

№3 • 2026

ДЛЯ ТЕХ, КТО ЗАБОТИТСЯ О БУДУЩЕМ

ПРАКТИКА педиатра

НЕОНАТОЛОГИЯ

**РОЛЬ МИКРОРНК ГРУДНОГО МОЛОКА
В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ
У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

ДЕРМАТОЛОГИЯ

**ИНФИЦИРОВАННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ДЕРМАТИТ,
ВЫЗВАННЫЙ УКУСОМ МУХИ,
У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА
(КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)**

НЕВРОЛОГИЯ

**ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ
И ДОЛГОСРОЧНЫЕ ИСХОДЫ
КЕТОГЕННОЙ ДИЕТОТЕРАПИИ
У ДЕТЕЙ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ
ЭПИЛЕПСИЕЙ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**БЕСПЛАТНО ПОДПИСАТЬСЯ НА ЖУРНАЛ
И ПОЛУЧИТЬ ДОСТУП К ПОЛНОМУ АРХИВУ СТАТЕЙ**

можно, перейдя по этому QR-коду,
на сайте **MEDI.RU** (в разделе <https://medi.ru/pp>)
или на сайте <https://pediatrician-practice.ru>





Педиатры рекомендуют органическое детское питание



*Исследование ООО «Ипсос Комкон» среди 271 педиатра и неонатолога, совместно с АСПМ+. География: вся Россия, города с населением 1 млн+.

Грудное молоко – лучшее питание для детей первого года жизни. Безмолочная каша HiPP «100% Рисовая» для детей с 4 месяцев, молочная каша HiPP «Спокойной ночи» – «Яблоко» для детей с 6 месяцев.

ПРАКТИКА педиатра

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК

№ 3 • 2026

Главный редактор / Editor-in-Chief

Османов И.М.,
д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
(Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia)

Зам. главного редактора / Deputy Editor-in-Chief

Захарова И.Н.,
д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
(Zakharova I.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia)

Трунина И.И.,
д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
(Trunina I.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia)

Школьников М.А.,
д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
(Shkolnikova M.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia)

Редакция / Editorial

Зав. редакцией:
Мирошина А.В.
(Miroshina A.V.)
praktikapediatra@gmail.com

Научный редактор:
Пшеничникова И.И.
(Pshenichnikova I.I., Cand. Med. Sci.)

Ответственный секретарь:
Бекмурзаева Г.Б.,
канд. мед. наук
(Bekmurzaeva G.B., Cand. Med. Sci.)
gulfizat@inbox.ru

Размещение рекламы / Advertising Manager

Курносенко Оксана
(Kurnosenko Oxana)
Тел.: +7 (916) 619-67-88,
oxana.s.kurnosenko@medi.ru

Глубокоуважаемые коллеги!



Существует расхожее заблуждение, что детский организм — это просто уменьшенная копия взрослого. Практикующий педиатр знает обратное: перед ним система в постоянном становлении, где многие процессы разворачиваются на границе видимого и невидимого. Номер, который вы держите в руках, проходит этот путь целиком — от самого частого и знакомого к самому сложному.

Открывает выпуск исследование клинико-лабораторных и рентгенологических особенностей течения внебольничной пневмонии у детей раннего и младшего дошкольного возраста по данным Московского инфекционного стационара — тот фундамент повседневной практики, без которого не обходится работа ни одного детского врача. Далее следует материал о лихорадке — состоянии, знакомом каждому

педиатру, но не переставшем быть предметом научного поиска.

Исследование роли микроРНК грудного молока в формировании иммунных реакций у недоношенных напоминает, что фундамент здоровья закладывается задолго до первого клинического симптома.

Редкое клиническое наблюдение лимфангиогемангиомы переднего средостения показывает: за каждым таким случаем стоит врач, не удовлетворившийся первым и самым простым объяснением.

Работа о современных МРТ-методах оценки жировой фракции тел позвонков показывает, как лучевая диагностика приближает раннюю профилактику патологии костной ткани.

Обзор о реабилитации детей с врожденной аномалией наружного и среднего уха смещает фокус с диагноза на долгий путь восстановления функции и качества жизни ребенка.

Завершает номер работа о предикторах эффективности и долгосрочных исходах кетогенной диетотерапии у детей с фармакорезистентной эпилепсией. Она напоминает: даже там, где медикаментозные возможности исчерпаны, у клинициста остаются инструменты, требующие лишь точности и терпения в подборе.

Так выстраивается драматургия этого номера: от массовой практики — к редкому случаю, от молекулы — к клинике, от диагностики — к реабилитации и лечению. Желаю вам вдумчивого и полезного чтения.

С уважением,

И.М. Османов, главный редактор журнала «Практика педиатра», главный внештатный специалист педиатр Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук, профессор

**Напоминаем вам о возможности оформления
бесплатной подписки на журнал в электронном формате
(по QR-коду на обложке на странице сайта www.medi.ru/pp
или на сайте <https://pediatrician-practice.ru>).**

Журнал «Практика педиатра» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ. Регистрационный номер ПИ № 77-18640 от 18 октября 2004 г. Издатель ООО «Румед групп». Учредитель ООО «Столичная медицинская карта». Читателей online 50400 в месяц. Подписчиков online 6450. Печатный тираж 3000 экз. Отпечатан в типографии «А-Гриф». Подписан в печать 25.09.2026 г. Адрес для корреспонденции: 117303, г. Москва, Одесская ул., 14-4А-39, для ООО «Румед групп». По вопросам размещения рекламы и материалов просим обращаться по тел.: +7 (499) 673-37-97. За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет. Мнение редакции не всегда может совпадать с мнением авторов. Авторы несут ответственность за содержание статей, сам факт их публикации и за достоверность публикуемых данных. При перепечатке материалов разрешение редакции и ссылка на журнал «Практика педиатра» обязательны. Все статьи, опубликованные в журнале, также доступны на сайте о лекарствах MED1.RU. Подписной индекс издания в каталоге АО Почта России: ПИМ 574.

Mass media certificate dated October 18, 2004. Series PI № 77-18640 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communication and protection of cultural heritage. Publisher "Rumed Group" Ltd. Printed by "A-Grif" Ltd. Signed for printing 25.09.2026. Online readers 50400 / month. Online subscribers 6450. Print run 3000 copies. The editorial office takes no responsibility for the contents of advertising materials. Editorial opinion may not coincide with the authors' opinion. Authors are responsible for the content of the articles, the fact of their publication and for the accuracy of the published data. No part of this issue can be reproduced without the written consent of the editorial office. While reprinting publications one must make reference to the journal Pediatrician's Practice. Address for correspondence: 117303, Moscow, Odesskaya str., 14-4A-39, for "Rumed Group". For advertising, please, contact us by phone number: +7 (499) 673 37 97. All articles published in the journal are also available on the website about medicines MED1.RU. Subscription index in the catalog of JSC Russian Post: PIM 574.

Афуков И.И., канд. мед. наук, г. Москва, Россия

Бабаев Б.Д., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Багаев В.Г., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Бельмер С.В., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Блохин Б.М., д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия

Брежнева Т.Ю., г. Москва, Россия

Возгомент О.В., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Гаращенко Т.И., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Горев В.В., канд. мед. наук, г. Москва, Россия

Жолобова Е.С., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Зайцева О.В., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Заплатников А.Л., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Зыков В.П., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Ивойлов А.Ю., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Ильина А. Я., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Караченцова И.В., канд. мед. наук, г. Москва, Россия

Карпова Е.П., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Котлукова Н.П., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Логачев М.Ф., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Малахов А.Б., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Миронова А.К., канд. мед. наук, г. Москва, Россия

Неудахин Е.В., д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия

Овсянников Д.Ю., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Петряйкина Е.Е., д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия

Пыков М.И., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Ревякина В.А., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Самсонова Л.Н., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Степанов А.А., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Тамразова О.Б., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Тепяев Р.Ф., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Чеботарева Т.А., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Чебуркин А.А., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Шарыкин А.С., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Шолохова Н.А., д-р мед. наук, доцент, г. Москва, Россия

Шумилов П.В., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Afukov I.I., Cand. Med. Sci., Moscow, Russia

Babaev B.D., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Bagaev V.G., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Blokhin B.M., MD, PhD, Prof., Honored Physician of Russian Federation, Moscow, Russia

Brezhneva T.Yu., Moscow, Russia

Vozgoment O.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Garaschenko T.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Gorev V.V., Cand. Med. Sci., Moscow, Russia

Zholobova E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Zaytseva O.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Zaplatnikov A.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Zykov V.P., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Ivoilov A.Yu., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Ilyina A.Ya., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Karachentsova I.V., Cand. Med. Sci., Moscow, Russia

Karpova E.P., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kotlukova N.P., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Logachev M.F., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Malakhov A.B., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Mironova A.K., Cand. Med. Sci., Moscow, Russia

Neudakhin E.V., MD, PhD, Prof., Honored Physician of Russian Federation, Moscow, Russia

Ovsyannikov D.Yu., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Petryaikina E.E., MD, PhD, Prof., Honored Physician of Russian Federation, Moscow, Russia

Pykov M.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Revyakina V.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Samsonova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Stepanov A.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Tamrazova O.B., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Tepaev R.F., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Chebotareva T.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Cheburkin A.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Sharykin A.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Sholokhova N.A., MD, PhD, Associate Prof., Moscow, Russia

Shumilov P.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО И МЛАДШЕГО ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ПО ДАННЫМ ИНФЕКЦИОННОГО СТАЦИОНАРА В г. МОСКВЕ Л.Н. Мазанкова, Н.А. Драчева, И.М. Османов, С.Н. Борзакова	5	PULMONOLOGY CLINICAL, LABORATORY, AND RADIOLOGICAL FEATURES OF THE COURSE OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN OF EARLY AND EARLY PRESCHOOL AGE, BASED ON DATA FROM AN INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL IN MOSCOW L.N. Mazankova, N.A. Dracheva, I.M. Osmanov, S.N. Borzakova
АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА ЛИХОРАДКА У ДЕТЕЙ: ОТ НЕЙРОИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ К РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИПИРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ П.В. Бережанский	10	CURRENT TOPIC FEVER IN CHILDREN: FROM NEUROIMMUNE MECHANISMS TO RATIONAL ANTIPYRETIC THERAPY P.V. Berezhansky
КАРДИОЛОГИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ АТЕРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ ХРОНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА Е.В. Богачева, С.В. Иванова, Е.В. Неудахин, Т.В. Кожанова	18	CARDIOLOGY PERSONALIZED CORRECTION OF ATHEROGENIC DISORDERS IN CHILDREN BASED ON A CHRONOPHARMACOLOGICAL APPROACH E.V. Bogacheva, S.V. Ivanova, E.V. Neudakhin, T.V. Kozhanova
СОСУДИСТЫЕ АНОМАЛИИ ЛИМФАНГИОГЕМАНГИОМА ПЕРЕДНЕГО СРЕДОСТЕНИЯ У РЕБЕНКА 10 ЛЕТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ Э.С.-А. Шахвалиева, Ю.О. Погорелов, П.Н. Султанова, Р.О. Зорина, Г.С. Абдурахманов, В.В. Гацуцын, Д.Б. Еремин, Д.В. Бойко	24	VASCULAR ABNORMALITIES LYMPHANGIOHEMANGIOMA OF THE ANTERIOR MEDIASTINUM IN A 10 YEAR OLD CHILD: A CLINICAL CASE E.S.-A. Shakhvalieva, Yu.O. Pogorelov, P.N. Sultanova, R.O. Zorina, G.S. Abdurakhmanov, V.V. Gatsutsyn, D.B. Eremin, D.V. Boyko
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА СОВРЕМЕННЫЕ МРТ-МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЖИРОВОЙ ФРАКЦИИ ТЕЛ ПОЗВОНКОВ У ДЕТЕЙ Д.А. Исмиев, Т.А. Ахадов, И.А. Мельников, А.Н. Яковлев	28	RADIOLOGIC DIAGNOSIS MODERN MRI METHODS FOR THE ANALYSIS OF THE FAT FRACTION OF VERTEBRAL BODIES IN CHILDREN D.A. Ismiev, T.A. Akhadov, I.A. Melnikov, A.N. Yakovlev
НЕОНАТОЛОГИЯ РОЛЬ МИКРОРНК ГРУДНОГО МОЛОКА В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ Е.С. Чистякова, Г.Н. Чистякова, К.П. Шакирова, А.В. Устюжин, А.И. Гаев, И.И. Ремизова	33	NEONATOLOGY THE ROLE OF MICRORNAS IN BREAST MILK IN THE FORMATION OF IMMUNE RESPONSES IN PREMATURE NEWBORNS E.S. Chistyakova, G.N. Chistyakova, K.P. Shakirova, A.V. Ustyuzhin, A.I. Gaev, I.I. Remizova
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННОЙ АНОМАЛИЕЙ РАЗВИТИЯ НАРУЖНОГО И СРЕДНЕГО УХА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ Х.М. Диаб, В.С. Корвяков, О.А. Пашчина, Б.Б. Мукумов, А.Е. Михалевич, Д.С. Кондратчиков	40	OTORHINOLARYNGOLOGY REHABILITATION OF PATIENTS WITH CONGENITAL ANOMALIES OF THE DEVELOPMENT OF THE OUTER AND MIDDLE EAR. LITERATURE REVIEW Kh.M. Diab, V.S. Korvyakov, O.A. Pashchinina, B.B. Mukumov, A.E. Mikhalevich, D.S. Kondratchikov
ДЕРМАТОЛОГИЯ ИНФИЦИРОВАННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ДЕРМАТИТ, ВЫЗВАННЫЙ УКУСОМ МУХИ, У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ) О.Г. Саркисян, А.Н. Сурков, И.И. Бабич, Н.А. Пархомина, Е.А. Захарьян, Т.Д. Лосева, Д.А. Галичева, А.А. Черепанова, М.О. Бусько, Т.А. Лукина, Р.Б. Гумер, А.А. Бодня	47	DERMATOLOGY INFECTED BULLOUS DERMATITIS CAUSED BY A FLY BITE IN AN EARLY AGE CHILD (CLINICAL OBSERVATION) O.G. Sarkisyan, A.N. Surkov, I.I. Babich, N.A. Parkhomina, E.A. Zakharyan, T.D. Loseva, D.A. Galicheva, A.A. Cherepanova, M.O. Busko, T.A. Lukina, R.B. Gumer, A.A. Bodnya
НЕВРОЛОГИЯ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ДОЛГОСРОЧНЫЕ ИСХОДЫ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ Е.Г. Лукьянова, С.О. Айвазян, К.В. Осипова, Е.А. Пырьева, А.И. Крапивкин, В.А. Жестков	51	NEUROLOGY PREDICTORS OF EFFICACY AND LONG TERM OUTCOMES OF KETOGENIC DIET THERAPY IN CHILDREN WITH PHARMACORESISTANT EPILEPSY E.G. Lukyanova, S.O. Aivazyan, K.V. Osipova, E.A. Pyryeva, A.I. Krapivkin, V.A. Zhestkov

