeutic strategies. The article highlights the potential for therapeutic intervention, creating opportunities for the development of targeted therapies that focus on the mechanisms of specific diseases. The aim of this review is to analyze and summarize current scientific research on the role of TRPC in pathophysiological processes, the mechanisms of TRPC activation and regulation, and the identification of mechanisms for the development of diseases in channelopathies. In addition, the review opens up a new field for further research, emphasizing the importance of studying the interactions of TRPC with other signaling systems, such as G-proteins and tyrosine kinase receptors, which could lead to the development of more comprehensive combined therapeutic approaches. Thus, the article offers insights into the complex pathophysiological roles of TRPCs and their potential pharmacological applications.*

**Keywords:** store-operated  $\text{Ca}^{2+}$  channels, TRPC, calcium depot, calcium, STIM1

**For citation:** Nigmatullina Razina R., Sadykova Dinara I., Sakhigaraeva Inara R., Slastnikova Evgeniya S., Bezbryazov Aleksey V. Functional Aspects of TRPC Channels in Physiology and Clinical Practice: a Systematic Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(3):315–322. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2912>

для различных подтипов TRPC [16, 20, 21]. К известным низкомолекулярным стимуляторам каналов относятся гиперфорин, генистеин и росиглитазон, но больший прогресс наблюдается с ингибиторами, некоторые из которых обладают многообещающей активностью и селективностью. К ингибиторам относятся 2-аминоэтоксидифенилборат, 2-аминохинолины, 2-аминотиазолы, жирные кислоты, производные изотиомочевины, нафталинсульфаниламиды, N-фенилантраниловые кислоты, фенилэтилимидазолы, аналоги пиперазина/пиперидина, полифенолы, пиразолы и стероиды [16].

Некоторые из этих агентов начинают использоваться в качестве инструментов для определения физиологических и патофизиологических функций TRPC-каналов. Каналы TRPC обычно имеют слабую зависимость от напряжения и не зависят напрямую от основных нейротрансмиттеров. Вместо этого они позволяют напрямую или косвенно связывать относительно медленные химические и физические реакции с клеточными сигналами системами кальция.

Каналы TRPC играют решающую роль в гомеостазе кальция, натрия и магния в различных типах клеток. В тромбоцитах и в сосудистых клетках (включая эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки) каналы TRPC регулируют приток кальция и участвуют в тромбообразовании и вазоконстрикции соответственно. Каналы TRPC также играют важную роль в гомеостазе костей, влияя на дифференцировку остеокластов и, возможно, на функцию остеобластов.

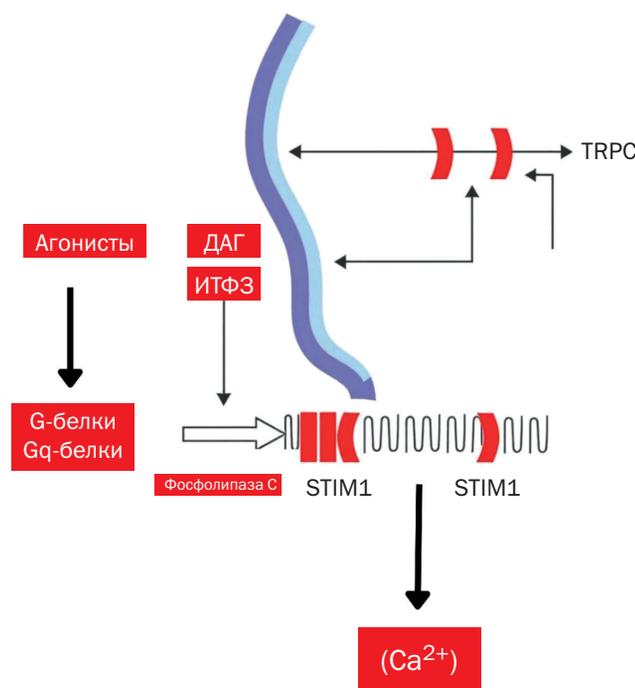
Эти каналы широко экспрессируются в других типах клеток, включая адипоциты, нейроны и сердечные миоциты, где они регулируют различные физиологические процессы [16]. Получены свидетельства о том, что: (а) воздействие на TRPC-каналы (повышение регуляции каналов TRPC) участвует в развитии гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности; (б) TRPC1 и TRPC6

играют роль в патогенезе кардиомиопатии, связанной с мышечной дистрофией; (в) TRPC6 участвует в задержке проведения импульса после деполяризации. Каналы TRPC могут модулироваться липидами, окислительно-восстановительными факторами и агонистами рецепторов, связывая эти стимулы с внутриклеточной кальциевой сигнализацией [16].

## КЛЕТКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

### Кардиомиоциты

TRPC3 и TRPC6 участвуют в регуляции кальциевого сигнала, что влияет на сокращение сердечной мышцы и сосудистый тонус. Каналы TRPC3 и TRPC6 играют решающую роль в физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы. Эти каналы способствуют передаче сигналов кальция в клетках гладкой мускулатуры сердца и сосудов, влияя на сокращение сердца и тонус сосудов [22]. В кардиомиоцитах TRPC-каналы участвуют как в физиологических реакциях, так и в патологических процессах миокарда на растяжение. При патологических состояниях TRPC3 и TRPC6 участвуют в развитии гипертрофии сердца и сердечной недостаточности. Эти каналы также участвуют в аритмиях и инфаркте миокарда, часто активируются при сердечно-сосудистых заболеваниях, включая гипертонию, и их ингибирование может улучшить связанную с этим патофизиологию [22]. В то время как делеция отдельных генов TRPC3 или TRPC6 не защищает от гипертрофии, вызванной перегрузкой давлением, комбинированная делеция или фармакологическое ингибирование обоих каналов показывает многообещающие результаты в предотвращении патологической гипертрофии и дисфункции сердца. Эти результаты свидетельствуют о том, что двойное ингибирование TRPC3 и TRPC6 может быть потенциальной терапевтической стратегией для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.



**Рисунок.** Функция TRPC-каналов

*Примечание.* TRPC — транзиторные каналы рецепторного потенциала; ИТФ3 — инозитолтрифосфат; ДАГ — диацилглицерол.

**Figure.** The function of TRPC channels

*Note.* TRPC — transient receptor potential calcium; ITPR3 (ИТФ3) — inositol trisphosphate; DAG (ДАГ) — diacylglycerol.

### Гладкомышечные клетки сосудов

TRPC-каналы способствуют вазодилатации и вазоконстрикции, поддерживая нормальное кровообращение. Каналы TRPC в гладкомышечных клетках сосудов играют решающую роль в регулировании кровотока и функции сосудов. Эти каналы способствуют сужению сосудов, росту и пролиферации клеток при стимуляции нейротрансмиттерами и гормонами [23]. Активация любого TRPC-канала вызывает деполяризацию мембраны. Поэтому функционирование каналов TRP влияет на потенциал-зависимые кальциевые каналы возбудимых клеток. В потенциал-независимых клетках каналы TRPC также способны воздействовать на кальциевый вход за счет деполяризации или гиперполяризации, при помощи кальций-зависимой активации различных каналов, таких как, например, калиевые каналы. В эндотелиальных клетках каналы TRPC6 способствуют поток-зависимой вазодилатации в ответ на раздражение, в то время как каналы гладкой мускулатуры TRPC6 способствуют сужению сосудов в ответ на давление [24].

### НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ

#### Нейроны

TRPC1, TRPC3 и TRPC4 вовлечены в кальциевую передачу, которая важна для нейропластичности, передачи сигналов и процессов, связанных с болью. Каналы TRPC играют решающую роль в передаче сигналов кальция в нейронах, что необходимо для различных физиологических процессов, включая нейротрансмиссию, синаптическую пластичность и ноцицепцию. Эти каналы участвуют в поддержании гомеостаза кальция в нейронах, регулируя поступление кальция через плазматическую мембрану, и внутриклеточные запасы TRPC1, TRPC3 и TRPC4 особенно важны для развития, пролиферации и дифференцировки нейронов [25, 26]. Нарушение регуляции каналов TRPC связано с несколькими неврологическими расстройствами, включая болезни Паркинсона, Альцгеймера и Хантингтона [27–30]. Кроме того, каналы TRPC способствуют ноцицепции и патологической боли, при этом аномальное повышение уровня кальция в клетках может привести к переходу от острой боли к хронической [31]. Учитывая их разнообразные функции в физиологии и патологии нейронов, каналы TRPC становятся потенциальными терапевтическими мишенями для неврологических состояний и состояний, связанных с болью.

#### Глия

TRPC-каналы влияют на глиальные клетки, где изменяют метаболизм и реакцию на повреждение: каналы TRPC играют роль в нормальной функции глиальных клеток и в патологии. В астроцитах TRPC1 и TRPC3 регулируют передачу сигналов кальция, влияя на пролиферацию, миграцию и астроглиоз после черепно-мозговой травмы. Активация TRPC3 способствует реактивности астроцитов, в то время как TRPC1 может оказывать ингибирующее действие.

Каналы TRPC участвуют в прогрессировании глиомы, влияя на пролиферацию, миграцию, инвазию, ангиогенез и метаболизм, что делает их потенциальными терапевтическими мишенями [32–34]. Эти каналы экспрессируются во всех основных типах глиальных клеток и модулируют различные функции, включая пролиферацию нейронных предшественников, нейрогенез, сохранение нейронов и нейронную пластичность. Участие каналов TRPC в глиальном метаболизме и реакции на травму подчеркивает их важность как в нормальной

функции мозга, так и при патологических состояниях, предполагая потенциальные возможности для терапевтических вмешательств при травмах головного мозга и глиомах.

### КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

#### T-лимфоциты

TRPC-каналы, такие как TRPC1 и TRPC4, активно участвуют в кальциевой сигнализации, что регулирует активацию и пролиферацию иммунных клеток. T-лимфоциты способны на сложную передачу сигналов кальция для выполнения различных функций, включая активацию, пролиферацию и эффекторные реакции. Множественные кальциевые проницаемые каналы в плазматической мембране и органеллах способствуют пространственной и временной локализации кальциевых микродоменов, которые тонко настраивают передачу сигналов T-клетками [35]. Эти сигналы кальция играют решающую роль в модуляции метаболических путей, таких как активация AMPK (АМФ-активируемая протеинкиназа — ключевой регулятор энергетического баланса как на клеточном уровне, так и на уровне всего организма), путь PI3K-АКТ-mTORC1 (путь PI3K/АКТ/mTOR — внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы АКТ и mTOR), аэробный гликолиз и митохондриальный метаболизм [36]. Микродомены кальция особенно важны на ранних стадиях активации T-клеток, происходящей еще до стимуляции T-клеточного рецептора (TCR) за счет адгезии к белкам внеклеточного матрикса.

Как адгезионно-зависимые, так и TCR-зависимые микродомены кальция имеют решающее значение для формирования адаптивных иммунных реакций. Нарушение регуляции передачи сигналов кальция в T-клетках может привести к различным аутоиммунным, воспалительным и иммунодефицитным расстройствам [36, 37]. Накопительный вход кальция (SOCE — store operated calcium entry) является важнейшим механизмом притока кальция в иммунные клетки, в первую очередь опосредованным кальциевыми каналами, активируемыми высвобождением кальция (CRAC activation).

Каналы CRAC состоят из белков ORAI в плазматической мембране, активируемых белками STIM1 и STIM2 в ЭР. После истощения кальция в ЭР белки STIM мультимеризуются (субъединицы белка объединяются в один комплекс) и перемещаются в мембранные соединения ЭР-плазматической мембраны, где связываются и активируют каналы ORAI. Этот процесс необходим для различных функций иммунных клеток, включая активацию лимфоцитов.

Недавние структурные и функциональные исследования позволили получить представление о молекулярных механизмах активации STIM, открытии каналов ORAI и уникальных свойствах каналов CRAC, таких как высокая селективность кальция и низкая проводимость. Нарушение регуляции каналов SOCE и CRAC связано с аутоиммунными заболеваниями и другими патологиями [38–40].

Каналы TRPC, включая TRPC1 и TRPC4, участвуют в передаче сигналов кальция в T-клетках, регулируя такие процессы, как передача и активация рецепторов T-клеток. Недавние исследования выявили потенциал-зависимые кальциевые каналы (Cav1) в T-лимфоцитах, которые играют решающую роль в различных клеточных функциях. Эти каналы, особенно подтип Cav1.1, высоко

экспрессируются в активированных Т-клетках и функционируют в зависимости от стимуляции рецептора Т-клеток (TCR) [41]. Специфический для Т-клеток вариант Cav1.1 не имеет экзона 29 и содержит уникальные N-концевые экзоны, что предполагает измененные механизмы гейтирования по сравнению с мышечными клетками.

В Т-лимфоцитах экспрессируются как регуляторные  $\beta$ - ( $\beta 3$  и  $\beta 4$ ), так и порообразующие  $\alpha 1$ -субъединицы Cav-каналов, причем  $\beta$ -субъединицы имеют решающее значение для нормальной функции Т-клеток. Примечательно, что Cav-каналы в Т-клетках, по-видимому, функционируют независимо от значительной деполяризации мембраны, что указывает на новый механизм регуляции, отличный от возбудимых клеток [41, 42].

### **Макрофаги и дендритные клетки**

TRPC-рецепторы играют роль в высвобождении цитокинов и других медиаторов воспаления, регулируя иммунный ответ. Каналы транзиторного рецепторного потенциала также играют роль в функциях иммунных клеток и воспалительных реакциях. Каналы TRPC участвуют в активности моноцитов и макрофагов, включая фагоцитоз, выработку цитокинов и выживаемость клеток. В дендритных клетках каналы TRPC участвуют в распознавании антигена и миграции клеток.

Подсемейства каналов TRPC особенно важны для функций иммунных клеток, таких как эффекторная функция NK-клеток, миграция дендритных клеток и высвобождение хемокинов макрофагов [43]. Эти каналы также участвуют в передаче сигналов рецепторов Т- и В-клеток, бактерицидной активности нейтрофилов и макрофагов и деградации тучных клеток.

Участие каналов TRPC в различных иммунных процессах связывает их с воспалительными и иммунопосредованными заболеваниями, что делает их потенциальными терапевтическими мишенями. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять роль каналов TRPC в воспалении и иммунитете [43–46].

### **КЛЕТКИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ**

#### **Бета-клетки поджелудочной железы**

TRPC5 регулирует кальциевый поток в ответ на глюкозу и влияет на секрецию инсулина. Исследования показывают, что подсемейство TRPC, активированный кальцием катионный канал, играет решающую роль в регулировании секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Исследования показывают, что эти каналы необходимы для глюкозостимулированной секреции инсулина, при этом у мышей с нокаутом наблюдается нарушение толерантности к глюкозе и снижение высвобождения инсулина [47]. TRPC участвуют в связи внутриклеточного высвобождения кальция с электрической активностью и клеточными реакциями в  $\beta$ -клетках. Кроме того, они опосредуют секрецию инсулина в ответ на глюкозу, L-аргинин и глюкагоноподобный пептид 1 в островках крыс [48].

Функция канала выходит за рамки деполяризации мембраны, что указывает на его важность в сложном процессе секреции инсулина. Подсемейство TRPC стало потенциальной мишенью для разработки инсулинотропных препаратов из-за его способности повышать внутриклеточный уровень кальция и индуцировать деполяризацию мембраны [49].

Кроме того, каналы TRPC вносят свой вклад в фоновые деполяризующие токи, депо-управляемый вход кальция и колебания кальция в  $\beta$ -клетках. TRPC1 был идентифицирован в  $\beta$ -клетках и клеточных линиях инсулиномы

[49]. Эти каналы регулируются различными механизмами, включая активацию рецепторов, сопряженных с G-белком, истощение запасов  $Ca^{2+}$  ЭР, тепло и окислительный стресс. Каналы TRPC модулируют глюкозостимулированную секрецию инсулина за счет повышения внутриклеточного уровня кальция и деполяризации мембраны [50].

#### **Клетки надпочечников**

TRPC-каналы участвуют в регуляции секреции гормонов, таких как адреналин. Каналы транзиторного рецепторного потенциала участвуют в регулировании секреции гормонов в различных эндокринных железах, включая надпочечники. В хромаффинных клетках надпочечников каналы TRPC опосредуют индуцированный гормонами приток кальция и секрецию катехоламинов [51]. Повышенная экспрессия TRPC при метаболическом синдроме может привести к повышению уровня адреналина в плазме крови и частоты сердечных сокращений, что потенциально способствует риску сердечно-сосудистых заболеваний. Каналы TRPC широко распространены в эндокринных железах и реагируют на различные раздражители, влияя на секрецию, пролиферацию клеток и нервную активность [51].

#### **КЛЕТКИ ЭПИТЕЛИЯ**

##### **Эпителиальные клетки легких и кишечника**

TRPC-каналы участвуют в регуляции ионного транспорта и клеточной секреции, что связано с поддержанием гомеостаза. TRPC участвуют и в поддержании гомеостаза, и в патогенезе заболеваний ЖКТ. Эти катионные каналы экспрессируются в эпителиальных клетках, иммунных клетках и нейронах по всей пищеварительной системе, действуя в передаче различных стимулов и участвуя в транспорте ионов [52].

Семейство TRPC регулирует множество функций, включая восприятие вкуса, механочувствительность, боль, моторику и секрецию в желудочно-кишечном тракте. Они участвуют в процессе всасывания кальция и магния, перистальтики кишечника [52].

TRPC также способствуют поддержанию внутриклеточного гомеостаза кальция в иммунных и эпителиальных клетках, влияя на такие процессы, как ноцицепция, выработка медиаторов воспаления, фагоцитоз и миграция клеток. Изменения в экспрессии или функции каналов TRPC связаны с различными желудочно-кишечными расстройствами, что делает их перспективными мишенями для лечения этих состояний [53, 54].

#### **Клетки почек**

TRPC-каналы играют роль в регуляции реабсорбции и экскреции ионов, в физиологии и патофизиологии почек. Они регулируют гомеостаз кальция, осмочувствительность и транслокацию аквапорина-2 (AQP-2) в системе канальцев [55]. AQP2 при экспрессии в полностью дифференцированных адипоцитах 3T3-L1 проявляет цАМФ-зависимую транслокацию плазматической мембраны таким же образом, как и в эпителиальных клетках почек. Мутации TRPC6 могут приводить к нефротическому синдрому и способствовать приобретенным заболеваниям клубочков. Каналы TRPC экспрессируются по всей почечной сосудистой сети и могут влиять на почечный кровоток и сосудистое сопротивление [56, 57]. Учитывая их участие в различных функциях почек и заболеваниях, каналы TRPC исследуются в качестве потенциальных терапевтических мишеней при заболеваниях почек и гипертонии.

## СЕНСОРНЫЕ КЛЕТКИ

### Механорецепторы

TRPC-каналы могут участвовать в механосенсорной активности различных клеток, таких как клетки слуха (в улитке) и клетки, реагирующие на растяжение, что важно для восприятия ощущений. Они могут быть активированы механическим воздействием на плазматическую мембрану, при этом TRPC5 реагирует на гипосмолярность и растяжение мембраны [58].

Каналы TRPC могут быть непосредственно механочувствительными или связанными с другими механосенсорными компонентами, участвующими в таких процессах, как осязание, слух и регуляция сосудистого давления [59]. Каналы TRPC продемонстрировали механочувствительные свойства, реагируя на мембранное напряжение, структурные белковые взаимодействия или механочувствительные сигнальные пути [58]. Тем не менее, в настоящее время ведутся споры о том, активируются ли некоторые каналы TRPC, такие как TRPC1 и TRPC6, непосредственно механической стимуляцией или включают косвенные механизмы, особенно в контексте артериального миогенного ответа (перфузионное давление в миокарде может понижаться при понижении давления в аорте; окклюзии коронарных сосудов; достижении предела вазодилатации коронарных сосудов; синдроме коронарного подключичного обкрадывания (CSSS), когда вследствие дилатации коронарных сосудов в здоровых участках миокарда падает перфузионное давление в зоне ишемии миокарда) [60].

Недавние исследования у млекопитающих также показывают, что каналы подсемейства TRPC могут рассматриваться в качестве возможных кандидатов на механосенсоры, реагирующие либо на напряжение, либо на поток, либо на изменения объема клеток. Тем не менее, противоречивые результаты поставили под сомнение то, что эти каналы, включая TRPC1 и TRPC6, напрямую активируются при механической стимуляции.

В обзоре R. Sharif-Naeini и соавт. (2008) акцентируются механосенсорная функция каналов TRPC (имеет место прямой или косвенный механизм) и предполагаемая роль этих каналов в артериальной миогенной реакции на изменения внутрисосудистого давления [60].

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить точную роль различных изоформ TRPC в механосенсорных процессах.

### Терморецепторы

Каналы TRPC участвуют в восприятии температуры, помогая организму реагировать на изменения окружающей среды. Эти каналы, входящие в семейство переходных рецепторных потенциалов (TRPC), экспрессируются в сенсорных нейронах и коже, реагируя на определенные тепловые пороги [61]. Подсемейство TRPC могут обнаруживать температуру в диапазоне от низких до высоких температур, действуя как молекулярные сенсоры для определения температуры [61]. Эти каналы участвуют в восприятии температуры и боли, способствуя болевому ощущению при патологических состояниях. По крайней мере семь термочувствительных TRPC-каналов были идентифицированы у млекопитающих [62, 63]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе активации канала TRPC, сложны и разнообразны, что позволяет клеткам реагировать на различные стимулы окружающей среды [61–64].

Эти каналы, участвующие в различных физиологических и патологических процессах, стали потенциальными

терапевтическими мишенями для лечения различных заболеваний, включая респираторные, неврологические и сердечно-сосудистые расстройства [65].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, TRPC представляют собой важный класс ионных каналов, играющих центральную роль в регуляции клеточных сигналов, обмена ионов и поддержании внутриклеточного кальциевого гомеостаза. Актуальность исследования этих рецепторов возрастает с учетом их участия в патогенезе множества заболеваний, включая расстройства нервной, сосудистой и иммунной систем. Понимание функций TRPC-каналов позволит разработать новые терапевтические стратегии, ориентированные на восстановление нормальной функции клеток. Так, комбинированные терапевтические подходы, такие как фармакотерапия, клеточная терапия и механическая стимуляция, могут значительно улучшить результаты лечения заболеваний, связанных с нарушениями функции TRPC. Изучение TRPC открывает новые горизонты в терапии различных заболеваний и предоставляет ценные знания, которые могут быть использованы для улучшения диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Это подчеркивает важность продолжения исследований в данной области для выявления новых терапевтических стратегий и улучшения качества жизни пациентов.

## ВКЛАД АВТОРОВ

P.P. Нигматуллина — анализ данных литературы, написание и окончательное редактирование текста.

Д.И. Садыкова — окончательное редактирование текста.

И.Р. Сахипгараева — анализ данных литературы.

Е.С. Слестникова — перевод литературы, подготовка и написание текста.

А.В. Безбрыззов — поиск и перевод литературы.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

Razina R. Nigmatullina — literature data analysis, writing, and final editing.

Dinara I. Sadykova — final editing.

Il'nara R. Sakhipgaraeva — literature data analysis.

Evgeniya S. Slastnikova — literature translation, preparation, and writing.

Aleksey V. Bezbrayzov — literature search and translation.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00417, <https://rscf.ru/project/23-15-00417>.

## FINANCING SOURCE

The study was funded by the Russian Science Foundation grant № 23-15-00417, <https://rscf.ru/project/23-15-00417>.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

## DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

## ORCID

P.P. Нигматуллина

<https://orcid.org/0000-0002-4686-1231>

Д.И. Садыкова

<https://orcid.org/0000-0002-6662-3548>

Е.С. Слестникова

<https://orcid.org/0000-0002-1732-7443>

А.В. Безбрыззов

<https://orcid.org/0000-0003-2670-1385>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Циркин В.И., Сизова Е.Н. Са-каналы, управляемые кальциевым депо (обзор литературы) // *Успехи физиологических наук*. — 2020. — Т. 51. — № 2. — С. 37–54. — doi: <https://doi.org/10.31857/S0301179820020101> [Tsirkin VI, Sizova EN. Ca-Channels Controlled by Calcium Depot (Literature Review). *Progress in Physiological Science*. 2020;51(2):37–54. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31857/S0301179820020101>]
2. Гусев К.О., Алексеенко В.А., Казначеева Е.В., Можяева Г.Н. Влияние перестроек актинового цитоскелета на активность депоуправляемых кальциевых каналов // *Конференция «Биология — наука XXI века»*. — Пушкино; 2002. — Т. 1. — С. 10–11. [Gusev KO, Alekseenko VA, Kaznacheeva EV, Mozhaeva GN. Vliyanie perestroek aktinovogo tsitoskeleta na aktivnost' depoupravlyaemykh kal'tsievyykh kanalov. In: *Konferentsiya "Biologiya — nauka XXI veka"*. Pushchino; 2002. Vol. 1. pp. 10–11. (In Russ).]
3. Циркин В.И., Сизова Е.Н. Молекулярные механизмы адаптации на примере Са-каналов, управляемых кальциевым депо: монография. — Киров: Кировский государственный медицинский университет; 2019. — 102 с. [Tsirkin VI, Sizova EN. *Molekulyarnye mekhanizmy adaptatsii na primere Sa-kanalov, upravlyaemykh kal'tsievym depo*: Monograph. Kirov: Kirov State Medical University; 2019. 102 p. (In Russ).]
4. Ambudkar IS, Ong HL, Liu X, et al. TRPC1: the link between functionally distinct store-operated calcium channels. *Cell Calcium*. 2007;42(2):213–223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2007.01.013>
5. Galan C, Woodard GE, Dionisio N, et al. Lipid rafts modulate the activation but not the maintenance of store-operated Ca<sup>2+</sup> entry. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1803(9):1083–1093. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2010.06.006>
6. Ma HT, Peng Z, Hiragun T, et al. Canonical transient receptor potential 5 channel in conjunction with Orai1 and STIM1 allows Sr<sup>2+</sup> entry, optimal influx of Ca<sup>2+</sup>, and degranulation in a rat mast cell line. *J Immunol*. 2008;180(4):2233–2239. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.4.2233>
7. Madsen CP, Klausen TK, Fabian A, et al. On the role of TRPC1 in control of Ca<sup>2+</sup> influx, cell volume, and cell cycle. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;303(6):C625–C634. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00287.2011>
8. Tang J, Lin Y, Zhang Z, et al. Identification of common binding sites for calmodulin and inositol 1,4,5-trisphosphate receptors on the carboxyl termini of trp channels. *J Biol Chem*. 2001;276(24):21303–21310. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M102316200>
9. Venkatachalam K, Ma HT, Ford DL, Gill DL. Expression of functional receptor-coupled TRPC3 channels in DT40 triple receptor InsP3 knockout cells. *J Biol Chem*. 2001;276(36):33980–33985. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.C100321200>
10. Zhang S, Yeromin A, Zhang X, et al. Genome-wide RNAi screen of Ca<sup>2+</sup> influx identifies genes that regulate Ca<sup>2+</sup> release-activated Ca<sup>2+</sup> channel activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(24):9357–9362. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0603161103>
11. Kiselyov K, Patterson RL. The integrative function of TRPC channels. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009;14(1):45–58. doi: <https://doi.org/10.2741/3230>
12. Wu X, Eder P, Chang B, Molkentin JD. TRPC channels are necessary mediators of pathologic cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(15):7000–7005. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1001825107>
13. Inoue R, Okada T, Onoue H, et al. The transient receptor potential protein homologue TRP6 is the essential component of vascular alpha(1)-adrenoceptor-activated Ca<sup>2+</sup>-permeable cation channel. *Circ Res*. 2001;88(3):325–332. doi: <https://doi.org/10.1161/01.res.88.3.325>
14. Kim J, Ko J, Myeong J, et al. TRPC1 as a negative regulator for TRPC4 and TRPC5 channels. *Pflugers Arch*. 2019;471(8):1045–1053. doi: <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02289-w>
15. Ordaz B, Tang J, Xiao R, et al. Calmodulin and calcium interplay in the modulation of TRPC5 channel activity. Identification of a novel C-terminal domain for calcium/calmodulin-mediated facilitation. *Chem*. 2005;280(35):30788–30796. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M504745200>
16. Chen X, Souch G, Demaree IS, et al. Transient Receptor Potential Canonical (TRPC) Channels: Then and Now. *Cells*. 2020;9(9):1983. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9091983>
17. Wang H, Cheng X, Tian J, et al. TRPC channels: Structure, function, regulation and recent advances in small molecular probes. *Pharmacol Ther*. 2020;209:107497. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107497>
18. Khairatkar-Joshi N, Shah DM, Mukhopadhyay I, et al. TRPC channel modulators and their potential therapeutic applications. *Pharm Pat Anal*. 2015;4(3):207–218. doi: <https://doi.org/10.4155/ppa.15.7>
19. Liu H, Fu M, Zhang Y, et al. Small molecules targeting canonical transient receptor potential channels: an update. *Drug Discov Today*. 2024;29(5):103951. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.103951>
20. Minard A, Bauer CC, Wright DJ, et al. Remarkable Progress with Small-Molecule Modulation of TRPC1/4/5 Channels: Implications for Understanding the Channels in Health and Disease. *Cells*. 2018;7(6):52. doi: <https://doi.org/10.3390/cells7060052>
21. Bon RS, Beech DJ. In pursuit of small molecule chemistry for calcium-permeable non-selective TRPC channels -- mirage or pot of gold? *Br J Pharmacol*. 2013;170(3):459–474. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.12274>
22. Yamaguchi Y, Iribe G, Nishida M, Naruse K. Role of TRPC3 and TRPC6 channels in the myocardial response to stretch: Linking physiology and pathophysiology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2017;130(Pt B):264–272. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2017.06.010>
23. Hill-Eubanks DC, Gonzales AL, Sonkusare SK, Nelson MT. Vascular TRP channels: performing under pressure and going with the flow. *Physiology (Bethesda)*. 2014;29(5):343–360. doi: <https://doi.org/10.1152/physiol.00009.2014>
24. Huang J, Du W, Yao H, Wang Y. TRPC Channels in Neuronal Survival. In: *TRP Channels*. Zhu MX, ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011. Chapter 10.
25. Bouron A, Lorrain E. Cellular and molecular effects of the antidepressant hyperforin on brain cells: Review of the literature. *Encephale*. 2014;40(2):108–113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.encep.2013.03.004>
26. Sukumaran P, Sun Y, Schaar A, et al. TRPC Channels and Parkinson's Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;976:85–94. doi: [https://doi.org/10.1007/978-94-024-1088-4\\_8](https://doi.org/10.1007/978-94-024-1088-4_8)
27. Lu R, He Q, Wang J. TRPC Channels and Alzheimer's Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;976:73–83. doi: [https://doi.org/10.1007/978-94-024-1088-4\\_7](https://doi.org/10.1007/978-94-024-1088-4_7)
28. Zheng F. TRPC Channels and Epilepsy. *Adv Exp Med Biol*. 2017;976:123–135. doi: [https://doi.org/10.1007/978-94-024-1088-4\\_11](https://doi.org/10.1007/978-94-024-1088-4_11)
29. Tai Y, Jia Y. TRPC Channels and Neuron Development, Plasticity, and Activities. *Adv Exp Med Biol*. 2017;976:95–110. doi: [https://doi.org/10.1007/978-94-024-1088-4\\_9](https://doi.org/10.1007/978-94-024-1088-4_9)
30. Ding X, He Z, Zhou K, et al. Essential role of TRPC6 channels in G2/M phase transition and development of human glioma. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(14):1052–1068. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djq217>
31. Bomben VC, Turner KL, Barclay TT, Sontheimer H. Transient receptor potential canonical channels are essential for chemotactic migration of human malignant gliomas. *J Cell Physiol*. 2011;226(7):1879–1888. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.22518>
32. Belkacemi T, Niermann A, Hofmann L, et al. TRPC1- and TRPC3-dependent Ca signaling in mouse cortical astrocytes affects injury-evoked astrogliosis in vivo. *Glia*. 2017;65(9):1535–1549. doi: <https://doi.org/10.1002/glia.23180>
33. Trebak M, Kinet JP. Calcium signalling in T cells. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(3):154–169. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0110-7>
34. Wen H, Gwathmey JK, Xie LH. Role of Transient Receptor Potential Canonical Channels in Heart Physiology and Pathophysiology. Calcium regulation of T cell metabolism. *Front Cardiovascul Med*. 2020;7:24. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00024>
35. GilD, DiercksBP, GuseAH, DupontG. Three-Dimensional Model of Sub-Plasmalemmal Ca<sup>2+</sup> Microdomains Evoked by T Cell Receptor/

- CD3 Complex Stimulation. *Front Mol Biosci.* 2022;9:811145. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.811145>
36. Wang Y, Tao A, Vaeth M, Feske S. Calcium regulation of T cell metabolism. *Curr Opin Physiol.* 2020;17:207–223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2020.07.016>
37. Barak P, Parekh AB. Signaling through Ca<sup>2+</sup> Microdomains from Store-Operated CRAC Channels. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2020;12(7):a035097. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a035097>
38. Shim AH, Tirado-Lee L, Prakriya M. Structural and Functional Mechanisms of CRAC Channel Regulation. *J Mol Biol.* 2015;427(1):77–93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2014.09.021>
39. Shaw PJ, Qu B, Hoth M, et al. Molecular regulation of CRAC channels and their role in lymphocyte function. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(15):2637–2656. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1175-2>
40. Shaw PJ, Feske S. Physiological and pathophysiological functions of SOCE in the immune system. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012;4(6):2253–2268. doi: <https://doi.org/10.2741/e540>
41. Erdogmus S, Concepcion AR, Yamashita M, et al. Cavβ1 regulates T cell expansion and apoptosis independently of voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channel function. *Nat Commun.* 2022;13(1):2033. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29725-3>
42. Vaeth M, Kahlfuss S, Feske S. CRAC Channels and Calcium Signaling in T Cell-Mediated Immunity. *Trends Immunol.* 2020;41(10):878–901. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.06.012>
43. Clement D, Goodridge JP, Grimm C, et al. TRP Channels as Interior Designers: Remodeling the Endolysosomal Compartment in Natural Killer Cells. *Front Immunol.* 2020;11:753. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00753>
44. Santoni G, Morelli MB, Amantini C, et al. Immuno-Transient Receptor Potential Ion Channels": The Role in Monocyte- and Macrophage-Mediated Inflammatory Responses. *Front Immunol.* 2018;9:1273. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01273>
45. Wu J, Li Z, Deng Y, et al. Function of TRP channels in monocytes/macrophage. *Front Immunol.* 2023;14:1187890. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1187890>
46. Alavi MS, Soheil V, Roohbakhsh A. The role of transient receptor potential (TRP) channels in phagocytosis: A comprehensive review. *Eur J Pharmacol.* 2024;964:176302. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.176302>
47. Brixel LR, Monteilh-Zoller MK, Ingenbrandt CS, et al. TRPM5 regulates glucose-stimulated insulin secretion. *Pflugers Arch.* 2010;460(1):69–76. doi: <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0835-z>
48. Krishnan K, Ma Z, Björklund A, Islam MS. The role of melastatin-like subtype 5 channel in insulin secretion from rat β-cells. *Pancreas.* 2014;43(4):597–604. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000027>
49. Philippaert K, Vennekens R. The Role of TRP Channels in the Pancreatic Beta-Cell. *Neurobiology of TRP Channels.* In: *Neurobiology of TRP Channels.* Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2017. Chapter 12.
50. Rached G, Saliba Y, Maddah D, et al. TRPC3 Regulates Islet Beta-Cell Insulin Secretion. *Adv Sci (Weinh).* 2023;10(6):e2204846. doi: <https://doi.org/10.1002/advs.202204846>
51. Liu Y, Lyu Y, Wang H. TRP Channels as Molecular Targets to Relieve Endocrine-Related Diseases. *Front Mol Biosci.* 2022;9:895814. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.895814>
52. Alaimo A, Rubert J. The Pivotal Role of TRP Channels in Homeostasis and Diseases throughout the Gastrointestinal Tract. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5277. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20215277>
53. Chen Y, Mu J, Zhu M, et al. Transient Receptor Potential Channels and Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol.* 2020;11:180. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00180>
54. Froghi S, Grant CR, Tandon R, et al. New Insights on the Role of TRP Channels in Calcium Signalling and Immunomodulation: Review of Pathways and Implications for Clinical Practice. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2021;60(2):271–292. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08824-3>
55. Englisch CN, Paulsen F, Tschernig T. TRPC Channels in the Physiology and Pathophysiology of the Renal Tubular System: What Do We Know? *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):181. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24010181>
56. Gigante M, Caridi G, Montemurro E, et al. TRPK6 Mutations in children with steroid-resistant nephrotic syndrome and atypical phenotype. *Am Soc Nephrol Clin J.* 2011;6(7):1626–1634. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.07830910>
57. Dryer SE, Roshanravan H, Kim EY. TRPC channels: Regulation, dysregulation and contributions to chronic kidney disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(6):1041–1066. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.04.001>
58. Plant TD. TRPs in Mechanosensing and Volume Regulation. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;223:743–766. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-05161-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-05161-1_2)
59. Eijkelkamp N, Quick K, Wood JN. Transient Receptor Potential Channels and Mechanosensation. *Annu Rev Neurosci.* 2013;36:519–546. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170412>
60. Sharif-Naeini R, Dedman A, Folgering JHA, et al. TRP channels and mechanosensory transduction: insights into the arterial myogenic response. *Pflugers Arch.* 2008;456(3):529–540. doi: <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0432-y>
61. Dhaka A, Viswanath V, Patapoutian A. Trp ion channels and temperature sensation. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:135–161. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro.29.051605.112958>
62. Castillo K, Diaz-Franulic I, Canan J, et al. Thermally activated TRP channels: molecular sensors for temperature detection. *Phys Biol.* 2018;15(2):021001. doi: <https://doi.org/10.1088/1478-3975/aa9a6f>
63. Gavva NR, Davis C, Lehto SG, et al. Transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) channels are involved in body temperature regulation. *Mol Pain.* 2012;8:36. doi: <https://doi.org/10.1186/1744-8069-8-36>
64. Trebak M, St J Bird G, McKay RR, et al. Signaling mechanism for receptor-activated canonical transient receptor potential 3 (TRPC3) channels. *J Biol Chem.* 2003;278(18):16244–16252. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M300544200>
65. Tang Q, Guo W, Zheng L, et al. Structure of the receptor-activated human TRPC6 and TRPC3 ion channels. *Cell Res.* 2018;28(7):746–755. doi: <https://doi.org/10.1038/s41422-018-0038-2>

Статья поступила: 12.11.2024, принята к печати: 16.06.2025

The article was submitted 12.11.2024, accepted for publication 16.06.2025

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Нигматуллина Рафина Рамазановна**, д.б.н., профессор [**Razina R. Nigmatullina**, PhD, Professor]; **адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бултерова д.49 [**address:** 49, Butlerova Str., Kazan, 420012, Russian Federation]; **e-mail:** razinar@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4924-1077

**Садыкова Динара Ильгизаровна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент Академии наук Республики Татарстан [**Dinara I. Sadykova**, MD, PhD, Professor, Corresponding member of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan]; **e-mail:** sadykovadi@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 2455-6428

**Сахипгараева Ильнара Радиковна** [**Ilnara R. Sakhipgaraeva**, MD]; **e-mail:** ilnara1307@mail.ru

**Сластникова Евгения Сергеевна**, к.м.н. [**Evgeniya S. Slastnikova**, MD, PhD]; **e-mail:** e.slastnikova@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9025-7570

**Безбрызгов Алексей Викторович** [**Aleksey V. Bezbrzyazov**, MD]; **e-mail:** dantor@bk.ru; **eLibrary SPIN:** 7649-0332

А.Л. Аракелян<sup>1</sup>, А.Н. Сурков<sup>1, 2</sup>, Е.Е. Бессонов<sup>1</sup>, Ю.Ю. Попова<sup>2</sup>,  
А.А. Цатурова<sup>2</sup>, Д.А. Алексеев<sup>2</sup>, Д.В. Бычкова<sup>2</sup>, А.А. Грязнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), Москва, Российская Федерация

## Возможности оценки качества жизни при воспалительных заболеваниях кишечника

**Автор, ответственный за переписку:**

Аракелян Анна Леоновна, врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии для детей, научный сотрудник отдела научных основ детской гастроэнтерологии, гепатологии и метаболических нарушений НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

**Адрес:** 117593, Москва, Литовский бул., д. 1А, **тел.:** +7 (995) 792-12-55, **e-mail:** doc.arakelyan@mail.ru

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) у детей представляют собой хронические иммуноопосредованные состояния, существенно влияющие на качество жизни (КЖ). Инструменты оценки КЖ, разработанные специально для детей, позволяют количественно определить степень влияния заболевания на различные аспекты их жизни, такие как повседневная активность, эмоциональное состояние, социальные взаимодействия и др. Результаты исследований демонстрируют, что ВЗК оказывают негативное влияние на КЖ детей, приводя к снижению успеваемости в школе, ограничению социальной активности и психологическим проблемам, таким как тревога и депрессия. Тяжесть заболевания, частота обострений, наличие симптомов, внекишечные проявления, необходимость соблюдения диеты, частые госпитализации и побочные эффекты лекарственной терапии являются факторами, ассоциированными с более низким КЖ. Улучшение КЖ является одной из ключевых целей лечения наряду с достижением клинической и эндоскопической ремиссии. Вмешательства, направленные на повышение КЖ при ВЗК у детей, включают в себя фармакологическую терапию, оптимизацию нутритивного статуса и психосоциальную помощь. Регулярная оценка КЖ позволяет врачам и родителям лучше понять потребности ребенка, выявить проблемные области и разработать индивидуальные стратегии, направленные не только на контроль заболевания, но и на улучшение общего благополучия. В статье обобщены данные о существующих методах оценки КЖ в педиатрии, в том числе при патологии желудочно-кишечного тракта, и в частности — при ВЗК.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, качество жизни, модуль гастроинтестинальных симптомов

**Для цитирования:** Аракелян А.Л., Сурков А.Н., Бессонов Е.Е., Попова Ю.Ю., Цатурова А.А., Алексеев Д.А., Бычкова Д.В., Грязнова А.А. Возможности оценки качества жизни при воспалительных заболеваниях кишечника. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(3):323–332. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2905>

### ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) у детей представляют собой хронические иммуноопосредованные состояния (язвенный колит — ЯК, болезнь Крона — БК), существенно влияющие на качество жизни (КЖ) [1]. Тяжесть течения заболевания, частота рецидивов, выраженность симптомов, наличие внекишечных проявлений, потребность в соблюдении диетических ограничений, частые госпитализации и побочные эффекты медикаментозной терапии — факторы, негативно влияющие на КЖ [2–4]. Улучшение КЖ рассматривают как одну из приоритетных задач терапии наряду с достижением клинической и эндоскопической ремиссии. Терапевтические подходы, направленные на повышение КЖ при ВЗК у детей, включают фармакологическое лечение, оптимизацию нутритивного статуса и психосоциальную поддержку [5]. Систематическая оценка КЖ позволяет врачам и родителям более глубоко понимать потребности ребенка, определять проблемные области и разрабатывать персонализированные подходы, ориентированные не только на контроль над заболеванием, но и на улучшение общего самочувствия. Далее будут рассмотрены современные воз-

можности оценки КЖ в медицинской практике с акцентом на патологию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей, и в частности на ВЗК.

### ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, КЖ — это «восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, к которым они относятся, или в связи с их целями, чаяниями и ожиданиями, стандартами и нормами, проблемами и трудностями» [6]. Это довольно широкая концепция, на которую комплексно влияют физическое здоровье, психологическое состояние, личные убеждения, социальные связи человека и его отношение к характерным особенностям окружающей среды [7].

Оценку КЖ проводят по объективным и субъективным критериям. Для объективной оценки используют индекс развития человеческого потенциала, индикаторы комиссии Организации Объединенных Наций по вопросам образования, науки и культуры (UNESCO — United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization) по народонаселению и КЖ. Интегральные показатели КЖ, разрабо-

танные российскими учеными, включают в себя широкий спектр индикаторов по группам: финансово-экономические показатели; показатели материального благосостояния; медико-экологические показатели; показатели духовного благосостояния; доступность и качество образования; состояние социальной среды; демографические показатели и показатели безопасности; благосостояние; развитие спорта и физической культуры; развитие качества трудовой жизни. Кроме того, в методике оценки КЖ, разработанной С.А. Айвазяном, интегральный индикатор КЖ включает в себя основные критерии, отражающие различные аспекты удовлетворения биологических и социальных потребностей человека [8].

Оценка КЖ позволяет определить степень влияния болезни на нормальное функционирование и на выполнение социальных ролей, дает возможность выявить, что именно вызывает напряжение и стресс у пациента, помогает более активно привлечь человека к процессу борьбы с собственным недугом. Благодаря оценке КЖ возможно определить причину низкой эффективности лечения и откорректировать терапевтическую стратегию, подобрав такие методы, которые будут целесообразны именно для данного пациента на основе персонализированного подхода [9].

#### Применение различных опросников

Универсальным инструментом для изучения КЖ в медицине являются опросники. В зависимости от области применения они классифицируются следующим образом:

- а) общие опросники (для детей и взрослых);
- б) специальные опросники — по областям медицины, по нозологии, опросники, специфичные для определенного состояния.

В зависимости от структуры имеются профильные опросники — несколько цифровых значений, которые представляют собой профиль, сформированный значениями нескольких шкал, и индексы — единое цифровое значение [9, 10].

Все опросники должны быть стандартизированы, универсальны, просты, надежны, чувствительны к любым изменениям общего уровня жизни и в том числе состояния здоровья респондентов [11].

Чаще всего для оценки общих параметров КЖ при различных заболеваниях используют опросник 36 Item Short-Form Medical Outcomes Study (SF-36). Применяют 2 формы такого опросника: SF-36 v.1TM и SF-36 v.2TM (стандартный и короткий) для определения КЖ в течение последних четырех или одной недели соответственно [12].

Стоит отметить, что общие опросники не позволяют анализировать особенности течения определенной болезни и степень ограничений при ее наличии. Для этого необходимо применять специализированные опросники.

#### Валидация опросников по оценке качества жизни

Согласно утвержденным рекомендациям, разработка альтернативной версии опросника на другом языке состоит из двух этапов [13, 14].

На первом этапе проводится языковая и культурная адаптация. Изначально минимум два независимых профессиональных переводчика выполняют прямой и обратный переводы оригинальной версии опросника. Далее проводится пилотное тестирование на выборке пациентов — носителей русского языка с соответствующим диагнозом [15]. Языковая и культурная адаптация опросников — это многоступенчатый процесс создания эквивалентного оригиналу инструмента на русском языке с учетом этнолингвистических особенностей популяции. Данный процесс выполняется не только специалистами, но предполагает также участие пациентов. Качество проведения данного этапа определяет в дальнейшем психометрические свойства инструмента [16].

Второй этап — исследование психометрических показателей (валидация) русскоязычной версии опросника. На данном этапе работы в соответствии с обще-

Anna L. Arakelyan<sup>1</sup>, Andrej N. Surkov<sup>1, 2</sup>, Evgenij E. Bessonov<sup>1</sup>, Yuliya Yu. Popova<sup>2</sup>, Anna A. Tsaturova<sup>2</sup>, Denis A. Alekseev<sup>2</sup>, Dar'ya V. Bychkova<sup>2</sup>, Arina A. Gryaznova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## The Possibilities of Assessing the Quality of Life in Inflammatory Bowel Diseases

*Inflammatory bowel diseases (IBD) in children are chronic immune-mediated conditions that significantly affect the quality of life (QOL). QOL assessment tools designed specifically for children allow us to quantify the degree of the disease's impact on various aspects of their lives, such as daily activity, emotional state, social interactions, etc. The research results demonstrate that IBD has a negative impact on children's QOL, leading to lower school performance, limited social activity, and psychological problems such as anxiety and depression. The severity of the disease, the frequency of exacerbations, the presence of symptoms, extra-intestinal manifestations, the need to follow a diet, frequent hospitalization, and side effects of drug therapy are factors associated with lower QOL. Improving QOL is one of the key goals of treatment, along with achieving clinical and endoscopic remission. Interventions aimed at improving QOL in children with IBD include pharmacological therapy, nutritional support, and psychosocial care. Regular QOL assessment allows doctors and parents to better understand the child's needs, identify problem areas, and develop customized strategies aimed not only at controlling the disease, but also at improving overall well-being. The article summarizes data on existing methods for assessing QOL in pediatrics, including in the pathology of the gastrointestinal tract and, in particular, in IBD.*

**Keywords:** inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, quality of life, module of gastrointestinal symptoms

**For citation:** Arakelyan Anna L., Surkov Andrej N., Bessonov Evgenij E., Popova Yuliya Yu., Tsaturova Anna A., Alekseev Denis A., Bychkova Dar'ya V., Gryaznova Arina A. The Possibilities of Assessing the Quality of Life in Inflammatory Bowel Diseases. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(3):323–332. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2905>

принятыми принципами апробации шкал и опросников оценивают ретестовую надежность, содержательную валидность, внутреннюю согласованность и чувствительность разработанного инструмента [15].

После проведения этих двух этапов валидированный опросник может быть рекомендован для применения в научных исследованиях и клинической практике у больных в России. Важным результатом валидации русской версии опросника является способность инструмента определять изменения показателей симптомов/проблем по нему в процессе лечения.

### **Применение общих опросников для оценки качества жизни у детей**

В педиатрии важно использовать опросники, разработанные специально для детей и проверенные в соответствующих возрастных группах. Большинство специалистов считают, что ребенок лучше всего оценивает свое состояние, поэтому предпочтение отдается анкетам, которые он заполняет самостоятельно. Ряд шкал допустимо использовать уже с 3–5 лет — при условии сохранности когнитивных способностей и адекватном психическом развитии ребенка. Однако для детей, которые не могут ответить на вопросы, в качестве доверенных лиц выступают родители или опекуны [11, 17].

В России наиболее популярным является общий опросник PedsQL 4.0 (Pediatric Quality of Life Inventory), который широко применяется в практике для определения КЖ детей с различными патологиями в возрасте от 2 лет [18]. Опросник представлен и родительскими, и детскими формами. PedsQL 4.0 состоит из 23 вопросов, которые объединены в следующие шкалы: физическое, эмоциональное, социальное, ролевое функционирование (функционирование в детском саду, школьное функционирование) [19].

У данного опросника существуют специализированные русскоязычные версии для оценки КЖ детей с рядом патологий: PedsQL Rheumatology Module — для детей с ревматическими заболеваниями и PedsQL Cardiac Module — с сердечно-сосудистыми проблемами [20, 21].

Для оценки показателей КЖ у детей также применяется общий опросник SF-36 (The Short Form-36) [22]. Он состоит из 36 вопросов, которые сгруппированы в 8 шкал. Существует и сокращенная шкала — SF-12. В России опросник SF-36 валидирован и применяется у детей в возрасте от 14 лет [11].

### **ВЛИЯНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ**

Симптомы ВЗК оказывают существенное влияние на психологическое благополучие и КЖ. Такие симптомы, как боли в животе, усталость и диарея, непосредственно влияют на КЖ и социальное функционирование пациентов с ВЗК. Согласно рекомендациям STRIDE, решающее значение в оценке эффективности лечения больных данной категории имеет существенное улучшение их КЖ [23]. Аналогичного мнения придерживаются и R. Matos и соавт. — анализ КЖ пациентов позволяет оценить не только клиническую картину заболевания, но и результативность применяемой терапии [24]. Это дает возможность своевременно скорректировать лечение и улучшить социально-психологическое благополучие людей с ВЗК.

Изучение КЖ больных с ВЗК имеет большое значение и актуальность для медицины, поскольку эти формы патологии характеризуются хроническим воспалением кишечника с частыми рецидивами, а также относят-

ся к сложным и тяжелым соматическим заболеваниям с многочисленными осложнениями. В метаанализе S.R. Knowles и соавт. было получено надежное подтверждение того, что КЖ у пациентов с ВЗК хуже, чем у здоровых людей, вне зависимости от возраста [25]. В другом исследовании было установлено, что у взрослой группы пациентов КЖ значительно ухудшается во время активного течения БК [26].

Во многих отечественных исследованиях авторы подчеркивают интерес медицинской науки к изучению КЖ больных с ВЗК [27]. Было показано, что снижение КЖ у пациентов с ВЗК схоже с таковым у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) [28]. При помощи общего и специализированных опросников было выявлено отклонение в физическом и психическом здоровье у таких пациентов [28].

Также стоит отметить, что одной из причин снижения КЖ при ВЗК могут быть внекишечные проявления и сопутствующие заболевания, в частности со стороны опорно-двигательного аппарата. Например, пациентов беспокоят боли в суставах при развитии артрита/синовита [29].

Немаловажную роль играют изучение эмоционального состояния и выявление признаков депрессии у больных с ВЗК [30]. В условиях психологического напряжения у таких пациентов возникают изменения в эмоциональной сфере, проявляющиеся повышенной тревожностью и склонностью к депрессии. При этом негативные эмоциональные переживания усиливаются при усугублении заболевания [31–33]. Однако сопутствующие психологические проблемы, такие как тревога, депрессия и стресс, связаны не только с острыми периодами заболевания, но и с хроническими симптомами, которые могут проявляться даже при отсутствии активного воспалительного процесса [34].

Исследования показывают, что у пациентов с ВЗК могут возникать различные варианты изменений настроения, связанные как с надеждой на излечение, так и с тревогой от мнимой безысходности состояния. Регулярные посещения врача и сопутствующие затраты усиливают их беспокойство и снижают стрессоустойчивость, что приводит к психологическим страданиям ввиду эмоциональных проблем и низкой самооценки [35]. У пациентов с ВЗК отмечают депрессию (в 67% случаев) от легкой до тяжелой степени, повышенный уровень тревожности (в 42% случаев) [36, 37].

Анализ исследования КЖ у пациентов с БК показал, что оно напрямую зависит от стадии и течения болезни, от наличия или отсутствия патологий других систем. Своевременная коррекция клинических симптомов эффективно улучшает КЖ [38].

При ЯК наблюдается схожая картина — у таких больных существенно снижается КЖ и нарушается психоэмоциональное состояние, особенно у женщин. Уровень КЖ статистически значимо различается в зависимости от степени тяжести заболевания [39]. Тревожные и депрессивные проявления у пациентов с ЯК коррелируют с индексом клинической активности заболевания: чем выше индекс клинической активности, тем более выражены негативные эмоциональные проявления [34].

При сравнении КЖ у пациентов с БК и ЯК было показано, что баллы по различным шкалам были ниже у пациентов с БК, но эти различия были погранично значимыми [26]. Аналогичные данные были получены в работе С.М. Mendonça и соавт.: КЖ у пациентов с БК было ниже, причем оба заболевания оказывали более значимое влияние на КЖ у женщин [40].

S. Khan и соавт. в своем комплексном обзоре показали, что на КЖ пациентов с ВЗК влияют ряд факторов, сопряженных с заболеванием: хроническая боль в животе и спине, необходимость соблюдения диеты, ограничение физического функционирования, психо-социальный дискомфорт, низкая сексуальная активность [41].

Важно отметить, что, несмотря на доказанное снижение КЖ у детей с ВЗК, их родители и медицинский персонал, осуществляющий уход, склонны недооценивать выраженность этой проблемы [42].

Так, в одном из наших предыдущих исследований, в которое вошли 63 ребенка с ЯК и 75 с БК, мы оценивали КЖ с помощью общего опросника PedsQL 4.0 [43]. Было показано, что дети с ВЗК оценивали свое КЖ ниже по всем аспектам в сравнении со здоровыми детьми, что может быть связано с изменениями межличностного взаимодействия больных детей с окружающими. При этом показатели КЖ детей с ЯК и БК существенно не различались по всем аспектам.

В диссертационной работе А.Р. Тагировой было проведено изучение КЖ детей с ВЗК в зависимости от клинических характеристик течения заболевания [44]. Автор выявила, что у детей с этой патологией отмечается статистически значимое снижение показателей КЖ по данным опросника PedsQL 4.0 по сравнению со здоровыми детьми, которое коррелировало с основными клиническими характеристиками течения болезни — длительностью заболевания и наличием внекишечных проявлений. При этом снижение активности патологического процесса у детей сопровождалось значимым повышением показателей КЖ.

Такие психологические факторы, как дистресс и катастрофизация, оказывают значительное влияние на КЖ детей с ВЗК [45]. В поперечном когортном исследовании L. Vekara и соавт. приняли участие 60 детей с ВЗК в возрасте от 6 до 17 лет, у которых проводили оценку психологического благополучия [46]. Авторы выявили, что дети с ВЗК достоверно чаще испытывают стресс и ведут малоподвижный образ жизни в сравнении со здоровыми детьми. Важно отметить, что в данной выборке более длительное время с момента установления диагноза коррелировало с лучшим психологическим благополучием, что свидетельствует о хорошей адаптации детей к жизни с БК и ЯК.

ВЗК влияют на состояние не только самих детей, но и их родителей, у которых отмечается высокий уровень дистресса. По данным M. Bramuzzo и соавт., дистресс у родителей имеет выраженную корреляцию с КЖ детей, он напрямую связан с активностью заболевания и недавними обострениями. Матери чаще страдают от психологических изменений в сравнении с отцами [47].

В отношении влияния медикаментозной терапии на КЖ пациентов с ВЗК, согласно результатам мета-анализа C. Calviño-Suárez и соавт., при приеме препаратов 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикоидов и иммуномодуляторов данные противоречивы и неоднозначны. Напротив, биологическая терапия продемонстрировала более значимое улучшение КЖ у пациентов с БК и ЯК [48].

Также стоит отметить, что у детей показатели КЖ зависят не только от медикаментозной терапии. L.E. Scheffers и соавт. изучили влияние изменения образа жизни детей, а именно введение регулярной физической активности и персональной диеты, на их КЖ [49]. Через 12 нед соблюдения рекомендаций у детей значительно улучшилось КЖ, снизилась общая утомляемость,

а также снизились индекс активности БК и уровень фекального кальпротектина.

### Применение различных опросников при поражениях желудочно-кишечного тракта

При оценке КЖ у пациентов с различной патологией ЖКТ применяются как общие, так и специализированные опросники. При выборе инструмента для оценки КЖ важно учитывать два психометрических параметра: надежность — это степень вероятности того, что опросник будет выполнять свою задачу должным образом; валидность — это точность метода в измерении требуемых параметров [50].

#### Общие опросники

У взрослых при оценке КЖ при различных поражениях ЖКТ, в частности ВЗК, наиболее часто применяют такие общие опросники, как SF-36 и EQ-5D (EuroQoL-5 dimension). EQ-5D — стандартизированный инструмент для оценки КЖ, который прост и универсален в применении для широкого использования в клинических исследованиях, экономических оценках здравоохранения и системах мониторинга здоровья населения. В то же время он позволяет получить стандартизированные и сопоставимые данные о состоянии здоровья населения и эффективности медицинских вмешательств [51].

Среди прочих инструментов выделяют: WHOQOL-BREF (World Health Organization Quality of Life), SF-12, SWLS (Satisfaction with Life Scale), опросник EORTC C-30, шкалу качества благополучия (Quality of Well Being Scale) и индекс полезности здоровья (Health Utilities Index) [48].

У детей с гастроэнтерологической патологией для оценки КЖ наиболее часто используются следующие общие опросники:

- PedsQL 4.0 у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [51], ВЗК [42, 43, 52–54];
- CHQ у детей с абдоминальными болями [55], ГЭРБ [56], хронической гастродуоденальной патологией [57], ВЗК [48];
- SF-36 у детей с хронической гастродуоденальной патологией, в том числе с ВЗК [38, 57].

#### Специализированные опросники

Специализированные опросники разработаны для оценки КЖ с определенными заболеваниями. Они позволяют отслеживать минимальные клинические изменения состояния здоровья этих групп пациентов. В гастроэнтерологической практике используют ряд специализированных опросников.

У взрослых пациентов с ВЗК для оценки КЖ чаще всего используют международный опросник IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) [58, 59]. Существуют несколько версий данного опросника в зависимости от его объема: IBDQ-36, IBDQ-32 (самый распространенный), IBDQ-30, IBDQ-10, IBDQ-9. Он был разработан в период 1988–1993 гг. группой канадских гастроэнтерологов. Опросник переведен и адаптирован в 18 странах мира, в том числе в России [60, 61]. Он состоит из 32 вопросов и включает четыре раздела: кишечные (10 вопросов), системные (5 вопросов), социальные (5 вопросов) и эмоционально-психические проявления заболевания (12 вопросов). Баллы за ответы на каждый вопрос варьируют от 1 до 7. Минимальное общее количество баллов составляет 32, а максимальное — 224. Наилучший результат соответствует наиболее высоким показателям КЖ [61].

CLIQ (Crohn's Life Impact Questionnaire) — опросник, применяемый при оценке КЖ пациентов с БК [49]. Он состоит из 27 дихотомических пунктов, фокусируется на том, как симптомы БК влияют на удовлетворение ежедневных потребностей. Инструмент продемонстрировал хорошие валидность и воспроизводимость [62]. Также был разработан опросник для оценки КЖ у пациентов с БК и наличием перианального свища — CAF-QoL, который состоит из 28 пунктов. Он также продемонстрировал хорошие надежность, стабильность и валидность [63].

SHS (Short health scale) — простая визуально-аналоговая шкала-опросник, предназначенная для оценки влияния ВЗК на КЖ. Состоит из четырех частей: бремя симптомов, повседневная деятельность, беспокойство, связанное с болезнью, и чувство общего благополучия. Были показаны высокая надежность и валидность данного метода у пациентов разных стран [64, 65].

Среди прочих специализированных опросников у пациентов с ВЗК выделяют [48]:

- опросник по БК и ЯК (CUCQ);
- норвежский опросник по ВЗК (IBDQ-N);
- Кливлендский глобальный опросник КЖ (CGQL);
- Эдинбургский опросник по ВЗК (EIBDQ);
- индекс нетрудоспособности при ВЗК (IBD-DI).

У детей с ВЗК для оценки КЖ наиболее часто используют опросник IMPACT (IMPACT I, IMPACT II и IMPACT III), который содержит четыре шкалы: симптомы, физическое, эмоциональное и социальное взаимодействие. В ряде исследований были показаны его высокие валидность и надежность [66, 67]. Опросник продемонстрировал хорошую валидацию в различных странах: Хорватии [68], Швейцарии [69], Италии [4], Малайзии [70], Франции [71].

В работах последних лет было показано, что средний балл по шкале IMPACT III был достоверно ниже у детей с более тяжелым течением ВЗК и активностью процесса, а более высокий балл отмечался у детей с более длительной продолжительностью заболевания, что говорит об их адаптации к ВЗК [70, 71]. В Российской Федерации работа по валидации IMPACT не проводилась.

FR-QoL-29 — это опросник для оценки КЖ, связанного с пищевым поведением, который был разработан на основе подробных интервью с взрослыми пациентами с ВЗК [72], а также был проверен на большой выборке пациентов с данным заболеванием [73]. Исследования с применением этого опросника показали, что КЖ у пациентов с ВЗК обычно снижено, что связано с частыми рецидивами, дистрессом, высокой активностью заболевания и низким потреблением некоторых питательных веществ [74]. Опросник FR-QoL-29 состоит из 29 вопросов с 5-балльной шкалой Лайкерта, где 1 означает «определенно согласен», а 5 — «определенно не согласен». Максимальный общий балл, равный 129, указывает на отличное КЖ, в то время как 45 баллов соответствуют самому низкому уровню КЖ. FR-QoL-29 охватывает общие аспекты КЖ, а также когнитивные и эмоциональные аспекты, связанные с влиянием питания на симптомы ВЗК.

S.C. Brown и соавт. в своей работе применяли данный опросник для оценки КЖ детей с БК, средний балл которых составил  $94,3 \pm 27,6$  [75]. Отмечалось снижение показателей КЖ у детей с активным процессом, баллы опросника коррелировали с массой тела, ростом, индексом массы тела и возрастом детей.

Такой инструмент, как SHS, также ранее применяли для оценки КЖ детей с ВЗК. Его надежность была подтверждена в исследовании S. Abdivic и соавт. [76]: дети, которые перешли от ремиссии к активному заболеванию

или, наоборот, продемонстрировали значительное изменение таких показателей шкалы, как симптомы, функционирование и беспокойство.

Модель измерения PedsQL предлагает модульный подход, объединяя как общий опросник PedsQL 4.0, так и модули специфических симптомов. Для пациентов с функциональными и органическими заболеваниями ЖКТ предложена шкала оценки гастроинтестинальных симптомов и модуль симптомов PedsQL GI (PedsQL Gastrointestinal Symptoms Scale and Symptoms Module).

### Применение опросника PedsQL GI для оценки качества жизни детей с различной патологией желудочно-кишечного тракта

Опросник PedsQL GI был разработан на американском варианте английского языка и является надежным, достоверным и пригодным для оценки КЖ у детей в возрасте 2–18 лет с различными расстройствами ЖКТ [77–79].

Шкала измеряет влияние симптомов со стороны верхнего и нижнего отделов ЖКТ в десяти областях. Модуль «желудочно-кишечные симптомы» добавляет еще четыре области КЖ, включая беспокойство о заболевании, приверженность медикаментозному лечению и общение на темы, связанные со своим заболеванием, что дает в общей сложности 14 областей. Максимально можно набрать 100 баллов, что говорит о хорошем КЖ.

Опросник PedsQL GI в 2021 г. был успешно валидирован в Швеции, в исследовании M. Bräutigam и соавт. установление лингвистической и содержательной валидности проводилось в соответствии с международными стандартами по измерениям результатов [80]. Оценку валидности проводили на выборке из 15 детей в возрасте от 5 до 18 лет с симптомами патологии ЖКТ, а также у 20 родителей детей в возрасте от 2 до 18 лет с симптомами поражения ЖКТ. Авторы разработали концептуальную эквивалентную шведскоязычную версию опросника PedsQL GI, которая позволила улучшить оценку КЖ у детей с расстройствами ЖКТ в Швеции.

Также с помощью опросника PedsQL GI было установлено, что в целом у детей с функциональными гастроинтестинальными нарушениями отмечается более низкий уровень КЖ в сравнении с детьми с органическими поражениями ЖКТ [81]. Однако у детей с атрезией двенадцатиперстной кишки параметры КЖ были схожи с таковыми у здоровых людей из контрольной группы [82].

В своей работе P.L. Lu и соавт. показали улучшение КЖ по данным опросника PedsQL GI у детей ( $n = 24$ , медиана возраста — 15 лет) с функциональной диспепсией на фоне проведения электростимуляции желудка [83]. В двух других исследованиях при помощи данного опросника оценили КЖ у детей с функциональными и органическими нарушениями дефекации на фоне различных методов лечения: физиотерапии [84] и применения антеградных клизм [85].

В гастроэнтерологической практике важным вопросом является изучение КЖ у детей с нарушениями функции ЖКТ при муковисцидозе. Опросник PedsQL GI показал при этом высокую валидность [86]. Было выявлено, что уровень фекального кальпротектина у детей с муковисцидозом имел обратную корреляцию с общим баллом по опроснику PedsQL GI, при этом повышение уровня кальпротектина сопровождалось снижением функции легких в данной выборке

детей [87]. В 2020 г. М. Voop и соавт. разработали специальное мобильное приложение для оценки КЖ у детей с муковисцидозом, связанное с состоянием ЖКТ, измеряемое с помощью CF-PedsQL GI [86]. Авторы приложения протестировали, что разработанный инструмент помогает повысить КЖ за счет улучшения самоконтроля заболевания.

У детей с хирургической гастроэнтерологической патологией изучение КЖ также имеет важное значение. При помощи опросника PedsQL GI N. Chandrasekar и соавт. проводили сравнение желудочно-кишечных симптомов между группами детей ( $n = 41$ , 2–18 лет) с гастростомой и выявили более высокие показатели по данному опроснику в группе с использованием смешанного зондового питания по сравнению с коммерческими смесями, что указывало на значительно меньшее количество симптомов со стороны ЖКТ [88].

C. Mussies и соавт. использовали данный опросник для оценки желудочно-кишечных симптомов у детей ( $n = 15$ , 3,0–8,5 лет) с атрезией пищевода [89]. Средние баллы PedsQL GI у детей с данной патологией были сопоставимы с таковыми в здоровой группе, а аномальная функция желудка не коррелировала в значительной степени с зарегистрированными желудочно-кишечными симптомами, связанными с КЖ.

В 2023 г. M.O. Saiad и соавт. применяли опросник PedsQL GI для оценки КЖ у детей с ахалазией пищевода, общий балл по опроснику у которых составил  $72 \pm 17$  с более высокими установленными баллами в области физического и эмоционального функционирования, но более низкими баллами в социальной и школьной обстановке [90].

В исследовании F.A.I.M. van den Bunder и соавт. проводили оценку долгосрочных желудочно-кишечных последствий пилоромии [91]. Средний общий балл опросника PedsQL GI у детей, перенесших пилоромию, составил  $88,6 \pm 11,0$ , что было сопоставимо с показателями здоровой контрольной группы ( $88,6 \pm 12,9$ ); различий в баллах между подгруппами детей, которым выполняли открытую или лапароскопическую операцию, не было.

Что же касается применения опросника PedsQL GI для оценки КЖ детей с ВЗК, то такие данные в мировой литературе фактически отсутствуют. Лишь J.W. Varni и соавт. было показано, что оно достоверно ниже у детей с данной патологией в сравнении со здоровой группой [92]. Также авторами было показано, что дети с БК или ЯК не демонстрировали существенных различий в показателях желудочно-кишечных симптомов или беспокойства по сравнению друг с другом.

Несмотря на потенциально широкое применение модуля PedsQL GI у педиатрических пациентов, до настоящего времени он не был доступен на русском языке. Таким образом, существовала потребность его перевода и оценки на предмет достоверности и надежности в соответствии с рекомендуемыми стандартами [93]. В связи с этим нами была осуществлена процедура лингвистической ратификации (языковая и культурная адаптация) описываемого модуля PedsQL GI [94]. Планируется валидация полученной языковой версии, включающая оценку надежности, валидности и чувствительности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка КЖ у детей с ВЗК является одним из ключевых аспектов комплексного подхода к их лечению. ВЗК оказывают значительное влияние не только на физиче-

ское здоровье, но и на психоэмоциональное состояние, социальную адаптацию и общее благополучие детей. Применение инструментов исследования КЖ помогает врачам и родителям совместно принимать информированные решения, направленные на улучшение состояния детей и их КЖ. Поэтому интеграция оценки КЖ в клиническую практику и в исследования в области детской гастроэнтерологии имеет большое значение для достижения оптимальных результатов лечения и поддержания здоровья детей. Понимание факторов, влияющих на качество жизни, может помочь в выявлении специфических потребностей пациентов и их семей. Это знание может способствовать созданию программ поддержки и реабилитации, направленных на облегчение физических симптомов, а также на улучшение психологического состояния детей. Совместное взаимодействие врачей, психологов и социальных работников, а также активное участие родителей и самих детей в процессе лечения могут значительно повысить результаты терапии.

## ВКЛАД АВТОРОВ

А.Л. Аракелян — написание текста, обзор литературы, редактирование.

А.Н. Сурков — концепция статьи, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Е.Е. Бессонов — написание текста, обзор литературы.

Ю.Ю. Попова — анализ материала.

А.А. Цатурова — анализ материала.

Д.А. Алексеев — анализ материала.

Д.В. Бычкова — анализ материала.

А.А. Грязнова — анализ материала.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

Anna L. Arakelyan — text development, literature review, editing.

Andrej N. Surkov — concept of the article, text development, editing, approval of the final version of the article.

Evgenij E. Bessonov — text development, literature review.

Yuliya Yu. Popova — material analysis.

Anna A. Caturova — material analysis.

Denis A. Alekseev — material analysis.

Dar'ya V. Bychkova — material analysis.

Arina A. Gryaznova — material analysis.

## 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.Л. Аракелян

<https://orcid.org/0000-0002-6837-9753>

А.Н. Сурков

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

Е.Е. Бессонов

<https://orcid.org/0000-0001-5549-857X>

Ю.Ю. Попова

<https://orcid.org/0009-0005-8025-9454>

**А.А. Цатурова**

<https://orcid.org/0000-0002-8779-7416>

**Д.А. Алексеев**

<https://orcid.org/0009-0007-9237-3566>

**Д.В. Бычкова**

<https://orcid.org/0009-0005-2600-7686>

**А.А. Грязнова**

<https://orcid.org/0009-0001-9654-973X>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Cohen AB, Lee D, Long MD, et al. Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2013;58(5):1322–1328. doi: <https://doi.org/10.1007/S10620-012-2373-3>
2. Guadagnoli L, Mutlu EA, Doerfler B, et al. Food-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Qual Life Res*. 2019;28(8):2195–2205. doi: <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02170-4>
3. Wils P, Caron B, D'Amico F, et al. Abdominal Pain in Inflammatory Bowel Diseases: A Clinical Challenge. *J Clin Med*. 2022;11(15):4269. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11154269>
4. Chouliaras G, Margoni D, Dimakou K, et al. Disease impact on the quality of life of children with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(6):1067–1075. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i6.1067>
5. 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>]
6. *Глоссарий терминов по вопросам укрепления здоровья / Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ); Отдел укрепления здоровья, медико-санитарного образования и коммуникации (HPR)*. — Женева: ВОЗ; 1998. — 36 с. [Health promotion glossary. World Health Organization (WHO); Division of Health Promotion, Health Education and Communication (HPR). Geneva: WHO; 1998. 36 p. (In Russ).] Доступно по: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/64546/WHO\\_HPR\\_HEP\\_98.1\\_rus.pdf](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/64546/WHO_HPR_HEP_98.1_rus.pdf). Ссылка активна на 27.05.2025.
7. Хомяков Е.А., Пикунов Д.Ю., Мамедли З.З. и др. Валидация и культурная адаптация опросника по оценке влияния колостомы на качество жизни // *Колопроктология*. — 2023. — Т. 22. — № 3. — С. 112–120. — doi: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-112-120> [Khomyakov EA, Pikunov DYu, Mamedli ZZ, et al. Validation and adaptation of the Russian version colostomy impact score (CIS). *Koloproktologiya*. 2023;22(3):112–120. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-112-120>]
8. Айвазян С.А. *Интегральные индикаторы качества жизни населения: их построение и использование в социально-экономическом управлении и межрегиональных сопоставлениях*. — М.: ЦЭМИ РАН; 2000. — 117 с. [Aivazyan SA. *Integral indicators of the quality of life of the population: their construction and use in socio-economic management and inter-regional comparisons*. Moscow: Central Economic Mathematical Institute of the RAS; 2000. 117 p. (In Russ).]
9. Еремян З.А., Щелкова О.Ю. История становления и развития концепции качества жизни в медицине // *Психология. Психофизиология*. — 2022. — Т. 15. — № 1. — С. 37–49. — doi: <https://doi.org/10.14529/jpps220104> [Eremyan ZA, Shchelkova OYu. The history of the formation and development of the concept of quality of life in medicine. *Psihologiya. Psihofiziologiya = Psychology. Psychophysiology*. 2022;15(1):37–49. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14529/jpps220104>]
10. Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:54. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-54>
11. Макарова Е.В., Крысанов И.С., Васильева Т.П. и др. Способы оценки качества жизни у детей с орфанными заболеваниями // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2020. — Т. 28. — Спецвыпуск. — С. 778–784. — doi: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-s1-778-784> [Makarova EV, Krysanov IS, Vasilyeva TP, et al. Ways to assess the quality of life in children with orphan diseases. *Problemi socialnoi gigiyeni, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2020;28(Special Issue):778–784. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-s1-778-784>]
12. Yarlus A, Bayliss M, Cappelleri JC, et al. Psychometric validation of the SF-36® Health Survey in ulcerative colitis: results from a systematic literature review. *Qual Life Res*. 2018;27(2):273–290. doi: <https://doi.org/10.1007/s11136-017-1690-6>
13. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(12):1417–1432. doi: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90142-n](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90142-n)
14. Kadam P, Bhalerao S. Sample size calculation. *Int J Ayurveda Res*. 2010;1(1):55–57. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-7788.59946>
15. Супонова Н.А., Мельник Е.А., Арестова А.С. и др. Валидация опросника для оценки качества жизни пациентов с хронической приобретенной полинейропатией (Chronic Acquired Polyneuropathy — Patient Reported Index, CAP-PR) в России // *Нервно-мышечные болезни*. — 2022. — Т. 12. — № 3. — С. 17–25. — doi: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-3-17-25> [Suponeva NA, Melnik EA, Arestova AS, et al. Validation Chronic Acquired Polyneuropathy — Patient Reported Index (CAP-PR) in Russia for CIDP patients. *Neuromuscular Diseases*. 2022;12(3):17–25. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-3-17-25>]
16. *Guidelines for Best Practice in Cross-Cultural Surveys*. 2016. 842 p. Available online: [https://ccsg.isr.umich.edu/wp-content/uploads/2019/06/CCSG\\_Full\\_Guidelines\\_2016\\_Version.pdf](https://ccsg.isr.umich.edu/wp-content/uploads/2019/06/CCSG_Full_Guidelines_2016_Version.pdf). Accessed on May 27, 2025.
17. Никитина Т.П., Ионова Т.И. Актуальные аспекты исследования качества жизни в педиатрии // *Педиатрический вестник Южного Урала*. — 2022. — № 1. — С. 4–18. — doi: <https://doi.org/10.34710/Chel.2022.94.65.002> [Nikitina TP, Ionova TI. Modern issues of quality of life research in pediatrics. *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2022;1(1):4–18. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34710/Chel.2022.94.65.002>]
18. Сурков А.Н., Черников В.В., Баранов А.А. и др. Результаты оценки качества жизни детей с печеночной формой гликогенной болезни // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 4. — С. 90–94. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i4.759> [Surkov AN, Chernikov VV, Baranov AA, et al. Results of Life Quality Evaluation in Children with Hepatic Variant of Glycogen Disease. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2013;10(4):90–94. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i4.759>]
19. Petersen S, Hagglof B, Stenlund H, Bergstrom E. Psychometric properties of the Swedish PedsQL. *Acta Paediatr*. 2009;98(9):1504–1512. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01360.x>
20. Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Альбицкий В.Ю. и др. Надежность, валидность и чувствительность русских версий опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009. — Т. 8. — № 1. — С. 30–40. [Denisova RV, Alekseeva EI, Al'bicky VYu, et al. Reliability, Validity and Sensitivity of Russian Versions of the PedsQL Generic Core Scale and PedsQL Rheumatology Module Questionnaires. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2009;8(1):30–40. (In Russ).]
21. Винярская И.В., Черников В.В., Терлецкая Р.Н., Соболева К.А. Разработка и валидация русскоязычной версии опросника HUI для педиатрической практики // *Социальные аспекты здоровья населения (электронный журнал)*. — 2015. — № 2. — С. 1–13. [Vinayrskaya IV, Tshernikov VV, Terletskaya RN, Soboleva KA. Development and validation of the Russian version of HUI questionnaire in pediatrics. *Social Aspects of Population Health (Scientific e-journal)*. 2015;(2):1–13. (In Russ).]
22. Мардянян М.А., Мкртчян С.А., Чопикян А.С., Дунамалян Р.А. Оценка качества жизни детей школьного возраста при

- ЛОР-патологии с помощью SF-36 международного опросника // *Лучшая научная статья 2016: сборник статей победителей IV международного научно-практического конкурса*, Пенза, 30 ноября 2016 г. — Пенза: Наука и Просвещение; 2016. — С. 370–374. [Mardiyan MA, Mkrtchyan SA, Chopikyan AS, Dunamalyan RA. Otsenka kachestva zhizni detei shkol'nogo vozrasta pri LOR-patologii s pomoshch'yu SF-36 mezhdunarodnogo oprosnika. In: *Luchshaya nauchnaya stat'ya 2016: A collection of articles by the winners of the IV international scientific and practical competition*, Penza, November 30, 2016. Penza: Nauka i Prosveshchenie; 2016. pp. 370–374. (In Russ).]
23. Джамолова Р.Д., Мухаббатов Д.К., Рахмонов Д.Т., Али-Заде С.Г. Комплаентность и качество жизни больных с воспалительными заболеваниями кишечника // *Вестник Авиценны*. — 2024. — Т. 26. — № 1. — С. 76–85. — doi: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-1-76-85> [Jamolova RJ, Mukhabbatov DK, Rakhmonov DT, Ali-Zade SG. Komplaentnost' i kachestvo zhizni bol'nykh s vospalitel'nymi zaboлевaniyami kishechnika = Compliance and quality of life of patients with inflammatory bowel diseases. *Vestnik Avitsenny = Avicenna Bulletin*. 2024;26(1):76–85. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-1-76-85>]
24. Matos R, Lencastre L, Rocha V, et al. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease: the role of positive psychological factors. *Health Psychol Behav Med*. 2021;9(1):989–1005. doi: <https://doi.org/10.1080/21642850.2021.2007098>
25. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, et al. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part I. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):742–751. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izx100>
26. Knowles SR, Keefer L, Wilding H, et al. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part II. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(5):966–976. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izy015>
27. Илич М., Щелкова О.Ю. Качество жизни пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // *Актуальные проблемы клинической психологии и практика их решения: материалы Всероссийской научно-практической конференции, Ростов-на-Дону, 23–24 ноября 2023 г.* — М.: Кредо; 2023. — С. 188–194. [Ilich M, Shchelkova OYu. Kachestvo zhizni patsientov s vospalitel'nymi zaboлевaniyami kishechnika. In: *Aktual'nye problemy klinicheskoi psikhologii i praktika ikh resheniya: Materials of the All-Russian scientific and practical conference*, Rostov-on-Don, November 23–24, 2023. Moscow: Kred; 2023. pp. 188–194. (In Russ).]
28. Кулыгина Ю.А., Осипенко М.Ф. Качество жизни больных с воспалительными заболеваниями кишечника и синдромом раздраженного кишечника: что общего? // *Эффективная фармакотерапия*. — 2023. — Т. 19. — № 8. — С. 50–54. — doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-8-50-54> [Kulygina YuA, Osipenko MF. Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Diseases and Irritable Bowel Syndrome: What Is Common? *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2023;19(8):50–54. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-8-50-54>]
29. Гайнуллина Г.Р., Кириллова Э.Р., Одинцова А.Х., Абдулганиева Д.И. Взаимосвязь поражения суставов и энтезисов с качеством жизни у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // *Практическая медицина*. — 2024. — Т. 22. — № 4. — С. 87–93. — doi: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2024-4-87-93> [Gainullina GR, Kirillova ER, Odintsova AKh, Abdulganieva DI. Relationship between damage to joints and entheses and quality of life in patients with inflammatory bowel diseases. *Practical medicine*. 2024;22(4):87–93. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2024-4-87-93>]
30. Bisgaard TH, Allin KH, Keefer L, et al. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(11):717–726. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00634-6>
31. Araki M, Shinzaki S, Yamada T, et al. Psychologic stress and disease activity in patients with inflammatory bowel disease: A multicenter cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233365. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233365>
32. Fracas E, Costantino A, Vecchi M, Buoli M. Depressive and Anxiety Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: Are There Any Gender Differences? *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(13):6255. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph20136255>
33. Yuan X, Chen B, Duan Z, et al. Depression and anxiety in patients with active ulcerative colitis: crosstalk of gut microbiota, metabolomics and proteomics. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1987779. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2021>
34. Болотова Е.В., Юмукян К.А., Дудникова А.В. Сравнительная оценка качества жизни и уровня тревоги и депрессии у пациентов с язвенным колитом // *Доктор.Ру*. — 2023. — Т. 22. — № 2. — С. 51–56. — doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-2-51-56> [Bolotova EV, Yumukyan KA, Dudnikova AV. Comparative assessment of the quality of life and the level of anxiety and depression in patients with ulcerative colitis. *Doctor.Ru*. 2023;22(2):51–56. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-2-51-56>]
35. Vogels T, Verrips GH, Verloove-Vanhorick SP, et al. Measuring health-related quality of life in children: the development of the TACQOL parent form. *Qual Life Res*. 1998;7(5):457–465. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1008848218806>
36. Зюзина Д.С., Михайличенко Т.Г., Илич М. Взаимосвязь эмоционального состояния со стратегиями и личностными ресурсами копинга у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // *Вестник психотерапии*. — 2024. — № 91. — С. 72–85. — doi: <https://doi.org/10.25016/2782-652X-2024-0-91-72-85> [Zyuzina DS, Mikhaylichenko TG, Ilich M. The Relationship of Emotional State to Coping Strategies and Personality Resources in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *The Bulletin of Psychotherapy*. 2024;(91):72–85. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25016/2782-652X-2024-0-91-72-85>]
37. Zargar A, Goozari SA, Keshavarzi B, Haji Aghamohammadi AA. Effect of Irritable Bowel Syndrome on Sleep Quality and Quality of Life of Inflammatory Bowel Disease in Clinical Remission. *Int J Prev Med*. 2019;10:10. doi: [https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM\\_364\\_17](https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_364_17)
38. Хавкин А.И., Новикова В.П., Налетов А.В. и др. Анализ качества жизни пациентов с болезнью Крона на основе опросника SF-36 // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2024. — № 1. — С. 92–98. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-221-1-92-98> [Havkin AI, Novikova VP, Naletov AV, et al. Analysis quality of life of Crohn's disease patients based on the sf-36 questionnaire. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(1):92–98. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-221-1-92-98>]
39. Бандель В.Е., Михайлова Е.И. Психическое здоровье и качество жизни у пациентов с язвенным колитом // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2021. — Т. 18. — № 3. — С. 42–46. — doi: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-5> [Bandel VE, Mikhailova EI. Mental health and quality of life in patients with ulcerative colitis. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):42–46. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-5>]
40. Mendonça CM, Correa Neto IJF, Rolim AS, Robles L. Inflammatory Bowel Diseases: Characteristics, Evolution, and Quality of Life. *Arq Bras Cir Dig*. 2022;35:e1653. doi: <https://doi.org/10.1590/0102-672020210002e1653>
41. Khan S, Sebastian SA, Parmar MP, et al. Factors influencing the quality of life in inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *Dis Mon*. 2024;70(1S):101672. doi: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2023.101672>
42. Kim S, Park S, Kang Y, et al. Medical staff tend to underestimate the quality of life in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr*. 2019;108(1):138–142. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.14498>
43. Силюнян А.Л., Сурков А.Н., Черников В.В. Качество жизни детей с воспалительными заболеваниями кишечника // *Российский педиатрический журнал*. — 2021. — Т. 24. — Приложение. — С. 55–56. — doi: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-S> [Silonyan AL, Surkov AN, Chernikov VV. The quality of life of children with inflammatory bowel diseases. *Russian Pediatric Journal*. 2021;24(Suppl):55–56. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-S>]
44. Тагирова А.Р. *Качество жизни у детей с воспалительными заболеваниями кишечника: автореф. дис. ... канд. мед. наук*. — М.; 2021. — 25 с. [Tagirova AR. *Kachestvo zhizni u detei s vospalitel'nymi zaboлевaniyami kishechnika*. [abstract of dissertation]. Moscow; 2021. 25 p. (In Russ).]