HiPP COMBIOTIC®:

сертификация HALAL

как дополнительный критерий качества и безопасности детской молочной смеси

С 1 июня 2026 года молочная смесь **HiPP Combiotic®** получила сертификацию HALAL, подтверждающую соответствие продукта исламским нормам питания. Однако значение этого события выходит за рамки религиозного одобрения. Халяль – это не просто «разрешено для мусульман». Это система, которая накладывает на производителя строгие требования к чистоте, прозрачности и безопасности сырья. То, что делает продукт допустимым с точки зрения веры, одновременно делает его максимально безопасным для детского питания. Сертификация HALAL подразумевает подтвержденное соответствие исламским нормам питания, проверку производства по строгим стандартам качества и безопасности, регулярные аудиты состава, оборудования, помещений и документации. Таким образом, сертификат становится дополнительным независимым подтверждением высокого качества продукции.

Грудное молоко служит ключевым источником иммунной защиты для младенца. Помимо антител, оно содержит целый спектр биологически активных компонентов – лактобактерии, пребиотики, факторы роста, которые поддерживают становление и укрепление иммунной системы. Естественное вскармливание способствует формированию здоровой микрофлоры кишечника, а это, в свою очередь, напрямую связано с полноценной работой иммунитета. В ситуациях, когда грудное вскармливание невозможно, смесь **HiPP Combiotic®**, содержащая **лактобактерию грудного молока L.Fermentum®**, становится актуальным выбором неонатолога и педиатра для новорожденного.

HiPP Combiotic® разработаны по образцу грудного молока и содержат пробиотики – **лактобактерии L.Fermentum®**, выделенные из грудного молока, и пребиотики GOS, подобные олигосахаридам грудного молока. Клинически доказано, что такое сочетание

- обеспечивает хорошую переносимость смеси;
- снижает частоту колик и срыгиваний;
- препятствует развитию диареи;
- способствует укреплению иммунитета;
- способствует росту полезных бактерий в кишечнике¹.

Особого внимания заслуживает роль **L.Fermentum®**. Микробная среда, которую формирует эта лактобактерия как мощный пробиотик, напоминает ту, что возникает при кормлении грудным молоком: в кишечнике создаются условия для заселения собственных, нативных (а не искусственно введенных) бифидобактерий. Это помогает в предотвращении колик.

Первый год жизни – это особенно важное время, так как на этом этапе закладывается основа иммунитета. Грудное молоко играет особую роль в этом процессе, поэтому мамы, принимающие решение об искусственном вскармливании, должны проконсультироваться со своим педиатром для подбора оптимальной молочной смеси.

¹ Maldonado J. et al. JPGN 2012; 54: 55–61; Ben XM et al. World J Gastroenterol 2008; 14: 6564–6568; Fanaro S. et al. JPGN 2009; 48: 82–88; Sierra C. et al. Eur J Nutr 2015; 54: 89–99; Ashley C. et al. Nutrition Journal 2012; 11: 38.

Л.Н. Мазанкова^{1,2}, д-р мед. наук, профессор, Н.А. Драчева³, канд. мед. наук,
И.М. Османов^{1,4}, д-р мед. наук, профессор, С.Н. Борзакова^{1,2}, канд. мед. наук

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО И МЛАДШЕГО ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ПО ДАННЫМ ИНФЕКЦИОННОГО СТАЦИОНАРА В г. МОСКВЕ

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дети, противовирусная терапия, Виферон®

Keywords: community-acquired pneumonia, antiviral therapy, children, Viferon®

Резюме: Внебольничные пневмонии остаются одной из наиболее актуальных проблем педиатрической практики. Целью исследования, проведенного на базе ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ», являлся анализ клинико-лабораторных особенностей течения внебольничной пневмонии у детей раннего и младшего дошкольного возраста в зависимости от проводимой противовирусной терапии. Ретроспективно проанализировано 180 историй болезней пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония» за период 2023 г., разделенных на две группы: пациенты, получавшие в составе комплексного лечения также противовирусную терапию препаратом рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (Виферон®), и пациенты, получавшие только комплексную терапию без включения препарата Виферон®. Полученные результаты показывают эффективность включения препарата Виферон® в комплексное лечение внебольничных пневмоний у детей в виде ускорения клинического улучшения, снижения выраженности дыхательных нарушений и формирования более адекватной иммунной реакции.

Summary: Community-acquired pneumonias remain one of the most pressing problems in pediatric practice. The aim of the study, conducted at the Z.A. Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, was to analyze the clinical and laboratory features of the course of community-acquired pneumonia in children of early and early preschool age, depending on the antiviral therapy administered. A retrospective analysis was conducted on 180 patient case histories diagnosed with community acquired pneumonia in 2023. The patients were divided into two groups: those who received antiviral therapy as part of comprehensive treatment (recombinant interferon alfa 2b with antioxidants, Viferon®), and those who received only comprehensive therapy without the inclusion of Viferon®. The results obtained demonstrate the effectiveness of incorporating the drug Viferon® into the comprehensive treatment of community acquired pneumonia in children, as evidenced by accelerated clinical improvement, reduced severity of respiratory disorders, and the development of a more adequate immune response.

Для цитирования: Мазанкова Л.Н., Драчева Н.А., Османов И.М., Борзакова С.Н. Клинико-лабораторные и рентгенологические особенности течения внебольничной пневмонии у детей раннего и младшего дошкольного возраста по данным инфекционного стационара в г. Москве // Практика педиатра. 2026. № 3. С. 5–9.

For citation: Mazankova L.N., Dracheva N.A., Osmanov I.M., Borzakova S.N. Clinical, laboratory, and radiological features of the course of community acquired pneumonia in children of early and early preschool age, based on data from an infectious diseases hospital in Moscow // Pediatrician's Practice. 2026. No. 3. P. 5–9.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В российской педиатрии, как и в большинстве стран мира, **пневмонию** определяют как «острое инфекционное заболевание легочной паренхимы, диагностируемое по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным, а также инфильтративным изменениям на рентгенограмме» [1, 2]. Такое определение предполагает диагноз пневмонии только в «**рентгеноположительных**» случаях инфекций нижних дыхательных путей.

Внебольничная пневмония (ВП) у детей раннего возраста остается одной из наиболее значимых проблем педиатрии ввиду высокой распространенности и существенного вклада в структуру детской смертности. Согласно данным ВОЗ, пневмония является причиной 14% всех случаев смерти детей в возрасте до 5 лет. По оценкам ЮНИСЕФ, ежегодно пневмония уносит жизни более 725 000 детей младше 5 лет [3–5].

В Российской Федерации в 2023 г. зафиксирован значительный рост заболеваемости ВП среди детского населения.

¹ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

³ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы»

⁴ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Согласно данным Государственного доклада Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году», показатель заболеваемости ВП составил 498,02 случая на 100 тыс. населения, что на 22% превысило уровень предыдущего года. Среди детей заболеваемость возросла на 80,7% по сравнению с 2022 г. Наивысшие показатели заболеваемости наблюдались в возрастной группе детей **от 1 года до 2 лет, составив 1465,5 случая на 100 тыс.**, что на 19,4% превышало уровень предыдущего года (1227,37 на 100 тыс.) [6].

В 2024 г. тенденция к росту заболеваемости сохранилась. По данным Роспотребнадзора, общая заболеваемость ВП в России достигла 866,62 случая на 100 тыс. населения, что в 1,7 раза выше, чем в 2023 г. Среди детского населения рост заболеваемости был еще более выраженным: в 2024 г. показатель составил **1790,94 случая на 100 тыс. детского населения**, что свидетельствует о росте в **2,2 раза**. Наиболее высокие показатели заболеваемости традиционно регистрировались у детей в возрасте **1–2 лет (1503 на 100 тыс.)** [7].

Особую актуальность проблема приобретает во время пандемии и в постпандемийный период, характеризующийся изменением этиологической структуры ВП с ростом доли бактериальных (до 79%) и атипичных возбудителей (до 57%) [8–10]. У детей раннего возраста респираторные вирусы обнаруживаются у 80% больных, преобладают респираторно-синцитиальный вирус, бокавирус, аденовирусы и вирус парагриппа 3-го типа [14–17]. Высокая частота вирусно-бактериальных ассоциаций определяет необходимость поиска оптимальных подходов к комплексной терапии, включающих не только этиотропные антибактериальные средства, но и препараты с противовирусной и иммуномодулирующей активностью.

Препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b, в частности Виферон®, обладают доказанной эффективностью в составе комплексной терапии пневмоний у детей, способствуя сокращению сроков заболевания, уменьшению продолжительности антибактериальной терапии

и снижению частоты рецидивов инфекции [12, 13, 18]. В исследовании Т.М. Рябовой с соавт. установлено достоверное снижение риска развития повторных пневмоний у детей раннего возраста, получавших Виферон® Суппозитории 150 000 МЕ в комплексном лечении острой ВП ($p = 0,005$) [14].

Однако остаются недостаточно изученными клинико-лабораторные особенности течения заболевания у детей раннего и младшего дошкольного возраста в зависимости от применения противовирусной терапии, что определяет необходимость дальнейшего исследования и систематизации данных для оптимизации лечебной тактики в данной возрастной группе, что и послужило поводом для проведения нашего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – проанализировать клинико-лабораторные особенности течения внебольничной пневмонии у детей раннего и младшего дошкольного возраста в зависимости от проводимой противовирусной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективно проанализировано 180 историй болезни пациентов с подтвержденным диагнозом «внебольничная пневмония», средней степени тяжести в возрасте от 1 месяца до 6 лет 11 месяцев 29 дней, госпитализированных в инфекционный госпиталь ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ» в течение 2023 г.

Все пациенты были разделены на две группы. В группу 1 вошли пациенты с внебольничной пневмонией, получавшие в составе комплексной терапии противовирусную терапию препаратом рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами Виферон® в дозировке 150 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 7–10 дней. В группу 2 вошли пациенты с внебольничной пневмонией, которых лечили без применения препарата Виферон®. Все пациенты получали антибактериальную терапию согласно действующим на период исследования клиническим рекомендациям МЗ РФ «Пневмония (внебольничная)», возрастная категория – дети (2022), а также назначалась посиндромная и симптоматическая терапия с учетом клинической картины заболевания.

У всех пациентов проводилась диагностика РНК/ДНК-возбудителей 13 распространенных сезонных респираторных инфекций в назофарингеальном мазке с помощью RT-PCR: респираторно-синцитиального вируса (hRSV), метапневмовируса человека (hMPV), аденовируса (hAdV), бокавируса (hBoV), риновируса (hRV), вируса парагриппа 1–4 (hPiv 1, hPiv 2, hPiv 3, hPiv 4), сезонных коронавирусов (hCoV-229E, hCoV-OC43, hCoV-NL63, hCoV-HKU-1) с использованием набора реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (табл. 1). Вирусная ДНК/РНК была экстрагирована из 100 мкл образца, используя комплект реагентов «РИБО-преп» (АмплиСенс, Россия).

Таблица 1. Этиология респираторных вирусных возбудителей у детей с ВП

Возбудители ОРВИ	Группа 1 n = 90: n/%	Группа 2 n = 90: n/%
РСВ	19/21,1	21/23,3
Риновирус	7/7,7	5/5,5
Метапневмовирус	3/3,3	3/3,3
Сезонный коронавирус	–	3/3,3
Аденовирус	6/6,6	4/4,4
Бокавирус	2/2,2	2/2,2
Парагрипп	–	2/2,2
Грипп	–	1/1,1
Другие возбудители	–	2/2,2
Всего обнаружено	37/40,9	43/47,5

Таблица 2. Частота встречаемости основных симптомов

Симптомы	группа 1, n (%)	группа 2, n (%)	p
Лихорадка	89 (98,9%)	90 (100,0%)	–
Кашель	90 (100,0%)	90 (100,0%)	–
Насморк	71 (78,9%)	86 (95,6%)	–
Одышка	41 (45,6%)*	35 (38,9%)*	0,005
Снижение аппетита	90 (100,0%)	90 (100,0%)	–
Интоксикация	90 (100,0%)	90 (100,0%)	–
Гипоксемия	40 (44,4%)	35 (38,9%)	0,125
Снижение активности	90 (100,0%)	90 (100,0%)	–
Изменения аускультации	90 (100,0%)	90 (100,0%)	–
Хрипы	57 (63,3%)*	90 (100,0%)*	0,010
Гиперемия зева	90 (100,0%)	90 (100,0%)	–

Диагноз «внебольничная пневмония» в каждом случае подтверждался путем проведения лучевых методов исследования: учитывая возраст детей, вошедших в исследование, предпочтение отдавалось проведению рентгенографии легких. У всех пациентов проводилось лабораторное обследование: исследование общего анализа крови, биохимический анализ крови, определяли уровень С-реактивного белка.

Количественные показатели представлены в виде средней и стандартного отклонения либо медианы и межквартильного размаха в зависимости от распределения данных. Сравнение двух групп выполнялось с использованием t-теста или критерия Манна – Уитни для количественных переменных и χ^2 -теста либо точного критерия Фишера для категориальных переменных. Уровень статистической значимости принят равным $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В анализ были включены 180 пациентов с внебольничной пневмонией, равномерно распределенных между двумя группами: 90 детей получали комплексное лечение

с включением препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами Виферон® Суппозитории 150 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 7–10 дней (далее группа 1) и 90 больных получали только базовую терапию (далее группа 2).

Половой состав был сопоставимым: доля мальчиков составила 60,0% в группе 1 и 58,9% в группе 2 ($p = 0,540$), что исключает влияние гендерных признаков на клинические варианты течения заболевания.

Возрастная структура характеризовалась умеренными различиями: доля детей 3–6 лет 11 месяцев составила 20,0% в группе 1 и 32,2% в группе 2 ($p > 0,05$).

При анализе симптомов ВП на момент постановки диагноза частота встречаемости ведущих симптомов (лихорадка, кашель, снижение аппетита, интоксикация) была одинаковой в обеих группах (все показатели практически достигали 100%). При этом были выявлены отдельные отличительные черты: одышка встречалась чаще в группе 1 в сравнении с группой 2 (45,6% против 38,9%, $p = 0,005$), а хрипы в легких регистрировались существенно реже (63,3% против 100,0% соответственно, $p = 0,010$), что косвенно указывает на несоответствие физикальных и клинических симптомов течения заболевания объему поражения легочной ткани у детей, получавших противовирусную терапию (табл. 2).

Медианная длительность заболевания была достоверно ниже у пациентов из группы 1 – 10 дней против 12 дней ($p < 0,001$). Продолжительность госпитализации также была меньше – 6 дней против 7 дней ($p = 0,002$) (рис. 1).

Анализ длительности основных симптомов у пациентов выявил значимые различия в скорости регресса воспалительных проявлений у детей, получавших противовирусную терапию препаратом рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами Виферон®.

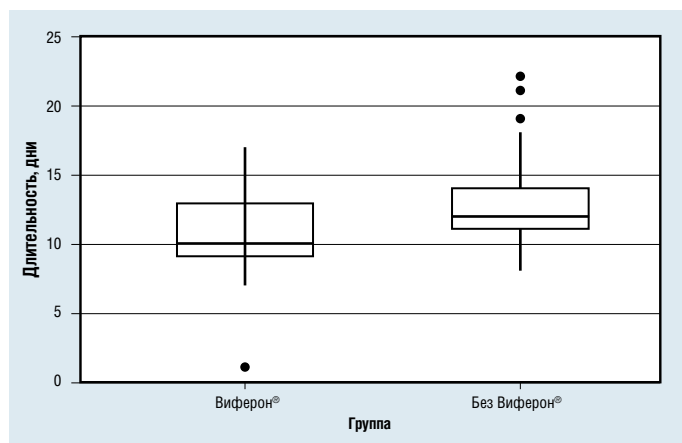
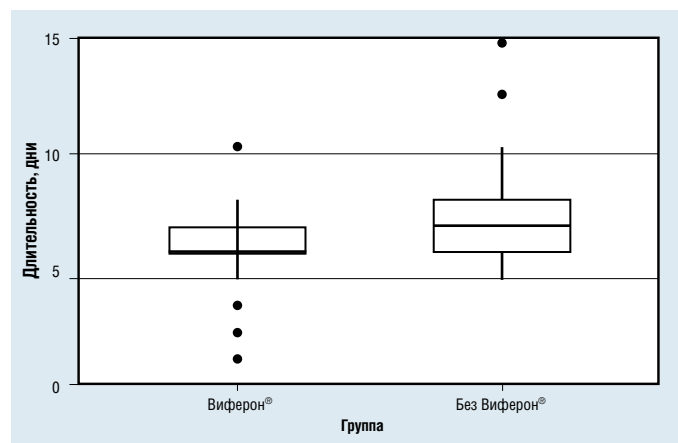
**Рис. 1.** Длительность заболевания**Рис. 2.** Длительность и вариабельность лихорадки у пациентов

Таблица 3. Длительность основных опорных симптомов у пациентов с ВП

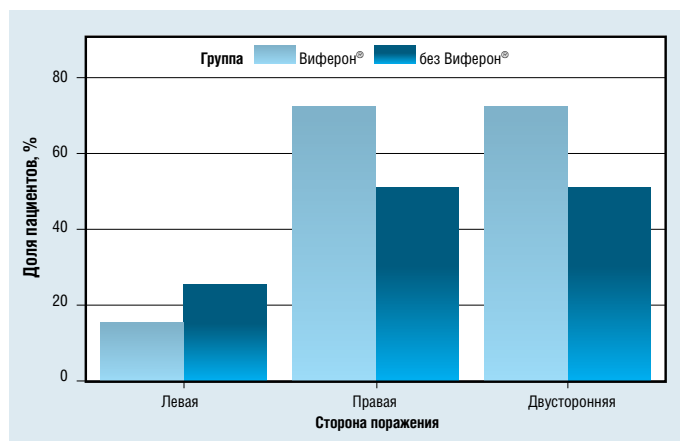
Симптом	Группа 1 Медиана (IQR), дни	Группа 2 Медиана (IQR), дни	p-value
Лихорадка	6,0 (6,0; 7,0)*	7,0 (6,0; 8,0)*	<0,001
Кашель	7,0 (6,0; 8,0)	7,0 (6,0; 8,0)	0,311
Насморк	6,0 (6,0; 8,0)*	7,0 (6,0; 9,5)*	0,001
Одышка	3,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 4,0)	0,185
Снижение аппетита	6,0 (6,0; 7,0)*	7,0 (6,0; 8,0)*	<0,001
Интоксикация	6,0 (6,0; 7,0)*	7,0 (6,0; 8,0)*	<0,001
Гипоксемия	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (2,5; 4,0)	0,858
Снижение активности	6,0 (6,0; 7,0)*	7,0 (6,0; 8,0)*	<0,001
Аускультативные изменения	6,0 (6,0; 7,0)*	7,0 (6,0; 8,0)*	0,001
Хрипы	7,0 (6,0; 8,0)	7,0 (6,0; 8,0)	0,483
Гиперемия зева	7,0 (6,0; 8,0)	7,0 (6,0; 8,0)	0,134

В группе 1 отмечалось статистически достоверное сокращение длительности лихорадки, насморка, снижения аппетита, интоксикации, снижения активности и аускультативных изменений. Это указывает на ускоренное клиническое улучшение по сравнению с группой 2 (табл. 3, рис. 2).

Патологические изменения по результатам рентгенографии легких были выявлены у всех пациентов обеих групп. При этом различия в распространенности воспалительного процесса не достигли статистической значимости, что подтверждает сопоставимость групп по исходному объему поражения легочной ткани на старте этиотропной антибактериальной терапии и противовирусного лечения.

Обращает на себя внимание тенденция к более локализованному воспалению легочной ткани и меньшей частоте встречаемости двустороннего процесса в группе 1 по сравнению с группой 2 (рис. 3).

При исследовании показателей клинического анализа крови и уровня С-реактивного белка (СРБ) для выбранных групп за период наблюдения достоверных разли-

**Рис. 3.** Локализация воспалительного процесса в легочной ткани по данным рентгенографии органов грудной клетки, %

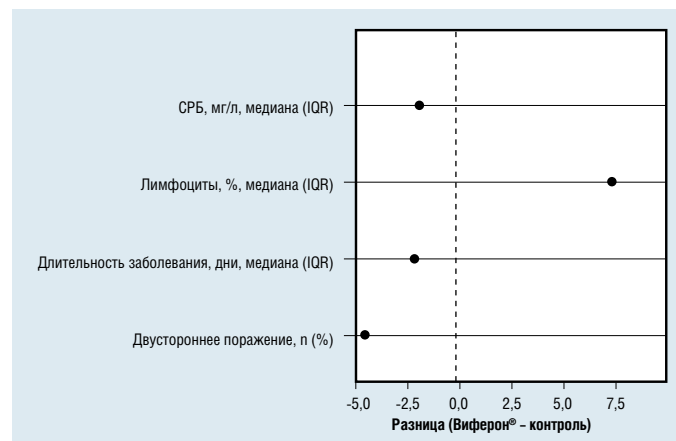
чий зарегистрировано не было, что подтверждает сопоставимость анализируемых когорт пациентов между собой. При этом в группе 1 лейкоцитарная формула была ассоциирована с более выраженной лимфоцитарной реакцией и тенденцией к более низким значениям СРБ, что отражает особенности иммунного ответа и более благоприятную динамику восстановления у пациентов, получавших противовирусную терапию препаратом рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами Виферон®.

Суммарный анализ ключевых показателей, которые отражают тяжесть заболевания, демонстрирует эффективность противовирусной терапии препаратом Виферон®, что ассоциируется с более быстрым восстановлением (сокращение длительности заболевания), меньшей распространенностью объема поражения легочной ткани, выраженной лимфоцитарной реакцией и тенденцией к более низкому уровню воспалительных маркеров (СРБ) (рис. 4).

Таким образом, итоговые данные подтверждают благоприятный профиль противовирусной терапии препаратом рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами Виферон® и его потенциальную роль в ускорении клинического улучшения у пациентов раннего и младшего возрастов с внебольничной пневмонией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все три уровня оценки – клинический, рентгенологический и лабораторный – демонстрируют однонаправленную тенденцию: пациенты, получавшие противовирусную терапию препаратом Виферон®, продемонстрировали более быстрое выздоровление по сравнению с контроль-

**Рис. 4.** Forest plot ключевых различий в анализе исследуемых групп больных ВП

ной группой, имели менее выраженные дыхательные нарушения и показали более благоприятный профиль иммунного ответа.

Совокупность полученных данных подтверждает, что терапия с использованием препарата интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного с антиоксидантами (Виферон® Суппозитории 150 000 МЕ) способствует снижению воспаления, ускорению клинического улучшения, снижению выраженности дыхательных нарушений и формированию более адекватной иммунной реакции у пациентов с внебольничной пневмонией раннего и младшего школьного возраста. Выявленные различия, включая статистически значимые показатели и устойчивые клинические тенденции, позволяют рассматривать применение препарата Виферон® Суппозитории в составе комплексного лечения детей с внебольничной пневмонией как терапию с потенциальным преимуществом в ускорении восстановления и улучшении клинической динамики. ■