45. De Carlo C, Bramuzzo M, Canaletti C, et al. The Role of Distress and Pain Catastrophizing on the Health-related Quality of Life of Children with Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(4):e99–e104. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002447>
46. Vekara L, Kantanen S, Kolho KL, et al. Psychological well-being of children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78(6):1287–1296. doi: <https://doi.org/10.1002/jpn3.12220>
47. Bramuzzo M, De Carlo C, Arrigo S, et al. Parental Psychological Factors and Quality of Life of Children With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(2):211–217. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002548>
48. Calviño-Suárez C, Ferreiro-Iglesias R, Bastón-Rey I, Barreiro-de Acosta M. Role of Quality of Life as Endpoint for Inflammatory Bowel Disease Treatment. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(13):7159. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18137159>
49. Scheffers LE, Vos IK, Utens EMWJ, et al. Physical Training and Healthy Diet Improved Bowel Symptoms, Quality of Life, and Fatigue in Children with Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;77(2):214–221. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003816>
50. Хавкин А.И., Николайчук К.М., Лукичев Д.А. и др. Оценка качества жизни пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от проводимой лекарственной терапии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2024. — № 8. — С. 258–272. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-228-8-258-272> [Khavkin AI, Nikolaychuk KM, Lukichev DA, et al. Assessment of the quality of life of patients with inflammatory bowel diseases depending on the drug therapy performed. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;(8):258–272. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-228-8-258-272>]
51. Загорский С.Э., Мельнов С.Б. Динамика качества жизни у детей и подростков с хроническими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта // *Вопросы детской диетологии.* — 2013. — Т. 11. — № 3. — С. 30–33. [Zagorskiy SE, Mel'nov SB. Dynamics of quality of life in children and adolescents with chronic diseases of the upper digestive tract. *Pediatric Nutrition.* 2013;11(1):30–33. (In Russ).]
52. Ioan A, Ionescu MI, Boboc C, et al. Applicability of the PedsQLTM 4.0 Generic and Fatigue Modules in Romanian Children with Inflammatory Bowel Disease: Pilot Study. *Maedica (Bucur).* 2023;18(4):607–614. doi: <https://doi.org/10.26574/maedica.2023.18.4.607>
53. Jelenova D, Prasko J, Ociskova M, et al. Quality of life in adolescents with inflammatory bowel disease and their parents—comparison with healthy controls. *Neuro Endocrinol Lett.* 2015;36(8):787–792.
54. Smyth M, Chan J, Evans K, et al. Cross-Sectional Analysis of Quality of Life in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease in British Columbia, Canada. *J Pediatr.* 2021;238:57–65.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.07.036>
55. Поливанова Т.В., Каспаров Э.В., Вшивков В.А. Показатели качества жизни у школьников с абдоминальными болями // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2023. — Т. 1. — № 1. — С. 158–164. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-158-164> [Polivanova TV, Kasparov EV, Vshivkov VA. Quality of life indicators for schoolchildren with abdominal pain. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;(1):158–164. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-158-164>]
56. Поливанова Т.В., Каспаров Э.В., Вшивков В.А. Качество жизни детей и подростков с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в Республике Тыва // *Сибирский научный медицинский журнал.* — 2024. — Т. 44. — № 5. — С. 172–180. — doi: <https://doi.org/10.18699/SSMJ20240520> [Polivanova TV, Kasparov EV, Vshivkov VA. The impact of gastroesophageal reflux disease on the quality of life of children and adolescents in the Republic of Tyva. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):172–180. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18699/SSMJ20240520>]
57. Рычкова С.В. Качество жизни детей школьного возраста и влияние на него хронической гастроэнтероуденальной патологии: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — СПб.; 2009. — 46 с. [Rychkova SV. Kachestvo zhizni detei shkol'nogo vozrasta i vliyaniye na nego khronicheskoi gastroduodenal'noi patologii. [abstract of dissertation]. St. Petersburg; 2009. 46 p. (In Russ).]
58. Parra-Izquierdo V, Frias-Ordoñez JS, Márquez JR, et al. Health-related quality of life by IBDQ-32 in colombian patients with inflammatory bowel disease in remission: A cross-sectional study. *Rev Gastroenterol Peru.* 2023;43(2):95–103.
59. Dubinsky M, Rice A, Yarlal A, et al. Systematic Literature Review: Ability of the IBDQ-32 to Detect Meaningful Change in Ulcerative Colitis Health Indicators. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;30(11):2115–2126. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izad282>
60. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology.* 1994;106(2):287–296. doi: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90585-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90585-1)
61. Шаймерденов Ш.Д. Оценка качества жизни пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом после применения биологической (антицитокиновой) терапии с использованием опросника IBDQ-32 // *Молодой ученый.* — 2019. — № 22. — С. 255–260. — doi: <https://moluch.ru/archive/260/59749/> [Shaimerdenov ShD. Otsenka kachestva zhizni patsientov s bolezn'yu Krona i nespecificheskim yazvennym kolitom posle primeneniya biologicheskoi (antsitsitokinovoi) terapii s ispol'zovaniem oprosnika IBDQ-32. *Young Scientist.* 2019;(22):255–260. (In Russ).]
62. Wilburn J, McKenna SP, Twiss J, et al. Assessing quality of life in Crohn's disease: development and validation of the Crohn's Life Impact Questionnaire (CLIQ). *Qual Life Res.* 2015;24(9):2279–2288. doi: <https://doi.org/10.1007/s11136-015-0947-1>
63. Adegbola SO, Dibley L, Sahnun K, et al. Development and initial psychometric validation of a patient-reported outcome measure for Crohn's perianal fistula: The Crohn's Anal Fistula Quality of Life (CAF-QoL) Scale. *Gut.* 2021;70(9):1649–1656. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320553>
64. McDermott E, Keegan D, Byrne K, et al. The Short Health Scale: a valid and reliable measure of health related quality of life in English speaking inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis.* 2013;7(8):616–621. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.07.030>
65. Park SK, Ko BM, Goong HJ, et al. Short health scale: A valid measure of health-related quality of life in Korean-speaking patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(19):3530–3537. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i19.3530>
66. Otley A, Smith C, Nicholas D, et al. The IMPACT questionnaire: A valid measure of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35(4):557–563. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-200210000-00018>
67. Chen XL, Zhong LH, Wen Y, et al. Inflammatory Bowel Disease-Specific Health-Related Quality of Life Instruments: A Systematic Review of Measurement Properties. *Health Qual. Life Outcomes.* 2017;15(1):177. doi: <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0753-2>
68. Abdovic S, Mocic Pavic A, Milosevic M, et al. The IMPACT-III (HR) questionnaire: a valid measure of health-related quality of life in Croatian children with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7(11):908–915. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.12.010>
69. Werner H, Landolt MA, Buehr P, et al. Validation of the IMPACT-III quality of life questionnaire in Swiss children with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(7):641–648. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.11.025>
70. Lee GW, Chew KS, Wong SY, et al. Quality of life in Malaysian children with inflammatory bowel disease: An understudied population. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(11):1972–1979. doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.16130>
71. Vanhelst J, Béghin L, Drumez E, et al. Validation of the IMPACT-III Questionnaire in French Children With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76(4):e71–e76. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003716>
72. Hughes LD, King L, Morgan M, et al. Food-related Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: Development and Validation of a Questionnaire. *J Crohns Colitis.* 2016;10(2):194–201. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jiv192>
73. Czubor-Dochan W, Morgan M, Hughes LD, et al. Perceptions and psychosocial impact of food, nutrition, eating and drinking in

- people with inflammatory bowel disease: a qualitative investigation of food-related quality of life. *J Hum Nutr Diet*. 2020;33(1):115–127. doi: <https://doi.org/10.1111/jhn.12668>
74. Whelan K, Murrells T, Morgan M, et al. Food-related quality of life is impaired in inflammatory bowel disease and associated with reduced intake of key nutrients. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(4):832–844. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa395>
75. Brown SC, Whelan K, Frampton C, et al. Food-Related Quality of Life in Children and Adolescents with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(12):1838–1843. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izac010>
76. Abdovic S, Pavic AM, Milosevic M, et al. Short health scale: a valid, reliable, and responsive measure of health-related quality of life in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(4):818–823. doi: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000324>
77. Varni JW, Kay MT, Limbers CA, et al. PedsQL gastrointestinal symptoms module item development: qualitative methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(5):664–671. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31823c9b88>
78. Varni JW, Bendo CB, Denham J, et al. PedsQL gastrointestinal symptoms module: feasibility, reliability, and validity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(3):347–355. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000414>
79. Varni JW, Bendo CB, Shulman RJ, et al. Interpretability of the PedsQL™ Gastrointestinal Symptoms Scales and Gastrointestinal Worry Scales in Pediatric Patients with Functional and Organic Gastrointestinal Diseases. *J Pediatr Psychol*. 2015;40(6):591–601. doi: <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsv005>
80. Bräutigam M, Dellenmark-Blom M, Gatzinsky V, et al. Linguistic and content validity of the Swedish version of the PedsQL™ gastrointestinal symptoms scales and symptoms module for paediatric patients. *Acta Paediatr*. 2021;110(11):3124–3130. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.16066>
81. Varni JW, Bendo CB, Nurko S, et al. Health-related quality of life in pediatric patients with functional and organic gastrointestinal diseases. *J Pediatr*. 2015;166(1):85–90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.08.022>
82. Vinycomb T, Browning A, Jones MLM, et al. Quality of life outcomes in children born with duodenal atresia. *J Pediatr Surg*. 2020;55(10):2111–2114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.11.017>
83. Lu PL, Teich S, Di Lorenzo C, et al. Improvement of quality of life and symptoms after gastric electrical stimulation in children with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(7):e567–e456. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.12104>
84. Joshi S, Parmar S, Kalavant A, et al. Effectiveness of structured physiotherapy in constipation in children with neurodevelopmental disorders—a randomized trial. *Physiother Theory Pract*. 2024;40(1):2–10. doi: <https://doi.org/10.1080/09593985.2022.2100299>
85. Baaleman DF, Vriesman MH, Lu PL, et al. Long-Term Outcomes of Antegrade Contenance Enemas to Treat Constipation and Fecal Incontinence in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;77(2):191–197. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003833>
86. Boon M, Claes I, Havermans T, et al. Assessing gastro-intestinal related quality of life in cystic fibrosis: Validation of PedsQL GI in children and their parents. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225004. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225004>
87. Roca M, Masip E, Colombo C, et al. Long-term evaluation of faecal calprotectin levels in a European cohort of children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2024;109(7):552–556. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-326221>
88. Chandrasekar N, Dehlsen K, Leach ST, Krishnan U. Blenderised Tube Feeds vs. Commercial Formula: Which Is Better for Gastrostomy-Fed Children? *Nutrients*. 2022;14(15):3139. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14153139>
89. Mussies C, Duvoisin G, Le A, et al. Gastric emptying and myoelectrical activity testing in children with esophageal atresia: A pilot study. *JPGN Rep*. 2023;5(1):10–16. doi: <https://doi.org/10.1002/jpr3.12021>
90. Saïad MO, Bahre MNI, Ryad N. Quality-of-life Assessment among Children with Esophageal Achalasia. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2023;28(6):457–464. doi: [https://doi.org/10.4103/jiaps.jiaps\\_67\\_23](https://doi.org/10.4103/jiaps.jiaps_67_23)
91. van den Bunder FAIM, Pijpers AGH, van Heurn LWE, et al. Long-term Gastrointestinal Sequelae in Children who Underwent Pyloromyotomy for Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis. *J Pediatr Surg*. 2024;60(2):162073. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2024.162073>
92. Varni JW, Franciosi JP, Shulman RJ, et al. PedsQL gastrointestinal symptoms scales and gastrointestinal worry scales in pediatric patients with inflammatory bowel disease in comparison with healthy controls. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(5):1115–1124. doi: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000351>
93. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:79. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-79>
94. Аракелян А.Л., Сурков А.Н., Баранов А.А. и др. Лингвистическая корректность и достоверность содержания русской версии модуля гастроинтестинальных симптомов опросника PedsQL™ для пациентов педиатрического профиля // *Педиатрическая фармакология*. — 2023. — Т. 20. — № 2. — С. 112–119. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i2.2553> [Arakelyan AL, Surkov AN, Baranov AA, et al. Linguistic accuracy and authenticity of the content of the Russian version of the module of gastrointestinal symptoms of the PedsQL™ questionnaire for pediatric patients. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(2):112–119. (In Russ). <https://doi.org/10.15690/pf.v20i2.2553>

Статья поступила: 14.04.2025, принята к печати: 16.06.2025

The article was submitted 14.04.2025, accepted for publication 16.06.2025

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Аракелян Анна Леоновна [Anna L. Arakelyan, MD]; адрес:** 117593, г. Москва, Литовский бульвар, д. 1А [address: 1A, Litovskij boulevard, Moscow, 117593, Russian Federation]; **телефон:** +7 (995) 792-12-55; **e-mail:** a.silonyan@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4218-7060

**Сурков Андрей Николаевич, д.м.н. [Andrej N. Surkov, MD, PhD]; e-mail:** surkov@gastrockb.ru; **eLibrary SPIN:** 4363-0200

**Бессонов Евгений Евгеньевич [Evgenij E. Bessonov, MD]; e-mail:** bessonov@gastrockb.ru; **eLibrary SPIN:** 2463-1374

**Попова Юлия Юрьевна, студентка [Yuliya Yu. Popova, student]; e-mail:** popovayyl@yandex.ru

**Цатурова Анна Арменовна, студентка [Anna A. Tsaturova, student]; e-mail:** mirabella.240708@gmail.com

**Алексеев Денис Алексеевич, ординатор [Denis A. Alekseev, resident]; e-mail:** kuptsoff.d@gmail.com

**Бычкова Дарья Владимировна, студентка [Dar'ya V. Bychkova, student]; e-mail:** daria.com2001@gmail.com

**Грязнова Арина Александровна, студентка [Arina A. Gryaznova, student]; e-mail:** grz03arina@yandex.ru

И.В. Караченцова<sup>1</sup>, Е.В. Сибирская<sup>1, 2, 3, 4</sup>, У.А. Крайнова<sup>1</sup>, В.Д. Моспан<sup>1</sup>, М.Ю. Чернышева<sup>1</sup><sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Центр охраны репродуктивного здоровья подростков Московской области, Долгопрудный, Российская Федерация<sup>3</sup> Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Российский Университет Медицины, Москва, Российская Федерация

# Преждевременная недостаточность яичников у пациенток с аутоиммунными заболеваниями

## Автор, ответственный за переписку:

Караченцова Ирина Васильевна, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.М. Савельевой Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), главный внештатный специалист гинеколог детского и юношеского возраста Департамента здравоохранения города Москвы

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, тел.: +7 (925) 505-31-04, e-mail: 5053104@list.ru

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), ранее известная как преждевременная менопауза, характеризуется утратой функций яичников у женщин до 40 лет. Клинические проявления этого состояния возникают из-за дефицита эстрогенов и могут включать в себя такие симптомы, как аменорея, олигоменорея, вазомоторная нестабильность (приливы, ночная потливость), нарушения сна, вульвовагинальная атрофия, изменение частоты мочеиспусканий, диспареуния, снижение либидо и общая слабость. В данной статье будут рассмотрены аутоиммунное происхождение ПНЯ и ее связь с другими аутоиммунными заболеваниями. По статистике, от 4 до 30% случаев ПНЯ обусловлены аутоиммунными процессами. ПНЯ часто сопровождается другими аутоиммунными состояниями, такими как болезнь Аддисона, гипотиреоз, болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото и сахарный диабет, хотя может протекать и изолированно. Патогенез ПНЯ связан с гипозэстрогенией и потерей остаточных фолликулов, что ведет к нарушению менструального цикла, бесплодию и снижению качества жизни. Во избежание отдаленных последствий дефицита эстрогенов рекомендуется заместительная гормональная терапия. Изучение причинных факторов ПНЯ, связи данного состояния с другими аутоиммунными заболеваниями и анализ существующих методов ранней диагностики обеспечат более эффективное ведение таких пациенток и повысят шансы на улучшение их фертильной функции.

**Ключевые слова:** преждевременная недостаточность яичников, аутоиммунные заболевания, аменорея, дефицит эстрогенов, преждевременная менопауза, болезнь Аддисона, гипотиреоз, заместительная гормональная терапия, клеточная терапия

**Для цитирования:** Караченцова И.В., Сибирская Е.В., Крайнова У.А., Моспан В.Д., Чернышева М.Ю. Преждевременная недостаточность яичников у пациенток с аутоиммунными заболеваниями. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(3):333–340. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2916>

## ВВЕДЕНИЕ

Менопауза представляет собой прекращение менструаций, которое обычно наступает в возрасте около 50 лет. Данный диагноз устанавливается после 12 мес отсутствия менструации. На возраст наступления менопаузы влияют генетическая предрасположенность, а также факторы окружающей среды и образа жизни, включая курение, питание и общее состояние здоровья. Менопауза в возрасте до 40 лет считается преждевременной и может быть вызвана дефектом в любой части гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с последующим гипозэстрогенизмом. Если поражение происходит на уровне яичников, то это называется преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ). ПНЯ характеризуется изменениями гормонального фона: снижением эстрадиола, что способствует повышению уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) вследствие отсутствия отрицательной обратной связи. Распространенность ПНЯ в общей популяции оценивается в 1–3%. Так как ранний дефицит эстрогена имеет негативные долгосрочные последствия для здоровья,

включая бесплодие, остеопороз, снижение нейрокогнитивной функции, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и общую смертность, необходимо проводить раннюю диагностику заболевания и обеспечивать адекватное лечение [1].

## ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

В 1920 г. ПНЯ была описана R.A. Kinch у молодой женщины с аменореей и повышенным уровнем гонадотропинов в моче; F. Albright в 1942 г. впервые описал ПНЯ как гистологические изменения яичников в менопаузе в сочетании с надпочечниковой недостаточностью и ввел понятие «преждевременная недостаточность яичников» [2].

Со временем термин стал забываться, и аменорея у женщин до 40 лет на фоне повышенных уровней гонадотропинов и сниженных уровней половых гормонов описывалась в литературе как «преждевременная менопауза» или как «преждевременное истощение яичников». Однако 2009 г. L.M. Nelson предложил вернуться к использованию термина «преждевременная недоста-

точность яичников», поскольку он более точно описывает состояние яичников и учитывает возможность спонтанного восстановления их функции [2].

### ЭТИОЛОГИЯ

Этиологические факторы ПНЯ можно разделить на три группы. К генетическим причинам относят некоторые хромосомные нарушения, такие как синдром Тернера и синдром хрупкой X-хромосомы, наследственные нарушения обмена веществ, например галактоземия. Также выделяют ятрогенные причины (хирургические вмешательства, лучевая терапия, химиотерапия) и влияние факторов окружающей среды (вирусы, химические агенты, радиация и т.д.) [3, 4].

Значительную часть причин ПНЯ составляют аутоиммунные нарушения, встречающиеся с частотой от 4 до 30% от всех случаев ПНЯ [5]. Аутоиммунная этиология может быть доказана при наличии лимфоцитарного оофорита, аутоантител к антигенам яичников (антиовариальных антител; АОВА), ассоциации с другими аутоиммунными заболеваниями. Чаще всего (в 14–32,7% случаев) сопутствующими заболеваниями выступают нарушения, связанные со щитовидной железой, такие как тиреоидит Хашимото, гипотиреоз и болезнь Грейвса [6].

Второй ассоциированной группой аутоиммунных заболеваний являются заболевания надпочечников. По результатам исследований, ПНЯ развивается у 10–20% пациенток, страдающих болезнью Аддисона. Женщины с сахарным диабетом 1-го типа также имеют повышенный риск развития ПНЯ. ПНЯ может быть связана с рядом других заболеваний, таких как целиакия, ревматоидный артрит, болезнь Крона, системная красная волчанка (СКВ), тяжелая миастения и рассеянный склероз [7]. Кроме того, следует учитывать любые проявления аутоиммунных заболеваний в семейном анамнезе. В большой доле случаев причина ПНЯ остается неопределенной, и женщинам устанавливается диа-

гноз «идиопатическая ПНЯ», что затрудняет определение частоты аутоиммунной этиологии ПНЯ [1, 8].

### ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АУТОИММУННОЙ ПНЯ

Истощение и дисфункция фолликулярного аппарата являются двумя основными патогенетическими механизмами возникновения ПНЯ. Истощение фолликулов может быть следствием уменьшения пула ооцитов или ускоренной атрезии фолликулов. Мутация рецептора ФСГ и неадекватная лютеинизация, связанная с низким количеством фолликулов, а также аутоиммунный оофорит были предложены в качестве причин дисфункции фолликулов [9].

Аутоиммунное повреждение яичников вызвано изменением соотношения различных типов Т-клеток и опосредованным Т-клетками повреждением, увеличением аутоантителопродуцирующих В-клеток и низким количеством эффекторных супрессоров / цитотоксических лимфоцитов, а также уменьшением количества и активности естественных киллеров. Но чаще яичники подвергаются неспецифической аутоиммунной атаке, которая связана с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, надпочечников и других органов. Исследование аутоиммунных реакций против клеток яичников иногда может быть неэффективным методом диагностики, так как ПНЯ представляет собой последнюю стадию того или иного аутоиммунного заболевания. К моменту обследования у женщины может быть исчерпан собственный фолликулярный запас и, предположительно, уже отсутствуют антигены-мишени для аутоиммунной атаки на яичник. Поэтому аутоиммунную причину ПНЯ может быть трудно обнаружить ретроспективно [4, 10].

### Лимфоцитарный оофорит

Аутоиммунный лимфоцитарный оофорит представляет собой состояние, характеризующееся моноукле-

Irina V. Karachentsova<sup>1</sup>, Elena V. Sibirskaya<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Ulyana A. Krainova<sup>1</sup>, Veronika D. Mospan<sup>1</sup>, Mariia Yu. Chernysheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Center for Adolescent Reproductive Health of the Moscow Region, Dolgoprudny, Russian Federation

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

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

## Premature Ovarian Insufficiency in Patients with Autoimmune Diseases

Premature ovarian insufficiency (POI), formerly known as premature menopause, is characterized by the loss of ovarian function in women under 40 years of age. The clinical manifestations of this condition arise due to estrogen deficiency and may include symptoms such as amenorrhea, oligomenorrhea, vasomotor instability (hot flashes, night sweats), sleep disturbances, vulvovaginal atrophy, changes in urinary frequency, dyspareunia, decreased libido, and general weakness. This article will discuss the autoimmune origin of POI and its relationship with other autoimmune diseases. According to statistics, from 4 to 30% of cases of POI are caused by autoimmune processes. POI often occurs with other autoimmune conditions, such as Addison's disease, hypothyroidism, Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and diabetes mellitus, although it can also occur in isolation. The pathogenesis of POI is associated with hypoestrogenism and the loss of residual follicles, which leads to menstrual cycle disorders, infertility and a decrease in quality of life. To avoid the long-term effects of estrogen deficiency, hormone replacement therapy is recommended. Studying the causative factors of POI, the relationship of this condition with other autoimmune diseases and analyzing existing methods of early diagnosis will ensure more effective management of such patients and increase the chances of improving their fertility.

**Keywords:** premature ovarian insufficiency, autoimmune diseases, amenorrhea, estrogen deficiency, premature menopause, Addison's disease, hypothyroidism, hormone replacement therapy, cell therapy.

**For citation:** Karachentsova Irina V., Sibirskaya Elena V., Krainova Ulyana A., Mospan Veronika D., Chernysheva Mariia Yu. Premature Ovarian Insufficiency in Patients with Autoimmune Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(3):333–340. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2916>

арной инфильтрацией тека-клеток яичников, преимущественно в развивающихся фолликулах и желтом теле, при этом обычно не затрагиваются примордиальные и первичные фолликулы [11]. На данном этапе яичники могут быть нормального размера или увеличены [9]. К сожалению, на данный момент нет надежных серовоточных маркеров для диагностики аутоиммунного оофорита, и для постановки диагноза необходима биопсия яичников, которая связана с определенными рисками для пациентки и в большинстве случаев не рекомендуется [8]. Поэтому гистопатологическое подтверждение ПНЯ проводится примерно в 10% случаев [12]. Часто наблюдается нарушение иммунного ответа — как клеточного, так и гуморального. Иммуногистохимические исследования яичников у женщин с ПНЯ обнаруживают CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитарную инфильтрацию. Также наблюдаются нарушения соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> и экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости класса II (МНС II) гранулезными клетками. Было выявлено значительное снижение содержания CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> Т-регуляторов в периферической крови у пациенток с ПНЯ, а также снижение экспрессии гена *FOXP3*, который кодирует белок, регулирующий активацию регуляторных Т-клеток. Нарушение экспрессии этого гена приводит к развитию аутоиммунных заболеваний [13, 14].

#### **Антиовариальные антитела**

АОА обнаруживаются у 24–73% пациенток с подтвержденной ПНЯ [15, 16]. Однако из-за противоречивых данных в разных источниках точная распространенность остается неясной. Учитывая, что положительный результат на АОА получают почти у одной трети женщин с неясной причиной бесплодия, рекомендуется проводить обследование каждой бесплодной женщины на ранние стадии аутоиммунной ПНЯ [17].

Чаще всего мишенью антител является бета-субъединица ФСГ [17]. АОА могут появляться за годы до первых клинических симптомов ПНЯ [15]. Однако их роль в качестве маркера ПНЯ ограничена из-за низкой специфичности существующих тестов, что приводит к высокому уровню ложноположительных результатов и отсутствию валидации [18].

#### **Антитела к клеткам, продуцирующим стероиды**

Антитела к стероидпродуцирующим клеткам различных эндокринных желез, таких как тека-клетки яичника, клетки Лейдига яичка, клетки коры надпочечников, синцитиотрофобласт плаценты, известны как антитела к стероидным клеткам (SCA) и являются поликлональными иммуноглобулинами класса G. Некоторые ферменты, участвующие в путях стероидогенеза, представляют собой мишени этих аутоантител. Основными антигенными мишенями SCA являются 17 $\alpha$ -гидроксиллаза (17 $\alpha$ -OH), расщепление боковой цепи P450 (P450<sub>sc</sub>) и 21-гидроксиллаза (21-OH), что приводит к нарушению синтеза стероидных гормонов, в частности эстрогенов, андрогенов, альдостерона и кортизола [15].

#### **АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПНЯ**

##### **Аутоиммунные заболевания щитовидной железы**

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, чаще всего тиреоидит Хашимото, присутствуют у 14–32,7% женщин с ПНЯ [6].

Маркерами аутоиммунного тиреоидита (АИТ) выступают антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), рецепторам тиреотропного гормона (АТ-ТТГ) и тиреоглобулину (АТ-ТГ).

Механизм, в результате которого происходит уменьшение овариального резерва при АИТ, полностью не установлен [19]. В ооцитах и гранулезных клетках присутствуют рецепторы к ТТГ и трийодтиронину (Т3). Тиреоидные гормоны модулируют влияние ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ) на стероидогенез, стимулируют морфологическую дифференцировку клеток гранулезы, а также влияют на секрецию прогестерона и эстрадиола желтым телом и способность ооцитов к оплодотворению [20].

АИТ снижает функцию щитовидной железы, нарушая работу гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, и можно сделать вывод, что АИТ способен уменьшить овариальный резерв. К тому же АТ-ТПО могут активировать иммунную реакцию на повреждение ткани яичников, потому что антииреоидные антитела также обнаруживаются в фолликулах яичников [21].

В исследовании P. Monteleone и соавт. было обнаружено, что уровни антииреоидных антител в сыворотке крови положительно коррелируют с уровнями этих антител в фолликулярной жидкости. Была выдвинута гипотеза о том, что, проходя гемато-фолликулярный барьер в период созревания, антитела могут вызывать цитотоксическую реакцию и разрушать созревающие ооциты [19].

Существуют исследования, в которых было обнаружено, что АИТ связан с более низкой скоростью оплодотворения ооцитов, жизнеспособностью эмбрионов, частотой наступления беременности и более высокой частотой ранних выкидышей, что предполагает необходимость оценки овариального резерва у женщин с диагнозом АИТ [21, 22].

#### **Аутоиммунные заболевания надпочечников**

Преждевременная недостаточность яичников также может быть связана с поражением надпочечников из-за наличия перекрестно реагирующих аутоантител и их действия на клетки, ответственные за продукцию стероидов. Надпочечниковая недостаточность может развиваться у 50% и более женщин с аутоиммунными заболеваниями надпочечников [10]. Поскольку это тяжелое и часто опасное для жизни состояние, очень важно проводить соответствующий скрининг и обследовать функцию надпочечников у пациенток с выявленной ПНЯ. Ранние повышенные титры SCA могут предсказать последующее развитие аутоиммунной ПНЯ и, следовательно, имеют важное клиническое значение [23].

#### **Аутоиммунный полигландулярный синдром**

Различают четыре типа аутоиммунных полиэндокринных синдромов — аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) 1–4-го типов, которые характеризуются аутоиммунной атакой против двух и более эндокринных органов. Распространенность ПНЯ, связанной с АПС, зависит от каждого типа. Самая высокая заболеваемость наблюдалась у пациенток с АПС-1 (> 40%), затем следовал АПС-4 (30%), а самая низкая заболеваемость — при АПС-2 (16%) [24].

Аутоиммунно-ассоциированная форма ПНЯ возникает при АПС-1, который вызван мутацией в гене аутоиммунного регулятора (*AIRE*), расположенного на 21-й хромосоме. Мутации в гене были связаны с атаками «на себя» [25].

АПС-2 представляет собой более распространенное состояние, которое включает в себя первичную надпочечниковую недостаточность, аутоиммунное поражение щитовидной железы, сахарный диабет 1-го типа и другие заболевания, такие как целиакия, миастения [24].

При данном синдроме аллели HLA играют ключевую роль в активации аутореактивных Т-клеток, которые начинают атаковать специфические ткани организма. Это приводит к органоспецифическим аутоиммунным реакциям из-за утраты иммунной толерантности [26]. Распространенность антител SCA составила 60% у пациенток с АПС-1, 25–40% — у пациенток с АПС-2 [15].

АПС-3 проявляется развитием аутоиммунного тиреоидита, а также другими органами (неяичниковыми) аутоиммунными поражениями, но при этом не наблюдается надпочечниковой недостаточности [27].

АПС-4 диагностируют, когда болезнь Аддисона связана с любыми другими аутоиммунными заболеваниями, за исключением тех, которые указаны в АПС-1, -2 или -3 [24].

Одновременное присутствие недостаточности яичников и надпочечников при АПС подчеркивает необходимость оценки аутоиммунных заболеваний надпочечников и признаков надпочечниковой недостаточности у всех пациенток с ПНЯ — даже при отсутствии патогномичных признаков АПС-1 или -2. Наличие надпочечниковых антител (АСА и/или СYP21Abs) является предиктором будущей клинической надпочечниковой недостаточности у 100% детей младше 16 лет, прошедших тестирование, и поэтому его следует измерять у любого подростка с ПНЯ [28].

#### Сахарный диабет 1-го типа

Распространенность сахарного диабета 1-го типа (СД1) у больных ПНЯ составляет около 2,5%, согласно имеющимся литературным данным [29]. СД1 обычно диагностируется до появления симптомов ПНЯ, однако на сегодняшний день нет достаточных данных, чтобы рекомендовать рутинный скрининг на наличие сопутствующего диабета у пациенток с ПНЯ [8].

#### Другие аутоиммунные заболевания, связанные с ПНЯ

Другие аутоиммунные заболевания, которые могут наблюдаться у пациенток с ПНЯ, включают в себя идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную гемолитическую анемию, пернициозную анемию, витилиго, алопецию, СКВ, ревматоидный артрит, болезнь Крона [6, 30]. Частота развития ПНЯ у пациенток с СКВ варьирует от 0,6 до 43%. Применение цитостатиков, например при лечении СКВ, может привести к истощению фолликулов, но данное осложнение можно предотвратить, используя агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона для сохранения фертильности [31]. Механизм их действия состоит в связывании с рецепторами клеток гипофиза, секретирующих гонадотропные гормоны, сначала происходит увеличение секреции гонадотропинов, а затем снижение, в ответ образование эстрадиола начинает соответствовать постменопаузальному. В результате яичники становятся похожи на яичники в препубертатном периоде и меньше подвергаются цитотоксическому эффекту [32]. Исследования показали, что такие профилактические меры могут способствовать снижению частоты развития ПНЯ, ассоциированной с лечением СКВ цитостатиками, до уровня в общей популяции [33].

#### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические симптомы ПНЯ в основном являются результатом дефицита эстрогенов и могут включать в себя аменорею или олигоменорею вследствие истощения овариального резерва, вазомоторную нестабильность (приливы, ночная потливость), в основе которой

лежит нейроэндокринная и сосудистая дисрегуляция [34]. Недостаток эстрогенов приводит к нарушению кровообращения и пролиферативных процессов в слизистой и подслизистой оболочках мочеполювых путей, снижению синтеза гликогена, нарушению микрофлоры влагалища и повышению pH среды, что снижает естественную защиту против патогенной флоры, а также происходит снижение секреторной функции желез влагалища. Эти факторы способствуют развитию вульвовагинальной атрофии, изменению частоты мочеиспускания и появлению частых рецидивирующих инфекций [35].

Клиническая картина также проявляется расстройствами настроения, включая раздражительность и эмоциональную лабильность. Другие гормональные нарушения, такие как недостаточность андрогенов, также оказывают заметное влияние на симптоматику ПНЯ, приводя к снижению либидо, диспареунии и общей слабости. Женщины, страдающие ПНЯ, подвержены более высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, паркинсонизма, остеопороза, деменции и снижения когнитивных функций [36]. Они очень часто нуждаются в психологическом консультировании в связи с такими проблемами, как бесплодие, низкая самооценка, повышенная тревожность и депрессия [37].

Клиническое течение ПНЯ часто представляет собой прерывистую и непредсказуемую функцию яичников, наблюдаемую у 50% пациенток даже спустя годы после постановки диагноза. Перемежающиеся спонтанные овуляции, частота которых со временем уменьшается, встречаются примерно у 20% женщин. От 5 до 10% пациенток с диагнозом ПНЯ способны забеременеть и выносить беременность [38].

Особый интерес представляют клинические проявления ПНЯ в подростковом возрасте, так как они остаются малоизученными как в отечественной, так и в зарубежной литературе.

По результатам исследования, проведенного в отделении гинекологии детского и юношеского возраста ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» (2019–2021 гг.), было выявлено, что, в отличие от женщин старшего возраста, у большинства подростков отсутствовали типичные симптомы, такие как вазомоторные нарушения и вульвовагинальная атрофия. Только у 13,5% наблюдались приливы жара, которые развивались на фоне вторичной аменореи после  $\geq 6$  мес регулярных менструаций с менархе. Основные жалобы пациенток включали задержку полового развития с первичной аменореей (21,6%), вторичную аменорею ( $> 6$  мес) (35,1%), аномальные маточные кровотечения (37,8%), которые в 29,7% случаев сочетались с рецидивирующими функциональными кистами яичников [39].

#### ДИАГНОСТИКА

Диагноз ПНЯ основывается на критериях Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и включает в себя аменорею или олигоменорею не менее 4 мес и повышенный уровень ФСГ ( $> 25$  МЕ/л) не менее двух раз с интервалом в 4 нед. Если уровень ФСГ находится в пределах менопаузального диапазона, тест следует повторить через 4–6 нед вместе с эстрадиолом для подтверждения гипогонадизма [8].

Проба с прогестероном может иметь некоторую диагностическую ценность, но может и вводить в заблуждение в случае, когда гормональная активность яичников не прекращается полностью. Поэтому данная проба не должна использоваться вместо измерения уровня

гормонов в сыворотке. Путем исследования антимюллерова гормона (АМГ), ингибина В, ФСГ, эстрадиола (Е2) и количества антральных фолликулов можно оценить овариальный резерв [40].

Согласно рекомендациям ESHRE Guideline Group по ПНЯ, пациентки с ПНЯ должны пройти тщательное обследование, которое включает в себя:

- 1) хромосомный анализ;
- 2) аутосомно-генетическое тестирование — только в случаях, указывающих на специфическую мутацию (например, блефарофимоз-птоз-эпикантус инверсус-синдром);
- 3) тестирование премутации Fragile-X;
- 4) скрининг на 21ОН-Ab (или адренкортикальные антитела (ACA));
- 5) скрининг на антитела к щитовидной железе.

Рутинный скрининг женщин с ПНЯ на диабет или наличие инфекций не рекомендуется [8].

Аутоиммунные причины ПНЯ следует заподозрить при наличии АОА, гистологических признаков лимфоцитарного оофорита или любого сопутствующего аутоиммунного заболевания. Однако доступные коммерческие тесты на наличие АОА с использованием иммуноферментного анализа и методов непрямои иммунофлуоресценции дают противоречивые результаты и высокий уровень ложноположительных результатов, поэтому некоторые источники не рекомендуют проводить скрининг на антитела к ооцитам [5, 18].

Пациенток с ПНЯ неизвестной этиологии или при подозрении на наличие аутоиммунной патологии рекомендуется обследовать на антитела к надпочечникам и антитела к щитовидной железе (АТ-ТПО и АТ-ТГ). При наличии положительного теста на 21ОН-Ab/ACA необходима консультация эндокринолога с целью обследования функции надпочечников и исключения болезни Аддисона [24]. При положительном результате исследования на АТ-ТПО уровень ТТГ должен проверяться ежегодно. Клинически пациентки с ПНЯ аутоиммунной этиологии имеют изменчивую функцию яичников в течение первых лет после начала заболевания, а активность фолликулов вначале может быть неповрежденной, о чем свидетельствуют более высокие уровни АМГ по сравнению с другими формами ПНЯ. Таким образом, ранняя диагностика аутоиммунной ПНЯ может улучшить фертильность [41, 42].

Физикальное обследование в большинстве случаев ничем не примечательно, но оно может выявить признаки сопутствующего расстройства. Следует обращать внимание на такие проявления, как гипотензия, уменьшение количества волос в подмышечных впадинах и на лобке, гиперпигментация или витилиго (что может быть связано с аутоиммунной надпочечниковой недостаточностью), увеличение щитовидной железы, экзофтальм, брадикардия или тахикардия, преждевременное поседение волос (при заболеваниях щитовидной железы), дистрофия ногтей и кожно-слизистый кандидоз (при АПС-1), очаговая алопеция и скуловая сыпь (при волчанке) [4].

При гинекологическом осмотре обычно выявляют атрофический вагинит. Однако у некоторых женщин вырабатывается достаточное количество эстрадиола для адекватной эстрогенизации слизистой оболочки влагалища. В большинстве случаев яичники маленькие и едва пальпируемые. Иногда можно обнаружить увеличенные яичники, например в некоторых случаях аутоиммунного оофорита [4]. При аутоиммунном оофорите наличие крупных мультифолликулярных яичников в сочетании с повышенным уровнем ЛГ в сыворотке крови можно ошибочно принять за синдром поликистозных яичников.

Однако в таких случаях будет не избыток андрогенов, а скорее дефицит, связанный с нарушением их продукции [9, 37].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) имеет ограниченную ценность в качестве диагностического инструмента, тем не менее, оно полезно для оценки функциональной активности яичников и исключения других причин аменореи, поэтому УЗИ следует выполнять в каждом случае нарушений менструального цикла [4].