Литература

1. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей / Н.А. Геппе, Н.Н. Розина, И.К. Волков, Ю.Л. Мизерницкий // Пульмонология. 2010. № 45.
2. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America / J.S. Bradley, C.L. Byington, S.S. Shah [et al.] // Clinical Infectious Diseases. 2011. Vol. 53, No. 7. P. 617–630.
3. ВОЗ. Пневмония у детей. Информационный бюллетень. 2022. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia> (дата обращения: 19.07.2026).
4. UNICEF. Pneumonia in children. 2023–2024. URL: <https://www.unicef.org> (дата обращения: 19.07.2026).
5. ВОЗ. Guideline on the management of pneumonia and diarrhoea in children up to 10 years of age. Geneva: World Health Organization; 2024.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024.
7. Заболеваемость внебольничными пневмониями в Российской Федерации в 2023–2024 гг. Данные Роспотребнадзора. URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru> (дата обращения: 19.07.2026).
8. Трудности в дифференциальной диагностике пневмоний у детей / С.Л. Бевза, М.В. Паршина, О.В. Молочкова [и др.] // Детские инфекции. 2025. № 2. С. 22–28.
9. Динамика заболеваемости неинвазивными и инвазивными формами пневмококковой инфекции в России / И.И. Гапонова, Н.С. Чурилова, И.С. Королева, В.Г. Акимкин // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2025. Т. 30, № 3. С. 189–196.
10. Царева Н.Г., Яшкина О.Н., Борисова О.В. Эпидемиологические и клинические особенности внебольничных пневмоний у детей (2022–2023) // Практическая медицина. 2025. Т. 23, № 1. С. 56–62.
11. Subramanya N.K. Community-acquired Pneumonia in Children: Revisited // Journal of Pediatric Pulmonology. 2022. Vol. 1, No. 3. P. 73–75. DOI: 10.4103/jopp.jopp_8_23.
12. Клинико-лабораторная эффективность человеческого рекомбинантного интерферона-α-2b в составе комплексной терапии врожденной пневмонии у недоношенных детей / Т.Е. Заячникова, Е.В. Толокольников, А.С. Красильникова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2024. Т. 29, № 2. С. 112–121.
13. Клиническая эффективность препарата Виферон-1 в комплексной терапии пневмоний у новорожденных детей различного гестационного возраста / Т.В. Бирюкова, И.Г. Солдатова, Е.Г. Гетия [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2007. Т. 86, № 4. С. 58–63.
14. Рябова Т.М. Прогнозирование развития острых бронхолегочных заболеваний и возможности оптимизации их терапии у детей первого года жизни // Вестник ВГМУ. 2008. № 2.
15. Incidence of community-acquired pneumonia among children under 5 years in Suzhou, China: a hospital-based cohort study / C. Qian, Q. Chen, W. Lin [et al.] // BMJ Open. 2024. Vol. 14, No. 1. P. e078489. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-078489.
16. Analysis of common respiratory pathogens in children aged 0–5 years with community-acquired pneumonia // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2026. Vol. 45. P. 247–260. DOI: 10.1007/s10096-025-05311-5.
17. Community-acquired pneumonia in young children living in various climatogeographic zones of the Republic of Dagestan / A.Yu. Arslanova, A.M. Aliskandiev, M.D. Slutskaya [et al.] // Russian Pediatric Journal. 2024. Vol. 27, No. 1. P. 28–33.
18. Efficacy and safety of aerosol inhalation of recombinant human interferon-α2b injection in children hospitalized with human adenovirus pneumonia: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial in China / H.F. Liu, X.Z. Zhang, P.Y. Li [et al.] // International Journal of Surgery. 2026. Vol. 112, No. 4. P. 9845–9856.

П.В. Бережанский, д-р мед. наук, профессор

Кафедра детских болезней клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области»

ГБУЗ «Морозовская детская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»

ЛИХОРАДКА У ДЕТЕЙ: ОТ НЕЙРОИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ К РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИПИРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: лихорадка, интерферон, дети, лечение, ибупрофен, парацетамол, острая респираторная инфекция, температура у детей

Keywords: fever, interferon, children, treatment, combination therapy, ibuprofen, paracetamol, acute respiratory infection, fever in children

Резюме. Лихорадка является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью в педиатрической практике и назначения симптоматической терапии. Умеренное повышение температуры сопровождается изменениями врожденного и адаптивного иммунного ответа, при этом выраженность интерферонового ответа определяется прежде всего особенностями возбудителя, вирусной нагрузкой, состоянием эпителиального барьера и иммунной системы пациента, а не степенью повышения температуры тела. Ключевое значение при решении вопроса о назначении жаропонижающей терапии имеет оценка общего состояния, уровня сознания, дыхания, гемодинамики, степени дегидратации и возраста пациента. По данным клинических исследований и метаанализов, фиксированная комбинация парацетамола и ибупрофена (Ибуклин Юниор®) обеспечивает более быстрое, выраженное и стойкое снижение температуры тела по сравнению с монотерапией за счет одновременного воздействия на разные звенья патогенеза – жаропонижающего, обезболивающего и противовоспалительного эффектов, при сопоставимом с монокомпонентами профиле безопасности; фиксированная дозировка компонентов комбинации на 25–35% ниже применяемой при монотерапии, что обеспечивает дозосберегающий эффект без потери клинической эффективности.

Summary. Fever is one of the most common reasons for seeking medical care in pediatric practice and for prescribing symptomatic therapy. Moderate elevation in body temperature is accompanied by changes in innate and adaptive immune responses, whereas the magnitude of the interferon response is determined primarily by pathogen-specific characteristics, viral load, and the state of the epithelial barrier and immune system of the patient, rather than by the degree of temperature elevation. Key considerations in deciding whether to initiate antipyretic therapy include assessment of the patient's general condition, level of consciousness, respiratory status, hemodynamics, degree of dehydration, and age. According to clinical trial and meta-analysis data, the fixed-dose combination of paracetamol and ibuprofen (Ibuklin Junior®) provides faster, more pronounced, and more sustained reduction in body temperature compared with monotherapy, owing to its simultaneous action on multiple pathogenetic pathways – antipyretic, analgesic, and anti-inflammatory effects – while demonstrating a safety profile comparable to that of the individual components; the fixed dosage of the combination components is 25–35% lower than that used in monotherapy, providing a dose-sparing effect without loss of clinical efficacy.

Для цитирования: Бережанский П.В. Лихорадка у детей: от нейроиммунных механизмов к рациональной антипиретической терапии // Практика педиатра. 2026. № 3. С. 10–17.

For citation: Berezzhansky P.V. Fever in children: from neuroimmune mechanisms to rational antipyretic therapy // Pediatrician's Practice. 2026. No. 3. P. 10–17.

Повышение температуры тела выше возрастных значений у детей является одной из наиболее частых причин обращения за педиатрической помощью и назначения лекарственных средств в амбулаторной практике наряду с жалобами на боль и кашель [1].

Нормальная температура тела не является фиксированной величиной. В 1851 г. на основании проведенного исследования и более миллиона измерений было предложено среднее референсное значение нормальной температуры 37 °C [2]. Дальнейшие исследования показали широкий индивидуальный диапазон и выраженную суточную вариабельность показателей нормальной температуры тела, в связи с чем универсальное среднее значение нормы было признано 36,6 °C [3, 4].

Температура тела имеет тесную взаимосвязь с нейроиммуноэндокринной регуляцией и зависит от множества факторов: от места измерения, возраста пациента, пола, времени суток и индивидуальных особенностей пациента [5–9]. Вариабельность температуры тела при инфекционных заболеваниях имеет прямое клиническое значение для терапии и оценки прогноза. Исследования во взрослой популяции с включением более 20 000 пациентов выявили зависимость исходной температуры и отдаленных последствий: повышение температуры на +1 °C коррелирует с увеличением риска летальности на 3,5% в течение года. Аналогичных исследований в педиатрической практике не проводилось [10]. Сочетание лихорадки с различными факторами риска (длитель-

ность лихорадки, полипрагмазия, возраст пациента) может ассоциироваться с риском неблагоприятного исхода. Клиническая оценка у детей должна быть ориентирована на оценку общего состояния пациента и своевременность выявления признаков потенциально тяжелого состояния, а не только на степень повышения температуры тела.

ЛИХОРАДКА И ГИПЕРТЕРМИЯ: ПРИНЦИПАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ

В основе лихорадки и гипертермии лежат принципиально разные патогенетические и иммунологические механизмы.

Лихорадка – регулируемое повышение температуры тела вследствие изменения «установочной точки» терморегуляции в преоптической области переднего гипоталамуса, особенно в медиальной преоптической зоне у передней стенки III желудочка, где расположены термочувствительные нейроны, оценивающие температуру крови и информацию от периферических терморецепторов. На изменение «установочной точки» организм начинает воспринимать текущую температуру тела как недостаточную и активирует одновременно механизмы теплопродукции с сохранением тепла, что клинически проявляется вазоспазмом, ознобом, повышением мышечной активности, а также изменением поведения ребенка. Указанный процесс теплопродукции будет продолжаться до тех пор, пока температура крови, поступающей в гипоталамус, не будет соответствовать новому повышенному уровню «установочной точки» [11]. Схема патогенеза лихорадки при инфекционном заболевании представлена на рисунке 1. Данная модель отражает основные механизмы лихорадки, однако следует учитывать, что вклад отдельных медиаторов зависит от возбудителя, соотношения участия клеточного и гуморального звена иммунитета, возраста пациента, тяжести заболевания, локализации воспаления и общего состояния организма.

Гипертермия, в свою очередь, может развиваться при тепловом ударе, тяжелой физической нагрузке, особенно в жаркую погоду, и при некоторых токсических и лекарственных реакциях. Изменения «установочной точки» в гипоталамусе в этом случае не происходит. Патологически гипертермия сопровождается чрезмерной продукцией тепла при нарушенной теплоотдаче, в организме отсутствуют как экзогенные, так и эндогенные пирогены [12]. Поэтому антипиретики не устраняют основную причину ее возникновения. Таким образом, по своему биологическому значению лихорадка – это защитно-приспособительная реакция, а гипертермия – нарушение терморегуляции, что определяет различие подходов к ведению таких пациентов [1].

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЛИХОРАДКИ

Лихорадка сопровождает большинство острых инфекций детского возраста, при которых она в первую очередь выполняет защитную функцию – повышение иммунного ответа – и препятствует размножению вирусов и бактерий.



Рис. 1. Упрощенная модель патогенеза лихорадки (рисунок автора)

* PAMP и DAMP – два класса молекулярных сигналов, с помощью которых врожденный иммунитет распознает соответственно инфекцию и повреждение тканей. Оба активируют рецепторы распознавания образов PRR. PAMP (pathogen-associated molecular patterns – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны) – вирусные РНК и ДНК, бактериальные липополисахариды, пептидогликаны, липопротеины и другие микробные молекулы. DAMP (damage-associated molecular patterns, молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением) – эндогенные молекулы, высвобождающиеся при клеточном стрессе и повреждении: АТФ, HMGB1, митохондриальная ДНК, внеклеточная ДНК, белки теплового шока, продукты окислительного стресса и др. Таким образом, источником PAMP служат всегда патогены, а DAMP – клетки самого организма.

* PRR – pattern recognition receptors – это рецепторы распознавания образов.

* COX-2 (ЦОГ) – циклооксигеназа-2, индуцируемый при воспалении фермент.

* PGE2 – простагландин E2, липидный медиатор, один из ключевых конечных посредников лихорадочной реакции.

* NF-κB (nuclear factor kappa B) – семейство транскрипционных факторов. После активации он перемещается в ядро клетки и включает экспрессию генов воспалительного и иммунного ответа.

* Инфламасома – крупный внутриклеточный белковый комплекс, который собирается в ответ на определенные сигналы инфекции или клеточного повреждения. Ее функция – активировать каспазу-1.

Таблица 1. Основные этапы взаимодействия лихорадки и иммунной системы

Этап	Клетки-участники	Эффект температуры выше нормальных значений	Иммунологическое значение
Проникновение и распознавание патогена	Макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки	Индукция ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, PGE2	Начало воспаления и терморегуляторного ответа
Изменение «установочной точки»	ИЛ-6, COX-2, PGE2	Повышение терморегуляторной точки и температуры тела	Координация метаболического и иммунного ответа
Врожденная защита	Нейтрофилы, макрофаги, NK-клетки	Усиление миграции клеток, активация фагоцитоза и окислительного взрыва	Ограничение распространения патогена до развития специфического ответа
Антигенпрезентация	Дендритные клетки, МНС I/II, CD80/CD86, ИЛ-12	Усиление захвата и презентации антигена	Начало активации адаптивного иммунитета
Т-клеточная активация	TCR, CD4+ и CD8+ Т-клетки, ИЛ-2	Усиление пролиферации, стабилизация контакта с антигенпрезентирующими клетками, снижение порога активации	Эффекторный ответ и элиминация патогена
Гуморальный ответ	В-клетки, IgG, плазматические клетки	Улучшение клеточной кооперации	Созревание IgG и иммунологической памяти
Разрешение воспаления	Снижение ИЛ-6/PGE2, возвращение температуры к норме	Ослабление температурного иммуномодулирующего сигнала	Восстановление гомеостаза

Например, лихорадка напрямую замедляет репликацию вируса и одновременно повышает восприимчивость грамотрицательных бактерий к лизису [13].

При инфекционном процессе лихорадка повышает эффективность иммунного ответа, стимулируя как врожденный, так и адаптивный компоненты иммунной системы. Лихорадку можно рассматривать и как своего рода «реостат» организма, который по мере выздоровления снижает интенсивность воспаления, возвращая организм к нормальному гомеостазу [14, 15]. Так миграция лимфоцитов восстанавливается до базального уровня в течение 6 часов после снижения температуры до нормальных значений [16]. Именно изменение общей температуры способствует активации отрицательной обратной связи, которая защищает ткани от повреждений, вызванных чрезмерным высвобождением цитокинов после инфекции [17, 18].

Прямое воздействие температуры до 40 °C на врожденный иммунитет выражается в усилении рекрутирования нейтрофилов и их окислительного стресса, повышении фагоцитарной активности антигенпрезентирующих клеток (АПК), увеличении экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I/II типа и коstimуляторов CD80/CD86 на дендритных клетках, а также индукции белков теплового шока. Именно более эффективная дендритноклеточная презентация антигена и продукция ИЛ-12 создают условия для поляризации CD4+ Т-клеток в направлении Th1.

Лихорадка также оказывает прямое влияние и на два главных этапа активации адаптивного иммунитета:

- усиление миграции Т- и В-лимфоцитов в лимфатические узлы;

- снижается порог активации Т-клеток, что усиливает взаимодействие Т-клетки с АПК [17].

Влияние лихорадки на иммунный ответ организма на протяжении всего периода течения заболевания представлен в таблице 1.