Скрининг на наличие других аутоиммунных заболеваний, помимо болезней Хашимото и Аддисона, обычно не проводится. Но необходимо помнить, что диагноз ПНЯ обуславливает повышенный риск развития и других аутоиммунных нарушений, и следует сохранять относительно них настороженность [8].

## ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время отсутствует эффективное лечение, направленное на восстановление нормальной функции яичников. Но разработаны методы лечения, направленные на устранение некоторых симптомов ПНЯ, снижение риска развития осложнений и сопутствующих заболеваний.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) является наиболее распространенным методом лечения женщин с ПНЯ. ЗГТ улучшает гинекологическое, социальное и психологическое здоровье пациентки, повышает качество жизни и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза. Если женщина с ПНЯ начинает принимать ЗГТ, ожидается, что у нее восстановится регулярный менструальный цикл. Кроме того, ожидается, что ЗГТ уменьшит другие симптомы, такие как приливы и ночная потливость. ЗГТ может повысить шансы забеременеть у некоторых женщин с ПНЯ за счет снижения ЛГ до нормального уровня.

В настоящее время трансдермальная или трансвагинальная терапия эстрадиолом рассматривается в качестве первой линии ЗГТ для молодых женщин с ПНЯ или ранней менопаузой. Молодые женщины, у которых развивается ПНЯ, нуждаются в длительной заместительной терапии, поэтому в идеале ЗГТ должна имитировать нормальную функцию яичников. Возможно использование эстрадиола и внутрь, однако трансдермальный и трансвагинальный пути введения позволяют избежать осложнений, таких как венозная тромбоэмболия и инсульт, развивающихся при первом прохождении через печень, что может наблюдаться при приеме эстрогена внутрь [43].

В рандомизированном контролируемом перекрестном исследовании, проведенном в 2009 г., с участием молодых женщин с ПНЯ сравнивали сердечно-сосудистые эффекты лечения трансдермальным эстрадиолом в сочетании с циклическим прогестинном и лечения комбинированными оральными контрацептивами. Данные свидетельствовали о том, что применение трансдермального эстрадиола и вагинального прогестерона как ЗГТ превосходит комбинированные оральные контрацептивы, значительно улучшая показатели здоровья сердечно-сосудистой системы у молодых женщин с ПНЯ [44].

У большинства женщин с ПНЯ матка интактна, поэтому рекомендуемой гормональной заменой являются как эстроген, так и прогестин. Циклический прогестин рекомендуется для защиты эндометрия [8].

Дефицит тестостерона может усиливать симптоматику ПНЯ, поэтому существует интерес к изучению рисков и преимуществ заместительной терапии тестостероном в этой популяции. В настоящее время недостаточно дока-

зательств, чтобы рекомендовать диагностику или лечение дефицита тестостерона у женщин, даже с ПНЯ [45].

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) — это эндогенный андроген, который вырабатывается яичниками и надпочечниками, участвует в фолликулогенезе яичников. В отличие от женщин с нормальным циклом, у пациенток с ПНЯ определяются более низкие уровни андростендиона, однако имеющиеся на данный момент исследования не подтверждают необходимости рутинной заместительной терапии ДГЭА у женщин с ПНЯ [45, 46].

Использование преднизолона или дексаметазона для подавления АОА клинически не показано, потому что они повышают риск развития остеопороза и ятрогенного синдрома Кушинга [47].

Поскольку женщины с ПНЯ подвержены повышенному риску остеопороза, они должны ежедневно принимать от 1200 до 1500 мг кальция (с пищей и добавками/препаратами кальция) и 1000–2000 МЕ витамина D [48, 49]. Женщинам с ПНЯ также следует рекомендовать отказ от курения, ведение активного образа жизни и поддержание оптимального веса для уменьшения негативных последствий гипозестрогении [8].

Активно исследуется потенциал стволовых клеток в терапии ПНЯ. Ученые недавно сообщили, что трансплантация стволовых клеток улучшает функцию яичников за счет увеличения экспрессии родственных гормонов и предотвращения апоптоза гранулезных клеток. В исследовании на мышах и крысах показаны усиление фолликулогенеза, снижение апоптоза гранулезных клеток и другие положительные эффекты, связанные с восстановлением функции яичников [50]. Ученые используют несколько видов стволовых клеток: амниотические, полученные из менструальной крови, мезенхимальные стволовые клетки из костного мозга и мезенхимальные стволовые клетки из плаценты [51]. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы разработать идеальную клеточную терапию для каждой пациентки и снизить риск иммунного ответа на трансплантированные аллогенные стволовые клетки. Недавние клинические результаты показывают, что трансплантация стволовых клеток повышает функцию яичников, о чем свидетельствуют возобновление менструации, регулируемый уровень гормонов и, в редких случаях, способность забеременеть. Но в данные исследования не включали пациенток с аутоиммунными заболеваниями, раком молочной железы, раком яичников, вторичной недостаточностью яичников из-за гипоталамических проблем, инфекционными заболеваниями, включая ВИЧ или гепатит, и дефектами генов [52, 53].

Важной проблемой остается сохранение репродуктивной функции пациенток, в особенности девочек. Однако возможности сохранения фертильности у юных пациенток с ПНЯ ограничены вследствие сексуальной и психосоциальной незрелости. На данный момент криоконсервация ткани яичника, то есть получение фрагмента коркового вещества с его последующей отсроченной трансплантацией, — метод выбора у пре- и постпубертатных девочек, так как при использовании данного метода не требуется проведения стимуляции яичников [54].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск развития ПНЯ в возрасте до 40 лет составляет 1%, и аутоиммунные процессы могут быть причиной от 4 до 30% случаев заболевания. Яичники часто становятся мишенью для аутоиммунной атаки, поэтому аутоиммунную природу ПНЯ следует рассматривать при выявлении АОА, наличии различных аутоиммунных заболеваний

в анамнезе или лимфоцитарного оофорита в биопсии. Несмотря на значительную научную работу, точная природа молекулярных мишеней, ответственных за этот аутоиммунный процесс, остается неясной. Исследования АОА имеют противоречивые результаты, отчасти из-за различий в методах обнаружения, гетерогенности пациенток и контрольных групп, а также отсутствия тестов с высокой специфичностью и чувствительностью. Этот факт иллюстрирует потребность в точных диагностических инструментах для идентификации специфических антигенных мишеней и связанных с ними аутоантител.

ПНЯ может быть изолированной, но часто ассоциирована с другими аутоиммунными заболеваниями. Важно принимать во внимание другие аутоиммунные патологии всякий раз, когда распознается или подозревается ПНЯ, и проводить соответствующий скрининг. Следует отметить, что в настоящее время нет такой терапии аутоиммунной ПНЯ, которая бы восстанавливала функцию яичников. На данный момент пациенткам необходима заместительная гормональная терапия, которая поможет снизить тяжесть симптомов и риск осложнений.

## ВКЛАД АВТОРОВ

И.В. Караченцова — написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

Е.В. Сибирская — написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

М.Ю. Чернышева — написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

В.Д. Моспан — написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

У.А. Крайнова — написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina V. Karachentsova — manuscript writing, working with the reference list, manuscript editing.

Elena V. Sibirskaia — manuscript writing, working with the reference list, manuscript editing.

Mariia Yu. Chernysheva — manuscript writing, working with the reference list, manuscript editing.

Ulyana A. Krainova — manuscript writing, working with the reference list, manuscript editing.

Veronika D. Mospan — manuscript writing, working with the reference list, manuscript 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

**Е.В. Сибирская**

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

**И.В. Караченцова**

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

**М.Ю. Чернышева**

<https://orcid.org/0000-0002-6450-3905>

**В.Д. Моспан**

<https://orcid.org/0009-0000-1988-1918>

**У.А. Крайнова**

<https://orcid.org/0009-0007-7503-5098>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Vogt EC, Real FG, Husebye ES, et al. Premature menopause and autoimmune primary ovarian insufficiency in two international multicenter cohorts. *Endocr Connect*. 2022;11(5):e220024. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-22-0024>
2. Табеева Г.И., Шамилова Н.Н., Жажур Н.А. и др. Преждевременная недостаточность яичников — загадка XXI века // *Акушерство и гинекология*. — 2013. — № 12. — С. 16–21. [Tabeeva GI, Shamilova NN, Zhakhur NA, et al. Prezhdevremennaya nedostatochnost' yaichnikov — zagadka XXI veka. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;(12):16–21. (In Russ).]
3. Караченцова И.В., Сибирская Е.В., Хайруллина А.А. Преждевременная недостаточность яичников у пациенток с галактоземией // *Педиатрическая фармакология*. — 2024. — Т. 21. — № 2. — С. 119–125. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2721> [Karachentsova IV, Sibirskaaya EV, Khairullina AA. Premature ovarian insufficiency in patients with galactosemia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(2):119–125. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2721>]
4. Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure. *Prz Menopauzalny*. 2016;15(4):210–214. doi: <https://doi.org/10.5114/pm.2016.65666>
5. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(11):2207–2215. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01572-0>.
6. Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, et al. Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency-Our Current State of Knowledge. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2594. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22052594>
7. Collins G, Patel B, Thakore S, Liu J. Primary Ovarian Insufficiency: Current Concepts. *South Med J*. 2017;110(3):147–153. doi: <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000611>
8. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926–937. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>
9. Nelson LM, Bakalov VK. Mechanisms of follicular dysfunction in 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32(3):613–637. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(03\)00043-4](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(03)00043-4)
10. Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. The role of autoimmunity in premature ovarian failure. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(8):461–472.
11. Bannatyne P, Russell P, Shearman RP. Autoimmune oophoritis: a clinicopathologic assessment of 12 cases. *Int J Gynecol Pathol*. 1990;9(3):191–207. doi: <https://doi.org/10.1097/00004347-199007000-00001>
12. Sedmak DD, Hart WR, Tubbs RR. Autoimmune oophoritis: a histopathologic study of involved ovaries with immunologic characterization of the mononuclear cell infiltrate. *Int J Gynecol Pathol*. 1987;6(1):73.
13. Kobayashi M, Nakashima A, Yoshino O, et al. Decreased effector regulatory T cells and increased activated CD4+ T cells in premature ovarian insufficiency. *Am J Reprod Immunol*. 2019;81(6):e13125. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.13125>
14. Xiong J, Tan R, Wang W, et al. Evaluation of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells and FOXP3 mRNA in premature ovarian insufficiency. *Climacteric*. 2020;23(3):267–272. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1703938>
15. Dal Pra C, Chen S, Furmaniak J, et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in patients with premature ovarian failure with and without Addison's disease. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(5):565–570. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480565>
16. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev*. 1997;18(1):107–134. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.18.1.0291>
17. Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA, Nelson LM. Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 2002;17(8):2096–2100. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/17.8.2096>
18. Novosad JA, Kalantaridou SN, Tong ZB, Nelson LM. Ovarian antibodies as detected by indirect immunofluorescence are unreliable in the diagnosis of autoimmune premature ovarian failure: a controlled evaluation. *BMC Womens Health*. 2003;3(1):2. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6874-3-2>
19. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66(2):108–114. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x>
20. Dittrich R, Beckmann MW, Oppelt PG, et al. Thyroid hormone receptors and reproduction. *J Reprod Immunol*. 2011;90(1):58–66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.02.009>
21. Medenica S, Garalejic E, Arsic B, et al. Follicular fluid thyroid autoantibodies, thyrotropin, free thyroxine levels and assisted reproductive technology outcome. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206652. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206652>
22. Zhong YP, Ying Y, Wu HT, et al. Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Med Sci*. 2012;9(2):121–125. doi: <https://doi.org/10.7150/ijms.3467>
23. Ahonen P, Miettinen A, Perheentupa J. Adrenal and steroidal cell antibodies in patients with autoimmune polyglandular disease type I and risk of adrenocortical and ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(3):494–500. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-64-3-494>
24. Reato G, Morlin L, Chen S, et al. Premature ovarian failure in patients with autoimmune Addison's disease: clinical, genetic, and immunological evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):E1255–E1261. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0414>
25. Meloni A, Willcox N, Meager A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1114–1124. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2461>
26. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(5):270–277. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.40>
27. Szlendak-Sauer K, Jakubik D, Kunicki M, et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 3 (APS-3) among patients with premature ovarian insufficiency (POI). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;203:61–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.023>
28. Welt CK. Autoimmune oophoritis in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1135:118–122. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1429.006>
29. Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(9):983–990. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0467-z>
30. Luisi S, Orlandini C, Regini C, et al. Premature ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(6):597–603. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0231-1>
31. Akawatcharangura P, Taechakraichana N, Osiri M. Prevalence of premature ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with immunosuppressive agents in Thailand. *Lupus*. 2016;25(4):436–444. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203315617539>
32. Шабанова С.Ш., Ананьева Л.П., Алекберова З.С. Терапия циклофосфаном и овариальная недостаточность у больных системной красной волчанкой // *Научно-практическая ревматология*. — 2003. — Т. 41. — № 3. — С. 63–67. — doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1364> [Shabanova SSh, Ananjeva LP, Alekberova ZS. Cyclophosphan therapy and ovarian insufficiency in pts with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(3):63–67. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1364>]
33. Mayorga J, Alpizar-Rodríguez D, Prieto-Padilla J, et al. Prevalence of premature ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(7):675–683. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203315622824>
34. Юренева С.В., Аверкова В.Г. Вазомоторные симптомы в менопаузе: центральные триггеры, эффекторы и новые возможности патогенетической терапии // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2018. — Т. 18. — № 5. — С. 43–48. — doi: <https://doi.org/10.17116/rosakush20181805143> [Yureneva SV, Averkova VG. Menopausal vasomotor symptoms: central triggers, effectors, and new possibilities of pathogenetic therapy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(5):43–48. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/rosakush20181805143>]
35. Макацария А.Д., Блинов Д.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Лечение эстриолом вульвовагинальной атрофии в постменопаузе

- узе: обновление научных данных 2014–2018 гг. // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. — 2019. — Т. 13. — № 3. — С. 227–238. — doi: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.227-238> [Makatsariya AD, Blinov DV, Bitsadze VO, Khizroeva DKh. Treatment of postmenopausal vulvovaginal atrophy with estriol: a scientific update for 2014–2018. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):227–238. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.227-238>]
36. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*. 2015;18(4):483–491. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1020484>
37. Kalantaridou SN, Calis KA, Vanderhoof VH, et al. Testosterone deficiency in young women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2006;86(5):1475–1482. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.04.028>
38. Jiao X, Zhang H, Ke H, et al. Premature Ovarian Insufficiency: Phenotypic Characterization Within Different Etiologies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2281–2290. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3960>
39. Кумыкова З.Х., Уварова Е.В., Батырова З.К. Современные подходы к оценке и сохранению овариального резерва у девочек-подростков с преждевременной недостаточностью яичников // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2022. — Т. 18. — № 3. — С. 34–45. — doi: <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2022-18-3-34-45> [Kumykova ZH, Uvarova EV, Batyrova ZK. Current approaches to evaluation and preservation of ovarian reserve in adolescent girls with premature ovarian insufficiency. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2022;18(3):34–45. (In Russ). doi: <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2022-18-3-34-45>]
40. Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. Prospectively assessing risk for premature ovarian senescence in young females: a new paradigm. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:34. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0026-z>
41. La Marca A, Marzotti S, Brozzetti A, et al. Primary ovarian insufficiency due to steroidogenic cell autoimmunity is associated with a preserved pool of functioning follicles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3816–3823. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0817>
42. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3864–3872. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1038>
43. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1588–1599. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.046>
44. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension*. 2009;53(5):805–811. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126516>
45. Wierman ME, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3489–3510. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2260>
46. Elias AN, Pandian MR, Rojas FJ. Serum levels of androstenedione, testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients with premature ovarian failure to age-matched menstruating controls. *Gynecol Obstet Invest*. 1997;43(1):47–48. doi: <https://doi.org/10.1159/000291817>
47. Kalantaridou SN, Braddock DT, Patronas NJ, Nelson LM. Treatment of autoimmune premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 1999;14(7):1777–1782. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/14.7.1777>
48. Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. Овариальные эффекты витамина D: систематический обзор // *Медицинский совет*. — 2021. — № 3. — С. 44–49. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-44-49> [Safronova AS, Buralkina MA, Chuprynin VD, Ivanets TYu. Hormonal profile of patients with deep infiltrative endometriosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):39–43. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-39-43>]
49. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. doi: <https://doi.org/10.17226/13050>
50. Ling L, Feng X, Wei T, et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS)-pretreated human amnion-derived mesenchymal stem cell (hAD-MSC) transplantation on primary ovarian insufficiency in rats. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8:283. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0739-3>
51. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Щерина А.В. Патогенетические аспекты преждевременной недостаточности яичников // *Проблемы репродукции*. — 2021. — Т. 27. — № 1. — С. 6–12. — doi: <https://doi.org/10.17116/repro2021270116> [Adamyan LV, Sibirskaya EV, Shcherina AV. Pathogenetic aspects of premature ovarian failure. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(1):6–12. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/repro2021270116>]
52. Na J, Kim GJ. Recent trends in stem cell therapy for premature ovarian insufficiency and its therapeutic potential: a review. *J Ovarian Res*. 2020;13(1):74. doi: <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00671-2>
53. Edessy M, Hosni HN, Shady Y, et al. Autologous stem cells therapy, the first baby of idiopathic premature ovarian failure. *AMI*. 2016;3(1):19–23. doi: <https://doi.org/10.5530/ami.2016.1.7>
54. Кумыкова З.Х., Батырова З.К., Уварова Е.В. Преждевременная недостаточность яичников в раннем репродуктивном возрасте: современные аспекты диагностики и ведения // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2019. — Т. 15. — № 4. — С. 53–60. — doi: <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2019-14006>. [Kumykova ZKh, Batyrova ZK, Uvarova EV. Premature ovarian insufficiency in early reproductive age: modern aspects of diagnosis and management // *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2019;15(4):53–60. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2019-14006>]

Статья поступила: 25.12.2024, принята к печати: 16.06.2025

The article was submitted 25.12.2024, accepted for publication 16.06.2025

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Караченцова Ирина Васильевна**, к.м.н. [*Irina V. Karachentsova*, MD, PhD]; **адрес:** 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7 [**address:** 1, Ostrovityanova Str., building 7, Moscow, 117997, Russian Federation]; **телефон:** +7 (925) 505-31-04; **e-mail:** 5053104@list.ru; **eLibrary SPIN:** 6520-9747

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

**Крайнова Ульяна Александровна**, студентка [*Ulyana A. Krainova*, student]; **e-mail:** 2ulinaattempt@mail.ru

**Моспан Вероника Дмитриевна**, студентка [*Veronika D. Mospan*, student]; **e-mail:** mosver21@yandex.ru

**Чернышева Мария Юрьевна** [*Mariia Yu. Chernysheva*, MD]; **e-mail:** mariiachernysheva21@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 4886-5608

А.В. Налетов<sup>1</sup>, А.И. Хавкин<sup>2, 3</sup>, М.А. Мацынина<sup>4</sup>, А.В. Ковырзина<sup>1</sup><sup>1</sup> Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация<sup>2</sup> Научно-исследовательский клинический институт детства, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация<sup>4</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Ультрапереработанные продукты и их роль в развитии ожирения

**Автор, ответственный за переписку:**

Налетов Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2 Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, главный внештатный детский специалист гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики

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

Одним из наиболее негативных аспектов постиндустриального общества является рост распространенности ожирения как среди взрослых, так и среди пациентов детского возраста. Причины ожирения сложны и до сих пор до конца не изучены. Однако установлено, что в патогенезе заболевания важную роль играют факторы окружающей среды, влияющие на выбор рациона питания и двигательную активность. Изменения в рационе питания населения планеты и, в первую очередь, среди детей и подростков связаны с популяризацией потребления продуктов, богатых энергией и подверженных высокой степени обработки. К ультрапереработанным продуктам традиционно относят фастфуд, безалкогольные напитки, упакованные сладкие или соленые закуски, хлебобулочные изделия длительного хранения с большим количеством разрыхлителей, мясные полуфабрикаты и предварительно приготовленные замороженные блюда, которые имеют длительный срок хранения и готовы к употреблению. Целью работы было провести анализ современной литературы в отношении изучения связи между потреблением ультрапереработанных продуктов и риском развития ожирения у пациентов разного возраста. Согласно результатам исследований, потребление ультрапереработанных продуктов способствует росту числа индивидуумов с избыточной массой тела — как среди взрослых, так и в детском возрасте. Представленные в статье данные имеют важное значение для лучшего понимания необходимости изменения политики общественного здравоохранения в области питания, направленной на укрепление здоровья и профилактику хронических неинфекционных заболеваний за счет снижения доли потребления ультрапереработанных продуктов среди детей и подростков.

**Ключевые слова:** ультрапереработанные продукты, ожирение, избыточная масса тела, дети, взрослые

**Для цитирования:** Налетов А.В., Хавкин А.И., Мацынина М.А., Ковырзина А.В. Ультрапереработанные продукты и их роль в развитии ожирения. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(3):341–346. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2904>

Andrew V. Nalyotov<sup>1</sup>, Anatoly I. Khavkin<sup>2, 3</sup>, Maria A. Matsynina<sup>4</sup>, Arina V. Kovyrzina<sup>1</sup><sup>1</sup> Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation<sup>2</sup> Childhood Research Institute, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation<sup>4</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

## Ultra-Processed Foods and Their Role in Obesity Development

Increasing prevalence of obesity in both adults and children is one of the most negative aspects of post-industrial society. The causes of obesity are complicated and still are not investigated well. However, it has been established that environmental factors affecting dietary choices and motor activity are crucial in this disease pathogenesis. Changing diets among world's population, and primarily among children and adolescents, are associated with popularization of the consumption of energy-rich foods undergoing high degree processing. Ultra-processed foods traditionally include fast food, soft drinks, packaged sweet or salty snacks, non-perishable bakery products with big amount of baking powders, self-service meats, and pre-prepared frozen dishes that have long shelf life and are ready-to-eat. The aim of the study was to analyze current literature regarding relationship between ultra-processed foods consumption and obesity development risk in patients of different ages. Consumption of ultra-processed foods contributes to increase in the number of overweight individuals (both among adults and children), according to research. The data presented in the study is crucial for better understanding of the need for public health nutrition policy changes to promote health and prevent chronic noncommunicable diseases by reducing the proportion of ultra-processed foods consumed among children and adolescents.

**Keywords:** ultra-processed foods, obesity, overweight, children, adults

**For citation:** Nalyotov Andrew V., Khavkin Anatoly I., Matsynina Maria A., Kovyrzina Arina V. Ultra-Processed Foods and Their Role in Obesity Development. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(3):341–346. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2904>

Рост распространенности ожирения среди жителей нашей планеты является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения в XXI в. Важной негативной тенденцией можно считать увеличение частоты избыточной массы тела среди пациентов детского возраста [1–4]. В США 19,3% детей и подростков страдают ожирением, в свою очередь, в европейских странах распространенность ожирения составляет от 9 до 13% [5, 6]. Ожирение в детском и подростковом возрасте, являясь причиной воспаления низкой интенсивности, выступает важным фактором, участвующим в развитии хронических неинфекционных заболеваний, которые раньше рассматривались как характерные лишь для взрослой популяции: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и пр. [7, 8]. Причины ожирения сложны и до сих пор до конца не изучены. Однако установлено, что в патогенезе заболевания важную роль играют факторы окружающей среды, влияющие на выбор рациона питания и двигательную активность пациента [1].

На сегодня разработана классификация пищевых продуктов в зависимости от степени их обработки — от минимальной до высокой. NOVA — наиболее часто используемая система классификации продуктов, подвергшихся различной степени обработки, была впервые предложена в 2009 г., затем доработана в 2016 г. и с тех пор принята Комитетом продовольствия и сельского хозяйства Организации Объединенных Наций. NOVA разделяет продукты питания на одну из четырех групп, исходя из степени и цели обработки, а не из содержания питательных веществ:

- группа 1 — необработанные или минимально обработанные продукты (свежие фрукты и овощи, вода);
- группа 2 — обработанные ингредиенты для приготовления пищи (масло, мука, сахар);
- группы 3 — обработанные продукты (некоторые консервированные фрукты, овощи или мясо);
- группа 4 — ультрапереработанные продукты (УПП) (упакованные чипсы, печенье, готовые блюда и т.д.) [9, 10].

Ведется большое количество дискуссий о трудностях, с которыми сталкиваются исследователи при применении данной классификации в своих работах, так как ряд продуктов питания потенциально можно отнести к нескольким группам. К УПП традиционно относят фаст-фуды, безалкогольные напитки, упакованные сладкие или соленые закуски, упакованный хлеб и булочки массового производства, мясные полуфабрикаты и предварительно приготовленные замороженные блюда, которые имеют длительный срок хранения и готовы к употреблению. Проводимая обработка продуктов направлена на то, чтобы повысить их привлекательность для потребителя за счет усиления аромата, цвета и вкуса. Важным фактором является также экономический аспект, учитывая, что УПП требуют низких производственных затрат и имеют больший срок хранения по сравнению с натуральными или минимально обработанными продуктами питания или пищевыми ингредиентами. Удобство и практичность УПП, а также стимулирование потребления посредством наличия и массовой рекламы, особенно направленной на детей и подростков, высокая вкусовая привлекательность являются отягчающими факторами, которые способствуют росту потребления данных продуктов [10, 11].

Изменения в рационе питания населения планеты и, в первую очередь, среди детей и подростков на современном этапе связаны с популяризацией потребления

продуктов, богатых энергией и подверженных высокой степени обработки. Так, в ходе Национального исследования по изучению здоровья и питания (NHANES) было установлено, что в течение 2013–2016 гг. примерно 37% взрослых американцев ежедневно употребляли фастфуд [12].

Пищевые продукты и характер питания оказывают регулирующее влияние на состояние здоровья населения и, следовательно, на показатели заболеваемости хронической неинфекционной патологией. Увеличение объема УПП в мировых поставках продовольствия совпало с ростом распространенности ожирения и ассоциированной с ним патологии [13].

Однако механизмы, которые могут объяснить влияние потребления УПП на состояние здоровья человека, остаются не до конца установленными.

В целом УПП более калорийны, содержат большое количество рафинированных углеводов, насыщенных и трансжиров, сниженное содержание клетчатки; также в их состав входят дополнительные сахара и натрий. Появляется все больше исследований, посвященных изучению механизмов, за счет которых УПП могут оказывать негативное влияние на здоровье человека и которые включают в себя:

- увеличение общего потребления энергии из-за увеличения размера порций и высокой калорийности;
- изменения в усвоении пищи из-за нарушения сбалансированности рациона, повышенного содержания соли, сахара и насыщенных жиров в продуктах;
- повышение гликемического индекса, развитие резистентности к инсулину и окислительного стресса;
- развитие воспаления кишечника, влияние на его микробиоту и связанный с этим метаболизм [9–11].

Исследования современных моделей питания среди населения различных регионов планеты указывают на рост потребления УПП и на важную их роль в общем количестве потребляемой ежедневно энергии. Также выявлена тенденция к сокращению или во многих случаях — замене потребления традиционных блюд УПП [14].

Негативное влияние на состояние здоровья потребления УПП среди взрослого населения на сегодняшний день установлено — ряд клинических исследований выявил связь между высоким потреблением УПП и повышенным риском избыточной массы тела и ожирения [15, 16]. Однако в детской когорте пациентов данная связь не в полной мере подтверждена, а исследования по этому вопросу остаются единичными.

Целью работы было провести анализ современной литературы в отношении изучения связи между потреблением УПП и риском развития ожирения у пациентов разного возраста.

В ходе анализа результатов опроса China Health and Nutrition, проведенного среди взрослых в 1997–2015 гг., установлено, что за данный временной период потребление УПП среди китайцев увеличилось в 4 раза [17].

В своей работе M. Dinu и соавт. изучали потребление УПП среди взрослых итальянцев, наблюдая значимую обратную связь между приверженностью средиземноморской диете (MedDiet) и содержанием в рационе продуктов глубокой переработки [5].

Проанализировав данные 8688 опрошенных из итальянского исследования изучения питания и здоровья (INHES), M. Bonaccio и соавт. установили, что те респонденты, которые принимали пищу поздно, потребляли больший объем УПП и реже придерживались MedDiet относительно тех, кто принимал пищу в более ранние часы [18]. J. Konieczna и соавт. при обследо-

вании 5867 пожилых людей с избыточной массой тела или ожирением, метаболическим синдромом, участвовавших в исследовании PREDIMED-Plus, установили, что повышение ежедневного потребления УПП на 10% в течение года было связано с ростом уровня биомаркеров метаболически ассоциированной жировой болезни печени [19].

В систематическом обзоре S.P. Mambriani и соавт. оценили связь между потреблением УПП и частотой развития ожирения и кардиометаболических факторов риска. Анализ 17 исследований показал, что потребление УПП связано с повышением риска развития ожирения. Более ограниченными были данные о связи использования в рационе питания рассматриваемых продуктов и повышении кардиометаболического риска. Так, большинство исследований сообщали, что потребление УПП сопряжено с повышенным риском развития гипертонической болезни, сахарного диабета и дислипидемии [20].

Следует отметить, что в большинстве исследований, изучающих влияние употребления УПП на состояние здоровья, используется упрощенный подход, который фокусируется только на потреблении УПП и не учитывает эффект замещения пищевых продуктов. Необходимо понимать, что продукты представляют собой сложные комбинации питательных веществ и других соединений, которые действуют синергически как внутри пищевых комбинаций, так и между собой. Потребление УПП в рационах, сбалансированных по калорийности и питательным веществам, может не иметь такого же негативного эффекта, как при высококалорийном питании.

Так, на основании результатов исследования R.A. Stewart и соавт., которое включало 15 482 взрослых пациента со стабильной ишемической болезнью сердца из 39 стран, авторы делают вывод, что потребление продуктов, типичных для западной диеты, богатой УПП, не связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний при добавлении их в MedDiet. Таким образом, активное потребление здоровой пищи может быть более важным фактором для вторичной профилактики ишемической болезни сердца, чем отказ от менее здоровой пищи, типичной для западного рациона питания [21].

В свою очередь, имеющиеся в настоящее время документированные данные о связи между потреблением УПП и развитием ожирения у детей и подростков ограничены и неоднородны. Детство и юность — это фазы человеческой жизни, связанные с активным ростом и увеличением объема тканей организма, что приводит к повышению расхода энергии и метаболической активности. Процессы, протекающие в организме в данный период жизни, могут в некоторой степени отсрочить или компенсировать влияние УПП на показатели массы и объема жира, а также могут стать причиной отсутствия положительной связи между потреблением УПП и накоплением жировой ткани и избыточной массы тела, обнаруженной в некоторых клинических исследованиях [14].

Крупное проспективное когортное исследование Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), проведенное в юго-западной Англии, включало 9025 детей, которые находились под наблюдением в возрасте от 7 до 24 лет. Медиана периода наблюдения составила 10,2 года. Среднее потребление УПП на начальном этапе исследования составило 23,2%. Среди тех, кто находился в самом высоком квинтиле потребления УПП, по сравнению с детьми в самом низком квинтиле показатели индекса массы тела (ИМТ) и индекса жировой ткани увеличивались дополнительно на 0,06 и на 0,03 в год соот-

ветственно; масса — на 0,2 кг в год; окружность талии — на 0,17 см в год. Результаты исследования показывают, что более высокое потребление УПП связано с более выраженным ростом ожирения, начинающегося с периода детства и продолжающегося в молодом возрасте. Авторы приходят к выводу, что для снижения темпов роста распространенности ожирения во всем мире со стороны международных институтов здравоохранения необходимо введение мер, которые будут стимулировать потребление минимально обработанных продуктов и препятствовать использованию УПП — в первую очередь, среди детского населения [22].

В недавней работе W.J. Neermap и соавт. при проведении проспективного когортного анализа с участием 595 детей в возрасте от 3 до 5 лет установлено, что у детей в возрасте 3 и 4 лет, но не в возрасте 5 лет повышенное потребление УПП было связано с более высоким ИМТ при 36-месячном периоде наблюдения. Авторы указывают, что на **массу** ребенка могут влиять не только общее количество ежедневно потребляемых калорий в общем рационе, но и доля суточных калорий, полученных из УПП [23].

В недавнем метаанализе, в который было включено 43 наблюдательных исследования ( $N = 891\ 723$ ), установлено, что потребление УПП связано с повышенным риском развития избыточной массы тела, смерти, метаболического синдрома и депрессии у взрослых. Кроме того, потребление УПП было связано с развитием кардиометаболических заболеваний, слабостью, функциональными гастроинтестинальными расстройствами и онкологической патологией у взрослых, а также с метаболическим синдромом у подростков и дислипидемией у детей [14].

В ходе Национального исследования оценки состояния здоровья и характера питания, проведенного в США за период 2011–2016 гг., обследованы 5804 ребенка. Установлено, что уменьшение в рационе доли УПП привело к снижению ИМТ, частоты развития избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков. Авторы делают вывод, что сокращение потребления УПП в рационе детей может существенно снизить уровень детского ожирения в США [24].

В проведенном исследовании E. Ruggiero и соавт. оценивали характер питания 9078 итальянцев в возрасте от 5 до 97 лет за период 2010–2013 гг. Среднее потребление энергии из УПП составило 17,3% среди взрослых и 25,9% у детей и подростков. Основными источниками УПП были обработанное мясо (32,5%) и заменители хлеба (16,7%). Для всех возрастов соблюдение MedDiet было обратно пропорционально потреблению УПП. Авторы предполагают, что более строгое соблюдение MedDiet, возможно, приведет к снижению потребления УПП [25].

Несколько крупных исследований, оценивающих влияние потребления УПП на состояние здоровья детского населения, проведено в Бразилии. Так, в крупном поперечном исследовании с участием 492 630 детей в возрасте от 2 до 9 лет из разных регионов Бразилии установлен высокий уровень потребления УПП среди детского населения страны. Наиболее частым среди всех УПП было потребление сладких газированных напитков [26]. Схожие данные получены по результатам исследования D.A. Nicolau и соавт., в котором распространенность ежедневного потребления УПП подростками в Сан-Паулу в 2017 г. составила 64%, а газированных сладких напитков — 16,2% [27]. В еще одном крупном популяционном исследовании, посвященном изучению

состояния здоровья школьников Бразилии, проведенном в 2015 г. (PeNSE-2015), выявлено, что распространенность потребления УПП среди 16 324 подростков составила 75,4%. Установлены 9 факторов, независимо влияющих на повышение объема потребления УПП: возраст до 15 лет, ежедневное время сидения более четырех часов, прием пищи во время просмотра телевизора или учебы более четырех дней в неделю, ежедневное время просмотра телевизора более трех часов, частота завтрака менее четырех дней в неделю, наличие мобильного телефона, отсутствие образования у матери, обучение в частной школе, расположенной в городской местности. Результаты работы указывают на важность принятия здоровых моделей поведения для детей как в школе, так и в домашних условиях [28]. В свою очередь, в исследование I.S. de Melo и соавт. были включены 249 подростков, средний возраст которых составил 16 лет. Потребление минимально обработанных продуктов имело обратную связь с избыточной массой тела. Однако, несмотря на то, что потребление УПП не было достоверно связано с избыточной массой тела, высоким артериальным давлением и увеличением окружности талии, 46,2% обследованных подростков сообщили, что едят данные продукты чаще, чем раз в неделю [29]. Исследование, проведенное M.L. Louzada и соавт. в 2008–2009 гг. с участием 30 243 бразильцев в возрасте  $\geq 10$  лет, позволило установить, что среди обследованных УПП составили 30% от общего потребления энергии. Те участники, которые потребляли большое количество УПП, имели достоверно более высокий ИМТ и более высокий риск развития избыточной массы тела и ожирения по сравнению с теми, кто потреблял малое количество УПП [30].

В ходе испанского исследования обследованы 386 детей, средний возраст которых составил 5,3 года. Анализ пищевого рациона позволил установить, что 74,4% семей придерживались MedDiet в кормлении своих детей. В целом 32,2% от общего потребления энергии приходилось на УПП. При этом большая приверженность MedDiet соответствовала снижению потреблению УПП. Авторы делают вывод, что соблюдение традиционной MedDiet обратно пропорционально потреблению энергии из УПП. Необходимо разработка стратегии здравоохранения для усиления соблюдения MedDiet дошкольниками, а также для регулирования производства, маркетинга и рекламы УПП [31, 32].

Таким образом, среди населения множества стран отмечается отчетливая тенденция к увеличению доли УПП в рационе питания в ущерб потреблению свежих или минимально обработанных продуктов. Согласно результатам клинических исследований, в сочетании с другими факторами риска, такими как снижение физической активности, малоподвижный образ жизни, потребление УПП способствует росту ожирения как среди взрослого населения, так и в детском возрасте. Между тем если во взрослой популяции связь повышенного потребления УПП и роста частоты развития ожирения доказана, то данные, подтверждающие связь между

потреблением УПП и ожирением у детей и подростков, ограничены и неоднородны. Представленные в статье сведения имеют важное значение для лучшего понимания необходимости изменения политики общественного здравоохранения в области питания, направленной на укрепление здоровья и профилактику хронических неинфекционных заболеваний за счет снижения доли потребления УПП среди детей и подростков. Нехватка научных исследований, доступных для данной возрастной группы, и отсутствие убедительных результатов обуславливают актуальность проведения будущих педиатрических исследований, направленных на изучение влияния потребления УПП на развитие хронической неинфекционной патологии, которая оказывает значительное воздействие на состояние здоровья взрослого населения.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

#### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

A.B. Налетов — концепция статьи, научное руководство.

A.I. Хавкин — концепция статьи, научное руководство.

M.A. Мацынина — анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редактирование текста рукописи.

A.B. Ковырзина — анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редактирование текста рукописи.

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

Andrew V. Nalyotov — manuscript concept, scientific guidance.

Anatoly I. Khavkin — manuscript concept, scientific guidance.

Maria A. Matsynina — literature analysis, manuscript draft writing, manuscript text editing.

Arina V. Kovyrzina — literature analysis, manuscript draft writing, manuscript text editing.

#### ORCID

##### A.B. Налетов

<https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

##### A.I. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

##### M.A. Мацынина

<https://orcid.org/0000-0001-6687-3494>

##### A.B. Ковырзина

<https://orcid.org/0009-0007-3774-2146>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Новикова В.П., Грицинская В.Л., Леонова И.А., Хавкин А.И. Ожирение у детей: роль и возможности двигательной активности в комплексном лечении // *Вопросы диетологии*. — 2020. — Т. 10. — № 4. — С. 24–28. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-20-4-24-28> [Novikova VP, Gritinskaya VL, Leonova IA, Khavkin AI. Obesity in children: the role and contribution of physical activity in comprehensive

treatment. *Nutrition*. 2020;10(4):24–28. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-20-4-24-28>

2. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В. и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — № 5. — С. 67–83. — doi: <https://doi.org/10.14341/probl12802> [Peterkova VA, Bezlepina OB, Bolotova NV, et al. Clinical recommendations “Obesity in

children". *Problems of endocrinology*. 2021;67(5):67–83. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/prob12802>

3. Пушкарук В.В., Налетов А.В. Основные аспекты изменения образа жизни детей с ожирением, проживающих в условиях длительного военного конфликта // *Вятский медицинский вестник*. — 2023. — Т. 4. — № 80. — С. 31–34. — doi: <https://doi.org/10.24412/2220-7880-2023-4-31-34> [Pushkaruk VV, Nalyotov AV. The main aspects of changing the lifestyle of obese children living in conditions of prolonged military conflict. *Medical newsletter of Vyatka*. 2023;4(80):31–34. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24412/2220-7880-2023-4-31-34>]

4. Налетов А.В., Пушкарук В.В. Состояние кишечной микрофлоры у детей с ожирением // *Children's medicine of the North-West*. — 2022. — Т. 10. — № 1. — С. 70–74. [Nalyotov AV, Pushkaruk VV. The state of the intestinal microflora in obese children. *Children's medicine of the North-West*. 2022;10(1):70–74. (In Russ).]

5. Dinu M, Tristan Asensi M, Pagliai G, et al. Consumption of ultra-processed foods is inversely associated with adherence to the Mediterranean diet: A cross-sectional study. *Nutrients*. 2022;14(10):2073. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14102073>

6. Tristan Asensi M, Pagliai G, Lotti S, et al. Adherence to the Mediterranean diet and ultra-processed foods consumption in a group of Italian patients with celiac disease. *Nutrients*. 2023;15(4):938. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15040938>

7. Хавкин А.И., Новикова В.П., Матальгина О.А., Завьялова А.Н. Аллергия и ожирение: выявление общих звеньев патогенеза как основа стратегии адекватной терапии // *Вопросы практической педиатрии*. — 2022. — Т. 17. — № 4. — С. 59–66. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-4-59-66> [Khavkin AI, Novikova VP, Matalygina OA, Zavyalova AN. Allergy and obesity: identification of common links of pathogenesis as the basis of an adequate therapy strategy. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(4):59–66. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-4-59-66>]

8. Налетов А.В., Пушкарук В.В. Микробиотический кишечный дисбаланс у детей с неалкогольной жировой болезнью печени // *Мать и дитя в Кузбассе*. — 2023. — Т. 4. — № 95. — С. 64–68. [Nalyotov AV, Pushkaruk VV. Microbiotic intestinal imbalance in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Mother and Baby of Kuzbass*. 2023;4(95):64–68. (In Russ).]

9. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, et al. Ultra-processed foods: What they are and how to identify them. *Public Health Nutr*. 2019;22(5):936–941. doi: <https://doi.org/10.1017/S1368980018003762>

10. Хавкин А.И., Налётов А.В., Шумилов П.В. и др. Ультрапереработанные продукты и микробиота кишечника // *Вопросы детской диетологии*. — 2024. — Т. 22. — № 5. — С. 79–86. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-5-79-86> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Shumilov PV, et al. Ultra-processed foods and gut microbiome. *Pediatric Nutrition*. 2024;22(5):79–86. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-5-79-86>]

11. Levy RB, Barata MF, Leite MA, Andrade GC. How and why ultra-processed foods harm human health. *Proc Nutr Soc*. 2024;83(1):1–8. doi: <https://doi.org/10.1017/S0029665123003567>

12. Fryar CD, Hughes JP, Herrick KA, Ahluwalia N. Fast food consumption among adults in the United States, 2013–2016. *NCHS Data Brief*. 2018;(322):1–8.

13. Elizabeth L, Machado P, Zinocker M, et al. Ultra-processed foods and health outcomes: a narrative review. *Nutrients*. 2020;12(7):1955. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12071955>

14. Lane MM, Davis JA, Beattie S, et al. Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: a systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *Obes Rev*. 2021;22(3):e13146. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13146>

15. Beslay M, Srour B, Mejean C, et al. Ultra-processed food intake in association with BMI change and risk of overweight and obesity: a prospective analysis of the French NutriNet-Sante cohort. *PLoS Med*. 2020;17(8):e1003256. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003256>

16. Canhada SL, Luft VC, Giatti L, et al. Ultra-processed foods, incident overweight and obesity, and longitudinal changes in weight and waist circumference: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Public Health Nutr*. 2020;23(6):1076–1086. doi: <https://doi.org/10.1017/S1368980019002854>

17. Li M, Shi Z. Association between ultra-processed food consumption and diabetes in Chinese adults — Results from the China Health and Nutrition Survey. *Nutrients*. 2022;14(20):4241. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14204241>

18. Bonaccio M, Ruggiero E, Di Castelnuovo A, et al. Association between late-eating pattern and higher consumption of ultra-processed food among Italian adults: Findings from the INHES study. *Nutrients*. 2023;15(6):1497. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15061497>

19. Konieczna J, Fiol M, Colom A, et al. Does consumption of ultra-processed foods matter for liver health? Prospective analysis among older adults with metabolic syndrome. *Nutrients*. 2022;14(19):4142. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14194142>

20. Mambrini SP, Menichetti F, Ravella S, et al. Ultra-processed food consumption and incidence of obesity and cardiometabolic risk factors in adults: A systematic review of prospective studies. *Nutrients*. 2023;15(11):2583. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15112583>

21. Stewart RA, Wallentin L, Benatar J, et al. Dietary patterns and the risk of major adverse cardiovascular events in a global study of high-risk patients with stable coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2016;37(25):1993–2001. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw125>

22. Chang K, Khandpur N, Neri D, et al. Association between childhood consumption of ultraprocessed food and adiposity trajectories in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children birth cohort. *JAMA Pediatr*. 2021;175(9):e211573. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1573>

23. Heerman WJ, Sneed NM, Sommer EC, et al. Ultra-processed food consumption and BMI-Z among children at risk for obesity from low-income households. *Pediatr Obes*. 2023;18(8):e13037. doi: <https://doi.org/10.1111/ijpo.13037>

24. Livingston AS, Cudhea F, Wang L, et al. Effect of reducing ultraprocessed food consumption on obesity among US children and adolescents aged 7–18 years: evidence from a simulation model. *BMJ Nutr Prev Health*. 2021;4(2):397–404. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2021-000303>

25. Ruggiero E, Esposito S, Costanzo S, et al. Ultra-processed food consumption and its correlates among Italian children, adolescents and adults from the Italian Nutrition & Health Survey (INHES) cohort study. *Public Health Nutr*. 2021;24(18):6258–6271. doi: <https://doi.org/10.1017/s1368980021002767>

26. Ribeiro GJS, de Arajo Pinto A. Consumption of Ultra-Processed Foods in Brazilian Children: An Analysis of Regional Trends. *J Pediatr Nurs*. 2021;61:e106–e111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2021.06.006>

27. Nicolau DA, Castro AG. Characterization of adolescents' diet with the Dietary Guidelines for the Brazilian population. *Mundo Saude*. 2018;42(1):98122. doi: <https://doi.org/10.15343/0104-7809.2018420198122>

28. Silva JB, Elias BC, Warkentin S, et al. Factors associated with the consumption of ultra-processed food by Brazilian adolescents: National Survey of School Health, 2015. *Rev Paul Pediatr*. 2021;40:e2020362. doi: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2022/40/2020362>

29. de Melo IS, Costa C, dos Santos JV, et al. Consumption of minimally processed food is inversely associated with excess weight in adolescents living in an underdeveloped city. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188401. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188401>

30. Louzada ML, Baraldi LG, Steele EM, et al. Consumption of ultra-processed foods and obesity in Brazilian adolescents and adults. *Prev Med*. 2015;81:915. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.07.018>

31. da Rocha BRS, Rico-Campà A, Romanos-Nanclares A, et al. Adherence to Mediterranean diet is inversely associated with the consumption of ultra-processed foods among Spanish children: the SENDO project. *Public Health Nutr*. 2021;24(11):3294–3303. doi: <https://doi.org/10.1017/s1368980020001524>

32. Хавкин А.И., Блат С.Ф. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2011. — Т. 1. — № 56. — С. 159–174. [Khavkin AI, Blat SF. Intestinal microbiocenosis and immunity. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2011;1(56):159–174. (In Russ).]

## 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, Ilich Ave., Donetsk, 283003, 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:** khavkin@nikid.ru;  
**eLibrary SPIN:** 6070-9473

**Мацынина Мария Александровна**, к.м.н. [**Maria A. Matsynina**, MD, PhD]; **e-mail:** m.matsynina@gmail.com;  
**eLibrary SPIN:** 3243-0033

**Ковырзина Арина Витальевна**, студентка [**Arina V. Kovyrzina**, student]; **e-mail:** a.d.a.vv@mail.ru

Е.В. Стежкина<sup>1</sup>, Н.А. Белых<sup>1</sup>, М.Ю. Люхин<sup>2</sup>, В.В. Смирнова<sup>2</sup>, Н.Н. Фокичева<sup>3</sup>,  
В.В. Горячев<sup>1,3</sup>, А.И. Агапова<sup>3</sup>, К.И. Ульянов<sup>1</sup>, Д.М. Казаров<sup>1</sup>, А.В. Чапланова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,  
Рязань, Российская Федерация

<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница им. Н.В. Дмитриевой, Рязань, Российская Федерация

<sup>3</sup> Городская клиническая больница № 11, Рязань, Российская Федерация

# Корь, осложнившаяся деструктивной пневмонией, у пациента первого года жизни

Автор, ответственный за переписку:

Стежкина Елена Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Адрес: 390026, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9, тел.: +7 (910) 504-51-71, e-mail: polus1972@yandex.ru

Корь — острое высококонтагиозное вирусное заболевание, передающееся воздушно-капельным путем. Заболеваемость корью в сезоне 2023–2024 гг. в 127 раз превысила показатель сезона 2022–2023 гг. Такие показатели — серьезная социальная проблема, так как корь является карантинной инфекцией. **Описание клинического случая.** Мальчик от пятой беременности, пятых родов, 7/9 баллов по шкале APGAR, масса тела — 4100 г, длина тела — 55 см. Акушерский анамнез не отягощен. Ребенок рос и развивался согласно возрастным нормам в семье, где дети от кори не прививались. На 4-м и 5-м мес жизни переболел острым бронхитом и внебольничной пневмонией. Пациент заболел корью после семейного контакта в возрасте 5,5 мес с типичными симптомами. Через 2 нед ребенок поступил в ГКБ № 11 г. Рязани с диагнозом: «Корь, типичная форма, тяжелая степень, негладкое течение», где возникло осложнение в виде вторичной деструктивной пневмонии. Через месяц от начала кори в правом легком были сформированы многочисленные буллы. Ребенок находился на постоянной респираторной поддержке методом искусственной вентиляции легких. Через 5,5 мес от начала заболевания был переведен в РДКБ — филиал РНИМУ им Н.И. Пирогова (г. Москва) для дальнейшего лечения с диагнозом: «Пневмония двухсторонняя, тяжелое течение, осложненная деструкцией справа». Проводились дренирование булл, торакоскопическая резекция кист верхней доли правого легкого. В послеоперационном периоде ребенок вернулся в ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой (г. Рязань) без положительной динамики, с сохранением необходимости постоянной респираторной поддержки (через трахеостому), развитием тяжелой белково-энергетической недостаточности и полиорганной недостаточности, что в конечном итоге привело к смерти пациента в возрасте 1,5 лет. **Заключение.** Дети первого года жизни относятся к группе риска по тяжелому течению кори из-за отсутствия адаптивного иммунитета, формирующегося после вакцинации.

**Ключевые слова:** дети, корь, осложнения, пневмония, респираторная поддержка

**Для цитирования:** Стежкина Е.В., Белых Н.А., Люхин М.Ю., Смирнова В.В., Фокичева Н.Н., Горячев В.В., Агапова А.А., Ульянов К.И., Казаров Д.М., Чапланова А.В. Корь, осложнившаяся деструктивной пневмонией, у пациента первого года жизни. *Педиатрическая фармакология.* 2025;22(3):347–354. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2924>

## ОБОСНОВАНИЕ

Корь — острое высококонтагиозное вирусное заболевание, передающееся воздушно-капельным путем и характеризующееся наличием лихорадки, симптомов интоксикации, поражения дыхательных путей, конъюнктив, пятнисто-папулезной экзантемы с переходом в пигментацию [1]. Это заболевание вызывается РНК-вирусом, который относится к семейству *Paramyxoviridae* и роду *Morbillivirus*. Вирус проявляет особую активность в эпителиальных, нервных и лимфатических тканях, а также негативно влияет на Т-клеточную систему иммунитета, что приводит к иммуносупрессии. Тропность вируса к этим тканям играет ключевую роль в развитии и тяжести осложнений. Несмотря на наличие разработанной и утвержденной вакцины, коревая инфекция остается одной из значимых причин заболеваемости и смертности среди детей до 5 лет во всем мире [2].

Клинические проявления классической кори можно разделить на 4 этапа: инкубационный период, продромальный период, период высыпаний (экзантема) и выздоровление [3]. Инкубационный период кори

продолжается от 6 до 21 дня после заражения. Вирус размножается в лимфатических узлах и распространяется в другие ткани через кровоток. Выделяют две волны вiremии, вторая из которых совпадает с началом продромального периода и возникновением первых симптомов [4]. Продромальный период продолжается от 2 до 4 дней и характеризуется типичными для кори симптомами: лихорадкой, интоксикацией, поражением дыхательных путей, конъюнктив, пятнисто-папулезной сыпью с переходом в пигментацию [2]. За несколько суток до появления экзантемы у пациентов появляется экзантема (пятна Бельского – Филатова – Коплика) — беловатые возвышения диаметром 1–3 мм на слизистой оболочке ротовой полости, что клинически подтверждает коревую инфекцию [5, 6]. Улучшение состояния наступает через 2 сут после появления сыпи: снижается температура, уменьшаются лимфоузлы. Сыпь держится 5–7 дней и исчезает, оставляя за собой шелушение на наиболее пораженных участках. Полное выздоровление наступает через 1–2 нед после появления высыпаний [2].

У детей младше 1 года течение кори, как правило, отличается от такового (типичного) у детей старшего возраста. В продромальном периоде могут отсутствовать или быть менее выраженными катаральные симптомы и коревая энантема, возможна диарея. Экзантема не является обязательным симптомом. Корь у детей грудного возраста в целом протекает тяжелее, так как характеризуется повышенным риском развития осложнений и присоединением вторичной инфекции [7].

Наиболее распространенными осложнениями являются инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию с образованием гнойных очагов, а также поражения головного мозга по типу энцефалита, постинфекционного энцефаломиелита и подострого склерозирующего панэнцефалита. В литературе описаны единичные случаи коревого аппендицита и коревого гепатита [8, 9]. По данным международных источников, пневмония является самой частой причиной смерти детей от кори (до 6% случаев) [10]. В одном ретроспективном исследовании случаев смерти детей от кори в Южной Африке описано до 85% эпизодов, связанных с вторичной пневмонией, вызванной вирусной или бактериальной инфекцией [11]. Наиболее распространенными бактериальными возбудителями, с которыми ассоциируют коревую пневмонию, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus*. Среди сопутствующих вирусных инфекций корь часто сопровождается парагриппом, аденовирусом, цитомегаловирусом, энтеровирусом, респираторно-синцитиальным вирусом [12]. Оценивая структуру осложнений кори в 2023–2024 гг. в Рязани и Рязанской области, можно отметить, что среди них преобладали инфекция мочевыводящих путей (18,2%) и острый стенозирующий ларинготрахеит (10,9%), реже

встречались фебрильные судороги (1,8%) и деструктивная пневмония (1,8%) [13].

В историческом плане можно выделить три основных периода борьбы с данной инфекцией. Первый период (до 1940-х гг.) характеризовался высокой заболеваемостью, выраженной тяжестью течения, высокими показателями больничной летальности. Во втором периоде борьбы с корью (1940–1950-е гг.) применение первых специфических средств терапии (сыворотки реконвалесцентов кори, а затем сульфаниламидных препаратов) позволило существенно снизить летальность за счет эффективного лечения пневмококковых пневмоний. Снизилась частота тяжелых форм и осложнений. Третий период (с 1963 г. по наши дни) характеризуется началом массовой активной иммунизации населения и снижением заболеваемости корью [14, 15].

По данным Роспотребнадзора, опубликованным в начале мая 2024 г., заболеваемость корью в России в этот период побил исторический 30-летний рекорд. Показатели заболеваемости в 2023 г. выросли в 127 раз по сравнению с предыдущим годом и достигли 8,92 случая на 100 тыс. человек. Для сравнения: в 2022 г. этот показатель составил 0,07 случая на 100 тыс. населения [16]. Также выросло число осложнений кори, среди которых преобладали инфекционные заболевания нижних дыхательных путей, в том числе пневмония, а также диарея, миокардит, отит, пневмоторакс [9].

Целью данной работы является демонстрация клинического случая деструктивной пневмонии с развитием острой дыхательной недостаточности как осложнения кори, повлекшей гибель ребенка раннего возраста, для информирования врачей различных специальностей о данном тяжелом осложнении. От законных предста-

Elena V. Stezhkina<sup>1</sup>, Nataliya A. Belykh<sup>1</sup>, Mikhail Yu. Lyukhin<sup>2</sup>, Vera V. Smirnova<sup>2</sup>, Nataliya N. Fokicheva<sup>3</sup>, Vladimir V. Goryachev<sup>1, 3</sup>, Anna I. Agapova<sup>3</sup>, Kirill I. Ulyanov<sup>1</sup>, Danila M. Kazarov<sup>1</sup>, Anna V. Chaplanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

<sup>2</sup> N.V. Dmitrieva Regional Children's Clinical Hospital, Ryazan, Russian Federation

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No. 11, Ryazan, Russian Federation

## Measles Complicated by Destructive Pneumonia in a Patient Under One Year of Age

Measles is an acute, highly contagious viral disease that is transmitted through airborne droplets. In the 2023–2024 season, the incidence of measles was 127 times higher than in the 2022–2023 season. This is a significant social concern, as measles is a quarantine infection. **Case Report.** The boy was born from the fifth pregnancy, the fifth birth, with an Apgar score of 7/9, a body weight of 4100 g, and a body length of 55 cm. The child's obstetric history was uncomplicated. The child grew and developed according to age norms in a family where children were not vaccinated against measles. At the age of 4 and 5 months, the child suffered from acute bronchitis and community-acquired pneumonia. The patient contracted measles after family contact at the age of 5.5 months, with typical symptoms. Two weeks later, the child was admitted to City Clinical Hospital No. 11 in Ryazan with a diagnosis of "Measles, typical form, severe degree, and non-smooth course," where a complication in the form of secondary destructive pneumonia developed. One month after the onset of measles, numerous bullae were formed in the right lung. The child was on continuous respiratory support using artificial ventilation. After 5.5 months from the onset of the disease, he was transferred to the Russian Children's Clinical Hospital, a branch of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow), for further treatment with the diagnosis of "bilateral pneumonia, severe course, complicated by destruction on the right side." He underwent drainage of bullae and thoracoscopic resection of cysts in the upper lobe of the right lung. In the postoperative period, the child returned to the N.V. Dmitrieva Regional Children's Clinical Hospital (Ryazan) without any positive progress, with the need for constant respiratory support (through a tracheostomy), severe protein-energy deficiency, and multiple organ failure, which ultimately led to the patient's death at the age of 1.5 years. **Conclusion.** Children under one year old are at risk of severe measles due to the lack of adaptive immunity that develops after vaccination.

**Keywords:** children, measles, complications, pneumonia, respiratory support

**For citation:** Stezhkina Elena V., Belykh Nataliya A., Lyukhi Mikhail Yu., Smirnova Vera V., Fokicheva Nataliya N., Goryachev Vladimir V., Agapova Anna I., Ulyanov Kirill I., Kazarov Danila M., Chaplanova Anna V. Measles Complicated by Destructive Pneumonia in a Patient Under One Year of Age. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(3):347–354. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2924>

вителей ребенка получено разрешение на публикацию описания случая, результатов обследования и лечения.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Из анамнеза известно, что мальчик от пятой беременности, протекавшей на фоне анемии, пятых срочных физиологических родов, родился на 38-й нед. Масса тела при рождении — 4100 г, длина тела — 55 см. Оценка по шкале APGAR — 7/9 баллов. Ребенок родился младшим в многодетной семье из 5 детей. Семья представляет социальное меньшинство (этническая группа рома). Все дети в семье не были привиты по национальному календарю в связи с отказом родителей от прививок.

Ребенок рос и развивался в соответствии с возрастом, на 4-м и 5-м мес жизни переболел острым бронхитом и внебольничной правосторонней пневмонией. В лечении пневмонии применялся амоксициллин.

Пациент заболел корью после семейного контакта в возрасте 5,5 мес 20.02.2024. Предполагается, что источником инфекции дома была старшая сестра мальчика, заразившаяся в школе. В семье корью переболели все 5 детей и мать (рис. 1). У ребенка появились типичные симптомы лихорадки, катарального синдрома, этапной пятнисто-папулезной сыпи. 10.03.2024, на 14-й день заболевания мальчик был госпитализирован в детское инфекционное отделение Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница № 11» Министерства здравоохранения Рязанской области.

При поступлении в стационар мать предъявляла жалобы на подъем температуры у ребенка до  $t = 39,4$  °C, насморк, наличие высыпаний на коже. При осмотре отмечено тяжелое состояние за счет интоксикации и одышки, кожные покровы бледные, с мраморным оттенком, сухие, покрыты мелкой пятнисто-папулезной сыпью, единичные элементы под корочкой, обработанные раствором бриллиантового зеленого. Пальпировались периферические шейные, подчелюстные лимфоузлы до 1–1,5 см в объеме, плотноэластичные, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями, кожа над ними не была изменена. Отмечались покраснение глаз, коревая энантема в области коренных зубов, язык сухой, густо обложен белым налетом, при осмотре выражены признаки одышки смешанного характера (шумные дистантные хрипы, втяжение уступчивых мест грудной клетки на вдохе и выдохе). При аускультации дыхание проводилось над всей поверхностью легких, жесткое, выслушивались необильные свистящие, обильные крепитирующие, влажные, мелкопузырчатые хрипы, преимущественно справа. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 48/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердеч-

ных сокращений (ЧСС) — 190 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный, обычной формы, при пальпации размеры печени не увеличены, селезенка не пальпируется. Стул, со слов матери, кашицеобразный, без примесей, изменений диуреза не отмечалось. При проведении пульсоксиметрии сатурация ( $SpO_2$ ) составила 93–94%, артериальное давление не измерено из-за выраженного беспокойства ребенка.

По данным клинического анализа крови наблюдался лимфоцитарный лейкоцитоз, на рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) — признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, преимущественно в верхней доле правого легкого.

Был установлен диагноз: «Корь, типичная форма, тяжелая степень, негладкое течение. Двусторонняя вирусная полисегментарная пневмония» (диагноз был подтвержден методом иммуноферментного анализа). Изменения в легких были расценены как вирусное поражение нижних дыхательных путей. В лечении применялись амоксициллин + клавуланат, так как этот препарат является стартовым в терапии внебольничной пневмонии, а также, учитывая прием курса амоксициллина пациентом 14 дней назад, подача увлажненного кислорода со скоростью 1–2 л/мин, ибупрофен в возрастной дозировке при температуре тела  $t > 38$  °C и оральная регидратация. Посевов на бактериальную флору и чувствительность к антибактериальным препаратам не проводилось.

Ухудшение состояния ребенка было отмечено на 5-й день госпитализации за счет нарастания симптомов острой дыхательной недостаточности до II степени. ЧДД — 73/мин, падение  $SpO_2$  до 89%, в анализе газового состава венозной крови  $PaCO_2$  — 56 мм рт. ст.,  $PaO_2$  — 31 мм рт. ст. Ребенок был переведен в отделение анестезиологии и реанимации, где проведены назотрахеальная интубация и искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Назначена эмпирическая антибиотикотерапия азитромицином, так как не исключалась атипичная флора, и цефоперазоном + сульбактам, учитывая преобладание грамрезистентной флоры.

Был взят мазок из интубационной трубки для идентификации возбудителя в верхних дыхательных путях и на чувствительность к антибактериальным препаратам. Мокроты у пациента не было. Также назначены инфузионная терапия, ингаляционная терапия, осуществлялась респираторная поддержка по типу ИВЛ (параметры  $FiO_2$  — 40%) в непрерывном режиме.

Результаты мазка на флору и чувствительность к антибиотикам через 5 дней после взятия выявили наличие *Pseudomonas aeruginosa* в титре  $10^5$  КОЕ/мл, *Klebsiella pneumoniae* в титре  $10^5$  КОЕ/мл, которые были

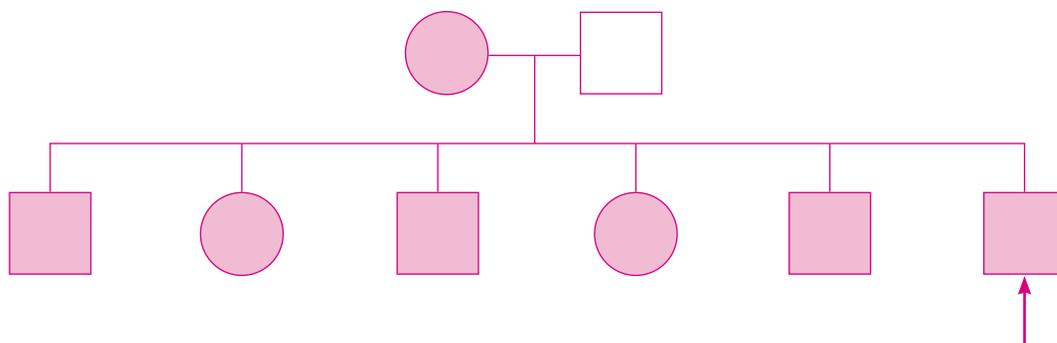


Рис. 1. Эпидемиологический анамнез семьи

Fig. 1. Epidemiological family history

чувствительны к амикацину и меропенему, и *Candida tropicalis* в титре  $10^4$  КОЕ/мл. Анализ крови на хламидии и микоплазмы был отрицательным.

В связи с результатами исследований антибиотикотерапия была скорректирована в пользу препаратов, к которым были чувствительны *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, — амикацина и меропенема, азитромицин был отменен. В качестве антимикотической терапии назначен флуконазол. Данная терапия осуществлялась в течение 12 дней с положительным эффектом в виде купирования синдрома острой дыхательной недостаточности, амикацин был отменен через 7 дней после назначения.

22.03.2024 после стабилизации состояния и экстубации ребенок вернулся в инфекционный бокс, антибиотикотерапия была отменена, был взят назофарингеальный мазок на флору и чувствительность к антибиотикам.

25.03.2024 состояние вновь резко ухудшилось, нарасла острая дыхательная недостаточность, был взят назофарингеальный мазок на флору и чувствительность к антибиотикам, и в связи с высоким риском развития осложнений ребенок был направлен в инфекционное отделение многопрофильного стационара Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная детская клиническая больница им. Н.В. Дмитриевой» Министерства здравоохранения Рязанской области. Транспортировка осуществлялась на дополнительном кислороде со скоростью 2–3 л/мин при  $SpO_2$  99%.

После перевода состояние больного оставалось тяжелым за счет интоксикации, температура нарастала до  $t = 38,3$  °C, наблюдались респираторные нарушения (обструктивный синдром с признаками дыхательной недостаточности I степени) и аускультативные признаки сохраняющегося двустороннего поражения легких, более выраженные справа. ЧДД — 60/мин (рис. 2).  $SpO_2$  — 99% при дотации  $O_2$  со скоростью 2–3 л/мин. По данным рентгенокомпьютерной томографии (РКТ) ОГК выявлен деструктивный характер поражения нижних дыхательных путей: в S2 справа — воздушные поло-

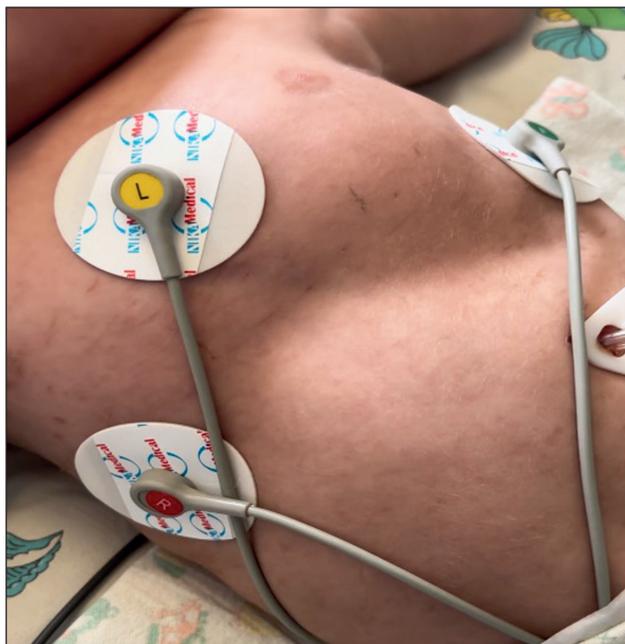


Рис. 2. Признаки дыхательной недостаточности 1-й степени  
Fig. 2. Signs of grade 1 respiratory failure

сти диаметром 15 и 5 мм, в S6 справа субплеврально — воздушная полость диаметром 13 мм с неравномерно утолщенными стенками.

Результаты назофарингеального мазка от 23.03.2024 выявили *Enterobacter cloacae* в титре  $10^7$  КОЕ/мл и *Acinetobacter baumannii* в титре  $10^7$  КОЕ/мл, которые были чувствительны к меропенему и амикацину. По результатам мазка был возобновлен курс антибиотикотерапии меропенемом и амикацином, симптоматического лечения (парацетамол внутривенно при повышении температуры  $t > 38$  °C), инфузионной терапии, ингаляционной терапии.

28.03.2024 был взят мазок на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам. По результатам был обнаружен рост *Enterobacter cloacae* в титре  $10^7$  КОЕ/мл и *Acinetobacter baumannii* в титре  $10^7$  КОЕ/мл, которые сохраняли чувствительность к меропенему и амикацину.

На фоне проводимого лечения отмечалось снижение температуры до субфебрильных цифр с сохранением признаков дыхательной недостаточности, и 04.04.2024 ребенок был переведен в пульмонологическое отделение. В лабораторных анализах крови сохранялся лейкоцитоз, отмечалось повышение  $CO_2$  — 13 мм/ч, СРБ — 12 мг/л. В связи с сохранением признаков дыхательной недостаточности при нормализации температуры проведено контрольное РКТ ОГК, где выявлены признаки пневмомедиастинума: значительное количество воздуха в переднем и заднем средостении (18 и 24 см<sup>3</sup>) с распространением на мягкие ткани шеи и передней грудной стенки. В S2 и S6 правого легкого определяются полостные воздушные образования с тонкими, равномерной толщины стенками, без жидкостного содержимого, диаметрами 20 и 25 мм, двусторонние явления бронхоилита.

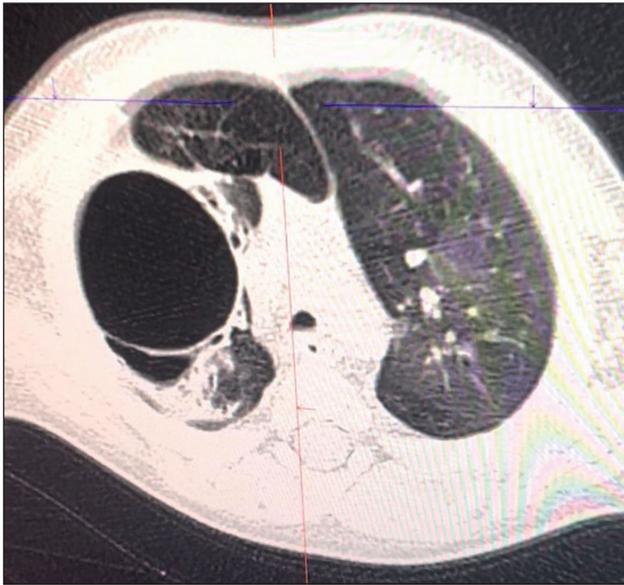
Пациент пребывал в пульмонологическом отделении.

16.04.2024 состояние ребенка резко ухудшилось. Отмечались одышка, беспокойство, цианоз губ и конечностей. ЧДД — 80/мин, ЧСС — 160 уд./мин. Прогностически неблагоприятным фактором было сохранение десатурации ( $SpO_2$  — 87%) на дополнительной дотации  $O_2$  со скоростью 8–9 л/мин, наблюдались признаки дыхательной недостаточности III степени. При аускультации выслушивались единичные рассеянные сухие свистящие хрипы на вдохе и выдохе, обильные крепитирующие хрипы, больше справа. В связи с ухудшением состояния пациент был переведен в реанимационное отделение, где была проведена интубация. В связи с необходимостью длительной респираторной поддержки на 19-й день пребывания установлена трахеостома.

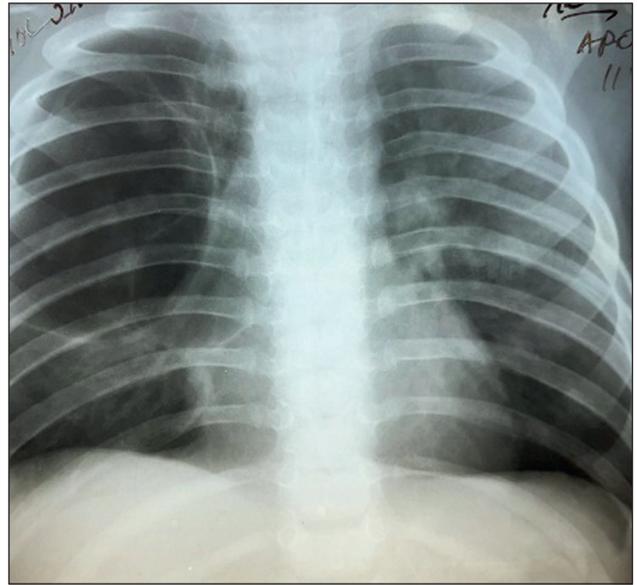
Посев отделяемого дыхательных путей от 19.04.2024 выявил *Acinetobacter baumannii* в титре  $10^6$  КОЕ/мл, *Streptococcus viridans* в титре  $10^4$  КОЕ/мл, *Enterococcus faecalis* в титре  $10^7$  КОЕ/мл, *Klebsiella pneumoniae* в титре  $10^7$  КОЕ/мл.

Длительное нахождение пациента в отделении анестезиологии и реанимации привело к смене микробиоты в легких пациента на ИВЛ-ассоциированную, что, возможно, выступило причиной нарастания деструктивных изменений. В связи с этим была изменена схема антибактериальной терапии, применялись имипенем + циластатин, амикацин, линезолид, полимиксин В.

Контрольная РКТ ОГК (рис. 3) 02.07.2024 обнаружила отрицательную динамику в виде нарастания объема ранее выявленных изменений — в проекции S1, S2, S6, S9, S10 правого легкого визуализировались воздушные полости большого размера в динамике: в S1, S2 размерами 37 мм (ранее 27 мм) и 21 мм (ранее 15 мм), в S6



**Рис. 3.** Многочисленные воздушные полости правого легкого  
**Fig. 3.** Numerous air cavities of the right lung



**Рис. 4.** Рентгенологическая картина булл правого легкого  
**Fig. 4.** X-ray image of the right lung bullae

размером 27 мм (ранее 23 мм), в S9, S10 от 2 до 7 мм (ранее от 1 до 4 мм). Единственная положительная динамика наблюдалась в виде разрешения пневмомедиастинума.

Неоднократно проводились попытки экстубации пациента, которые не приводили к положительному результату. За время пребывания в отделении анестезиологии и реанимации были проведены лабораторные, инструментальные исследования, консультации специалистов.

ЭхоКГ выявило утолщение стенок правого и левого желудочков, что свидетельствовало о развитии острого легочного сердца и, как следствие, правожелудочковой недостаточности.

По состоянию на 04.07.2024: рентгенографическое исследование ОГК — в правом легком 3 воздушные полости диаметром 3,0–4,5 см. R-картина воздушных полостей (булл) правого легкого, пневмонии слева представлена на рис. 4. В анализах крови отмечался абсолютный нейтрофильный лейкоцитоз, СРБ — 30 мг/л, СОЭ — 22 мм/ч, ПКТ — 0,5 нг/мл, анемия II степени с гемоглобином < 90 г/л. Неврологом диагностированы энцефалопатия смешанного генеза и синдром двигательных расстройств.

В связи с ухудшением состояния и нестабильностью клинической картины были проведены телемедицинские консультации с Российской детской клинической больницей (РДКБ) — филиалом ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), по итогам которых принято решение о переводе пациента в РДКБ с диагнозом: «Пневмония двухсторонняя, деструктивная справа, тяжелое течение с исходом в фиброз верхней доли правого легкого. Облитерирующий бронхолит левого легкого. Дыхательная недостаточность II степени. Носитель трахеостомы с 06.05.2024 по 14.05.2024. Носитель гастростомы с 08.07.2024».

При переводе состояние ребенка тяжелое за счет респираторных нарушений. Грудная клетка бочкообразна. SpO<sub>2</sub> — 95–96% при параметрах ИВЛ FiO<sub>2</sub> — 40%. Сохранялась немотивированная фебрильная лихорадка. На момент перевода, 02.08.2024 возраст ребен-

ка — 11 мес, длина тела — 65 см, масса тела — 7,3 кг. Транспортировка осуществлялась с использованием транспортного аппарата ИВЛ с параметрами FiO<sub>2</sub> — 40%.

В РДКБ было проведено оперативное лечение, которое включало в себя установку 2 дренажей в полости булл, установление дренажа в плевральную полость, видеоторакоскопическую анатомическую резекцию кисты верхней доли правого легкого, удаление дренажей из плевральной полости.

31.09.2024 по окончании лечения ребенок вернулся в клинику г. Рязани в отделение восстановительной терапии. При поступлении состояние ребенка тяжелое. Масса тела — 6,1 кг, длина тела — 62 см. Физическое развитие низкое, дисгармоничное по росту. Температура t = 36,9 °С. Кожа смуглая, бледная. Отмечаются периоды беспокойства. Тургор кожи значительно снижен. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Наблюдаются признаки белково-энергетической недостаточности III степени. Дыхание через трахеостому с дополнительной подачей O<sub>2</sub> со скоростью 3 л/мин. Грудная клетка цилиндрической формы. В легких дыхание жесткое, масса проводных разнокалиберных хрипов по всем полям, ослаблено в правой половине грудной клетки. ЧДД — 58–66/мин, ЧСС — 156 уд./мин, SpO<sub>2</sub> — 95%. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка не пальпируется. Начало кори — 7,5 мес назад.

Несмотря на проведенное сложное многоэтапное лечение, состояние пациента оставалось крайне тяжелым. Сохранялась выраженная дыхательная недостаточность, отмечались подъемы фебрильной температуры несколько раз в день, резистентные к жаропонижающими препаратами, и отсутствие эффекта от антибиотикотерапии. В посевах из трахеостомы отмечался рост *Pseudomonas aeruginosa*. Отмечались эпизоды гипокоагуляции с признаками кровотечения по гастростоме, анемия III степени. По этому поводу назначались трансфузии эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы. В связи с нарастанием полиорганной недостаточности пациент перестал усваивать питание, появилась многократная рвота,

нарастала гипотрофия (в 1 год 3 мес ребенок имел массу тела 5–6 кг). Было принято решение о начале парентерального питания, в качестве которого применялся Нутрифлекс. По совокупности всех симптомов можно было полагать о развивающейся полиорганной недостаточности. На контрольной КТ ОГК отмечалось увеличение размеров деструктивной полости на фоне участков консолидации инфильтрации.

### ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Таким образом, был установлен окончательный диагноз: «Правосторонняя верхнедолевая деструктивная пневмония. Буллезная трансформация правого легкого. Дыхательная недостаточность III степени. Состояние после оперативного лечения от 13.09.2024. Тяжелая белково-энергетическая недостаточность. Носитель трахеостомы и гастростомы. Анемия III степени, смешанного генеза». Основное заболевание — деструктивная пневмония — и осложнения привели к смерти пациента спустя 9 мес и 1 нед от начала заболевания. Аутопсия не проводилась по решению родителей.

Этапы заболевания пациента с динамикой показателей представлены на рис. 5.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенный клинический случай демонстрирует возможные последствия тяжелого течения кори, осложнившейся деструктивной пневмонией. Оценивая эпидемиологический анамнез, можно подчеркнуть, что ребенок не был вакцинирован от кори и заразился в результате семейного контакта. Предшествующие кори пневмония и бронхит обусловили снижение клеточного иммунитета пациента, так как дети до 1 года являются группой риска по осложненному течению кори за счет анатомо-физиологических особенностей. Длительное пребывание ребенка в отделении интенсивной терапии, по-видимому, сформировало колонизацию агрессивной грамотрицательной флорой на фоне ИВЛ-ассоциированной пневмонии, принявшей деструктивный характер с исходом в обширный легочный фиброз. Были сформированы крупные буллы. Воспаленные участки легочной ткани заместились фиброзной тканью. Во время телемедицинских консультаций и в последующем в связи с неблагоприятным исходом не исключалась врожденная патология бронхолегочной системы, которая способствовала гибели ребенка.

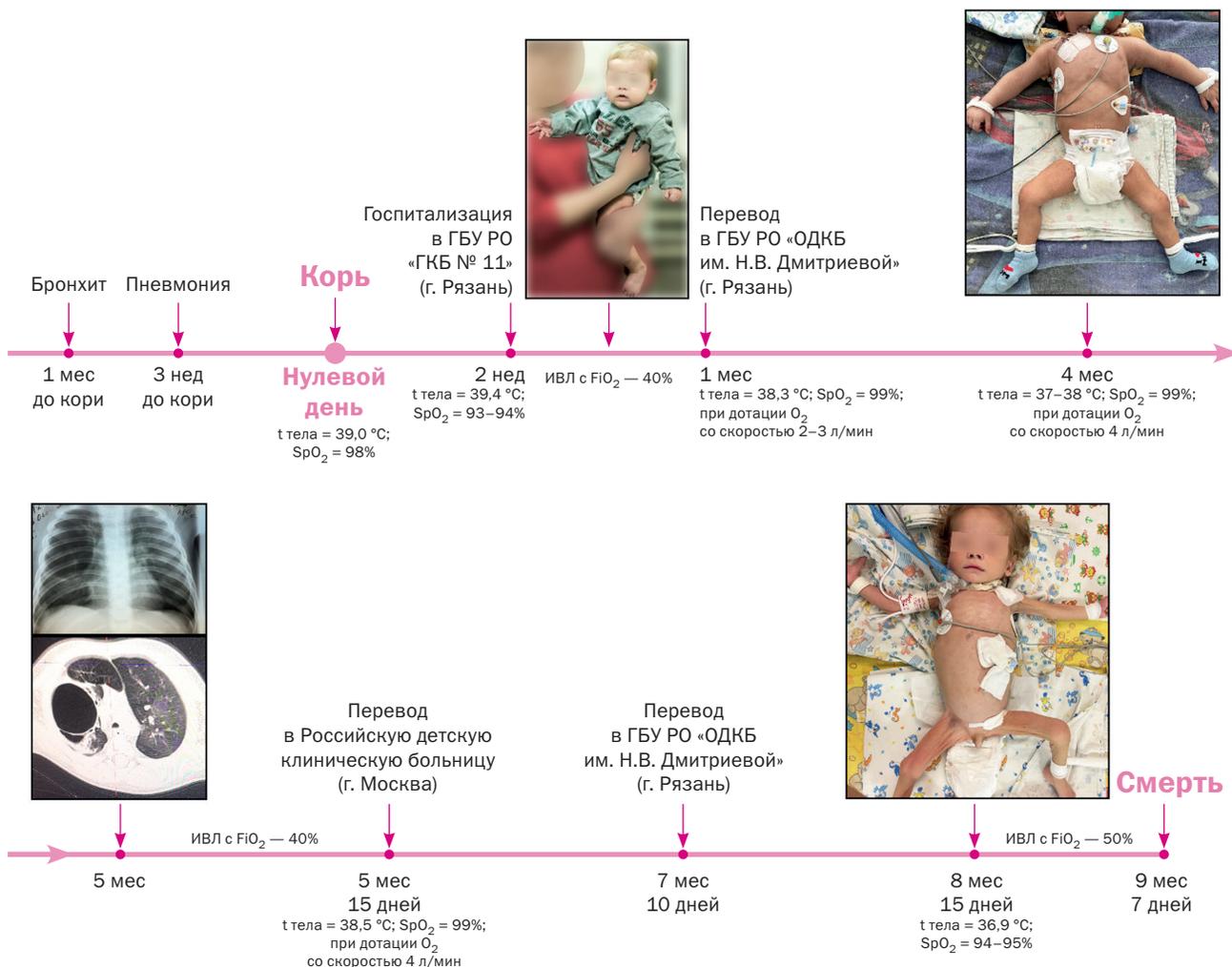


Рис. 5. Этапы заболевания пациента с динамикой показателей

Примечание. ГБУ РО — Государственное бюджетное учреждение Рязанской области; ГKB — Городская клиническая больница; ОДКБ — Областная детская клиническая больница; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

Fig. 5. Stages of the patient's disease with the dynamics of indicators

Note. SBI of RR (ГБУ РО) — State Budgetary Institution of the Ryazan region; CCH (ГКБ) — City Clinical Hospital; RCCH (ОДКБ) — Regional Children's Clinical Hospital; AVL (ИВЛ) — artificial lung ventilation.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пневмония относится к наиболее тяжелым ранним осложнениям, которые возникают вследствие развития коревой анергии и снижения активности клеточно-иммунитета. Представленный клинический случай демонстрирует актуальность проблемы заболеваемости корью детей грудного возраста, а также является иллюстрацией осложненного течения кори, приведшего к летальному исходу. Вакцинопрофилактика — перво-степенная мера противодействия кори как управляемой инфекции в условиях масштабного распространения в России в сезон 2023–2024 гг.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено информированное добровольное согласие на публикацию и описание клинического случая, а также согласие на использование медицинских данных (результатов обследований, лечения) и изображений пациента.