ЛИХОРАДКА И ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ ОТВЕТ

Часто выжидательная тактика родителей и законных представителей ребенка с лихорадкой связана с известным мифом о том, что «чем выше температура, тем больше интерферона». Лихорадка и интерфероновый ответ часто развиваются в рамках одного инфекционного процесса, однако являются следствием пересекающихся, но не идентичных иммунных путей.

Интерфероны I типа включают главным образом ИФН-α и ИФН-β, тогда как интерфероны III типа представлены ИФН-λ, чьи биологические эффекты особенно выражены в барьерных тканях, включая респираторный эпителий. Клеточные источники ИФН-I и ИФН-III напрямую зависят от вида инфекционного агента и пораженной ткани. При респираторных вирусных инфекциях главным индуктором выступают эпителиальные клетки дыхательных путей, дендритные клетки, моноциты и макрофаги. Для ряда респираторных вирусов именно ИФН-λ может быть преобладающим интерфероновым ответом слизистой оболочки [19, 20].

Синтез интерферона I и III типа инициируется распознаванием патоген-ассоциированных молекулярных паттернов через PRR-рецепторы, например RIG-I и MDA5 распознают вирусную dsRNA, а эндосомальные Toll-подобные рецепторы TLR3, TLR7/8 и TLR9 реагируют на

dsRNA, ssRNA, CpG-ДНК, а также определены отдельные рецепторы, распознающие бактериальные паттерны в инфицированных и антигенпрезентирующих клетках. Принципиально важно, что этот патофизиологический процесс не имеет термического порога: он запускается при контакте рецептора с лигандом внутри или на поверхности клетки независимо от того, повысилась температура тела или нет [21, 22].

Пирогенная реакция преимущественно связана с цитокинами, COX-2 и PGE2, тогда как продукция ИФН-I/III главным образом определяется распознаванием вирусных нуклеиновых кислот и репликативных промежуточных продуктов вирусов [23].

В первую очередь эффективность и количество ИФН-ответа определяются возбудителем, репликативной активностью, вирусной нагрузкой, количеством поврежденных/инфицированных клеток, возрастом ребенка и его генетическими особенностями, иммунным статусом и сопутствующими заболеваниями. Иными словами, интерферон – это ответ на количество представленного антигена, а не на повышение температуры тела. В связи с этим выжидательная тактика при лихорадке у ребенка с целью «тренировки иммунитета» является неоправданной и в некоторых случаях может быть опасной [24].

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИХОРАДКИ

Одновременно с активацией иммунной системы лихорадка повышает метаболические потребности организма и при отсутствии адекватной терапевтической тактики может приводить к ухудшению течения инфекционного процесса: усилению тахикардии, учащению дыхания, увеличению потери жидкости (иногда незаметной для родителей и врачей), нарушению сна и снижению аппетита. Такие изменения особенно критичны для младенцев, детей до 3 лет и детей с хроническими заболеваниями сердца, легких, нервной системы, нарушением питания и почечной дисфункцией.

Повышение температуры тела увеличивает потребность организма в кислороде и глюкозе, создавая метаболическую нагрузку на органы и ткани, а длительное воздействие эндогенных пирогенов (ИЛ-1 β , TNF- α) на развивающуюся нервную систему может приводить к временному регрессу приобретенных навыков (речевых, бытовых и гигиенических). Данные проявления объясняются феноменом «болезненного поведения» и перераспределением энергетических ресурсов от синаптогенеза в пользу иммунного ответа.

На каждый градус подъема температуры выше 37 °C основной обмен возрастает примерно на 10–13%. У детей раннего возраста и детей до 3 лет это приводит к быстрому истощению запасов гликогена и переводит организм в режим глюконеогенеза за счет распада мышечных белков (катаболизм).

Высокая температура ускоряет потерю жидкости через дыхание и потоотделение, а при затяжном течении лихорадки профузное потоотделение и отказ от еды способствуют формированию дефицита железа, цинка и ви-

таминов группы В. Дефицит цинка напрямую коррелирует с длительностью инфекционного процесса и нарушением функции натуральных киллеров (NK-клеток), тем самым замыкая порочный круг воспаления.

Сохраняющаяся высокая температура нарушает сон ребенка и родителей, снижает физическую активность и затягивает период восстановления.

Истинная опасность в виде теплового повреждения ЦНС начинается на уровнях выше 42 °C, что при обычной инфекционной лихорадке физиологически достигается редко благодаря эндогенным ограничителям терморегуляции, но при этом длительная высокая гипертермия (особенно выше 40 °C) сопряжена с повреждением центральной нервной системы. Исследования ранее фиксировали нарушение когнитивных функций и памяти уже при температуре ядра тела 38,8 °C [25–27].

В то же время повышение температуры тела является лишь одним из компонентов клинической картины инфекционного процесса и ее значимость нередко переоценивается, тогда как на первый план должна выходить комплексная оценка общего состояния пациента. Лихорадка неспецифична для большинства инфекций и представляет собой универсальный врожденный ответ организма на патоген, и сама по себе она не позволяет установить этиологию заболевания, определить степень тяжести процесса или риск бактериального осложнения. И, конечно, лихорадка не заменяет оценку общего состояния пациента – уровень сознания, степень дегидратации, выраженность болевого синдрома, характер дыхания, сердцебиения и другие витальные функции.

ЛИХОРАДКА МЕЖДУ ДВУМЯ КРАЙНОСТЯМИ, ОТ «ЛИХОРАДКОФОБИИ» ДО «ЛИХОРАДКОФИЛИИ»

В педиатрической практике сохраняются две противоположные крайности. Первая из них, «лихорадкофобия», представляет собой убеждение в том, что сама по себе высокая температура неизбежно приводит к повреждению головного мозга, судорогам, тяжелым осложнениям и требует немедленного медикаментозного вмешательства. Вторая, условно обозначаемая как «лихорадкофилия», – это тенденция к переоценке защитной роли лихорадки и отказу от симптоматического лечения, иногда даже при плохой переносимости болезни ребенком и при развитии критических состояний.

Обе позиции смещают фокус с состояния пациента на цифры термометра: в первом случае температура воспринимается как угроза, во втором – как безусловный признак пользы для иммунитета. Такие представления способствуют нерациональной терапии, необоснованному чередованию препаратов, несоблюдению интервалов, подмене медикаментозного лечения физическими методами охлаждения, применению неразрешенных лекарственных средств у детей, ошибкам в расчете дозы и отсрочке диагностики тяжелых состояний.

Рациональная тактика требует комплексной оценки ребенка. Приоритетом при снижении температуры тела

являются облегчение болевого синдрома и дискомфорта, поддержание нормального сна и своевременное распознавание ухудшения состояния. Снижение температуры не сокращает продолжительность заболевания и не служит способом профилактики его осложнений.

Современный подход к ведению ребенка с лихорадкой предполагает отказ от крайностей и ориентирован прежде всего на клиническую оценку пациента. Целью антипиретической терапии является не нормализация температуры, а облегчение состояния ребенка (лечение клинического дискомфорта, а не цифры) [25]. Решение о назначении антипиретической терапии должно основываться на клинической оценке ребенка:

- вялость и снижение активности;
- сонливость, отказ от питья, снижение реакции на окружающие раздражители;
- выраженный дискомфорт, плач, невозможность успокоиться;
- изменение цвета кожи, тахипноэ, признаки обезвоживания;
- у детей до 3 месяцев любая лихорадка требует немедленной оценки независимо от степени [26, 27].

РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ РЕБЕНКА С ЛИХОРАДКОЙ

Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE – National Institute for Health and Care Excellence) разработал клинические рекомендации и критерии стратификации риска для детей младше 5 лет. В основу этих критериев положена клиническая характеристика пациента и в значительно меньшей степени – показатели температуры тела [28]. Для стратификации риска серьезного заболевания предложена система «светофор» (traffic light system), объединяющая признаки низкого, промежуточного и высокого риска, что представлено в таблице 2.

Высокий риск, обозначается как «красная зона», соответствует неблагоприятному течению болезни, сопровождающейся лихорадкой, и требует срочной госпитализации.

В случае среднего риска («желтая зона») пациенту необходима повторная очная оценка симптомов и решение о проведении лабораторных/инструментальных обследований на амбулаторном этапе. При установленном диагнозе следует опираться на рекомендации, разработанные для высокого риска.

При низком риске тяжелого заболевания рекомендуют амбулаторное наблюдение при условии, что родители оцениваются как «надежные». Если симптомы не разрешаются в течение двух суток, следует обратиться за медицинской помощью для переоценки симптомов.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИПИРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

Согласно рекомендациям ВОЗ «Лечение лихорадки при острых респираторных инфекциях у детей» (WHO, 1993)

и отечественным руководствам, жаропонижающие средства ранее здоровым детям старше 3 месяцев следует назначать при температуре тела выше 39,0 °C (измеренная ректально) или 38,5 °C (измеренная субаксиллярно) и/или при ломящих болях в мышцах и головной боли при более низких показателях термометрии [29].

В группах риска рекомендовано назначение антипиретиков при температуре тела (измеренной субаксиллярно) выше 38,0 °C:

- дети первых 3 месяцев жизни;
- дети с фебрильными судорогами в анамнезе;
- дети с хронической патологией центральной нервной системы;
- дети с врожденными пороками сердца;
- пациенты с наследственными и приобретенными метаболическими нарушениями;
- дети с выраженной непереносимостью лихорадки и существенным ухудшением самочувствия [30].

Согласно клиническим рекомендациям, современная антипиретическая терапия должна быть направлена прежде всего на улучшение самочувствия ребенка и повышение качества жизни в период заболевания. Каждый случай заболевания надо оценивать индивидуально и контролировать совокупность жалоб, не ставя в приоритет показания термометрии.

Одобреными рациональными немедикаментозными мерами при лихорадке у ребенка являются:

- обеспечение адекватного питьевого режима с учетом возраста и переносимости;
- предупреждение перегревания ребенка;
- использование легкой свободной одежды;
- поддержание комфортной температуры окружающей среды;
- динамическая оценка гидратации, дыхания, поведения, цвета кожных покровов и уровня сознания;
- физические методы охлаждения – обтирание водой комнатной температуры.

Не рекомендуется использовать методы физического охлаждения, сопровождающиеся дискомфортом для ребенка: обтирания холодной водой, спиртом или уксусосодержащими растворами, поскольку они не улучшают прогноз заболевания и могут вызывать дополнительные нежелательные реакции.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЛИХОРАДКИ

Жаропонижающие средства не должны назначаться для регулярного курсового приема вне зависимости от уровня температуры, поскольку это резко искажает температурную кривую и может затруднить диагностику основного заболевания.

Выбор жаропонижающего средства для детей следует основывать прежде всего на его безопасности, комплексном воздействии (жаропонижающий, обезболивающий

Таблица 2. Стратификация риска серьезного заболевания «светофор» NICE, 2025

Критерий	«Выглядит нормально» / зеленая зона	Промежуточная настороженность / желтая зона	«Выглядит больным» / красная зона
Активность и контакт	Нормально отвечает на социальные стимулы	Реагирует не как обычно	Нет реакции на социальные стимулы
Реакция	Доволен или улыбается	Нет улыбки	Выраженно неблагополучный общий вид в оценке врача
Бодрствование	Бодрствует или быстро просыпается	Просыпается лишь после длительной стимуляции	Не просыпается; при пробуждении не остается бодрствующим
Плач	Сильный обычный плач или не плачет	Снижение активности	Слабый, пронзительный или непрерывный плач
Дыхание	Нет признаков из желтой или красной зоны	Раздувание крыльев носа; ЧДД >50/мин в 6–12 мес; >40/мин после 12 мес; SpO ₂ ≤95% на воздухе; хрипы/крепитация	Стонущее дыхание; ЧДД >60/мин; умеренные или выраженные втяжения грудной клетки
Окраска кожных покровов	Нормальная окраска кожи, губ и языка	Родители отмечают бледность ребенка	Бледность, мраморность, пепельный или синий оттенок
Признаки дегидратации и нарушения кровообращения	Нормальные кожа и глаза, влажные слизистые	Тахикардия: >160/мин до 12 мес; >150/мин в 12–24 мес; >140/мин в 2–5 лет; капиллярное наполнение ≥3 с; сухие слизистые, сниженный диурез, сниженное питание у младенца	Сниженный тургор кожи
Возраст, температура и прочие признаки	Нет желтых или красных признаков	Возраст 3–6 мес и температура ≥39 °С; лихорадка ≥5 дней; озноб; припухлость сустава/конечности; ребенок не опирается на конечность или не пользуется ею	Возраст <3 мес и температура ≥38 °С; небледнеющая геморрагическая сыпь; выбухающий родничок; ригидность затылочных мышц; эпилептический статус; очаговая неврологическая симптоматика; фокальные судороги

и противовоспалительный эффект) и эффективности. В терапевтических дозах препарат не должен вызывать побочных эффектов, а разрыв между терапевтической и токсической дозой должен быть достаточно большим.

Для купирования лихорадки у детей показаны только две молекулы – ибупрофен и ацетаминофен (парацетамол). Они относятся к разным фармакотерапевтическим группам и имеют разные точки приложения [29, 31].

Несмотря на сходный клинический результат, препараты имеют различные механизмы действия. Парацетамол преимущественно реализует эффекты через центральные механизмы регуляции боли и температуры, тогда как ибупрофен относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов и оказывает как антипиретическое, так и противовоспалительное действие.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПАРАЦЕТАМОЛОМ И ИБУПРОФЕНОМ

В современной клинической практике все больше внимания уделяется комбинированному использованию парацетамола и ибупрофена. Теоретическим обоснованием такого подхода является воздействие на различные звенья воспалительного каскада, лежащие в основе развития лихорадки. Одним из представителей данной группы является комбинированный препарат Ибуклин Юниор®, содержащий

ибупрофен 100 мг и парацетамол 125 мг в форме диспергируемых таблеток [32].

Потенциальными преимуществами комбинированной терапии являются:

- синергия действия двух веществ из разных фармакотерапевтических групп (НПВП и анальгетика-антипиретик) с разным механизмом действия (центральным и периферическим);
- одновременное жаропонижающее, обезболивающее и противовоспалительное действие;
- увеличение выраженности клинического действия по сравнению с монопрепаратами;
- дозосберегающий эффект – возможность достижения терапевтического эффекта при уменьшении доз отдельных компонентов.

Согласно опубликованным данным, использование фиксированной комбинации позволяет достигать терапевтического эффекта при дозах компонентов, которые в 1,5–2,5 раза ниже применяемых при монотерапии [32].

Важно отметить также точность и простоту дозирования Ибуклин Юниор® – дозы точно рассчитаны в зависимости от веса и возраста ребенка. При этом форма диспергируемой таблетки сочетает в себе удобство табле-

тированной и жидкой лекарственных форм одновременно: более быстрое всасывание и хорошая биодоступность, удобство для пациентов, испытывающих проблемы с глотанием лекарств, легкость в транспортировке и длительный срок хранения препарата.

В отечественном наблюдательном исследовании, включавшем детей с острыми инфекциями дыхательных путей и лихорадкой, средняя исходная температура тела составляла 38,8 °C. Уже через 1 час после приема комбинированного препарата температура снижалась в среднем до 37,6 °C, а через 4 часа нормотермия была зарегистрирована у 62% пациентов [33].

Вместе с тем применение комбинированной терапии следует рассматривать исключительно как часть комплексного ведения ребенка с лихорадкой. Независимо от выбора антипиретического средства, первостепенное значение сохраняют своевременная оценка тяжести состояния пациента, выявление тревожных симптомов, контроль гидратационного статуса и динамическое клиническое наблюдение.

Таким образом, современная антипиретическая терапия направлена прежде всего на улучшение самочувствия ребенка и повышение качества жизни в период заболевания, тогда как выбор конкретного препарата должен основываться на индивидуальных особенностях пациента, клинической ситуации и действующих рекомендациях. ■

Статья опубликована при поддержке ООО «Др. Редди's Лабораторис»

Литература

1. Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В. Лихорадка у детей: обзор национальных и международных исследований и клинических рекомендаций // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 3. С. 153–159. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-153-159.
2. Defining usual oral temperature ranges in outpatients using an unsupervised learning algorithm / C. Ley, F. Heath, T. Hastie [et al.] // JAMA Internal Medicine. 2023. Vol. 183. P. 1128–1135. DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.4291.
3. The daily, weekly, and seasonal cycles of body temperature analyzed at large scale / C. Harding, F. Pompei, S.F. Bordonaro [et al.] // Chronobiology International. 2019. Vol. 36, No. 12. P. 1646–1657. DOI: 10.1080/07420528.2019.1663863.
4. Normal body temperature: a systematic review / I.I. Geneva, B. Cuzzo, T. Fazili, W. Javaid // Open Forum Infectious Diseases, 2019. Vol. 6, No. 4. P. ofz032. DOI: 10.1093/ofid/ofz032.
5. Grant A.D., Kriegsfeld L.J. Continuous body temperature as a window into adolescent development // Developmental Cognitive Neuroscience. 2023. Vol. 60. P. 101221. DOI: 10.1016/j.dcn.2023.101221.
6. Decreasing human body temperature in the United States since the Industrial Revolution / M. Protsiv, C. Ley, J. Lankester [et al.] // eLife. 2020. Vol. 9. P. e49555. DOI: 10.7554/eLife.49555.
7. Rapidly declining body temperature in a tropical human population / M. Gurven, T.S. Kraft, S. Alami [et al.] // Science Advances. 2020. Vol. 6, No. 44. Peabc6599. DOI: 10.1126/sciadv.abc6599.
8. Manuel R.S.J., Liang Y. Sexual dimorphism in immunometabolism and autoimmunity: impact on personalized medicine // Autoimmunity Reviews. 2021. Vol. 20. P. 102775. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102775.
9. A tangled threesome: circadian rhythm, body temperature variations, and the immune system / B. Coiffard, A.B. Diallo, S. Mezouar [et al.] // Biology (Basel). 2021. Vol. 10, No. 1. P. 65. DOI: 10.3390/biology10010065.
10. Obermeyer Z., Samra J.K., Mullainathan S. Individual differences in normal body temperature: longitudinal big data analysis of patient records // British Medical Journal. 2017. Vol. 359. P. j5468. DOI: 10.1136/bmj.j5468.
11. Гордеев А.В., Савушкина Н.М., Галушко Е.А. Лихорадка неясного происхождения // Современная ревматология. 2018. Т. 12, № 2. С. 4–11. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-2-4-11.
12. Длительная лихорадка у ребенка: в чем причина, как обследовать, лечить или не лечить? / И.Н. Захарова, И.М. Османов, Т.М. Творогова [и др.] // Медицинский совет. 2020. № 10. С. 151–162. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-151-162.
13. Prokaryotic and eukaryotic heat shock proteins in infectious disease / A.G. Pockley, S.K. Calderwood, M.G. Santoro, eds. // Heat Shock Proteins. Vol. 4. Dordrecht: Springer. 2010. DOI: 10.1007/978-90-481-2976-8.
14. Elevation in body temperature to fever range enhances and prolongs subsequent responsiveness of macrophages to endotoxin challenge / C.T. Lee, L. Zhong, T.A. Mace, E.A. Repasky // PLoS One. 2012. Vol. 7, No. 1. P. e30077. DOI: 10.1371/journal.pone.0030077.
15. Febrile-range hyperthermia augments neutrophil accumulation and enhances lung injury in experimental gram-negative bacterial pneumonia / P. Rice, E. Martin, J.-R. He [et al.] // Journal of Immunology. 2005. Vol. 174, No. 6. P. 3676–3685. DOI: 10.4049/jimmunol.174.6.3676.
16. Thermal facilitation of lymphocyte trafficking involves temporal induction of intravascular ICAM-1 / Q. Chen, M.M. Appenheimer, J.B. Muhitch [et al.] // Microcirculation. 2009. Vol. 16, No. 2. P. 143–158. DOI: 10.1080/10739680802353850.
17. Evans S.S., Repasky E.A., Fisher D.T. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat // Nature Reviews Immunology. 2015. Vol. 15, No. 6. P. 335–349. DOI: 10.1038/nri3843.
18. Maloney E., Duffy D. Deciphering the relationship between temperature and immunity // Discov Immunol. 2024 Vol. 3, No. 1. P. kyae001. DOI: 10.1093/discim/kyae001.
19. Interferon lambda in respiratory viral infection: immunomodulatory functions and antiviral effects in epithelium / Y.-G. Liu, S.-W. Jin, S.-S. Zhang [et al.] // Frontiers Immunology. 2024. Vol. 15. P. 1338096. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1338096.
20. 3D-клеточные культуры: перспективы использования в вирусологии / Т.А. Кузнецова, М.Р. Алиев, А.А. Михалко, М.Ю. Щелканов // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 1. С. 9–28. DOI: 10.15789/2220-7619-DCC-17656.
21. Host factors modulate virus-induced IFN production via pattern recognition receptors / J. Wang, Y. Dong, X. Zheng [et al.] // Journal

- of Inflammation Research. 2024. Vol. 17. P. 3737–3752. DOI: 10.2147/IIR.S455035.
22. Yamamoto H., Taniguchi T. The IRF transcription factor family in type I interferon-mediated immune responses and diseases // *Inflammation and Regeneration*. 2025. Vol. 45. P. 19. DOI: 10.1007/s44466-025-00019-9.
23. Innate immune responses to RNA: sensing and signaling / X. Luan, L. Wang, G. Song, W. Zhou // *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. P. 1287940. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1287940.
24. Optimizing fever management in pediatric emergency medicine: pathophysiology, diagnostics, and evidence-based strategies / M. Alsabri, C.D. Onyejesi, A. Patel [et al.] // *International Journal of Emergency Medicine*. 2025. Vol. 18. P. 231. DOI: 10.1186/s12245-025-01014-y.
25. New perspectives for optimizing fever and pain management in pediatrics: evidence supporting therapeutic awareness in clinical practice / G.L. de'Angelis, F. Vincenzi, F. Fornaroli [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics*. 2025. Vol. 51. P. 255. DOI: 10.1186/s13052-025-02107-3.
26. Symptomatic fever management in children: a systematic review of national and international guidelines / C. Green, H. Krafft, G. Guyatt, D. Martin // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, No. 6. P. e0245815. DOI: 10.1371/journal.pone.0245815.
27. Probiotics and fever duration in children with upper respiratory tract infections: a randomized clinical trial / S. Bettocchi, A. Comotti, M. Elli [et al.] // *JAMA Network Open*. 2025. Vol. 8, No. 3. P. e250669. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2025.0669.
28. National Institute for Health and Care Excellence. Fever in under 5s: assessment and initial management. NICE guideline NG143. London: NICE; 2019. Updated 2021. Available at: NICE guideline NG143 (access date: 04.09.2026).
29. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) : клинические рекомендации / Союз педиатров России, Межрегиональная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», Педиатрическое респираторное общество, Федерация педиатров стран СНГ. 2026. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> (дата обращения: 04.09.2026).
30. Кнорринг Г.Ю. Дозосберегающий эффект комбинации ибупрофен + парацетамол при лечении ОРВИ // *РМЖ*. 2025. Т. 3. С. 20–23. DOI: 10.32364/2225-2282-2025-3-4.
31. Сравнение эффективности парацетамола и ибупрофена при лихорадке у детей младше 5 лет / В.В. Абрамов, М.Л. Максимов, Б.К. Романов, А.А. Шикалева // *Российский медицинский журнал*. 2024. Т. 30, № 3. С. 285–294. DOI: 10.17816/medjrf627622.
32. Резолюция консенсуса по применению жаропонижающей терапии при ОРВИ у детей от 3 лет / Н.А. Геппе [и др.] // *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2024. № 4. С. 342–348. DOI: 10.26442/26586630.2024.4.203098.
33. Терапия лихорадки у детей при острых инфекциях дыхательных путей / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, А.Б. Малахов [и др.] // *Доктор.Ру*. 2021. Т. 20, № 10. С. 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-6-11.

Е.В. Богачева¹, канд. мед. наук, С.В. Иванова¹, канд. мед. наук,
Е.В. Неудакхин^{1, 2}, д-р мед. наук, профессор, Т.В. Кожанова^{1, 2}, канд. мед. наук

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ АТЕРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ ХРОНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА

Ключевые слова: дети, атерогенные нарушения, генетика, эпигенетика, циркадный ритм, хронофармакология

Keywords: children, atherogenic disorders, genetics, epigenetics, circadian rhythm, chronopharmacology

Резюме. Закономерным этапом формирования новой модели здравоохранения является развитие персонализированной медицины. Это стало возможным благодаря расширению информации о пациенте, что ассоциировано с расшифровкой генома, углублением представлений о физиологических и метаболических процессах в организме. В представленном обзоре коротко освещены обозначенные аспекты и обращено внимание на необходимость хронофармакологической коррекции атерогенных нарушений у детей, совершенствующей персонализированный подход к лечению пациентов.

Summary. The development of personalized medicine is a logical step in the formation of a new healthcare model. This became possible due to the expansion of information about the patient which is associated with the decipher of the genome, the deepening of ideas about the physiological and metabolic processes in the body. This review briefly highlights the designated aspects and attention is paid to need of chronopharmacological correction of atherogenic disorders in children which improves the personalized approach to treating patients.

Для цитирования: Персонализированная коррекция атерогенных нарушений у детей с учетом хронофармакологического подхода / Е.В. Богачева, С.В. Иванова, Е.В. Неудакхин, Т.В. Кожанова // Практика педиатра. 2026. № 3. С. 18–23.

For citation: Personalized correction of atherogenic disorders in children based on a chronopharmacological approach / E.V. Bogacheva, S.V. Ivanova, E.V. Neudakhin, T.V. Kozhanova // Pediatrician's Practice. 2026. N. 3. P. 18–23.

Патология сердечно-сосудистой системы на протяжении многих десятилетий остается основной причиной смерти во всех странах мира. Повышенный уровень холестерина у детей играет важную роль в развитии атеросклероза и, как следствие, сердечно-сосудистых заболеваний. Наследственные нарушения обмена липидов являются распространенной патологией и основной причиной повышенного уровня липидов в детском и подростковом возрасте. Они значительно повышают риск развития атеросклероза.

Среди наследуемых форм нарушений обмена липидов наибольшее значение в педиатрической популяции имеют моногенные гиперлипидемии, из которых наиболее распространены гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. Моногенные формы гиперлипидемии – это наследственные заболевания, которые связаны со значительной заболеваемостью и смертностью.