## INFORMED CONSENT

Informed voluntary consent was obtained from the patient's parent to publish and describe the clinical case, as well as consent to the use of medical data (examination results, treatment) and images of the patient.

## ВКЛАД АВТОРОВ

Е.В. Стежкина — разработка концепции, дизайн исследования, анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи.

Н.А. Белых — разработка концепции, редактирование статьи.

М.Ю. Люхин — ведение педиатрического пациента в анестезиолого-реанимационном отделении ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой г. Рязани.

В.В. Смирнова — ведение педиатрического пациента в пульмонологическом отделении ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой г. Рязани.

Н.Н. Фокичева — ведение педиатрического пациента в инфекционно-боксованном отделении ГКБ № 11 г. Рязани.

В.В. Горячев — ведение педиатрического пациента в анестезиолого-реанимационном отделении инфекционного профиля ГКБ № 11 г. Рязани.

А.И. Агапова — анализ полученных клинических данных, написание статьи.

К.И. Ульянов — сбор и обработка материала о педиатрическом пациенте, литературный обзор по проблеме, редактирование статьи.

Д.М. Казаров — обработка и анализ полученных данных, литературный обзор по проблеме, написание статьи.

А.В. Чапанова — обработка и анализ полученных данных, написание статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Корь*: Клинические рекомендации / Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням; Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням им. акад. В.И. Покровского (НАСИБ). — Минздрав России; 2024. — С. 3. [*Kor*: Clinical guidelines. Euro-Asian Society for Infectious Diseases; National Association of Specialists in Infectious Diseases named after Academician V.I. Pokrovsky (NASID). Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. p. 3. (In Russ).]
2. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. *Инфекционные болезни*: национальное руководство. — 3-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. —

## AUTHORS' CONTRIBUTION

Elena V. Stezhkina — concept development, research design, analysis of the data obtained, writing and editing.

Nataliya A. Belykh — development of the concept, editing.

Mikhail Yu. Lyukhin — management of a pediatric patient in the anesthesiology and intensive care unit of the N.V. Dmitrieva Children's Clinical Hospital in Ryazan.

Vera V. Smirnova — management of a pediatric patient in the pulmonology department of the N.V. Dmitrieva Children's Clinical Hospital in Ryazan.

Nataliya N. Fokicheva — management of a pediatric patient in the infectious-boxed department of the City Clinical Hospital No. 11 in Ryazan.

Vladimir V. Goryachev — management of a pediatric patient in the anesthesiology and intensive care unit of a single-profile infectious disease department of the City Clinical Hospital No. 11 in Ryazan.

Anna I. Agapova — analysis of the obtained clinical data, writing.

Kirill I. Ulyanov — collection and processing of material about a pediatric patient, literary review of the problem, editing.

Danila M. Kazarov — processing and analysis of the received data, literature review on the problem, writing.

Anna V. Chaplanova — processing and analysis of the received data, 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. Стежкина**

<https://orcid.org/0000-0002-1806-0787>

**Н.А. Белых**

<https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>

**В.В. Горячев**

<https://orcid.org/0000-0001-9555-6121>

**А.И. Агапова**

<https://orcid.org/0009-0005-5764-5883>

**К.И. Ульянов**

<https://orcid.org/0009-0004-8066-0398>

**Д.М. Казаров**

<https://orcid.org/0009-0006-7623-7145>

**А.В. Чапанова**

<https://orcid.org/0009-0003-6627-8857>

C. 22, 830. [Yushchuk ND, Vengerov YY. *Infektsionnye bolezni*: National guidelines. 3rd edn. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. pp. 22, 830. (In Russ).]

3. Hübschen JM, Gouandjika-Vasilache I, Dina J. Measles. *Lancet*. 2022;399(10325):678–690. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02004-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02004-3)

4. Richardson M, Elliman D, Maguire H, et al. Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the control of communicable diseases in schools and preschools. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(4):380–391. doi: <https://doi.org/10.1097/00006454-200104000-00004>

5. Zenner D, Nacul L. Predictive power of Koplik's spots for the diagnosis of measles. *J Infect Dev Ctries*. 2012;6(3):271–275. doi: <https://doi.org/10.3855/jidc.1756>
6. Hudson JB, Weinshtein L, Chang TW. Thrombocytopenic purpura in measles. *J Pediatr*. 1956;48(1):48–56. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(56\)80116-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(56)80116-9)
7. Мазанкова Л.Н., Нестерина Л.Ф., Горбунов С.Г. Корь у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2012. — № 3. — С. 49–54. [Mazankova LN, Nesterina LF, Gorbunov SG. Measles in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2012;(3):49–54. (In Russ.)]
8. Xerri T, Darmanin N, Zammit MA. Complications of measles: a case series. *BMJ Case Rep*. 2020;13(2):e232408. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-232408>
9. Ilyas M, Afzal S, Ahmad J. The Resurgence of Measles Infection and its Associated Complications in Early Childhood at a Tertiary Care Hospital in Peshawar, Pakistan. *Pol J Microbiol*. 2020;69(2):1–8. doi: <https://doi.org/10.33073/pjm-2020-020>
10. Atkinson W. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 9th edn. Public Health Foundation (U.S.); 2006.
11. Beckford AP, Kaschula RO, Stephen C. Factors associated with fatal cases of measles. A retrospective autopsy study. *S Afr Med J*. 1985;68(12):858–863.
12. Quiambao BP, Gatchalian SR, Halonen P, et al. Coinfection is common in measles-associated pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(2):89–93. doi: <https://doi.org/10.1097/00006454-199802000-00002>
13. Глотова И.А., Шилина С.А., Течение коревой инфекции у детей г. Рязани и Рязанской области // *Всероссийская конференция с международным участием «Актуальные вопросы лечения и современные технологии в педиатрии и неонатологии»*, 27–28 ноября 2024. — Рязань; 2024. — С. 7–9. [Glотова IA, Shilina SA. Techenie korevoi infektsii u detei g. Ryazani i Ryazanskoj oblasti. In: *All-Russian Conference with International Participation “Aktual'nye voprosy lecheniya i sovremennye tekhnologii v pediatrii i neonatologii”*. November 27–28, 2024. Ryazan; 2024. pp. 7–9. (In Russ.)]
14. Conis E. Measles and the Modern History of Vaccination. *Public Health Rep*. 2019;134(2):118–125. doi: <https://doi.org/10.1177/0033354919826558>
15. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Булина О.В. и др. Клинико-эпидемиологическая эволюция и современная терапия кори у детей // *Журнал инфектологии*. — 2015. — Т. 7. — № 1. — С. 39–46. — doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-1-39-46> [Timchenko VN, Pavlova EB, Bulina OV, et al. Clinical and epidemiological evolution and modern therapy of measles in children. *Journal of Infectology*. 2015;7(1):39–46. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-1-39-46>]
16. Фатеева Е. «С вакцинами серьезный дефицит». Заболеваемость корью в России побила 30-летний рекорд: разбираемся, как так вышло // *161.ru. Ростов-на-Дону онлайн*. — 03 мая 2024. [Fateeva E. “S vaktsinami ser'eznyi defitsit”. Zabolevaemost' kor'yu v Rossii pobila 30-letnii rekord: razbiraemsa, kak tak vyshlo]. In: *161.ru. Rostov-on-Don online*. May 03, 2024. (In Russ.)] Доступно по: <https://161.ru/text/health/2024/05/03/73530866>. Ссылка активна на 19.03.2025.

Статья поступила: 09.02.2025, принята к печати: 16.06.2025

The article was submitted 09.02.2025, accepted for publication 16.06.2025

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Стежкина Елена Викторовна**, к.м.н. [*Elena V. Stezhkina*, MD, PhD]; **адрес:** 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9 [**address:** 9, Vysokovoltnaya Str., Ryazan, 9390026, Russian Federation]; **телефон:** +7 (910) 504-51-71; **e-mail:** polus1972@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2262-2771

**Белых Наталия Анатольевна**, д.м.н., доцент [*Nataliya A. Belykh*, MD, PhD, Associate Professor]; **e-mail:** nbelyh68@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 2199-6358

**Люхин Михаил Юрьевич** [*Mikhail Yu. Lyukhin*, MD]; **e-mail:** mihail.lyuhin@mail.ru

**Смирнова Вера Владимировна**, к.м.н. [*Vera V. Smirnova*, MD, PhD]; **e-mail:** svera1966@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4927-9445

**Фокичева Наталия Николаевна**, к.м.н. [*Nataliya N. Fokicheva*, MD, PhD]; **e-mail:** Fokicheva2016@yandex.ru

**Горячев Владимир Владимирович** [*Vladimir V. Goryachev*, MD]; **e-mail:** wowkamed@rambler.ru; **eLibrary SPIN:** 1981-8232

**Агапова Анна Ивановна** [*Anna I. Agapova*, MD]; **e-mail:** agapova\_96@list.ru; **eLibrary SPIN:** 9807-3364

**Ульянов Кирилл Ильич**, студент [*Kirill I. Ulyanov*, student]; **e-mail:** ulyanovk07@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 7371-5271

**Казаров Данила Михайлович**, студент [*Danila M. Kazarov*, student]; **e-mail:** danila.kazarov241@gmail.com

**Чапланова Анна Владимировна**, студентка [*Anna V. Chaplanova*, student]; **e-mail:** kiko2001@yandex.ru

М.Л. Лазарев<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>2, 3</sup>, А.А. Баранов<sup>2, 4</sup><sup>1</sup> Московский педагогический государственный университет, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

# Феномен пренатального детства (методология построения программы медико-психолого-педагогического сопровождения развития ребенка в диаде «мать – пренатальный ребенок»)

**Автор, ответственный за переписку:**Лазарев Михаил Львович, кандидат психологических наук, ведущий специалист Московского педагогического государственного университета  
Адрес: 119571, Москва, пр-т Вернадского, д. 88, e-mail: mlazarev@mail.ru

**Обоснование.** В работе приведены доказательства психической жизни ребенка в пренатальном периоде онтогенеза. Авторы хорошо понимают, что для включения пренатального детства в медико-психолого-педагогическую практику требуются дальнейшие научные исследования, а также широкая научная дискуссия по данной тематике с необходимостью закрепления юридического статуса пренатального ребенка. **Методы.** Проведен анализ научной литературы. **Результаты.** Собрана база данных, подтверждающая наличие разнообразных психических и двигательных реакций пренатального ребенка. **Заключение.** Представленные в работе данные дают основания для выделения пренатального периода онтогенеза в качестве полноценного периода детства, позволяя рассматривать его как самый ранний при организации процессов медико-психолого-педагогического сопровождения развития детей, с возможностью осуществления пренатального программирования здоровья ребенка.

**Ключевые слова:** пренатальный ребенок, пренатальное детство, пренатальная коммуникация, пренатальный программирование здоровья

**Для цитирования:** Лазарев М.Л., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Феномен пренатального детства (методология построения программы медико-психолого-педагогического сопровождения развития ребенка в диаде «мать – пренатальный ребенок»). *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(3):355–364. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2902>

## ВВЕДЕНИЕ

Уже более полувека в мире активно обсуждаются и даже развиваются различные направления перинатальной психологии и перинатальной медицины. Накапливается все больше научных доказательств того, что ребенок в пренатальном периоде онтогенеза обладает всеми признаками зарождающейся психической жизни (П.К. Анохин, Томас Верни, Дэвид Чемберлен, Мишель Оден, Григорий Брехман и многие другие). С учетом возрастающих проблем в области детского здоровья, с одной стороны, и удивительных ресурсов пренатального периода, которые сегодня уже смело можно назвать «пренатальным ресурсом эволюции», — с другой, пришла пора мировому сообществу на самом высоком уровне обсудить вопрос о статусе пренатального ребенка: в философском, этическом, юридическом, религиозном, культурном, психологическом, медицинском и педагогическом аспектах. Пробил час для широкой научной и общественной дискуссии по поводу необходимости признания ребенка в пренатальном возрасте полноценным ребенком, а пренатальный период онтогенеза — самым первым и полноценным периодом детства. Эти идеи широко обсуждаются

уже в течение 7 лет на Гиппократовском форуме, организуемом комиссией по биоэтике РПЦ и проходящем в дни работы Конгресса педиатров в Москве. Настало время провести ревизию знаний человечества по вопросам пренатального детства.

## ФОРМИРОВАНИЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ ПСИХИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ПРЕНАТАЛЬНОГО РЕБЕНКА

*История человека на девять месяцев  
предшествует его рождению.*  
Сэмюэл Тейлор Кольридж

Проблема пренатального развития интересовала философов с глубокой древности. Так, автор теории «трех лепестков» древний философ Отоманза-Ардуш Ганиш писал еще более 6 тыс. лет назад в «Френологической диагностике темперамента», что каждый индивидуум имеет темперамент, соответствующий базе, заложенной на 28-й день после зачатия и связанной с внешним (дыхательная функция), внутренним (питательная функция, почка) и средним (генетические органы) лепестком [1].

В современной литературе описано достаточно много фактов, свидетельствующих о наличии в пренатальном периоде психофизиологических процессов, позволяющих говорить о возрастных особенностях этого периода.

### Роль сенсорной стимуляции в пренатальном системогенезе

При изучении процессов становления центральной нервной системы (ЦНС) в ходе пренатального онтогенеза авторы [2, 3] указывают на адаптивность и пластичность мозга. Среди работ, изучающих данную особенность пренатального нейрогенеза, следует прежде всего выделить предложенную в конце 1970-х гг. нобелевским лауреатом Джеральдом Эдельманом теорию нейродарвинизма, предполагающую действие механизма селекции на уровне нейрогрупп, состоящих из 50 – 10 000 нейронов. Данные группы сначала через первичный нейрорецептор, затем через вторичный — с отобранными нейрорецепторами — на основе обратных связей обеспечивают пространственную и временную корреляцию событий [4].

Много научных работ посвящено исследованиям возможностей сенсорного развития пренатального ребенка, в частности вкусового анализатора и акта глотания [5], зрительного анализатора [6], слухового анализатора [7] и других органов чувств [8]. Активно разрабатываются методы тестирования зрелости внутриутробного ребенка и новорожденного [9]. Авторы подчеркивают, что для нормального развития пренатального ребенка необходимо определенное сенсорное воздействие («сенсорный приток» — по определению Т.Н. Маляренко), обеспечивающее нормальное развитие той или иной функциональной сферы [10].

Именно сенсорный приток обуславливает начало формирования психических процессов, наличие которых подтверждается способностью внутриутробного ребенка к восприятию и коммуникации, с возможностью формирования пренатальных поведенческих моделей в рам-

ках процессов пренатального системогенеза. Данное направление описано в исследованиях академика П.К. Анохина и представителей его школы (К.В. Судаков, Е.Л. Голубева, Н.Н. Конкин, Т.И. Белова, К.В. Шулейкина, С.А. Надирашвили, С.Н. Хаютин, К.В. Анохин и др.), а также в работах других отечественных и зарубежных ученых: Н.А. Бернштейна, И.А. Аршавского, Г.В. Яцык, Г.Н. Голубевой, Х. Лагеркранца, Д. Чемберлена, группы ученых Института психологии РАН (Н.Н. Авдеева, О.С. Адрианов, А.И. Боровова, О.В. Борисенко, В.С. Кесарев, С.Ю. Мещерякова, Г.М. Никитина, И.Н. Посикера, Т.А. Строганова).

Здесь следует оговориться, что термин «пренатальный (или «внутриутробный») ребенок» широко используется отечественными педиатрами последние полтора десятка лет. Если вдуматься, то «плод» (обозначающий фрукт на дереве) и «плод» как живое существо до своего выхода из материнского организма обозначаются одним и тем же словом только в славянской группе языков! В остальных случаях для обозначения этих таких разных категорий используются совершенно разные слова. Поэтому напрашивается вывод о необходимости замены непригодного для обозначения живого ребенка термина. Здесь возникает ряд юридических коллизий, которые будут обсуждены отдельно. Однако для данной статьи авторы позволили себе использовать термин «внутриутробный/пренатальный ребенок».

Исследования различных авторов демонстрируют значительное влияние ранней сенсорной стимуляции на опережающее становление целого ряда функций развивающегося организма, что подтверждает разработанные в школе П.К. Анохина представления о консолидации функций в организме [11], согласно которым в эмбриогенезе не только созревают те или иные функциональные системы, но и возникает состояние готовности к их реализации. Особенно активно это отмечается во второй половине беременности, когда у пренаталь-

Mikhail L. Lazarev<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>2, 3</sup>, Alexander A. Baranov<sup>2, 4</sup>

<sup>1</sup> Moscow State Pedagogical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russian Federation

## The Phenomenon of Prenatal Childhood (Methodology for Building a Program of Medical, Psychological and Pedagogical Support for Child Development in the Dyad “Mother – Prenatal Child”)

**Background.** The article reviews the evidence of a child's mental life in the prenatal period of ontogenesis. The authors are well aware that in order to include prenatal childhood in medical, psychological and pedagogical practice, further scientific research is required, as well as a broad scientific discussion on this topic with the need to consolidate the legal status of a prenatal child.

**Methods.** The analysis of scientific literature is carried out. **Results.** A database has been compiled confirming the presence of various mental and motor reactions of a prenatal child. **Conclusion.** The data presented in this article provide grounds for distinguishing the prenatal period of ontogenesis as a full-fledged period of childhood, allowing it to be considered as the earliest in organizing the processes of medical, psychological and pedagogical support for children's development, with the possibility of implementing prenatal programming of child health.

**Keywords:** prenatal child, prenatal childhood, prenatal communication, prenatal health programming

**For citation:** Lazarev Mikhail L., Namazova-Baranova Leyla S., Baranov Alexander A. The Phenomenon of Prenatal Childhood (Methodology for Building a Program of Medical, Psychological and Pedagogical Support for Child Development in the Dyad “Mother – Prenatal Child”). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(3):355–364. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2902>

ного ребенка происходит бурный рост ассоциативных систем мозга [12].

Если учесть, что повышение организации человека (ароморфоз) привело к большим изменениям структуры ЦНС, а закладка корковой пластинки происходит на ранних стадиях развития ЦНС, можно полагать, что филогенез эмбрионального развития осуществляется по типу архаллаксиста [13] и что эволюция, идущая путем изменения ранних стадий онтогенеза, по мнению В. Гарстенга (1922), является неогенезом [14].

Говоря в целом о значении системогенеза в общем онтогенезе человека и животных, целесообразно в рамках нашей работы привести высказывания антрополога Ю.Г. Шевченко о том, что системогенез — это не только механизм, подготавливающий организм к определенной экологии новорожденных, но и фактор, определяющий направление и темпы эволюции [15]. Эти и другие полученные данные свидетельствуют о функционировании внутриутробного ребенка как единого целого организма еще до окончательного оформления функциональных систем для послеродовой жизни со всей спецификой ее экологических условий [13].

#### **Возможности формирования биоритмов жизнедеятельности внутриутробного ребенка**

Значительное количество работ посвящено изучению процессов формирования биоритмов в пренатальном онтогенезе. Ряд исследователей указывают на наличие у внутриутробного ребенка самостоятельных биоритмов, независимых от биоритмов матери [16]. Другие полагают, что «биологические часы» внутриутробного ребенка отражают влияние внешней среды. Было высказано предположение, что «ритмы функционирования коры надпочечников матери оказывают синхронизирующее действие на ритмы надпочечников ее ребенка по механизму отрицательной обратной связи в системе «гипофиз – надпочечники». И далее: «Можно предположить, что именно ритмические изменения материнских гормонов являются водителем (или синхронизатором) циркадианного ритма у плода» [17], в том числе синхронизатором срока и процесса родов [18].

В исследованиях были установлены первичные, чередующиеся между собой 22-минутные биоритмы жизнедеятельности пренатального ребенка с повышением его активности в период от 21:00 до 24:00 [19].

#### **Двигательные реакции пренатального ребенка**

Говоря о причинах двигательной (поведенческой) реакции внутриутробного ребенка человека и плодов животных, исследователи описывают целый ряд факторов. Так, данные экспериментов над животными показывают, что поведенческая активность плодов морских свинок может возникать спонтанно, независимо от внутренних и внешних афферентаций в виде первичных ритмов возбуждения, обнаруженных ранее на плодах крыс, куриных эмбрионах [20]. Другой род движений возникает под влиянием поступающих в ЦНС внутренних и внешних стимулов, одним из которых является изменение газового состава крови (гипоксия, асфиксия), которое выступает как источник внутренней мотивации, влияя на поведенческую активность ребенка. Более того, высказывалось предположение, что кратковременная внутриутробная гипоксия является необходимым условием для развития ребенка, выступая в качестве тренирующего фактора [21].

Некоторые авторы, говоря о влиянии гипоксии на движения внутриутробного ребенка, указали на нали-

чие у плода морской свинки в конце пренатального периода дыхательной мотивации. Кроме того, было также показано, что хроническая асфиксия плода морской свинки, сопровождающаяся ухудшением показателей крови, вызывает угнетение двигательной активности. Было выявлено значение двигательной активности плода внешних афферентаций. В частности, способность реагировать на внешнюю экспозицию на воздухе дыхательными движениями в случае наличия мотивационного возбуждения появляется у плода морской свинки с конца 8-й нед беременности [13].

Изучая мышечную деятельность, исследователи отмечают, что она является физиологическим методом стимуляции всех систем организма [22]. При этом формируется физиологическое состояние, при котором нарушается «гомеостаз покоя» и возникает «гомеостаз действия», осуществляющий энергетическое обеспечение мышечной деятельности, что, в свою очередь, восстанавливает «гомеостаз покоя» [23]. Эта биологическая сущность движения, когда особенности функционирования скелетных мышц на каждом периоде онтогенеза определяют особенности функционирования всех систем организма, была названа И.А. Аршавским [24] энергетическим правилом скелетных мышц, в котором декларируется, что каждое движение является фактором функциональной индукции избыточного анаболизма, с одной стороны, проявляющегося в накоплении массы и избыточной энергии, с другой — увеличивающего свободную энергию. Иными словами, состояние и развитие организма на каждом этапе онтогенеза детерминировано функционированием двигательного анализатора, индуцирующего избыточный анаболизм и восстановление клеточных структур и потраченной энергии, что приводит к росту организма и его развитию [25].

По мнению И.А. Аршавского, актино- и миозиноподобные нити (сократительные белки) присутствуют уже в зиготе, и их сокращение регистрируется как двигательная активность. Физиологические отправления зиготы осуществляются с затратой энергии, сопровождаемой обеднением цитоплазмы пластическими веществами и энергетическими ресурсами. Это и является эндогенным стимулом двигательной активности, с одной стороны, обогащающей среду, окружающую зиготу, улучшающей диффузию и получение из среды питательных веществ и кислорода (энергии), с другой стороны, индуцирующей избыточный анаболизм для роста и развития. В результате происходит активация синтеза РНК и цитоплазматических белков. Отсюда вытекает, что *движение по причине эндогенных метаболических процессов возникает одновременно с зарождением организма.*

В этом же ключе описывал движение Н.А. Бернштейн, считая, что активность организма — это борьба за негэнтропию (энергетическую устойчивость организма) [26].

Данную позицию занимает и Г.Н. Голубева, полагая эндогенную причину главной причиной двигательной активности внутриутробного ребенка (изменения гомеостаза в связи с обеднением внутренней среды), тогда как в постнатальном периоде источником двигательной активности уже родившегося ребенка все больше становятся внешние факторы [27]. Полученные данные позволили автору утверждать, что об адаптационных резервах организма пренатального ребенка можно судить по его собственной двигательной активности, которая, в свою очередь, зависит от двигательной активности беременной женщины [28]. При этом, как отмечают другие авторы, между нервной и мышечной системами в процессе пренатального развития имеется взаимозависимая

индукция, проявляющаяся в повышении уровня двигательной зрелости с каждым этапом развития отделов ЦНС [29].

Несмотря на то, что пренатальный ребенок двигается около 1 раза в минуту, как показано в работе J.A. DiPietro и соавт. [30], беременная может почувствовать не более 16% его движений [31].

С другой стороны, для ранних двигательных реакций достаточно рано созревают соответствующие отделы мозга: большие полушария, ствол, желудочки, спинной мозг — к 3-му мес беременности, борозды больших полушарий — к 5-му мес, доминирование высших отделов ЦНС — к 6 мес [32]. При этом вестибулярный аппарат, являясь наиболее генетически ранним рецептором, достигает степени зрелости взрослого человека уже к 6–7-му мес внутриутробной жизни.

Выявленная готовность мозговых структур позволяет пренатальному ребенку начать двигаться уже с 7–8-й нед беременности. Постепенно (16–18-я нед) движения замечает сама мама. К 20-й нед ребенок совершает до 200 движений, а к 32-й нед — около 600 движений за одни сутки [19].

Помимо количественных характеристик движений, исследователи также интересовали их качественные показатели. Наблюдения над животными показали, что у плода выявляется целый ряд двигательных шаблонов, таких как локомоторные реакции, напоминающие ходьбу, плавательные движения, циклы дыхательных ритмов, вдохи, мышечные потягивания [13]. При изучении отдельных движений в процессе пренатального онтогенеза в экспериментах над животными был также описан феномен «выпрямления плода» в процессе его роста и развития. Данный феномен исследователями был описан как «система выпрямления плода», которая играет важную роль в процессе родов, а сами роды, в свою очередь, также могут рассматриваться как особая функциональная система — «система рождения плода» [13].

Анализ качества движений у пренатальных детей показал, что сначала движения носят хаотичный характер, но на поздних сроках они приобретают все большую упорядоченность. Было сделано предположение, что степень выраженности двигательной активности пренатального ребенка имеет прогностическую ценность для постнатального развития детской моторики [33]. Подтверждением данного вывода может являться факт того, что спинной мозг к рождению — онтогенетически зрелый отдел ЦНС [34].

Следует также упомянуть о выявленной в ходе исследований зависимости двигательной активности пренатального ребенка от режима приема пищи беременной женщины. При регулярном питании отмечено не более 3–4 шевелений в час, тогда как при большом перерыве — до 8–10 ч — двигательная активность возрастает до 50–90 шевелений [35].

### **Эмоциональные реакции внутриутробного ребенка и формирование пренатальных квантов поведения**

В последние десятилетия с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) установлено наличие у пренатального ребенка первичных эмоций, проявляющихся в виде гримас, вдохов, открытия и закрытия глаз, мимики, похожей на плач. Выявлены такие эмоциональные реакции, как активное пробуждение, спокойное пробуждение, бодрствование и спокойный сон. При этом высказывается предположение, что в этом состоянии внутриутробный ребенок даже может видеть сны, принимая во внима-

ние, что были сделаны записи быстрого движения глаз, типичного для сновидений. «Надутые губы, хмурый вид, напряжение мышц вокруг глаз, ассоциируемые с плачем ребенка, зафиксированы уже на шестом месяце беременности» [36].

Полученные данные объясняют выдвинутое значительно ранее академиком П.К. Анохиным предположение о том, что в организме внутриутробного ребенка заготавливаются «впрок» формы деятельности, которые потребуются ему после рождения [37]. Именно эмоциональные реакции могут быть функциональной основой, обеспечивающей полноценную адаптацию пренатального ребенка к условиям материнского организма и внешним сенсорным стимулам.

В развитие идей П.К. Анохина академик К.В. Судаков сформулировал представления о формировании в ходе системогенеза квантов поведения [38], закладка которых может происходить с первых месяцев гестации через особый пренатальный механизм, формирующий акцептор результата действия и имеющий импринтинговую основу. Данное положение подтверждает высказывание И.А. Аршавского (1985) о закладке «врожденных задатков» в образующихся мозговых структурах внутриутробного ребенка, а не в его геноме. При этом, как показали эксперименты на животных, «у плода в пренатальных условиях поведенческая активность возникает как без участия стимулов внешней и внутренней среды, так и под их влиянием» [13].

### **Феномен пренатальной памяти внутриутробного ребенка**

Одной из наиболее дискуссионных проблем является проблема памяти внутриутробного и новорожденного ребенка. Американский исследователь Т. Верни, считая, что «ребенок помнит и сознает еще до рождения», приводит ставший уже хрестоматийным пример такой памяти, когда ребенок после рождения сразу успокаивался после того, как мама Хелен начинала петь ему колыбельную песню, которую она пела ему еще до рождения [39, с. 11, 15].

В специальной литературе приводится большое количество примеров, демонстрирующих в той или иной мере наличие признаков пренатальной памяти у еще не рожденного ребенка. Одним из наиболее часто приводимых примеров, демонстрирующих наличие пренатальной памяти, является улучшение поведения новорожденного ребенка при прослушивании им записи звуков сердца матери, которые были сделаны во время беременности [40].

Изучение феномена пренатальной памяти, в частности импринтинговое влияние звукового пренатального опыта на последующие модели поведения после рождения, проводится не только у человека, но также и у животных. Так, например, известно, что «если наседка, относящаяся к непевчим птицам, высидит яйца певчей, то вылупившиеся птенцы сильно рискуют остаться безголосыми. <...> Когда наседка певчей птицы высидит яйца певчей птицы другой породы, то птенцы могут петь так, как поет птица, что их высаживала» [41]. Ряд авторов приводят также примеры фиксации пренатальным ребенком телесных (в том числе отрицательных) реакций, происходивших в теле матери, которые хотя и с трудом укладываются в рамки доказательной медицины и психологии, однако вызывают живой интерес исследователей. Так, Майкл Либерман описывает наблюдение, когда внутриутробный ребенок проявляет признаки беспокойства, зарегистрированные в виде учащения частоты сердечных сокращений (ЧСС), даже

при мысли мамы о том, что она собирается закурить [42]. Не менее спорным можно считать ставший достаточно известным в последние десятилетия метод воспоминаний взрослых людей о своем пренатальном детстве и периоде родов, возникающих под воздействием наркотического вещества ЛСД [43, 44]. Подчеркнем, что данный метод, несмотря на интересные наблюдения, в связи с приемом ЛСД не может не вызывать вопросов в области деонтологии и общечеловеческой этики.

### **Слуховой анализатор и реакции пренатального ребенка на музыкальное воздействие**

Наиболее зрелой зоной коры больших полушарий новорожденного является слуховая — 41-е цитоархитектоническое поле по Бродману [45]. С одной стороны, это может быть результатом того, что сенсорно-акустическая стимуляция в эмбриональном периоде контролирует и ускоряет метаболические процессы развивающегося организма [13]. С другой стороны, это подчеркивает важнейшую роль органа слуха в формировании психических процессов у пренатального ребенка, подтверждая вывод В.М. Бехтерева о том, что ребенок с врожденной слепотой развивается лучше ребенка, который родился глухим [46].

Ученые, отмечая различные реакции пренатального ребенка на звуковую стимуляцию (неврологическую, вегетативную, ауропальпебральную и др.) [47], описывают целый ряд признаков эмбрионального слухового обучения и памяти: привыкание и снятие эффекта привыкания, условный рефлекс, функциональное (оперантное) обучение. Подчеркивается, что если предъявить внутриутробному ребенку звук, он будет возбужден, но если этот звук предъявлять часто, реакция будет снижаться (привыкание). Если далее изменять качество звука (звуковысотность), будет вновь появляться реакция. Учеными приводятся уже ставшие классическими данные о том, что период сосания удлиняется, если дети прослушают записи знакомой по пренатальному периоду музыки [48, 49].

В многочисленных исследованиях, посвященных изучению реакций пренатального ребенка на музыкальное воздействие, отмечается, что звуки, которые регулярно воспринимаются ребенком в утробе матери, запоминаются после рождения и оказывают влияние на дальнейшее развитие слуховых и языковых способностей [50, 51].

Было показано, что повышение двигательной активности и частоты сердечных сокращений в ответ на звуковые стимулы, особенно высокочастотные, способствует усилению обмена жидкостью между плодом и плацентой, обеспечивая поступление большего количества крови, насыщенной кислородом. При этом отмечалось, что реакция пренатальных детей на музыкальные звуки зависела от размещения наушников на животе матери или внутривагинально, от ритма и громкости (от 60 до 98 дБ) выбранной музыкальной композиции [52].

Анализ проведенных исследований показал, что музыка, предназначенная для достижения состояния расслабления, должна иметь медленный и стабильный ритм, имитирующий материнское сердцебиение (менее 80 ударов в минуту), а также быть мелодичной, мягкой и плавной, с использованием таких инструментов, как флейта и фортепиано [52, 53].

Среди научных работ, посвященных изучению процессов воздействия музыки на пренатального ребенка, следует выделить исследование, проведенное в Финляндии в 2011 г. Данное исследование было направлено

на соединение музыкального образования, включая пренатальное, с коммуникацией матери и ребенка. Музыкально-эмоциональное общение в группах матерей и новорожденных сравнивали, разделив участников на три группы: 1) для пред- и послеродовой музыкальных сессий; 2) только для послеродовых музыкальных сессий; 3) дородовая и послеродовая группы без музыкального общения. Были найдены сильные множественные связи между пренатальным музыкальным воздействием и ранним взаимодействием матери и ребенка, а также развитием ребенка. Основываясь на вокальных, визуальных, телесных и эмоциональных доказательствах, дородовый музыкальный опыт был признан значительным для формирования связи («бондинга») матери и младенца. Также было показано, что педагогические методы раннего взаимодействия могут поддерживаться музыкальными методами [54].

В целом ученые среди прочих факторов выделяют важность музыкального фактора в воспитании ребенка, подчеркивая при этом, что все человеческие существа наделены музыкальным потенциалом [55], а следовательно, именно социальные факторы ведут к его реализации или подавлению [56].

### **Психологическая и физиологическая связь беременной женщины с пренатальным ребенком (пренатальный «бондинг»)**

Немало работ посвящено целенаправленному изучению психологической и физиологической связи в диаде «мать – пренатальный ребенок» [57]. Исследователи отмечают, что не только специальные программы (как представленная выше музыкальная программа), но даже медицинские процедуры могут способствовать усилению этой связи. В частности, выделяется роль УЗИ внутриутробного ребенка не только в получении информации о его развитии, но в меньшей степени — в укреплении «бондинга» будущей матери со своим ребенком [58]. При изучении вопроса коммуникации ведутся научные споры о том, как поступает информация от беременной женщины к ее ребенку [59], рассматриваются в том числе теории многоуровневого информационного воздействия [60]. В рамках изучения темы взаимосвязи матери и пренатального ребенка исследователи также уделяют внимание изучению проблемы насилия, которое может возникать уже во внутриутробном периоде, в частности в случае возникновения феномена «нежеланного ребенка» [61]. Кроме того, исследуется проблема влияния боли на развитие ребенка в пренатальном и неонатальном периодах жизни [62], а также влияния онтогенетического, в частности пренатального, фактора на процессы формирования стрессовых реакций у ребенка после рождения [63].

### **Влияние физического и психического состояния беременной женщины на развитие пренатального ребенка**

Значительное место в исследованиях проблемы взаимодействия и взаимовлияния в диаде «мать – внутриутробный ребенок» занимает изучение психического и физического состояния самой беременной женщины. Прежде всего исследователи указывают на отрицательное влияние избыточной массы тела, которая значительно осложняет процессы протекания беременности и представляет в ряде стран большую проблему [64].

Психологический статус беременной женщины является в этот период чрезвычайно неустойчивым и во многом определяет успешность протекания беременности.

Так, одной из значимых проблем пренатального материнства является психологическая готовность как самой женщины, так и ее мужа к факту начала беременности. Ряд авторов отмечают, что лишь небольшая часть женщин планирует беременность [65].

В научной литературе имеются достаточно противоречивые данные о влиянии пренатального стресса беременной женщины на последующее развитие ребенка после рождения. Авторы выявляют взаимозависимости между пренатальным стрессом беременной женщиной и когнитивным и языковым развитием ребенка после рождения [66], при этом находят парадоксальные закономерности, показывающие, что небольшой стресс может быть необходимым условием для оптимального развития. В одном из исследований на 112 парах «мать – внутриутробный ребенок» было показано, что 2-недельные новорожденные, матери которых испытывали больший стресс в течение беременности, демонстрировали более высокие показатели зрелости нервной системы [67].

Совсем другие представления сформировались о влиянии вредных привычек беременных на развитие пренатальных детей, в частности о том, что алкоголь может быть причиной смерти клеток растущего мозга пренатального ребенка, в последующем приводящей к когнитивному дефициту. Исследования показывают, что 71% детей от страдающих алкоголизмом беременных женщин имели фетальный алкогольный синдром [68]. Вызывает тревогу у специалистов чрезмерное потребление (часто без достаточных оснований) беременными женщинами лекарственных средств. По некоторым данным, три четверти беременных женщин по крайней мере один раз во время беременности принимают лекарства [69].

Стоит сказать и о роли отца, которая также изучается в рамках проблемы пренатального периода. Хотя данный аспект занимает значительно меньшее место в научных исследованиях, чем изучение диады «мать – внутриутробный ребенок», большинство ученых, изучавших роль отца будущего ребенка, обнаружили, что отец играет важнейшую роль в обеспечении благополучного исхода беременности, и его поддержка — главное для беременной женщины и, следовательно, для благополучия еще не родившегося ребенка (father bonding) [70].

Анализируя психические и физические реакции пренатального ребенка, нельзя не упомянуть о том, что XXI в. принес революционную концепцию в медицине, получившую название «фетальное программирование». Эта концепция означает, что здоровье потомства в значительной степени может быть обусловлено условиями пренатального периода развития. Один из основателей данной концепции — профессор Д. Баркер [71] — исследовал истории болезни более 20 тыс. человек, рожденных между 1911 и 1930 г. в нескольких районах Великобритании (Гертфордшире, Престоне и Шеффилде). Он показал, что лица с малой массой тела при рождении или малой массой в возрасте 1 года были более предрасположены к развитию метаболического синдрома (комплекса изменений в организме, связанных с нарушением обмена веществ). Широкую известность концепция фетального программирования получила на XXIII Европейском Конгрессе по перинатальной медицине (Париж, июль 2012 г.), где Д. Баркер выступил с темой «Фетальное программирование — ключ к здоровью потомков». За три прошедших десятилетия гипотеза фетального программирования Д. Баркера получила подтверждение — научные данные, представленные в многочисленных работах независимых авто-

ров, свидетельствуют о том, что недостаток питания внутриутробного ребенка приводит к изменению обмена веществ, которое превращается в предрасположенность к сердечно-сосудистым, метаболическим и эндокринным заболеваниям. И что корни сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний уходят во внутриутробный период развития ребенка.

### Анализ подходов и возможностей пренатального обучения

Следует сказать, что первые теории и методы пренатального обучения возникли на основе многолетнего опыта работы «материнских школ», направленных на подготовку беременных к родам. Одним из наиболее распространенных методов работы таких школ был и остается на сегодня метод, разработанный в 1950-х гг. французским акушером Фернандом Ламазом [72].

Основу «метода Ламаза» составили разработки отечественных ученых (Вельвовский И.З., Николаев А.П., 1954), к которым Ламаз добавил принцип партнерства в родах и релаксацию, разработав собственную систему дородовой подготовки женщин и семейных пар, направленную на обезболивание родового процесса без применения лекарственных средств, повышение уверенности беременной в способности родить, облегчение родового процесса и создание психологически комфортного настроения. Данная цель достигается путем интеграции психического, телесного и дыхательного процессов в триединый процесс «разум – тело – дыхание», включающий информирование женщины обо всех процессах, происходящих в ее теле, медитации, поддержку мужа, специальные нервно-мышечные упражнения, дыхательные методики, основы массажа, ароматерапию, горячие и холодные компрессы, использование «родильного мяча» — фитбола. В ходе применения данного метода, а также методов других авторов возникло большое количество наблюдений за поведением самого внутриутробного ребенка.

В частности, установив, что реакции детей в утробе матери слабеют по мере накопления повторений сеансов стимуляции, ряд исследователей начали рассматривать это явление с точки зрения возможного обучения внутриутробного ребенка *in utero*. Например, оказалось, что у матерей, проживающих в зоне аэропорта с 7 мес беременности, около 100% детей рождаются пугливыми, а у проживающих там с 1-го мес беременности — только 12% и еще меньше — у тех, кто жил постоянно, — до 6% [73]. Примерно с этого времени начались разработки теорий и методов пренатального обучения. Одной из наиболее известных в мире теорий стала теория пре- и перинатальных матриц, разработанная американским ученым Станиславом Грофом, представителем трансперсональной психологии [74]. Перинатальная область была условно разделена Грофом на 4 матрицы в соответствии со стадиями внутриутробного пребывания и прохождения родового процесса: первая матрица (Амниотическая Вселенная) соответствует этапу внутриутробного существования; вторая (Космическая поглощенность и отсутствие выхода) — начальному этапу родов, когда присутствуют маточные сокращения, но родовые пути еще не открыты; третья (Борьба смерти и возрождения) соответствует этапу продвижения по родовым путям; четвертая (Переживание смерти — нового рождения) — этапу рождения. Гроф на большом клиническом материале показал их связь с послеродовой жизнью, что позволило говорить о том, что психологическое пространство новорожденного представляет собой не «чистый лист»

и что особенности процесса рождения определяют впоследствии способ нашего существования в мире и отношения к нему.