Наиболее распространенной формой моногенной гиперхолестеринемии является семейная гиперхолестеринемия (СГ). СГ – это группа генетических нарушений, которые приводят к серьезному повышению уровня холестерина в крови и в конечном итоге к преждевременному развитию сердечно-сосудистых заболеваний. СГ в большинстве случаев наследуется по аутосомно-доминантному типу. Частота гетерозиготной формы СГ составляет 1 : 200 – 1 : 500, а гомозиготной – 1 : 1 000 000 [1].

Причинами доминантной формы гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии являются мутации в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, рецессивной формы – мутации в генах *LDLRAP1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *CYP7A1*, *LIPA*, *LPL*, *APOCII*, *APOA5*, *GPIIIBP1*, *APOE2/E2*. Следствие данных мутаций – полное отсутствие или замедление удаления липопротеинов низкой плотности из плазмы вследствие дефицита рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) на клеточной мембране гепатоцитов, обуславливающее повышение их уровня в крови и отложение в стенках сосудов преимущественно эластического и мышечно-эластического типа с формированием атеросклеротических бляшек. Полигенные формы гиперлипидемии во взрослой популяции фиксируются в 40% случаев. В наибольшей степени они проявляют себя в сочетании с модифицируемыми факторами риска, такими как избыточный вес, погрешности в питании, курение, недостаточная физическая активность.

Диагностика семейной гиперхолестеринемии должна проводиться у детей с наличием факторов риска (отягощенная наследственность, уровень холестерина (ХС) ЛПНП свыше 4 ммоль/л) начиная с возраста 1–2 года. При выявлении патогенной мутации у одного из родителей обследование ребенка должно осуществляться при уровне ХС ЛПНП свыше 3,5 ммоль/л. Генетическое тестирование –

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

крайне важная составляющая диагностики наследственных форм гиперлипидемий, обеспечивающая верификацию диагноза и персонализированный подход к назначению терапии. При этом наиболее полную информацию представляет полноэкзомное секвенирование генома, т. к. оно позволяет выявить не только мутацию, обусловившую развитие заболевания, но и сопутствующие мутации, способные повлиять на течение заболевания, восприимчивость к терапии и развитие нежелательных реакций на применяемые препараты [1]. К диагностическим критериям гомозиготной формы семейной гиперхолестеринемии относятся: наличие двух мутантных аллелей в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* или *LDLRAP1*, а также уровень ХС ЛПНП более 13 ммоль/л (500 мг/дл) или уровень ХС ЛПНП более 8 ммоль/л на фоне гиполипидемической терапии у детей в возрасте до 10 лет с сухожильными или кожными ксантомами и высоким уровнем ЛПНП у обоих родителей.

В настоящее время статины являются препаратами первого выбора для гиполипидемической терапии у детей, страдающих семейной СГ. Необходимо также отметить, что пациентам с гомозиготной формой СГ препарат из группы статинов назначается сразу после верификации диагноза в максимально переносимой дозе в составе комбинированной терапии, включающей также эзетимиб (препарат из группы селективных ингибиторов абсорбции холестерина), а при гетерозиготной форме – при достижении 8-летнего возраста. В случаях недостаточной эффективности стартовой терапии у детей старше 12 лет следующим шагом является добавление эволокумаба (препарат из группы моноклональных антител, связывающийся с ферментом PCSK9, предотвращающий тем самым распад рецепторов к ЛПНП на поверхности гепатоцитов и снижающий концентрацию ЛПНП в плазме крови). При необходимости выполняется аферез ЛПНП. В критических случаях показана трансплантация печени. Целевой уровень ЛПНП при проведении гиполипидемической терапии пациентам с СГ составляет 2,5 ммоль/л при отсутствии у пациента сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза и 1,5 ммоль/л при наличии таковых.

Большинство препаратов из группы статинов первично метаболизируется двумя членами суперсемейства цитохрома P450: CYP3A4 и CYP3A5. При этом мононуклеотидный полиморфизм CYP3A5*3 является наиболее распространенным в различных этнических группах и тесно связан с развитием побочных эффектов при применении различных препаратов из группы статинов в виде гепатотоксичности и миопатии. В большинстве случаев развитие побочных эффектов дозозависимо. Таким образом, генотипирование данного полиморфизма у пациентов с нарушениями обмена липидов может оказать большую помощь в подборе препарата и дозировки [2].

Поскольку существующие в настоящее время терапевтические возможности не позволяют достичь оптимального уровня липопротеинов низкой плотности у всех пациентов, учеными проводятся дальнейшие активные

исследования и разрабатываются новые группы препаратов, в частности содержащие такой функционально важный фрагмент липопротеинов высокой плотности, как аполипопротеин Е (АпоЕ). В эксперименте на мышах новый препарат показал высокую антиатерогенную эффективность, сопоставимую с препаратом, содержащим аполипопротеин А. Было также установлено, что нарушение функции гена, кодирующего в организме АпоЕ, вызывает такую редкую аутосомно-рецессивную форму дислипидемии, как наследственная дисбеталипопротеидемия, сопровождающаяся повышением у пробандов уровней общего холестерина и триглицеридов. Риск наступления сердечно-сосудистых событий у данных пациентов очень высок, лечение в настоящее время проводится комбинацией препаратов из групп статинов и фибратов.

Не менее важную роль в терапии атеросклероза, а в детской популяции зачастую приоритетную, играет коррекция образа жизни и питания. Основным принципом диетической коррекции при атеросклерозе, в том числе обусловленном семейной гиперхолестеринемией, является ограничение доли жиров в рационе до 20–30%. При этом насыщенные жиры, содержащиеся в красном мясе, молоке и молочных продуктах, должны составлять не более 7–10% калорийности рациона, в связи с чем предпочтительно употребление обезжиренных (у детей школьного возраста и взрослых) либо низкожировых молочных продуктов (рекомендовано детям раннего возраста). Основная доля жиров должна быть представлена мононенасыщенными и полиненасыщенными жирами (растительные масла, авокадо, орехи, рыба, мягкий маргарин), необходимо также исключить из рациона трансжиры, содержащиеся в выпечке промышленного производства и фастфуде, кокосовое и пальмовое масла. Доля углеводов в калорийности рациона не должна превышать 50–60% (следует употреблять каши из цельнозерновых злаков и другие продукты, содержащие длинноцепочечные углеводы). Обязательно присутствие в рационе продуктов, богатых пектином (яблоки, сливы) и растворимых пищевых волокон, растительных стеролов и станолов (орехи, бобовые). Важно указывать пациентам на необходимость ежедневных физических упражнений (30 минут в день) для поддержания оптимального уровня ЛПВП. Рекомендуется контроль массы тела, исключение курения и употребления алкогольных напитков, соблюдение физиологичного режима дня [3].

В настоящее время проводится активное изучение связи полиморфизма молекул микроРНК, играющих роль регуляторов экспрессии генов с развитием целого ряда социально значимых заболеваний, включая злокачественные новообразования, атеросклероз, инфаркт миокарда, сахарный диабет. Уже расшифрован целый ряд полиморфизмов, связанных с развитием отдельных нозологических форм [4]. Каждая молекула микроРНК способна регулировать работу множества генов. Благодаря плейотропному механизму действия, молекула микроРНК потенциально может оказывать терапевтическое влияние на различные

Таблица. Эпигенетические препараты с потенциальным применением для профилактики и лечения атеросклероза [7]

Лекарственный препарат	Эпигенетический механизм	Основной эффект
RG108	DNMT ингибитор	RG108 сбрасывает экспрессию генов, связанных со старением, в стволовых клетках костного мозга
Азациитидин (5-AZA)	DNMT ингибитор	Подавляет активацию генов воспаления в эндотелиальных клетках
(SAHA) / Вориностат	HDAC ингибитор	Предотвращает разобщение eNOS и активацию передачи сигналов NF-kB при сахарном диабете. Активизирует аутофагию
Натрий бутират	HDAC ингибитор	Подавляет передачу сигналов NF-kB и транскрипцию NF-kB-зависимых воспалительных молекул
Ресвератрол	HDAC ингибитор	Улучшает функцию эндотелия у пациентов с ожирением и диабетом за счет активации SIRT1
Метформин	HDAC ингибитор	Сохраняет экспрессию генов, участвующих в функционировании бета-клеток и передачу сигналов инсулина через активацию SIRT1
GLP-1	HDAC ингибитор	Модулирует активность SIRT1, сохраняя таким образом передачу сигналов инсулина
Куркумин	HAT ингибитор	Снижает экспрессию проатерогенных цитокинов и уменьшает размер атеросклеротических поражений
Апабеталон	BET ингибитор	Стимулирует обратный транспорт холестерина, индуцируя ApoA1 экспрессию и повышение уровня ЛПВП. Уменьшает системное воспаление, а также действует как антитромботический агент

Примечание: DNMT – ДНК метилтрансфераза, HAT – гистон ацетилтрансфераза, HDAC – гистон деацетилаза, HMT – гистон метилтрансфераза.

клетки и ткани. Так, в эксперименте на мышах было установлено, что гиперэкспрессия молекулы miR-30c ингибирует синтез липидов в печени. Это приводит к снижению уровня липидов крови. Таким образом, стимуляция экспрессии данного гена может быть использована для лечения гиперлипидемии и атеросклероза. Сходным образом коррекция обмена липидов в эксперименте была достигнута изменением экспрессии и других молекул (miR-122, miR-33, miR-148, miR-128). Существует два потенциальных пути использования микроРНК в терапевтических целях: экзогенная микроРНК может быть введена в клетку для замещения функции эндогенной молекулы, синтез которой снижен/отсутствует при той или иной патологии; другой путь предполагает использование синтетических олигонуклеотидов для стимуляции или блокирования функции определенного гена. Еще более широкое применение получило использование сигнальных молекул РНК, отличие которых от микроРНК заключается в регуляции работы только одного гена, что обуславливает большую точность в достижении терапевтической мишени. Примером такой терапии является препарат инклизиран, представляющий собой химически синтезированную сигнальную молекулу, контролирующую работу гена PCSK9, одного из ключевых генов, регулирующих липидный обмен. Этот препарат уже показал высокую эффективность в снижении уровня ЛПНП в крови [4].

Использование таргетных препаратов, влияющих на эпигенетические модификации, – очень многообещающий подход к восстановлению экспрессии генов и пре-

дотворщению изменений сосудистого фенотипа [5, 6]. Есть несколько примеров того, как конкретные препараты могут быть использованы для изменения ландшафта модификаций ДНК/гистонов (табл.). Новые данные указывают на то, что циркулирующие ангиогенные клетки, эндотелиальные клетки-предшественники и, в более общем плане, стволовые клетки костного мозга участвуют в восстановлении сосудов и поддержании сосудистого гомеостаза посредством различных механизмов, включая местное приживание и паракринное действие.

Эпигенетические механизмы вносят существенный вклад в изменение функциональной активности этих клеток [8]. В самом деле, метилирование ДНК снижается на промоторах генов, связанных с самообновлением, тогда как промоторы генов, регулирующих дифференцировку, обычно гиперметилованы [9]. Показано, что фармакологическая блокада ДНК-метилтрансферазы с помощью RG108 омолаживает стволовые клетки, полученные из костного мозга, путем сброса экспрессии генов, связанных со старением [10]. Установленные данные могут открыть перспективы для эпигенетического репрограммирования ex vivo клеток, полученных из костного мозга, для планирования методов лечения атеросклероза и ишемической болезни сердца.

Утвержденный FDA препарат Вориностат (субероиланилид гидроксамовая кислота), ингибитор гистондеацетилазы, предотвращает разобщение eNOS, передачу сигналов NF-kB и окислительный стресс при экспериментальном диабете [11]. Вориностат также способствует

аутофагии, процессу, который нарушается при атеросклерозе [12]. В экспериментальных моделях атеросклероза было показано, что ингибитор HDAC бутират натрия снижает сигнальные и воспалительные молекулы NF- κ B, а именно TNF- α , IL-6, VCAM-1 и ICAM-1 [13]. Длительное лечение активатором SIRT1 ресвератролом улучшает функцию эндотелия и чувствительность к инсулину у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [14]. Метформин и глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1), широко используемые противодиабетические препараты, также показали, что они модулируют активность SIRT1, тем самым влияя на ацетилирование гистонов и транскрипцию генов, участвующих в функции бета-клеток и сохранении передачи сигналов инсулина [15].

Было показано, что куркумин, ацетилтрансферазы p300, снижает индуцированную липополисахаридами экспрессию ключевых проатерогенных цитокинов, таких как MCP-1, IL-1 β и TNF- α , в первичных моноцитах человека, а также снижает поляризацию макрофагов [16]. Длительное лечение (4 месяца) куркумином уменьшало размер атеросклеротических поражений у мышей с двойным нокаутом ApoE и LDLr [17]. Более того, рандомизированное двойное слепое исследование с участием 240 человек с диабетом 2-го типа показало снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний после 6 месяцев приема пищевых добавок куркумина, примером чего является более низкая скорость пульсовой волны и улучшенный метаболический профиль [18]. Использование липосомального куркумина, наночастиц и фосфолипидного комплекса куркумина представляет собой современную стратегию повышения клинической применимости этого соединения.