Вслед за теорией перинатальных матриц появился целый ряд методов пренатального обучения и воспитания. Одним из первых среди них стал метод гаптономии, разработанный голландским физиотерапевтом Францем Вельдманом и впервые внедренный им во Франции в 1978 г. (от др.-греч. ἅψις — прикосновение; ἄλτω — касаюсь + νόμος — закон; букв. «закон прикосновений») — методика пренатального общения родителей с внутриутробным ребенком через прикосновение, входение в психотактильный контакт супругов с их будущим младенцем. Реальное развитие метод получил благодаря работе французского врача-гаптопсихотерапевта Катрин Дольто [75]. Сеансы по методу гаптономии проводились в 1-й мес беременности, в 4-й и 5-й мес беременности, далее каждый месяц до конца беременности.

Годом позже после публикации метода гаптономии, в 1979 г. был опубликован метод пренатального общения Рене ван де Карра (США) [76]. Метод включал в себя тактильное общение с пренатальным ребенком («игры в толкание» — начиная с 5-го мес беременности), общение с отцом («Привет, это папа»), похлопывание, трение, надавливание с соответствующей осязательной стимуляцией, музыкальное сопровождение с произнесением некоторых букв алфавита и включением-выключением света, прикосновением теплым и холодным. Оценка «выпускников» показала, что они меньше плакали при родах, их глаза сразу после родов чаще были открыты, они были более настороженными, но легче успокаивались при похлопывании, поглаживании или включении музыки, находясь на более высоких уровнях физического развития. Оказалось, что такие малыши после рождения поворачиваются быстрее, раньше начинают говорить, действуют более независимо, могут дольше концентрировать свое внимание. Занятия проводились ежедневно по 2 пятиминутки. Пренатальная стимуляция способствовала укреплению семейного «склеивания» (бондинга) матери/ребенка и отца/ребенка. Автор рассматривал пренатальную стимуляцию как ассоциативный процесс обучения, который влияет на развитие внутриутробного ребенка через слуховые, тактильные и пространственные чувства. Стимуляция начиналась с 20 нед беременности; более сложные музыкальные тона и вербальная стимуляция вводились в 32 нед. Последующие исследования продемонстрировали улучшение здоровья и школьной успеваемости детей.

В 1987 г. американский психолог Брент Логан, один из основателей пренатального обучения в США, опубликовал свой метод «Прелонинг» («сердечный метод»), осуществляемый с помощью технического устройства PreLoning (в дальнейшем — Baby Plus) [77]. Его родовая система развития использовала цифровую обработку сердечных тонов беременной женщины, которые ускоряются и изменяются в тоне на протяжении 16 последовательных аудиоуроков. Устройство прикреплялось в передней брюшной стенке беременной женщины и в течение определенного времени (до 45 мин в день) производило звуки, напоминающие удары материнского сердца. Действие звуковой программы для внутриутробного ребенка базировалась на нескольких принципах: импринтинге и профилактике избыточного апоптоза нейронов, атрофирующихся к рождению вследствие того, что они не были востре-

бованы организмом. Концепция Брента Логана предполагает, что благодаря природному звуку материнского сердца интенсивность мозговых волн будет увеличиваться, стимулируя таким образом память и синаптические функции пренатального младенца, в результате чего при рождении ребенок будет иметь более развитую познавательную структуру. Концепция была подкреплена данными, полученными в ходе поискового исследования в 1987 г., использовавшего 36 аудиоуроков, ускоряющихся от 1 до 3 циклов в секунду [78]. Со временем родовая система обучения Baby Plus заменила версию с использованием аудиокассет на технологию с микрочипом, обеспечивающую ускоренный **темп звуковых ударов до 6,5 циклов в секунду**.

Анализ методов пренатального воспитания был бы неполным без упоминания имени Мишеля Одена, впервые предложившего беременным женщинам в условиях роддома петь хоровые песни. Данный метод песнопения [79] не был строго выстроен по времени, дозе и т.д. Еженедельно для беременных и членов их семей устраивались певческие собрания. Автор предполагал, что у внутриутробного ребенка развивается способность воспринимать диффузную вибрацию задолго до того, как у него разовьется способность **воспринимать звук с помощью органа слуха. Кроме этого, предполагалось, что пение дает** беременным женщинам возможность тренировать мышцы диафрагмы и научиться концентрировать внимание на выдохе, что может помочь расслабиться во время родов, вызывает чувство комфорта, уверенность в себе, возможность переживать и выражать широкий спектр эмоций. Обычно эти занятия заканчивались танцами, способствующими развитию кинестетической чувствительности внутриутробного ребенка, которая в дальнейшем становится основой чувства равновесия.

Наиболее комплексный подход к изучению развития ребенка до рождения и возможности воздействия на него был описан и осуществлен на практике французским отоларингологом А. Томатисом [1]. В частности, ученый постулирует, что у будущего ребенка появляется способность к познанию окружающего мира при помощи слуха, формируется своя психология [1, с. 5]. Описывая сам процесс формирования слуха и голоса, ученый отмечает, что «голос может произвести лишь те звуки, которые улавливаются ухом» [1, с. 13]. Данный эффект, названный самим автором «эффектом Томатиса», подчеркивает приоритет слуха над голосом и предопределяет важность развития слухового анализатора при создании программ по оптимизации вокально-речевой сферы ребенка, выделяя в человеческом организме три интегратора: вестибулярный или соматический интегратор (главный), визуальный интегратор, улиточный интегратор. Говоря о соподчиненности в развитии органа слуха, А. Томатис считает, что «ухо требует подчинения вестибулярной части командам улитки, которая является высшим органом формирования устной речи человека...», подчеркивая при этом, что из всех сенсорных систем только ухо заканчивает свое развитие до рождения [1, с. 4, 64, 66–67, 69, 70].

Завершая анализ научных работ, посвященных изучению процессов психического во взаимосвязи с физическим развитием детей в пренатальном онтогенезе, нельзя не согласиться с мнением А.С. Батуева о том, что в мозгу пренатального ребенка запрограммировано опережающее отражение действительности, демонстрирующее наличие психических процессов до рождения [80].

Все вышесказанное подтверждает точку зрения Д. Чемберлена о том, что новорожденные дети с учетом их пренатального опыта оказались более информированными и подготовленными, чем это считалось ранее [36, с. 13].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в работе данные отечественных и зарубежных исследователей убедительно доказывают наличие у пренатального ребенка целого спектра психических и физиологических реакций и процессов, таких как движения, эмоции, память, биоритмы жизнедеятельности, реакции на музыкальные воздействия и многое другое.

Это дает веские основания для рассмотрения пренатального периода онтогенеза в качестве полноценного периода детства, позволяя расценивать его как самый ранний при организации процессов медико-психолого-педагогического и социокультурного сопровождения психического и физического развития детей с необходимостью юридической защиты прав еще не рожденного ребенка.

Кроме того, обобщенный анализ результатов исследования позволяет говорить не только о наличии функциональных резервов пренатального организма, но и о возможности в случае управления этими резервами с помощью методов пренатальной педагогики осуществления пренатального программирования здоровья ребенка.

Все это указывает на то, что пренатальный ребенок, обладающий всеми признаками первичной психической деятельности, а также богатым арсеналом биоритмических и двигательных возможностей, может и должен быть рассмотрен и в качестве первого пациента врача, и в качестве первого ученика педагога.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Томатис А. *Девять месяцев в раю* / пер. с фр. В.Д. Пятковского. — Киев: Манускрипт; 1995. — 172 с. [Tomatis A. *Devyat' mesyatsev v rayu*. Pyatkovskii VD, transl. from French. Kiev: Manuscript; 1995. 172 p. (In Russ).]
2. Bystron I, Blakemore C, Rakic P. Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(2):110–122. doi: <https://doi.org/10.1038/nrn2252>
3. Kostović I, Sedmak G, Judaš M. Neural histology and neurogenesis of the human fetal and infant brain. *Neuroim age*. 2019;188:743–773. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.12.043>
4. Эдельман Дж., Маунткасл В. *Разумный мозг*. — М.: Мир; 1981. — 135 с. [Edelman G, Mountcastle V. *The mindful brain*. Moscow: Mir; 1981. 135 p. (In Russ).]
5. Mistretta CM, Bradley RM. Taste and swallowing in utero. *Br Med Bull*. 1975;31(1):80–84. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a071247>
6. Dubowitz LM, Dubowitz V, Palmer P, Verghote M. A new approach to the neurological assessment of the preterm and full-term newborn infant. *Brain Dev*. 1980;2(1):3–14. doi: [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(80\)80003-9](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(80)80003-9).
7. Birnholz JC, Benacerraf BR. The development of human fetal hearing. *Science*. 1983;222(4623):516–518. doi: <https://doi.org/10.1126/science.6623091>
8. Cowart BJ. Development of taste perception in humans: sensitivity and preference throughout the life span. *Psychol Bull*. 1981;90(1):43–73.
9. Проценко Е.И. *Диагностика зрелости плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела в зависимости от характера течения беременности*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново; 1997. — 16 с. [Protchenko EI. *Diagnostika zrelosti plodov i novorozhdennykh s ekstremal'no nizkoi massoi tela v zavisimosti ot kharaktera techeniya beremennosti*. [abstract of dissertation]. Ivanovo; 1997. 16 p. (In Russ).]

### ВКЛАД АВТОРОВ

М.Л. Лазарев — сбор данных, написание текста рукописи.

Л.С. Намазова-Баранова — научное руководство, разработка дизайна исследования, проведение критического анализа материалов и формирование выводов.

А.А. Баранов — проведение критического анализа материалов и формирование выводов.

### AUTHORS' CONTRIBUTION

Mikhail L. Lazarev — data collection, writing.

Leyla S. Namazova-Baranova — scientific guidance, development of research design, conducting critical analysis of materials and drawing conclusions.

Alexander A. Baranov — conducting a critical analysis of the materials and drawing conclusions.

### 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

М.Л. Лазарев

<https://orcid.org/0009-0003-0352-6243>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

10. Маляренко Т.Н., Хватова М.В. *Развитие функций мозга ребенка сенсорными притоками*. — Тамбов: Изд-во ТГУ; 1998. — 96 с. [Malyarenko TN, Khvatova MV. *Razvitie funktsii mozga rebenka senzornymi pritokami*. Tambov: Tambov State University Publishing House; 1998. 96 p. (In Russ).]

11. Анохин П.К. *Биология и нейрофизиология условного рефлекса*. — М.: Медицина; 1968. — 548 с. [Anokhin PK. *Biologiya i neirofiziologiya uslovnogo refleksa*. Moscow: Medicine; 1968. 548 p. (In Russ).]

12. Авдеева Н.Н., Адрианов О.С., Боровова А.И. и др. *Мозг и поведение младенца*. — М.: ИПАН; 1993. — 229 с. [Avdeeva NN, Adrianov OS, Boravova AI, et al. *Mozg i povedenie mladentsa*. Moscow: Institute of Psychology; 1993. 229 p. (In Russ).]

13. *Системогенез* / под ред. К.В. Судакова. — М.: Медицина; 1980. [Sistemogenez. Sudakov KV, ed. Moscow: Meditsina; 1980. (In Russ).]

14. Тейяр де Шарден П. *Феномен человека*. — М.: Айрис-пресс; 2002. — 352 с. [Teilhard de Chardin P. *Le Phénomène humain*. Moscow: Airis-press; 2002. 352 p. (In Russ).]

15. Шевченко Ю.Г. *Развитие коры человека в свете онтофилогенетических соотношений*. — М.: Медицина; 1972. — 255 с. [Shevchenko YuG. *Razvitie kory cheloveka v svete ontofilogeneticheskikh sootnoshenii*. Moscow: Meditsina; 1972. 255 p. (In Russ).]

16. Kintraia PI, Zarnadze MG, Kintraia NP, Kashakashvili IG. Development of daily rhythmicity in heart rate and locomotor activity in the human fetus. *J Circadian Rhythms*. 2005;3(1):5. doi: <https://doi.org/10.1186/1740-3391-3-5>

17. Яцык Г.В., Сюткина Е.В. *Неонатальная хронобиология*. — М.: Информ-Знание; 1999. — С. 16. [Yatsyk GV, Syutkina EV. *Neonatal'naya khronobiologiya*. Moscow: Inform-Znanie; 1999. p. 16. (In Russ).]

18. Bates K, Herzog ED. Maternal-Fetal Circadian Communication During Pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:198. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00198>

19. Фролова О.Г., Николаева Е.И. Гигиена беременной. — М.: Медицина; 1987. — 76 с. [Frolova OG, Nikolaeva EI. *Gigiena bere-mennoi*. Moscow: Meditsina; 1987. 76 p. (In Russ).]
20. Войно-Ясенецкий А.В. Первичные ритмы возбуждения в онтогенезе. — Л.: Наука; 1974. — 147 с. [Voino-Yasenetsky AV. *Pervichnye ritmy vzbuzhdeniya v ontogeneze*. Leningrad: Nauka; 1974. 147 p. (In Russ).]
21. Аршавский И.А. О физиологическом значении и механизме регуляции внутриутробных дыхательных движений // Физиологический журнал СССР. — 1946. — Т. 32. — № 4. [Arshavskii IA. O fiziologicheskom znachenii i mekhanizme regulyatsii vnutritrobnnykh dykhatel'nykh dvizhenii. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR*. 1946;32(4). (In Russ).]
22. Киселев В.И., Куликов В.П. Потребность в двигательной активности: Физиология. Валеология. Реабилитология. — Новосибирск: Наука; 1998. — 144 с. [Kiselev VI, Kulikov VP. *The need for motor activity Physiology. Valeology. Rehabilitology*. Novosibirsk: Nauka; 1998. 144 p. (In Russ).]
23. Вирю А.А., Юримья Г.А., Смирнова Т.А. Аэробные упражнения. — М.: Физкультура и спорт; 1988. — 142 с. [Viru AA, Yurimiyae GA, Smirnova TA. *Aerobnye uprazhneniya*. Moscow: Fizkul'tura i sport; 1988. 142 p. (In Russ).]
24. Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. — М.: Наука; 1982. — 270 с. [Arshavskii IA. *Fiziologicheskie mekhanizmy i zakonovernosti individual'nogo razvitiya*. Moscow: Nauka; 1982. 270 p. (In Russ).]
25. Аршавский И.А. Проблемы физиологической незрелости и ее значение для периодизации // Актуальные проблемы периодизации. — Фрунзе; 1964. — С. 52–61. [Arshavskii IA. Problemy fiziologicheskoi nezrelosti i ee znachenie dlya periodizatsii. In:  *Aktual'nye problemy periodizatsii*. Frunze; 1964. pp. 52–61. (In Russ).]
26. Бернштейн Н.А. Физиология движений и активность. О построении движений. — М.: Наука; 1990. — 495 с. [Bernshtein NA. *Fiziologiya dvizhenii i aktivnost'. O postroenii dvizhenii*. Moscow: Nauka; 1990. 495 p. (In Russ).]
27. Голубева Г.Н. Формирование двигательного режима ребенка (до 6 лет). — М.: Теория и практика физической культуры и спорта; 2006. — 120 с. [Golubeva GN. *Formirovanie dvigatel'nogo rezhima rebenka (do 6 let)*. Moscow: Teoriya i praktika fizicheskoi kul'tury i sporta; 2006. 120 p. (In Russ).]
28. Голубева Г.Н. Формирование активного двигательного режима ребенка (до 6-ти лет) средствами физического воспитания в основные периоды адаптации к условиям среды: дис. ... докт. пед. наук. — Набережные Челны; 2008. — 133 с. [Golubeva GN. *Formirovanie aktivnogo dvigatel'nogo rezhima rebenka (do 6-ti let) sredstvami fizicheskogo vospitaniya v osnovnye periody adaptatsii k usloviyam sredy*. [dissertation]. Naberezhnye Chelny; 2008. 133 p. (In Russ).]
29. Юрьев В.В., Симаходский А.С., Воронович Н.Н. Рост и развитие ребенка. — 2-е изд. — СПб.: Питер; 2003. — 272 с. [Yur'ev VV, Simakhodskii AS, Voronovich NN. *Rost i razvitiye rebenka*. 2nd edn. St. Petersburg: Piter; 2003. 272 p. (In Russ).]
30. Dipietro JA, Irizarry RA, Costigan KA, Gurewitsch ED. The Psychophysiology of the Maternal-Fetal Relationship. *Psychophysiology*. 2004;41(4):510–520. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2004.00187.x>
31. Johnson TR, Jordan ET, Paine LL. Doppler Recordings of Fetal Movement: II. Comparison with Maternal Perception. *Obstet Gynecol*. 1990;76(1):42–43.
32. Бадалян Л.А. Невропатология. — М.: Просвещение; 1987. — С. 27–28. [Badalyan LA. *Nevropatologiya*. Moscow: Prosveshchenie; 1987. pp. 27–28. (In Russ).]
33. Edwards DD, Edwards JS. Fetal movement: development and time course. *Science*. 1970;169(3940):95–97. doi: <https://doi.org/10.1126/science.169.3940.95>
34. Скорцов И.А. Развитие нервной системы у детей (нейро-онтогенез и его нарушения). — М.: Тривола; 2000. — 200 с. [Skvortsov IA. *Razvitiye nervnoi sistemy u detei (neiroontogenez i ego narusheniya)*. Moscow: Trivola; 2000. 200 p. (In Russ).]
35. Аршавский И.А. Некоторые методологические и теоретические аспекты анализа закономерностей развития организмов // Вопросы философии. — 1986. — № 11. — С. 95–104. [Arshavskii IA. Nekotorye metodologicheskie i teoreticheskie aspekty analiza zakonovernostei razvitiya organizmov. *Voprosy filosofii*. 1986;(11):95–104. (In Russ).]
36. Чемберлен Д. Разум вашего новорожденного ребенка / пер. с англ. Г. Брехмана. — М.: Класс; 2003. — С. 29. [Chamberlain D. *The Mind of Your Newborn Baby*. Brekman G, transl. from English. Moscow: Klass; 2003. p. 29. (In Russ).]
37. Анохин П.К. Проблема павловского научного наследства и зарубежная неврология // Архив биологических наук. — 1940. — Т. 57. — Вып. 1. — С. 101. [Anokhin PK. Problema pavlovskogo nauchnogo nasledstva i zarubezhnaya nevrologiya. *Arkhir biologicheskikh nauk*. 1940;57(1):101. (In Russ).]
38. Судаков К.В. Кванты жизнедеятельности. — М.: MMA; 1993. — С. 36–154. [Sudakov KV. *Kvanty zhiznedeysel'nosti*. Moscow: MMA; 1993. pp. 36–154. (In Russ).]
39. Thomas V, Kelly J. *The Secret Life of the Unborn Child*. New York: Bantam Doubleday Dell Publishing Group, Inc.; 1988.
40. Salk L. The Effects of Normal Heartbeat Sound on the Behavior of the Newborn Infant; Implications for Mental Health. *World Mental Health*. 1960;12:168–175.
41. Negus VE. *The Mecanism of the Larynx*. London: Heneman; 1929.
42. Sontag LW. Perinatal Determinants of Postnatal Behavior. In: *Fetal Growth and Development*. Weisman HA, Kerr GR, eds. New York: McGraw-Hill; 1970. p. 265.
43. Chamberlain DB. *Babies Remember Birth*. Los Angeles: Jeremy P. Tarcher, Inc., Distributed by St. Martin's Press; 1988.
44. Mathison L. Does Your Child Remember. *Mothering*. 1981;(3):103–107.
45. Авдеева Н.Н., Андрианов О.С., Боровова А.И. и др. Мозг и поведение младенца. — М.: Институт психологии РАН; 1993. — С. 41. [Avdeeva NN, Andrianov OS, Boravova AI, et al. *Mozg i povedenie mladentsa*. Moscow: Institute of Psychology of the RAS; 1993. p. 41. (In Russ).]
46. Бехтерев В.М. Вопросы, связанные с лечением и гигиеническим значением музыки // Обзор психиатрической, неврологической экспериментальной психологии. — 1916. — № 1-4. — С. 124. [Bekhterev VM. Voprosy, svyazannye s lecheniem i gigienicheskim znacheniem muzyki. *Obzor psikhiatricheskoi, nevrologicheskoi eksperimetal'noi psikhologii*. 1916;(1-4):124. (In Russ).]
47. Draganova R, Eswaran H, Murphy P, et al. Sound frequency change detection in fetus and newborn, a magnetoencephalographic study. *Neuroimage*. 2005;28(2):354–361. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.011>
48. De Casper AJ, Fifer WP. Of human bonding: Newborns prefer their mothers' voices. *Science*. 1980;208(4448):1174–1176. doi: <https://doi.org/10.1126/science.7375928>
49. Gonzalez-Gonzalez NL, Suarez MN, Perez-Piñero B, et al. Persistence of fetal memory into neonatal life. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(10):1160–1164. doi: <https://doi.org/10.1080/00016340600855854>
50. Granier-Deferre C., Bassereau S, Ribeiro A, et al. A melodic contour repeatedly experienced by human near-term fetuses elicits a profound cardiac reaction one month after birth. *PLoS One*. 2011;6(2):e17304. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017304>
51. Partanen E, Kujala T, Näätänen R, et al. Learning-induced neural plasticity of speech processing before birth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(37):15145–15150. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1302159110>
52. López-Teijón M, García-Faura Á, Prats-Galino A. Fetal facial expression in response to intravaginal music emission. *Ultrasound*. 2015;23(4):216–223. doi: <https://doi.org/10.1177/1742271X15609367>
53. González JG, Miranda MV, García FM, et al. Effects of prenatal music stimulation on fetal cardiac state, newborn anthropometric measurements and vital signs of pregnant women: A randomized controlled trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2017;27:61–67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2017.03.004>
54. Marjanen K. Pre- and Postnatal Music Education for Early Mother-Child Interaction. *Nordic Research in Music Education*. 2012;13:269–279.
55. Gardner H. *Frames of mind: The theory of multiple intelligences*. New York, NY: BasicBooks; 1983. 484 p.
56. Blacking J. *How musical is man?* Seattle: University of Washington Press; 1973. 116 p.
57. Turner JRG, Turner-Groot TGN. Conception: Vital Link in Relationships in Prenatal Psychology. *Int J PPPM*. 1998;10(1):29–37.

58. Lumley J. Through a Glass Darkly: Ultrasound and Prenatal Bonding. *Birth*. 1990;17(4):214–217. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1523-536x.1990.tb00025.x>
59. Verny T, Weintraub P. The inner work of pregnancy. In: *Pre-perinatal psycho-medicine*. Klimek R, ed. Cracow: OWN DREAM; 1992. pp. 293–320.
60. Brekhan GI. Conception of the Wave Multiple-Level Interaction Between the Mother and Her Unborn Child. *J Prenat Perinat Psychol Health*. 2001;13(1/2):83–93.
61. Брехман Г.И. Эмоциональная жизнь плода: от смутных догадок к научным исследованиям // *Жіночий лікар*. — 2011. — № 2. — С. 10–15. [Brekhan GI. Emotsional'naya zhizn' fetoda: ot smutnykh dojdok k nauchnykh issledovaniyam = Emotional life of the fetus: from vague guesses to scientific research. *Zhinochii likar*. 2011;(2):10–15. (In Russ).]
62. Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*. 1987;317(21):1321–1329. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198711193172105>
63. Науменко Е.В., Вигаш М., Поленов А.Л. и др. Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. — Новосибирск: Наука; 1990. — С. 28–40. [Naumenko EV, Vigash M, Polenov AL, et al. *Ontogeneticheskie i genetiko-evolyutsionnye aspekty neuroendokrinnoi regulyatsii stressa*. Novosibirsk: Nauka; 1990. pp. 28–40. (In Russ).]
64. Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(6):521–526. doi: <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e328332d24e>
65. Inskip HM, Crozier SR, Godfrey KM, et al. Women's Compliance with Nutrition and Lifestyle Recommendations Before Pregnancy: General Population Cohort Study. *BMJ*. 2009;338:b481. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b481>
66. Laplante DP, Barr RG, Brunet A, et al. Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers. *Pediatr Res*. 2004;56(3):400–410. doi: <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000136281.34035.44>
67. DiPietro JA, Kivlighan KT, Costigan KA, et al. Prenatal Antecedents of Newborn Neurological Maturation. *Child Dev*. 2010;81(1):115–130. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2009.01384.x>
68. Bingol N, Schuster C, Fuchs M, et al. The Influence of Socioeconomic Factors on the Occurrence of Fetal Alcohol Syndrome. *Adv Alcohol Subst Abuse*. 1987;6(4):105–118. doi: [https://doi.org/10.1300/J251v06n04\\_08](https://doi.org/10.1300/J251v06n04_08)
69. Refuerzo JS, Blackwell SC, Sokol RJ, et al. Use of Over-the-Counter Medications and Herbal Remedies in Pregnancy. *Am J Perinatol*. 2005;22(6):321–324. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2005-873235>
70. Peterson GH, Mehl LE, Leiderman PH. The Role of Some Birth-Related Variables in Father Attachment. *Am J Orthopsychiatry*. 1979;49(2):330–338. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1939-0025.1979.tb02614.x>
71. Barker DJ, Osmond C, Golding J, et al. Growth in utero, Blood Pressure in Childhood and Adult Life, and Mortality from Cardiovascular Diseases. *BMJ*. 1989;298(6673):564–567. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6673.564>
72. Lamaze F, Vellay P. L'Accouchement sans douleur par la méthode psychophysique [Painless childbirth using the psychoprophylactic method]. *Gazette médicale de France*. 1952;59(23):1445–1460.
73. Ando Y, Hattori H. Effects of intense noise during foetal life upon postnatal adaptability. *J Acoust Soc Am*. 1970;47(4):1128–1130. doi: <https://doi.org/10.1121/1.1912014>
74. Гроф С. За пределами мозга: рождение, смерть и трансценденция в психотерапии. — М.: АСТ; 2005. [Grof S. *Beyond the Brain. Birth, Death and Transcendence in Psychotherapy*. Moscow: AST; 2005. (In Russ).]
75. Дольто К. На путях рождения: о гаптомическом сопровождении человека: сборник статей и выступлений / пер. с фр. И.Б. Ворожцовой; науч. ред. С.Ф. Сироткин. — 3-е изд. — Ижевск: ERGO; 2008. — 188 с. [Dolto C. *Na putyakh rozhdeniya: o gaptonomicheskom soprovozhdenii cheloveka*: Collection of articles and speeches. Vorozhtsova IB, transl. from French; Sirotkin SF, sci. ed. 3rd edn. Izhevsk: ERGO; 2008. 188 p. (In Russ).]
76. Van De Carr R, Lehrer M. *While You Are Expecting... Your Own Prenatal Classroom*. Green Dragon Books; 1996. 136 p.
77. Logan B. Teaching the unborn: precept and practice. *Pre-Perinat Psychol J*. 1987;2(1):14–17.
78. Logan B. The ultimate preventive: prenatal stimulation. In: *Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine*. Fedor-Freyberh P, Vogel MLV, eds. Carnforth, Lancs., U.K, Park Ridge, N.J., U.S.A; 1988. pp. 559–562.
79. Оден М. Возрожденные роды / пер. с фр. Е. Хотлубей; под ред. И. Ивановой. — М.: АКВА; 1994. — 136 с. [Oden M. *Vozrozhdennyye rody*. Khotlubei E, transl. from French; Ivanova I, ed. Moscow: AKVA; 1994. 136 p. (In Russ).]
80. Батуев А.С. Дородовая психология // *Через интеграцию наук — к сохранению репродуктивного здоровья семьи: материалы V Всероссийского конгресса по пренатальной и перинатальной психологии, психотерапии и перинатологии с международным участием*. — М.; 2005. — С. 8. [Batuev AS. *Dorodovaya psikhologiya*. In: *Cherez integratsiyu nauk — k sokhraneniyu reproduktivnogo zdorov'ya sem'i*: Proceedings of the V All-Russian Congress on Prenatal and Perinatal Psychology, Psychotherapy and Perinatology with International Participation. Moscow; 2005. p. 8. (In Russ).]

Статья поступила: 16.09.2024, принята к печати: 16.06.2025

The article was submitted 16.09.2024, accepted for publication 16.06.2025

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Лазарев Михаил Львович**, д.м.н., к.псих.н. [Mikhail L. Lazarev, MD, PhD]; адрес: 119571, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 88 [address: 88, Vernadskogo Ave., Moscow, 119571, Russian Federation]; e-mail: mlazarev@mail.ru; eLibrary SPIN: 6794-7849

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com; eLibrary SPIN: 1312-2147

**Баранов Александр Александрович**, д.м.н., профессор, академик РАН [Alexander A. Baranov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: baranov@pediatr-russia.ru; eLibrary SPIN: 3570-1806

Г.Ш. Туфатулин<sup>1, 2, 3, 4</sup>, С.М. Вихнина<sup>5</sup>, А.В. Пашков<sup>6, 7</sup>, Е.С. Гарбарук<sup>5, 8</sup>, В.В. Бахшинян<sup>1, 4</sup>, В.В. Дворянчиков<sup>1</sup>, Г.А. Таварткиладзе<sup>4</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>6</sup>, Н.Н. Володин<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Детский городской сурдологический центр, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>6</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup> Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

<sup>8</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>9</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

# Позиция экспертов Объединенного комитета по слуху у детей по тугоухости, ассоциированной с врожденной цитомегаловирусной инфекцией

**Автор, ответственный за переписку:**

Туфатулин Газиз Шарифович, доктор медицинских наук, главный врач Санкт-Петербургского Детского городского сурдологического центра, доцент кафедры оториноларингологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, советник директора Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи

**Адрес:** 194356, Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 26, корп. 4, **тел.:** +7 (812) 246-47-07, +7 (981) 745-35-55, **e-mail:** dr.tufatulin@mail.ru

*Врожденная цитомегаловирусная инфекция (вЦМВИ) может приводить к широкому спектру заболеваний у новорожденных, но наиболее часто ассоциируется с сенсоневральной тугоухостью (СНТ). вЦМВИ — лидирующая причина ненаследственной СНТ (до 25% случаев СНТ у детей обусловлены этим фактором). СНТ может быть как врожденной, так и возникать отсроченно (до 50% случаев), вплоть до достижения детьми школьного возраста, что обуславливает риск ее поздней диагностики. Даже при успешном прохождении первого этапа аудиологического скрининга дети с вЦМВИ должны быть направлены на диагностическое обследование. При нормальных результатах диагностического обследования ребенок остается под динамическим наблюдением врача-сурдолога. Помощь детям с подтвержденной тугоухостью должна включать раннее слухопротезирование, при глубоких степенях нарушения слуха и неэффективности слухопротезирования — кохлеарную имплантацию, регулярные занятия с дефектологами, обучение и информирование родителей.*

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, тугоухость, внутриутробная инфекция

**Для цитирования:** Туфатулин Г.Ш., Вихнина С.М., Пашков А.В., Гарбарук Е.С., Бахшинян В.В., Дворянчиков В.В., Таварткиладзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Володин Н.Н. Позиция экспертов Объединенного комитета по слуху у детей по тугоухости, ассоциированной с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(3):365–371. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2903>

## ВВЕДЕНИЕ

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (вЦМВИ) занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Данная инфекция вызывается возбудителем из группы бетагерпесвирусов, для которого основными клетками-мишенями в организме человека являются моноциты, макрофаги, гранулоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты, гладкомы-

шечные клетки [1–3]. вЦМВИ признана серьезной проблемой в акушерстве и неонатологии в связи с широким ее распространением среди беременных женщин и возможностью передачи возбудителя внутриутробно или новорожденному ребенку. К 40 годам до 80% людей контактируют с этим возбудителем, однако в большинстве случаев у здоровых взрослых заболевание проходит бессимптомно либо в гриппоподобной форме [2]. В отличие от инфекции, перенесенной во взрослом

возрасте, вЦМВИ может приводить к широкому спектру заболеваний у новорожденных, включая нарушения слуха и зрения, задержку развития, поражения печени, центральной нервной и других систем, при тяжелом течении — и к летальному исходу. вЦМВИ имеет самый высокий удельный вес среди врожденных инфекций. Значимыми факторами в ее распространении являются бессимптомное течение у большинства взрослых людей и низкая осведомленность врачей об опасности, которую влечет за собой заражение пренатального ребенка [1–3]. Механизм передачи вЦМВИ внутриутробно является вертикальным, заражение может произойти в течение всей беременности [3, 4]. Инфицирование возможно как при первичном заражении беременной, так и при реактивации вируса: первичное инфицирование встречается в 1–4% случаев с риском передачи вируса внутриутробно ребенку 30–40%, реактивация — в 10–30% случаев с риском передачи 1–3% [5]. Клинические проявления вЦМВИ у пренатального и новорожденного ребенка зависят от срока гестации, на котором произошло инфицирование. На ранних сроках вирус образует выраженным тератогенным действием [2–5].

По статистике, вЦМВИ встречается у 0,5–2,5% всех новорожденных. По выраженности симптоматики выделяют манифестную (10% случаев) и субклиническую (90%) формы заболевания [6–8]. Основными клиническими проявлениями вЦМВИ, характерными для манифестной формы заболевания, является классическая триада: желтуха (встречается в 62% случаев), петехии (58%) и гепатоспленомегалия (50%). Другими симптомами могут быть недоношенность, задержка внутри-

утробного развития, асцит, гипотония, церебральная венрикуломегалия, гидроцефалия, формирование внутримозговых кальцинатов, микроцефалия, ретинопатия, гепатит, пневмония, остеит, внутримозговые кровоизлияния и др. Многообразие клинических проявлений заболевания связано со способностью вируса инфицировать практически все клетки организма. Риск возникновения осложнений со стороны центральной нервной системы и вероятность развития тугоухости гораздо выше у детей, перенесших манифестную форму инфекции (у 2/3 детей). В 40–60% случаев при манифестной и в 10–15% случаев при субклинической формах вЦМВИ у детей наблюдаются стойкие нарушения развития различной степени выраженности [2–4, 9].

Ряд сложностей сопряжен с верификацией вЦМВИ. «Золотым стандартом» постановки диагноза вЦМВИ является выявление ДНК вируса методом полимеразной цепной реакции из мочи, крови или слюны в первые 3 нед жизни новорожденного; в дальнейшем нельзя исключить инфицирование ребенка в родах или раннем послеродовом периоде. Это представляет собой сложную задачу по причине отсутствия в 90% случаев типичных симптомов и признаков заболевания. В связи с этим новорожденным, не прошедшим неонатальный аудиологический скрининг, рекомендовано обследование на предмет выявления вЦМВИ [3].

#### НАРУШЕНИЯ СЛУХА ПРИ вЦМВИ

Наиболее часто вЦМВИ ассоциируется с сенсоневральной тугоухостью (СНТ).

Существует несколько теорий патогенеза ЦМВ-ассоциированной тугоухости, однако единого понимания

**Gaziz Sh. Tufatulin<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Sofya M. Vikhnina<sup>5</sup>, Aleksandr V. Pashkov<sup>6, 7</sup>, Ekaterina S. Garbaruk<sup>5, 8</sup>, Vigen V. Bakhshinyan<sup>1, 4</sup>, Vladimir V. Dvoryanchikov<sup>1</sup>, George A. Tavartkiladze<sup>4</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>6</sup>, Nikolay N. Volodin<sup>9</sup>**

<sup>1</sup> Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, St Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Center of Pediatric Audiology, St Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russian Federation

<sup>6</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St Petersburg, Russian Federation

<sup>9</sup> Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

## Position Statement of the Joint Committee on Children's Hearing on Hearing Loss Associated with Congenital Cytomegalovirus Infection

*Congenital cytomegalovirus infection (cCMV) can cause a wide range of diseases in newborns, it is most often associated with sensorineural hearing loss (SNHL). cCMV is the leading cause of non-hereditary SNHL (up to 25% of all SNHL cases in). SNHL can be congenital and can have late-onset (up to 50% of cases) up to school age, it determines the risk of its late diagnosis. Children with cCMV should be referred for diagnostic examination even after successfully passed newborn hearing screening. The child remains under the dynamic audiologist's follow-up, if the diagnostic examination results are normal. Management of children with confirmed hearing loss includes early auditory prosthesis; in cases of severe hearing loss and ineffective auditory prosthesis — cochlear implantation, speech-language therapy, parents training and informing.*

**Keywords:** cytomegalovirus infection, hearing loss, congenital infection

**For citation:** Tufatulin Gaziz Sh., Vikhnina Sofya M., Pashkov Aleksandr V., Garbaruk Ekaterina S., Bakhshinyan Vigen V., Dvoryanchikov Vladimir V., Tavartkiladze George A., Namazova-Baranova Leyla S., Volodin Nikolay N. Position Statement of the Joint Committee on Children's Hearing on Hearing Loss Associated with Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(3):365–371. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2903>

механизма ее развития пока нет. Выделяют три возможных пути проникновения ЦМВ во внутреннее ухо: ствол слухового нерва с последующим повреждением структур гематолабиринтного барьера (менингогенный путь), тимпаногенный и гематогенный пути. По данным D. Buonsenso и соавт. (2012), вирус проникает во внутреннее ухо через сосудистую полоску. Основные теории патогенеза у различных авторов сводятся к развитию вирусного лабиринтита, нарушению гомеостаза жидкостей внутреннего уха, повреждению капиллярной сети и структур улитки. Вероятно, патогенез не сводится к какому-либо одному механизму, при вЦМВИ запускается каскад нарушений, которые в дальнейшем приводят к развитию СНТ. Кроме того, в качестве факторов развития тугоухости следует рассматривать сопутствующие заболевания и осложнения, в том числе недоношенность, применение длительной респираторной поддержки, использование ототоксических препаратов и др. Флюктуирующее и прогрессирующее течение СНТ может быть следствием реактивации вируса и развития противовирусного иммунологического ответа [10]. Точного объяснения патогенеза отсроченной тугоухости при вЦМВИ в настоящий момент не существует. Предполагают, что отсроченная манифестация тугоухости и флюктуация порогов слуха могут быть обусловлены реактивацией вируса [11].

Нарушения слуха отмечаются у 30–40% новорожденных с манифестной формой вЦМВИ, при бессимптомной форме вероятность развития тугоухости — 5–10%. Несмотря на невысокий процент детей с тугоухостью, возникающей при бессимптомной форме течения, общая высокая заболеваемость этой формой инфекции способствует существенному росту числа детей с нарушениями слуха. Новорожденные с вЦМВИ чаще не проходят аудиологический скрининг по сравнению с ЦМВ-негативными детьми. Оценивается, что доля вЦМВИ в структуре врожденной тугоухости составляет примерно 10% [2, 12–17].

Однако вЦМВИ не только является причиной врожденной тугоухости, но также вносит существенный вклад в структуру отсроченной ненаследственной патологии слуха, манифестирующей вплоть до школьного возраста [8]. В 33–50% вЦМВИ-ассоциированная тугоухость имеет отсроченное начало с нормальными показателями аудиологического скрининга, что обуславливает трудность выявления данных нарушений слуха и зачастую приводит к поздней их диагностике [16, 18]. Медианный возраст дебюта тугоухости при манифестной форме (по данным разных авторов) составляет 33 мес, при субклинической форме — 44 мес. Чаще всего отсроченная СНТ дебютирует в течение первого года жизни, при этом риск развития тугоухости сохраняется до 6 лет и старше [13]. Дети с манифестной формой, как правило, имеют более выраженное нарушение слуха, более ранний дебют СНТ и больший риск ее прогрессирования. Примерно у 30% детей с субклинической и у 50% с манифестной формой вЦМВИ встречается флюктуация порогов слышимости (как ухудшение, так и улучшение) [16, 18]. Следует обратить внимание на то, что вЦМВИ является одной из основных причин развития асимметричной и односторонней СНТ — примерно в 40% случаев [2, 14]. Многие дети с впервые диагностированным в школе односторонним снижением слуха, вероятно, перенесли вовремя не выявленную субклиническую форму вЦМВИ [15].

Помимо СНТ, у детей с вЦМВИ нередко выявляются заболевания спектра слуховых (аудиторных) нейропатий, поскольку среди них велик процент родившихся недоно-

шенными (30%), а также пациентов с непрямой гипербилирубинемией в анамнезе.

Кроме того, в более старшем возрасте (после 5 лет) у детей с вЦМВИ могут выявляться центральные слуховые расстройства, существенно влияющие на слухоречевое развитие и академическую успеваемость. В исследовании С.М. Вихниной (2019) признаки центральных слуховых расстройств отмечались у 70% детей с вЦМВИ при нормальном состоянии периферического отдела слуховой системы [19].

Частое сочетание вЦМВИ с недоношенностью обуславливает высокую вероятность развития экссудативных средних отитов, что иногда затрудняет раннее выявление СНТ [13, 20].

Обе формы заболевания — и манифестная, и субклиническая — могут вызывать снижение слуха любой степени тяжести (от легкой до глухоты), также тугоухость может носить односторонний характер с возможным вовлечением второго уха в последующем. Прогноз реабилитации нарушений слуха в ряде случаев осложняется когнитивным дефицитом, а также наличием сопутствующих заболеваний, более характерным для детей с манифестной формой вЦМВИ [21].

Согласно недавним исследованиям, установлено, что у детей с вЦМВИ вне зависимости от состояния слуха могут возникать вестибулярные нарушения (до 45% случаев), расстройства походки (46%) и баланса (30%) [22].

### ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ СОСТОЯНИЯ СЛУХА У ДЕТЕЙ С вЦМВИ

Учитывая особенности возникновения и течения вЦМВИ-ассоциированной тугоухости, дети с подтвержденной инфекцией требуют динамического аудиологического наблюдения. **Даже при успешном прохождении первого этапа аудиологического скрининга** (посредством регистрации отоакустической эмиссии; ОАЭ) **дети с вЦМВИ должны быть направлены на второй этап скрининга** (диагностическое обследование с обязательной регистрацией коротколатентных слуховых вызванных потенциалов; КСВП) в сурдологический центр до 3 мес жизни [7, 16, 23, 24]. При выявлении тугоухости определяется индивидуальная программа помощи, ребенок ставится на диспансерный учет, дальнейшее аудиологическое обследование необходимо выполнять один раз в 3 мес в первые годы жизни. При нормальных результатах диагностического обследования ребенок остается под динамическим наблюдением врача-сурдолога, частота осмотров определяется возрастом [2, 7, 13, 23, 24]:

- в возрасте 3, 6 и 12 мес жизни;
- с 1 года до 3 лет — каждые 6 мес;
- с 3 до 6 лет — один раз в год.

При повторном аудиологическом обследовании проводятся регистрация ОАЭ, КСВП, стационарных слуховых вызванных потенциалов (ASSR), акустическая импедансометрия и поведенческая аудиометрия по методикам, соответствующим возрасту. При флюктуации тугоухости повторное обследование может проводиться чаще, до стабилизации порогов слышимости. Учитывая риски вестибулярных нарушений при вЦМВИ, рекомендуется включить в комплексное диагностическое обследование также тесты, оценивающие функцию равновесия. Поскольку субклиническая форма вЦМВИ протекает практически бессимптомно, при любом подозрении педиатра (невролога, ЛОР-врача) на задержку слухоречевого развития ребенок любого возраста в обязательном порядке должен быть проконсультирован сурдологом [2].

Соблюдение этих рекомендаций позволит обеспечить раннее выявление тугоухости у детей с вЦМВИ, своевременное начало программы помощи, что позволит минимизировать негативное влияние патологии слуха на развитие ребенка.

### СКРИНИНГ НА вЦМВИ

В международном аудиологическом сообществе не первый год обсуждается целесообразность внедрения скрининга на вЦМВИ среди новорожденных. Основная цель скрининга на вЦМВИ — снижение возраста диагностики нарушений слуха, в особенности у детей, успешно прошедших аудиологический скрининг. Отсутствие скрининга на вЦМВИ зачастую приводит к поздней диагностике отсроченной СНТ, которая выявляется уже по факту задержки речевого развития [25–29]. Подтверждением этого факта является мультицентровое исследование К.В. Fowler и соавт. (2017), в рамках которого был осуществлен одномоментный скрининг слуха и вЦМВИ среди 99945 новорожденных. Результаты показали, что в 91% случаев инфекция протекала в бессимптомной форме и только в 9% случаев — в манифестной. Последующий анализ данных выявил, что среди слабослышащих детей с вЦМВИ у 43% имела место отсроченная тугоухость, при этом среди всех случаев отсроченной тугоухости 2/3 пришлось на бессимптомную форму вЦМВИ [29]. По данным С.М. Вихниной и соавт. (2018), наиболее частая манифестация отсроченных нарушений слуха у детей с вЦМВИ отмечалась в первые 3 года жизни [7]. Эти данные подтверждают необходимость крайне серьезного отношения к верификации вЦМВИ в раннем неонатальном периоде и адекватному ведению детей с данным заболеванием. При выявлении вЦМВИ динамическое наблюдение врача-сурдолога и проведение регулярных аудиологических обследований позволит своевременно выявить дебют СНТ и начать ее коррекцию. Кроме того, это позволит рано выявлять детей с вестибулярными нарушениями и проводить реабилитацию [22].

В настоящий момент обсуждаются три возможные модели скрининга на вЦМВИ:

- универсальный скрининг — обследуются все новорожденные;
- скрининг детей с симптомами манифестной формы вЦМВИ [30];
- скрининг детей, дважды не прошедших первый этап аудиологического скрининга (в роддоме и детской поликлинике).

Целесообразным является применение первой модели — всеобщего скрининга на вЦМВИ, поскольку использование второй и третьей моделей не позволит своевременно диагностировать вЦМВИ у детей с субклинической ее формой и, соответственно, с риском отсроченной тугоухости [29, 31].

В настоящее время ввиду отсутствия неонатального скрининга на вЦМВИ и высокой частоты встречаемости ее бессимптомной формы становится актуальным вопрос ретроспективной диагностики вЦМВИ. При выявлении тугоухости у младенца старше 3 нед жизни достоверно диагностировать вЦМВИ возможно только при исследовании сухого пятна крови в том случае, если оно было сохранено. Особое значение для ретроспективной диагностики также имеют анамнестические данные, включающие в себя историю ведения беременности и родов с данными гистологии плаценты; особенности течения неонатального периода. При этом острым остается вопрос выявления отсроченной тугоухости, возмож-

ным решением данной проблемы является внедрение массовых аудиологических скринингов не только в периоде новорожденности, но и в более старших возрастных группах [32].

### ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

На сегодняшний день своевременно проведенная этиотропная терапия вЦМВИ позволяет существенно снизить риск развития осложнений этого заболевания [33]. Среди прочих причин развития хронической СНТ вЦМВИ заслуживает пристального внимания специалистов в связи с тем, что в данном случае доступна противовирусная терапия [8]. Лечение манифестной формы вЦМВИ осуществляется противовирусными препаратами, которые до настоящего времени относятся к группе off-label — ганцикловир, валганцикловир. В связи с высокой токсичностью они применяются по жизненным показаниям при тяжелом или среднетяжелом течении вЦМВИ [2, 3]. Однако проведенные исследования показали, что ганцикловир и валганцикловир могут улучшить или стабилизировать пороги слышимости и потенциально повлиять на нервно-психическое развитие ребенка, когда лечение начато в течение 1-го мес жизни [33, 34]. Что касается бессимптомной формы вЦМВИ, когда единственным клиническим проявлением является тугоухость, вопрос назначения противовирусной терапии остается крайне дискуссионным и решается всегда индивидуально с привлечением нескольких специалистов: положительное решение о назначении терапии принимается в редких случаях.

Тугоухость при вЦМВИ требует гибкого подхода к реабилитации. В связи с этим помощь детям включает следующие компоненты:

- раннее слухопротезирование цифровыми слуховыми аппаратами (сразу после постановки диагноза), регулярное динамическое наблюдение и настройку аппаратов с учетом риска изменения порогов слышимости;
- при глубоких степенях нарушения слуха и неэффективности слухопротезирования (отсутствие реакций на тихие звуки в слуховых аппаратах, отсутствие динамики слухоречевого развития) в течение как минимум 3 мес — кохлеарная имплантация (КИ);
- регулярные занятия с сурдопедагогом, логопедом, психологом, музыкальным педагогом, консультации других специалистов при наличии сопутствующей патологии;
- обучение и информирование родителей.

Согласно общим для СНТ рекомендациям, всем детям необходимо провести слухопротезирование; пациентам с высокими порогами звуковосприятия показана КИ — независимо от того, назначалась противовирусная терапия или нет [23, 35]. Учитывая особенности вЦМВИ-ассоциированной СНТ, такие как флюктуация порогов слышимости и высокая вероятность прогрессирования тугоухости, у детей с вЦМВИ, необходимо подбирать слуховые аппараты, имеющие запас мощности и возможность оперативной настройки. Родители должны быть проинформированы, что при любых изменениях в состоянии слуха необходимо обратиться к врачу-сурдологу для оценки порогов слышимости и настройки слуховых аппаратов. В некоторых случаях (у детей дошкольного и школьного возраста, при проживании в отдаленных населенных пунктах) при флюктуации порогов слышимости в определенных пределах возможно создание нескольких ручных программ для временного переключения в случаях изменения слуха.

По данным М. Lanziери и соавт. (2017), у 2% детей с бессимптомной ЦМВИ развивается СНТ высокой степени, соответствующая показателям к КИ [17]. Эффективность КИ зависит от сопутствующих неврологических состояний [36]. Показано, что результаты слухоречевой реабилитации у детей, перенесших манифестную форму вЦМВИ, хуже, чем при бессимптомной форме, которые, в свою очередь, уступают аналогичным показателям у пациентов с тугоухостью другой этиологии [37]. Это может быть обусловлено в том числе высокой распространенностью центральных слуховых расстройств у данной категории пациентов [19]. Кроме того, существенный негативный вклад вносят сопутствующие заболевания, такие как поражение центральной нервной системы, когнитивные нарушения, патология органа зрения и др. [36].

Несмотря на все сложности, в многочисленных исследованиях доказана эффективность проведения КИ у данной группы пациентов [2, 14, 37, 38]. Настройка речевого процессора проводится с формированием конфигурации уровней комфортной стимуляции, максимально приближенной к порогам регистрации потенциала действия слухового нерва [39]. вЦМВИ является одной из наиболее распространенных причин односторонней глухоты, что допускает проведение КИ у таких детей [40].

Как указывалось выше, вЦМВИ может иметь различные проявления (сенсорные, психоневрологические, когнитивные и др.) в дополнение к СНТ [5]. В этих случаях программа помощи должна проводиться мультидисциплинарной командой специалистов, включающей сурдолога, педиатра, инфекциониста, невролога, офтальмолога, логопеда, оториноларинголога, психолога, социального педагога и других специалистов. Состав команды должен быть индивидуализирован под нужды каждого ребенка. Так, при наличии сопутствующих нарушений зрения врачами и педагогами совместно с родителями должна быть выбрана подходящая стратегия коммуникации с ребенком. Нарушения равновесия ограничивают моторное развитие ребенка, его участие в общественной жизни, коммуникацию, возможности занятия спортом. В связи с этим при выявлении сопутствующих вестибулярных нарушений ребенку требуются регулярный мониторинг состояния равновесия, подбор методики вестибулярной реабилитации [22, 37].

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Г.Ш. Туфатулин — сбор и систематизация литературных данных, составление списка литературы, редактирование рукописи.

С.М. Вихнина — сбор литературных данных по отдельным разделам.

А.В. Пашков — сбор литературных данных по отдельным разделам.

Е.С. Гарбарук — сбор литературных данных по отдельным разделам, редактирование рукописи.

В.В. Бахшинян — сбор литературных данных по отдельным разделам.

В.В. Дворянчиков — систематизация разделов, редактирование рукописи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Марданлы С.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А. Цитомегаловирусная инфекция. Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение, профилактика. — Электрогорск: ЗАО «Эколаб»; 2011. [Mardanly SG, Kirpichnikova GI, Neverov VA. *Cytomegalovirusnaya infektsiya. Etiologiya, epidemiologiya, patogenez, klinika, laboratornaya diagnostika, lecheniye, profilaktika*. Elektrogorsk: ZAO "Ekolab"; 2011. (In Russ).]

Г.А. Таварткиладзе — систематизация разделов, редактирование рукописи,

Л.С. Намазова-Баранова — систематизация разделов, редактирование рукописи,

Н.Н. Володин — систематизация разделов, редактирование рукописи.

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

Gaziz Sh. Tufatulin — literature data collection and systematization, compiling a reference list, manuscript editing.

Sofya M. Vikhnina — literature review on different sections.

Aleksandr V. Pashkov — literature review on different sections.

Ekaterina S. Garbaruk — literature review on different sections, manuscript editing.

Vigen V. Bakhshinyan — literature review on different sections.

Vladimir V. Dvoryanchikov — sections systematization, manuscript editing.

George A. Tavartkiladze — sections systematization, manuscript editing.

Leyla S. Namazova-Baranova — section systematization, manuscript editing.

Nikolay N. Volodin — sections systematization, manuscript editing.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

#### DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

#### ORCID

Г.Ш. Туфатулин

<https://orcid.org/0000-0002-6809-7764>

С.М. Вихнина

<https://orcid.org/0000-0001-7224-2939>

А.В. Пашков

<https://orcid.org/0000-0002-3197-2879>

Е.С. Гарбарук

<https://orcid.org/0000-0002-9535-6063>

В.В. Бахшинян

<https://orcid.org/0000-0002-3930-7750>

В.В. Дворянчиков

<https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>

Г.А. Таварткиладзе

<https://orcid.org/0000-0003-0118-908X>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Н.Н. Володин

<https://orcid.org/0000-0002-2667-8229>

2. Aldè M. Babies born with congenital CMV. In: *Centers for Disease Control and Prevention: Official website*. Available online: <https://www.cdc.gov/cmV/congenital-infection.html>. Accessed on April 03, 2025.

3. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: клинические рекомендации. — Минздрав России; 2023. — 62 с. [Vrozhdennaya tsitomegalovirusnaya infektsiya: Clinical guidelines. Ministry of Health of Russian Federation; 2023. 62 p. (In Russ).] Доступно по:

- [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/260\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/260_2). Ссылка активна на 03.04.2025.
4. Иванова Р.А., Васильев В.В., Вихнина С.М. и др. Проблема врожденной цитомегаловирусной инфекции // *Журнал инфектологии*. — 2016. — Т. 8. — № 2. — С. 26–31. [Ivanova RA, Vasiliev VV, Vikhnina SM, et al. The problem of congenital cytomegalovirus infection. *Journal Infectology*. 2016;8(2):26–31. (In Russ).]
  5. Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2013;57(Suppl 4):S178–S181. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cit629>
  6. Ross DS, Fowler KB. Cytomegalovirus: A major cause of hearing loss in children. *ASHA Lead*. 2008;13(6):14–17. doi: <https://doi.org/10.1044/leader.ftr.2.13062008.14>
  7. Вихнина С.М., Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С. Значимость динамического аудиологического обследования детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией // *Российская оториноларингология*. — 2018. — № 2. — С. 19–24. — doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-2-19-24> [Vikhnina SM, Boboshko MYu, Garbaruk ES. The Importance of Dynamic Audiological Examination of Children with Congenital Cytomegalovirus Infection. *Russian Otorhinolaryngology*. 2018;(2):19–24. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-2-19-24>]
  8. Kim JH, Roh KJ, Nam G-S, Son EJ. Audiologic Status of Children with Confirmed Cytomegalovirus Infection: a Case Series. *J Korean Med Sci*. 2020;35(30):e244. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e244>
  9. National CMV Foundation. What is CMV? In: *National CMV (Cytomegalovirus) Foundation*: Official website. Available online: <https://www.nationalcmv.org>. Accessed on April 03, 2025.
  10. Buonsenso D, Serranti D, Gargiullo L, et al. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(7):919–935.
  11. Aaron KA, Kim GS, Cheng AG. Advances in inner ear therapeutics for hearing loss in children. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2020;8(03):285–294. doi: <https://doi.org/10.1007/s40136-020-00300-y>
  12. Вихнина С.М., Бобошко М.Ю. Нарушения слуха у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией // *Российская оториноларингология*. — 2016. — № 3. — С. 54–58. — doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-3-54-58> [Vikhnina SM, Boboshki MYu. Hearing impairment in children with congenital cytomegalovirus infection. *Russian Otorhinolaryngology*. 2016;(3):54–58. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-3-54-58>]
  13. Иванова Р.А., Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С. и др. Врожденная цитомегаловирусная инфекция и ее влияние на слуховую функцию // *Журнал инфектологии*. — 2019. — Т. 11. — № 3. — С. 83–89. — doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-83-89> [Ivanova RA, Boboshko MYu, Garbaruk ES, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection and Its Impact on the Auditory Function. *Journal Infectology*. 2019;11(3):83–89. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-83-89>]
  14. Liao EN, Stephans J, Taketa E, et al. Factors associated with congenital cytomegalovirus infection detected by dried blood spot testing in children with hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryng*. 2023;165:111446. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2023.111446>
  15. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, et al. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134(5):972–982. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1173>
  16. Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: audiologic outcome. *Clin Infect Dis*. 2013;57(Suppl 4):182–184. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cit609>
  17. Barbi M, Binda S, Caroppo S. Multicity Italian Study of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(2):156–159. doi: <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000199261.98769.29>
  18. Lanzieri TM, Chung W, Flores M, et al. Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Hearing Loss in Children With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2017;139(3):e20162610. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2610>
  19. Вихнина С.М., Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С. Врожденная цитомегаловирусная инфекция как фактор риска развития центральных слуховых расстройств // *Российская оториноларингология*. — 2019. — Т. 18. — № 2. — С. 16–24. — doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-2-16-24> [Vikhnina SM, Boboshko MYu, Garbaruk ES. Congenital cytomegalovirus infection as a risk factor of central auditory processing disorders. *Russian Otorhinolaryngology*. 2019;18(2):16–24. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-2-16-24>]
  20. Савенко И.В., Бобошко М.Ю. Экссудативный средний отит: основные причины развития в детском возрасте. Часть I // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2021. — Т. 66. — № 4. — С. 32–38. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-32-38> [Savenko IV, Boboshko MYu. Exudative otitis media in children: the main causes. Part I. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(4):32–38. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-32-38>]
  21. Pesch MH, Schleiss MR. Emerging concepts in congenital cytomegalovirus. *Pediatrics*. 2022;150(02):e2021055896. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2021-055896>
  22. Aldè M, Fancello V, Di Mauro P, et al. Audiological and Vestibular Follow-Up for Children with Congenital Cytomegalovirus Infection: From Current Limitations to Future Directions. *Children (Basel)*. 2024;11(10):1211. doi: <https://doi.org/10.3390/children1101211>
  23. *Нейросенсорная тугоухость у детей: клинические рекомендации*. — Минздрав России; 2024. — 65 с. [Neirosensornaya tugoouhost u detei: Clinical guidelines. Ministry of Health of Russian Federation; 2024. 65 p. (In Russ).] Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/22\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/22_3). Ссылка активна на 03.04.2025.
  24. Year 2019 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *J Early Hear Detect Interv*. 2019;4(2):1–44. doi: <https://doi.org/10.15142/fptk-b748>
  25. Gantt S, Dionne F, Kozak FK, et al. Cost-effectiveness of universal and targeted newborn screening for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA Pediatr*. 2016;170(12):1173–1180. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.2016>
  26. Hilditch C, Keir AK. Cost-effectiveness of universal and targeted newborn screening for congenital cytomegalovirus infection. *Acta Paediatr*. 2018;107(05):906. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.14212>
  27. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, et al. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders CHIMES Study. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med*. 2011;364(22):2111–2118. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006561>
  28. Diener ML, Zick CD, McVicar SB, et al. Outcomes from a hearing-targeted cytomegalovirus screening program. *Pediatrics*. 2017;139(02):e20160789. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0789>
  29. Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, et al. CHIMES Study. A targeted approach for congenital cytomegalovirus screening within newborn hearing screening. *Pediatrics*. 2017;139(02):e20162128. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2128>
  30. Suarez D, Ostrander B, Carey JP. Updated analysis of an expanded targeted early cytomegalovirus testing program. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;167(1 Suppl):134. doi: <https://doi.org/10.1002/ohn.320>
  31. Kettler M, Shoup A, Moats S, et al. American Academy of Audiology Position Statement on Early Identification of Cytomegalovirus in Newborns. *J Am Acad Audiol*. 2023;34(3-04):84–89. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1768036>
  32. Гарбарук Е.С., Федорова Л.А., Савенко И.В. и др. Аудиологический скрининг в детском возрасте: достижения, проблемы, возможности повышения эффективности // *Вестник оториноларингологии*. — 2021. — Т. 86. — № 1. — С. 82–89. — doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20218601182> [Garbaruk ES, Fedorova LA, Savenko IV, et al. Childhood hearing screening: achievements, difficulties, and possible ways to improve. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2021;86(1):82–89. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20218601182>]
  33. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015;372(10):933–943. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404599>
  34. Nassetta L, Kimberlin D, Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(05):862–867. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkp083>

35. Jenks CM, Mithal LB, Hoff SR. Early Identification and Management of Congenital Cytomegalovirus. *Otolaryngol Clin North Am.* 2021;54(6):1117–1127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2021.06.006>

36. Kraaijenga VJC, Van Houwelingen F, Van der Horst SF, et al. Cochlear implant performance in children deafened by congenital cytomegalovirus — A systematic review. *Clin Otolaryngol.* 2018;43(5):1283–1295. doi: <https://doi.org/10.1111/coa.13142>

37. Corazzi V, Ciorba A, Bianchini C, et al. Outcome of cochlear implantation in children with congenital cytomegalovirus infection: A retrospective case control study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;138:110364. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110364>

38. Hoey AW, Pai I, Driver S, et al. Management and outcomes of cochlear implantation in patients with congenital cytomegalovirus (cCMV)-related deafness. *Cochlear Implants Int.* 2017;18(04):216–225. doi: <https://doi.org/10.1080/14670100.2017.1315510>

39. Bolduc SH, Bussi eres R, Philippon D, C ot e M. The Correlation of Congenital CMV Infection and the Outcome of Cochlear Implantation. *J Int Adv Otol.* 2021;17(3):190–194. doi: <https://doi.org/10.5152/iao.2021.9335>

40. Cushing SL, Gordon KA, Sokolov M, et al. Etiology and therapy indication for cochlear implantation in children with single-sided deafness: Retrospective analysis. *HNO.* 2019;67(10):750–759. doi: <https://doi.org/10.1007/s00106-019-00729-8>

Статья поступила: 05.04.2025, принята к печати: 16.06.2025  
The article was submitted 05.04.2025, accepted for publication 16.06.2025

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Туфатулин Газиз Шарифович**, д.м.н. [**Gaziz Sh. Tufatulin**, MD, PhD]; **адрес:** 194356, г. Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 26, корп. 4 [**address:** 26, Esenina str., building 4, St Petersburg, 194356, Russian Federation]; **телефон:** +7 (812) 246-47-07; **e-mail:** dr.tufatulin@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 2802-5522

**Вихнина Софья Модестовна**, к.м.н. [**Sofya M. Vikhnina**, MD, PhD]; **e-mail:** almaarot@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4391-5493

**Пашков Александр Владимирович**, д.м.н. [**Aleksandr V. Pashkov**, MD, PhD]; **e-mail:** avpashkov@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2779-8496

**Гарбарук Екатерина Сергеевна**, к.б.н. [**Ekaterina S. Garbaruk**, PhD]; **e-mail:** kgarbaruk@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5830-6560

**Бахшинян Виген Владимирович**, к.м.н. [**Vigen V. Bakhshinyan**, MD, PhD]; **e-mail:** BahshinjanVV@rmapo.ru; **eLibrary SPIN:** 5937-6546

**Дворянчиков Владимир Владимирович**, д.м.н., профессор [**Vladimir V. Dvoryanchikov**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** lornii@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 3538-2406

**Таварткиладзе Георгий Абелович**, д.м.н., профессор [**George A. Tavartkiladze**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** tavartkiladzeGA@rmapo.ru; **eLibrary SPIN:** 1920-4450

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, д.м.н., профессор, академик РАН [**Leyla S. Namazova-Baranova**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** leyla.s.namazova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

**Володин Николай Николаевич**, д.м.н., профессор, академик РАН [**Nikolay N. Volodin**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** nnvolodin47@gmail.com

# РЕЗОЛЮЦИЯ

## XXVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» 28 февраля – 2 марта 2025 года г. Москва

*XXVI Конгресс педиатров России, в котором приняли участие более 25 000 участников (из них свыше 3300 очных делегатов) из различных регионов Российской Федерации, среди которых педиатры, детские специалисты, организаторы детского здравоохранения, а также ученые, преподаватели высшей школы, студенты, ординаторы и аспиранты, обсудил актуальные проблемы охраны здоровья детей и принял следующую резолюцию.*

### **1. Просить Государственную Думу Российской Федерации и Министерство здравоохранения Российской Федерации:**

1.1. Разработать и принять закон «Об охране здоровья детей», предусмотрев в нем действенные меры государства по защите жизни и здоровья детей, а также условия, гарантирующие гармоничное физическое, нервно-психическое, репродуктивное и когнитивное развитие ребенка наивысшего для него уровня.

1.2. Внести изменения в Федеральный закон от 17 сентября 1988 г. № 157-ФЗ (ред. от 25 декабря 2023 г.) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», предусмотрев в нем меры по усилению ответственности родителей (за отказ от прививок) и недобросовестных медицинских работников (выступающих против вакцинации или рекомендующих необоснованный отвод от прививок).

1.3. Внести изменения в Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 26 декабря 2024 г.) «Об обращении лекарственных средств», предусмотрев в нем создание дополнительных условий для проведения клинических исследований лекарственных препаратов для детей.

### **2. Просить Правительство Российской Федерации:**

2.1. При формировании бюджетов здравоохранения всех уровней предусмотреть финансирование службы охраны материнства и детства в объемах не менее 30% от консолидированного бюджета здравоохранения.

2.2. Принять меры к организации отечественного производства современных лекарственных препаратов для детей, включая иммунобиологические (в том числе комбинированные вакцины), а также специальных лекарственных форм для детей, в том числе в период новорожденности (витамин К и др.).

2.3. Включить в перечень индикаторов эффективности деятельности исполнительной власти субъектов Российской Федерации показатель смертности детей в возрасте до 5 лет и смертности детей всех возрастов от внешних и инфекционных причин, уровень инвалидности детского населения, уровень фактической приживаемости детского населения от вакцинопредотвратимых

болезней, а также уровень заболеваемости вакцинопредотвратимыми инфекционными болезнями среди детей региона.

2.4. Восстановить в здравоохранении вертикаль управления, обеспечив тем самым единые подходы в развитии здравоохранения и равные права детей на получение высококвалифицированной медицинской помощи независимо от региона проживания.

2.5. В целях решения проблемы повышения укомплектованности медицинскими кадрами педиатрической службы навести порядок в оплате труда медицинских кадров всех категорий. Внедрить справедливый принцип: за равный труд — равная заработная плата, не зависящая от уровня развития региона.

### **3. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации:**

3.1. Продолжить работу по совершенствованию системы вакцинопрофилактики инфекционных болезней у детей в Российской Федерации: расширить национальный календарь профилактических прививок за счет введения вакцинации против инфекций, вызванных менингококком, ротавирусом, вирусом ветряной оспы, папилломавирусом, дополнительных ревакцинаций против коклюша в дошкольном и подростковом возрасте, а также прописать и иммунопрофилактику против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.

3.2. Повысить доступность и качество комплексной реабилитационной помощи детям с хронической патологией, детям с ограниченными возможностями здоровья и детям-инвалидам:

3.2.1. Укомплектовать учреждения медицинской реабилитации страны современным реабилитационным оборудованием.

3.2.2. Разработать, согласовать и представить на утверждение в установленном порядке проект государственной программы «Профилактика инвалидности среди детей в Российской Федерации».

3.3. В связи с сохраняющимися трудностями в осуществлении оперативного сбора сведений, необходимых для выполнения задач и функций главного внештатно-

го специалиста (от главных внештатных специалистов субъектов, главных специалистов федеральных округов, от федеральных медицинских организаций по направлению), внести дополнение в Приказ Минздрава России от 25 октября 2012 г. № 444 «О главных внештатных специалистах Министерства здравоохранения Российской Федерации», детально представив полномочия главного внештатного специалиста Минздрава России, главных специалистов субъектов, специалистов федеральных округов.

3.4. Провести ревизию номенклатуры специальностей приказа. Ввести в институт главных специалистов главного внештатного детского специалиста аллерголога-иммунолога, главного внештатного детского специалиста дерматовенеролога, главного внештатного детского специалиста сурдолога-оториноларинголога, главного внештатного детского специалиста по спортивной медицине, привести в соответствие перечень главных внештатных специалистов и номенклатуру специальностей в детском здравоохранении, гармонизировав детские специальности с уровнем заболеваемости детей.

3.5. Для улучшения состояния здоровья и повышения эффективности оказания медико-психолого-педагогической помощи подросткам репрофилировать центры здоровья страны в центры здоровья подростков, проработав функциональные обязанности сотрудников и маршрутизацию пациентов.

3.6. В связи с широким внедрением в практику вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включающих интенсивное применение эстрогенов в период подготовки с целью стимуляции овуляции, внести в статистическую форму № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам (форма № 32 (годовая))», утвержденную Приказом Росстата от 23 декабря 2024 г. № 674 «Об утверждении формы федерального статистического наблюдения № 32 „Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам“ и указаний по ее заполнению», отдельную отчетность по беременностям, наступившим естественным путем и с использованием ВРТ. Кроме этого, ввести графу «Кратность проведенных процедур» с указанием исхода предыдущих.

3.7. Для предоставления сведений о численности пациентов с различными заболеваниями, необходимых для формирования проектов стандартов медицинской помощи, а также для расчетов потребностей в лекарственных препаратах, медицинских изделиях, используемых в том числе при реабилитации определенных категорий больных, в формах статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» указывать численность пациентов по конкретным кодам МКБ-10, без группировки.

3.8. В связи с глобальными проблемами антимикробной резистентности и необходимостью инфекционного контроля в формах статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» при наличии результатов этиологической диагностики инфекционного агента указывать код МКБ-10 с соответствующим инфекционным возбудителем.

3.9. В целях адекватной оценки обеспеченности врачами-специалистами детского населения Российской Федерации в подраздел 1 «Должности и физические лица медицинской организации» раздела II «Штаты медицинской организации» формы статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации» к врачебным специальностям, не имеющим отдельной специализации для пациентов детского возраста (например, аллергологи-иммунологи и др.), включать сведения о численности таких специалистов, оказывающих медицинскую помощь детям.

3.10. В связи с необходимостью регулярного анализа состояния системы оказания медицинской помощи детям не только в целом по стране, но и в конкретных регионах формы статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации» и № 47 «Сведения о сети и деятельности медицинских организаций» представлять не только в целом по Российской Федерации, но также предусмотреть расширенные варианты, включающие сведения по конкретным субъектам России.

#### **4. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации и Федеральный фонд обязательного медицинского страхования:**

4.1. В целях дальнейшего развития стационарозамещающих технологий пересмотреть тарифы финансирования пребывания детей в дневных стационарах и привести их в соответствие с фактическими затратами.

4.2. Предоставить детям право получать медицинскую помощь в любом федеральном учреждении в соответствии с профилем заболевания.

4.3. Создать диагностическую клинко-статистическую группу (КСГ) с коэффициентом относительной затратоемкости оказания медицинской помощи (КЗ) больше 2 в группах КСГ st27.005 Гипертоническая болезнь в стадии обострения, КСГ st04.003 Болезни печени, невирусные (1-й уровень) и st04.004 Болезни печени, невирусные (2-й уровень) для проведения диагностического поиска с использованием дорогостоящих методов исследования пациентам детского возраста с целью верификации диагноза в федеральных учреждениях.

4.4. Перенести редкие генетические заболевания из групп КСГ st15.010 с КЗ 0,74 и st35.008 с КЗ 1,16 в группу КСГ st36.002 Редкие генетические заболевания с КЗ 3,50, так как, согласно стандартам оказания медицинской помощи и клиническим рекомендациям, объем необходимых клинко-лабораторных исследований в данной группе включает в себя дорогостоящие методы диагностики, которые не покрываются имеющимся тарифным планом в вышеуказанных группах КСГ с КЗ менее 2.

#### **5. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации, Министерство науки и высшего образования, Академию наук Российской Федерации:**

5.1. Увеличить финансирование научных исследований, направленных на выполнение национальных проектов «Здравоохранение», «Демография», «Наука», обратить особое внимание на проведение фундаментальных и поисковых научных работ по профилактике инвалидности детей и по теме инфекционных болезней, с объемом финансирования педиатрических тем не менее 25% от общего бюджета.

5.2. Продолжить совершенствование педиатрического образования и подготовки научных кадров по педиатрии, актуализировав фонд оценочных средств

и профессиональные стандарты педиатров и детских специалистов.

5.3. Предусмотреть механизм выделения дополнительных финансовых средств для организации научных исследований по темам, имеющим urgentную актуальность (в случае возникновения пандемий, техногенных катастроф и т.д.), не входящим в государственное задание по науке текущего года.

5.4. Поддержать идею создания в разных регионах мира сети клиничко-научно-образовательных центров под эгидой Российской Федерации для совершенствования оказания медицинской помощи детям и оптимизации научных исследований в области педиатрии, а также в целях проведения образовательных мероприятий для зарубежных коллег, особенно в странах, где отсутствует система детского здравоохранения, педиатрической науки и образования.

#### **6. Просить Министерство просвещения Российской Федерации:**

6.1. Шире привлекать профессиональное медицинское сообщество к подготовке учебных программ по формированию здорового и безопасного образа жизни учащихся.

6.2. Продолжить работу по созданию школ здоровья, предусмотрев в них создание условий для сохранения и укрепления здоровья учащихся.

#### **7. Рекомендовать органам управления здравоохранением субъектов Российской Федерации:**

7.1. Создать условия для расширения сети и организации работы отделений медико-социальной помощи.

7.2. Принять меры по развитию в регионе реабилитационной помощи детям.

7.3. Провести работу по совершенствованию сестринской службы. Ввести в структуру органов управления здравоохранением должность главного специалиста по сестринскому делу.

**8. Поручить президенту и Наблюдательному совету Союза педиатров России:** обеспечить педиатрические факультеты медицинских вузов и классических университетов ежегодно обновляемым контентом для проведения в первую неделю сентября «Всероссийского часа памяти великих педиатров», юбилеи которых отмечаются в текущем году.

**9. Поручить ректорам медицинских и фармацевтических вузов и деканам медицинских факультетов классических университетов,** в которых обучаются студенты по специальности «педиатрия», обеспечить проведение на первой неделе сентября каждого года «Всероссийского часа памяти великих педиатров», юбилеи которых празднуются в текущем году.

**10. Рекомендовать Отделению медицинских наук РАН (секция клинической медицины)** посвящать не менее одного заседания в год памяти великих российских педиатров.



## ЕМА одобрило первый препарат для людей с синдромом Прадера – Вилли

Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) одобрило заявку на получение регистрационного удостоверения на первое лекарство от неутолимого голода (гиперфагии), связанного с редким генетическим заболеванием — синдромом Прадера – Вилли (СПВ), для взрослых и детей от 4 лет. Речь идет о диазоксиде холина, разработанном американской компанией Soleno Therapeutics.

В марте препарат под торговой маркой Vukat XR одобрило также Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Это стало не только одним из самых долгожданных разрешений от американского регулятора, но и важной вехой в исследовании заболевания, которое ранее было сложно лечить.

Синдром Прадера – Вилли — редкое генетическое заболевание, характеризующееся гиперфагией (чувством сильного, постоянного голода), поведенческими проблемами, когнитивными нарушениями, низким

мышечным тонусом, низким ростом (если не проводится лечение гормоном роста), накоплением избыточного жира, задержками развития и неполным половым развитием.

СПВ обычно лечат с помощью поддерживающей терапии и гормона роста человека для наращивания мышечной массы и снижения уровня жира в организме. Иногда пациентам назначают противосудорожный препарат топирамат, чтобы снизить аппетит. Однако до сих пор не было одобрено ни одной другой лекарственной терапии. Это связано отчасти со множеством проявлений заболевания, а также с не до конца изученной его генетикой. С момента одобрения гормона роста человека 25 лет назад каждый препарат, достигший фазы III исследований, терпел неудачу или был отклонен регулирующими органами.

Источник: <https://gxpnews.net/2025/06/ema-odobrilo-pervyj-preparat-dlya-lyudej-s-sindromom-pradera-villi/>

## Новый препарат для профилактики РСВ

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило моноклональное антитело клесровимаб-cfor (Enflonsia) для профилактики респираторно-синцитиального вирусного (РСВ) заболевания нижних дыхательных путей у новорожденных. Решение регулятора позволяет выпустить препарат перед началом сезона РСВ, который обычно начинается осенью и зимой и длится всю весну.

Одобрение было частично основано на результатах исследования фазы IIb/III, в котором одна доза клесровимаба снизила связанные с РСВ инфекции нижних дыхательных путей, требующие медицинского вмешательства, на 60,5% в течение 5 мес по сравнению с плацебо. Это, в свою очередь, снизило госпитализации на 84,3% за этот же период. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с клесровимабом, были эритема в месте инъекции, отек в месте инъекции и сыпь.

Клесровимаб — второе моноклональное антитело, одобренное для профилактики РСВ-инфекции в США. В 2023 г. FDA одобрило нирсевимаб. В отличие от нирсевимаба, дозировка которого рассчитывается по весу, клесровимаб имеет фиксированную дозу, не зависящую от веса младенца.

«Заболевание РСВ является одной из основных причин госпитализации младенцев и может привести к серьезным респираторным заболеваниям, таким как бронхолит и пневмония. Enflonsia сочетает в себе удобство дозирования с убедительными клиническими данными, показывающими значительное снижение заболеваемости и госпитализаций, что делает его многообещающим новым вмешательством для защиты младенцев от РСВ», — сказал в пресс-релизе доктор Октавио Рамильо, главный исследователь компании Merck.

Источник: <https://life4me.plus/ru/news/rsv-13335/>

## Новый препарат в лечении наследственного ангионевротического отека

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат Andembry (garadacimab-gxii) для профилактики приступов наследственного ангионевротического отека (НАО) у пациентов 12 лет и старше. Это первое и единственное средство, блокирующее фактор XIIa — ключевой белок плазмы крови, участвующий в развитии отеков при НАО.

Andembry — это активированный ингибитор фактора XII (FXIIa) (моноклональное антитело), предназначенный для самостоятельного подкожного введения с помощью автоинъектора. Препарат подавляет верхнюю часть каскада НАО, воздействуя на фактор XIIa, и обеспечивает устойчивую защиту от приступов. Препарат вводится один раз в месяц, процедура занимает менее 15 с. Отсутствие цитрата в составе снижает раздражение при инъекции.

Эффективность Andembry подтверждена в ходе клинического исследования третьей фазы, в котором:

- 62% пациентов не испытывали приступов в течение 6 мес терапии;
- частота приступов НАО снизилась на 99% и более по сравнению с плацебо;
- необходимость в симптоматической терапии снизилась в среднем на 88%, а число умеренных и тяжелых приступов — на 90%.

Наиболее частыми нежелательными явлениями были назофарингит и боль в животе ( $\geq 7\%$  пациентов).

НАО — редкое, хроническое и потенциально опасное для жизни генетическое заболевание, характеризую-

щееся повторяющимися и непредсказуемыми отеками, которые могут возникать в различных частях тела, включая кожу, подкожную клетчатку, слизистые оболочки и внутренние органы.

Основными причинами НАО являются генетически обусловленный дефицит или нарушение функции белка, называемого ингибитором С1-эстеразы, который играет важную роль в регуляции системы комплемента. Приступы НАО часто болезненны и встречаются примерно у одного из 50 тыс. человек.

Источник: <https://www.healthday.com/healthpro-news/allergies/fda-approves-once-monthly-andembry-for-hereditary-angioedema>

## FDA одобрило первый FcRn-блокатор для лечения миастении гравис

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат Imaavu (nirxolimab) компании Johnson & Johnson (J&J) для лечения генерализованной миастении у людей старше 12 лет.

Это первое средство, подавляющее активность неонатального Fc-рецептора (FcRn) — белка, который защищает иммуноглобулин G (IgG) от распада. При аутоиммунных болезнях вырабатываются патологические IgG-аутоантитела, атакующие собственный организм. В случае миастении под удар попадают рецепторы в нервно-мышечных соединениях, что нарушает передачу нервных сигналов к мышцам и ведет к их ослаблению. Imaavu блокирует FcRn-рецепторы, в результате чего аутоантитела быстрее разрушаются.

Лекарство разрешено использовать при наличии положительных антител к ацетилхолиновому рецептору или мышечно-специфической киназе — маркеров миастении. Эти белки чаще всего выступают мишенями для IgG-аутоантител при заболевании.

Клинические исследования показали значимое улучшение состояния участников, получавших Imaavu в сочетании со стандартной терапией на протяжении полугода. При этом эффект сохранялся в течение 20 мес. Указывается, что препарат снижает уровень аутоантител на 75% с первой инъекции.

Источник: <https://pharmvestnik.ru/content/news/FDA-odobrilo-pervyi-FcRn-blokator-dlya-lecheniya-miastenii-gravis.html>

# Памяти Федора Игоревича Петровского (05.05.1974–09.06.2025)



Медицинское научное педиатрическое сообщество понесло тяжелую утрату: 9 июня 2025 г. ушел из жизни второй ректор Ханты-Мансийской государственной медицинской академии доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, педиатрии и инфекционных болезней Федор Игоревич Петровский.

Федор Игоревич Петровский родился

5 мая 1974 г. в г. Нововоронеже в семье инженеров. После окончания школы принял решение связать свое будущее с медициной, поступив в Сибирский орден Красного Знамени государственный медицинский университет на медико-биологический факультет.

За время обучения Федор Игоревич показал себя как талантливый, трудолюбивый и целеустремленный студент, проявлял особый интерес к изучению пропедевтики внутренних болезней, клинической иммунологии и аллергологии, а также клинической фармакологии, некоторые дисциплины осваивал экстерном по индивидуальному учебному плану. В 1997 г. Федор Игоревич с отличием окончил университет, по окончании работал заведующим иммунологической лабораторией центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ, в 2004 г. окончил клиническую ординатуру по специальности «аллергология и иммунология». В 2001 г. защитил кандидатскую диссертацию, а уже в 2006 г. успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Пути оптимизации фармакотерапии тяжелой бронхиальной астмы».

С 2006 г. свою трудовую деятельность Ф.И. Петровский продолжил в Ханты-Мансийском государственном медицинском институте (ХМГМИ), начав путь с должности доцента кафедры госпитальной терапии.

В 2008 г. за счет своей исключительной порядочности и лидерских качеств Федор Игоревич был утвержден на должность ректора ХМГМИ. Под его руководством

институт существенно укрепил материально-техническую базу, открыл новые специальности, увеличил контингент обучающихся и, как следствие, получил государственную аккредитацию в статусе Ханты-Мансийской государственной медицинской академии. За период работы Ф.И. Петровского в академии в жизни вуза произошло множество побед и знаменательных событий, которые невозможно представить без активного участия Федора Игоревича.

Ф.И. Петровский является автором более 150 научных трудов, которые внесли значительный вклад в развитие медицинской науки, а его достижения продолжают вдохновлять студентов и коллег. В 2017 г. Федору Игоревичу было присвоено ученое звание профессора по специальности «клиническая иммунология, аллергология».

В течение многих лет Ф.И. Петровский был президентом регионального отделения Союза педиатров России по Ханты-Мансийскому автономному округу — Югре, а также научным редактором журналов «Педиатрическая фармакология», «Российский педиатрический журнал» и других проектов, учредителем которых является Союз педиатров России.

В памяти студентов, пациентов и коллег Федор Игоревич навсегда останется талантливым лектором, неординарным преподавателем, чутким доктором, человеком исключительного профессионализма и эрудиции.

Светлая память о нем навсегда сохранится в наших сердцах!

А это легендарные правила клинической фармакологии от Федора Игоревича, которым он всегда обучал студентов:

- Не назначайте лекарственные препараты на основе собственных представлений о патофизиологии болезни.
- Насколько возможно, не назначайте препараты посимптомно или посиндромно.
- Избегайте полипрагмазии.
- Никогда не назначайте лекарства, не будучи уверенными в их необходимости.
- Не стесняйтесь незнания! Перепроверяйте, переспрашивайте!

*Союз педиатров России выражает соболезнования в связи с кончиной Федора Игоревича Петровского*