Третьим большим классом молекул, обладающим высоким терапевтическим потенциалом в лечении атеросклероза, являются длинноцепочечные некодирующие молекулы РНК, функционирующие в организме в тесной связи с двумя вышеперечисленными классами молекул. Так, молекула CHROME (cholesterol homeostasis regulator of miRNA expression) обеспечивает регуляцию системного гомеостаза холестерина в печени и макрофагах в зависимости от количества липидов, поступающих с пищей, что было доказано в эксперименте на обезьянах (при рационе, обогащенном жирами, уровень данной молекулы в крови был значительно выше, чем при низкожировом рационе).

Антисенс-терапия – еще один биологический метод лечения различных заболеваний, в том числе атеросклероза, основанный на ингибировании синтеза белка, участвующего в развитии заболевания, путем блокирования трансляции его мРНК с помощью комплементарных к ней коротких нуклеотидных последовательностей [19, 20]. Антисмысловые олигонуклеотиды (АСО) определяются как олигонуклеотиды длиной от 8 до 50 нуклеотидов, которые целиком или частично связываются с мРНК по принципу комплементарности Ватсона – Крика и препятствуют дальнейшей трансляции мРНК в белок. Липидный обмен человека регулируется многими генами,

большинство из которых могут являться потенциальными мишенями для «антисмысловой» терапии. Их разработка ведется целым рядом фармацевтических компаний. В настоящее время в клиническую практику внедрен препарат кинамро (международное название мипомерсен), блокирующий синтез апобелка B100 (апоB100). На сегодняшний день препарат используется в качестве вспомогательной терапии для лечения пациентов с гомозиготной формой СГ. Эффективность мипомерсена в педиатрии (возраст от 12 до 18 лет) для снижения апоB100 и ХС-ЛПНП у пациентов с гомозиготной формой СГ недавно продемонстрирована при проведении анализа данных третьей фазы клинических испытаний [19].

На сегодняшний день ученые всего мира уделяют большое внимание исследованиям механизмов регуляции взаимосвязи организма и отдельных систем, органов, клеток и клеточных органелл между собой и с окружающим миром, как в состоянии условной нормы, так и при развитии различных патологических процессов, что необходимо для оптимизации диагностики и лечения. В связи с этим важную роль в развитии персонализированной медицины играет хронобиология человека, т. е. подчиненность разнообразных физиологических процессов циркадным ритмам (ЦР).

В настоящее время достоверно установлено, что все физиологические процессы в организме протекают ритмично и большинство физиологических показателей, определяемых у пациентов в клинике, подчинены преимущественно циркадианному (околосуточному ритму). Для разных показателей структура ритма (амплитуда, воспроизводимость ритма, стабильность фазы) может значительно варьировать, причем характер этих вариаций часто зависит от состояния здоровья. Большинство функциональных генов проявляет ЦР на этапах экспрессии, причем ритмические процессы свойственны прежде всего наиболее консервативным генам в разных тканях, присущих разным живым существам [21–24]. ЦР других генов специфичны для отдельных тканей и органов. В целом же у приматов циркадную ритмичность проявляют более 80% генов, кодирующих белок [23]. Наличие выраженной суточной динамики клинических показателей означает одно: незнание или непонимание закономерностей этой динамики и ЦР неизбежно будет приводить к неверной интерпретации результатов и высокой частоте диагностических ошибок [21]. Кроме того, во многих случаях наибольшую диагностическую и прогностическую ценность представляют ночные значения физиологических показателей [25].

Оптимальная синхронизация клеточных биологических часов подразумевает фазовую подстройку и согласование фундаментальных циркадных ритмов метаболизма (соотношения фаз ассимиляции и диссимиляции) и баланса окислительно-восстановительных реакций [21]. К основным понятиям хронобиологии относится циркадианный фенотип (ЦФТ) – совокупность индивидуальных особенностей амплитудно-фазовых параметров ЦР

(в том числе показателей, которые оцениваются в клинике с целью диагностики заболеваний), обладающих разной зависимостью от режима сна, экзогенных факторов и разной степенью устойчивости к факторам десинхронизации. Важнейшими параметрами ЦФТ являются: период (τ), фаза (ϕ), амплитуда (A) и средний уровень (МЕЗОР) [21]. В зависимости от доли эндогенного и экзогенного компонентов в формировании ЦФТ того или иного показателя изменяется амплитуда колебаний значения показателя. Так, максимальная изменчивость в пределах ЦР присуща гормонам, амплитуда колебаний которых составляет до 300%. К числу экзогенных факторов, оказывающих наибольшее влияние на циркадные ритмы организма, относятся уровень освещенности, режимы сна и питания. При этом необходимо учитывать, что в утренние часы, непосредственно после пробуждения, свет наиболее полезен, затем в течение дня его условная польза снижается, а в вечерние и ночные часы речь идет уже о световом загрязнении, которое пагубно сказывается на обмене веществ и здоровье [21]. Некоторые из физиологических показателей, напротив, подчиняются только эндогенным, генетически обусловленным ритмам [21]. В одном из исследований было продемонстрировано, что у человека около 15% всех метаболитов с малой молекулярной массой имеют циркадные колебания. Среди них более 75% составляют липиды, в основном жирные кислоты. Из этой работы выяснилось, что эндогенные циркадные часы являются основным регулятором колебаний липидного профиля плазмы, так как изменения в графике сна или питания не влияют существенно на их динамику [26].

Таким образом, определение хронотипа каждого пациента позволяет дифференцировать патологические отклонения показателей от физиологических, ассоциированных с индивидуальным циркадным ритмом. В настоящее время наиболее доступным в повседневной клинической практике методом определения хронотипа является анкетирование пациентов по одному из двух наиболее распространенных методов: по Horne-Ostberg, 1976 [21] либо по Мюнхенскому тесту. Хронотип определяется по индивидуальным предпочтениям в режиме активности и сна, градуируется в зависимости от числа набранных баллов на три основных варианта: утренний тип (жаворонки), средний (голуби), вечерний (совы). Хронотип человека примерно на 50% обусловлен генетическими факторами, а также подвержен воздействию экзогенных, в том числе социально обусловленных факторов. Имеются весо-мые доказательства о сопряженности вечерних хронотипов с повышенным риском заболеваемости и смертности, в частности полученные при анализе данных биобанка почти полумиллиона англичан [21, 26]. Вечерние хронотипы также более склонны к нездоровому характеру питания: более редкие приемы пищи, в более позднее время, более крупными порциями. При этом отмечается более сниженный уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), более высокая распространенность апноэ сна и более высокий уровень стрессовых гормонов [21].

Во многих исследованиях прослеживается взаимосвязь между нарушениями сна, его дефицитом и изменениями липидного и углеводного метаболизма [21, 27]. При этом большое значение для прогнозирования здоровья и продолжительности жизни имеет представленность REM-фазы сна. Ряд исследователей предлагают использовать соотношение REM-фазы / общей продолжительности сна как независимого предиктора заболеваемости и смертности пациентов от всех причин [21, 28].

Чувствительность и толерантность организма к химическим веществам, в том числе к лекарственным препаратам, так же как и другие процессы в организме, могут значительно варьировать в зависимости от времени суток [29]. За последние годы хроноterapia совершила существенный рывок в развитии и рассматривается как перспективный метод повышения эффективности и снижения рисков при проведении фармакотерапии самых различных заболеваний всех систем организма. Так, исследование циркадного ритма основных показателей работы сердечно-сосудистой системы показало их значительную амплитуду с максимальной активностью в ранние утренние часы, с чем связано наступление большинства сердечно-сосудистых катастроф именно в это время суток. С учетом этих данных прием статинов, антиагрегантов и антигипертензивных препаратов у взрослых пациентов рекомендуется рано утром. Исследование влияния режима приема препаратов в детском и подростковом возрасте на их эффективность является одной из приоритетных задач ближайших лет.

В свете всего сказанного чрезвычайно актуальной является разработка новых методов доставки лекарственных средств в клетки-мишени. Данная проблема решается на сегодняшний день через развитие наномедицины. Наномерные системы доставки лекарств разрабатываются с использованием различных органических, неорганических, липидных и полимерных биоматериалов. Многочисленные исследования показали тесную связь между размером, формой, структурой наномолекулы и оказываемых ею эффектов. Благодаря таргетной форме доставки в клетку нанолечения имеют огромный потенциал в сфере профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний, включая и атеросклероз. У них крайне низкий риск побочных эффектов. В настоящее время ряд нанопрепаратов проходит регистрацию в США. Однако еще существует ряд нерешенных вопросов, связанных с применением данных средств (выведение их из организма, сложные технологии производства, высокая стоимость), что требует дальнейшей активной работы специалистов – нанобиологов, генетиков и фармакологов в данном направлении [30].

Литература

1. Don P. Wilson, Alejandro de la Torre, Ariel Brautbar, Luke Hamilton. Screening for genetic mutations in children and adolescents with dyslipidemia: importance of early identification and implications of missed diagnoses // Expert Opinion on Orphan Drugs. 2016. No. 1. P. 699–710. DOI: 10.1080/21678707.2016.1189824.

2. Yoon H.-Y., Song G., Gwak H.-S. Association between CYP3A5 Polymorphism and Statin-Induced Adverse Events: A Systemic Review and Meta-Analysis // *Personalized Medicine*. 2021. Vol. 11. P. 677. DOI: 10.3390/jpm11070677.
3. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 // *Российский кардиологический журнал*. 2017. Т. 5, № 145. С. 70–77. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-5-7-77.
4. Potential impact of MicroRNA gene polymorphisms in the pathogenesis of diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease / I. Elfaki, R. Mir, Mir M. Muzaffar [et al.] // *Personalized Medicine*. 2019. Vol. 9. P. 51. DOI: 10.3390/jpm9040051.
5. Epigenetic Remodeling in Obesity-Related Vascular Disease / S. Masi, S. Ambrosini, S.A. Mohammed [et al.] // *Antioxidants & Redox Signaling*. 2021. Vol. 34, No. 15. P. 1165–1199. DOI: 10.1089/ars.2020.8040.
6. From traditional pharmacological towards nucleic acid-based therapies for cardiovascular diseases / U. Landmesser, W. Poller, S. Tsimikas [et al.] // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, No. 40. P. 3884–3899. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa229.
7. Costantino S., Paneni F. The Epigenome in Atherosclerosis // *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2021. Jan 21. DOI: 10.1007/164_2020_422.
8. Epigenetics and cardiovascular regenerative medicine in the elderly / S. Costantino, G.G. Camici, S.A. Mohammed [et al.] // *International Journal of Cardiology*. 2018. Vol. 250. P. 207–214. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.09.188.
9. Epigenomic profiling of young and aged HSCs reveals concerted changes during aging that reinforce selfrenewal / D. Sun, M. Luo, M. Jeong [et al.] // *Cell Stem Cell*. 2014. Vol. 14, No. 5. P. 673–688. DOI: 10.1016/j.stem.2014.03.002.
10. Oh Y.S., Jeong S.G., Cho G.W. Anti-senescence effects of DNA methyltransferase inhibitor RG108 in human bone marrow mesenchymal stromal cells // *Biotechnology and Applied Biochemistry*. 2015. Vol. 62, No. 5. P. 583–590. DOI: 10.1002/bab.1393.
11. Long-term administration of the histone deacetylase inhibitor vorinostat attenuates renal injury in experimental diabetes through an endothelial nitric oxide synthasedependent mechanism / A. Advani, Q. Huang, K. Thai [et al.] // *American Journal of Pathology*. 2011. Vol. 178, No. 5. P. 2205–2214. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.01.044.
12. Histone deacetylase inhibition blunts ischemia/reperfusion injury by inducing cardiomyocyte autophagy / M. Xie, Y. Kong, W. Tan [et al.] // *Circulation*. 2011. Vol. 129, No. 10. P. 1139–1151. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002416.
13. Anti-inflammatory effect of sodium butyrate preconditioning during myocardial ischemia/reperfusion / X. Hu, K. Zhang, C. Xu [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2014. Vol. 8, No. 1. P. 229–232. DOI: 10.3892/etm.2014.1726.
14. Pollack R.M., Crandall J.P. Resveratrol: therapeutic potential for improving cardiometabolic health // *American Journal of Hypertension*. 2013. Vol. 26, No. 11. P. 1260–1268. DOI: 10.1093/ajh/hpt165.
15. Costantino S., Paneni F., Cosentino F. Targeting chromatin remodeling to prevent cardiovascular disease in diabetes // *Current Pharmaceutical Design*. 2015. Vol. 16, No. 6. P. 531–543. DOI: 10.2174/138920101606150407113644.
16. Moss J.W., Ramji D.P. Nutraceutical therapies for atherosclerosis // *Nature Reviews Cardiology*. 2016. Vol. 13, No. 9. P. 513–532. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.103.
17. Curcumin modulation of high fat diet-induced atherosclerosis and steatohepatosis in LDL receptor deficient mice / S.T. Hasan, J.M. Zingg, P. Kwan [et al.] // *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 232, No. 1. P. 40–51. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.016.
18. Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: arandomized controlled trial / S. Chuengsamarn, S. Rattanamongkolgul, B. Phonrat [et al.] // *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2014. Vol. 25, No. 2. P. 144–150. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.09.013.
19. Афанасьева О.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела – как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов // *Российский кардиологический журнал*. 2018. Т. 23, № 8. С. 99–109. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-99-109.
20. Yamamoto T., Wada F., Harada-Shiba M. Development of Antisense Drugs for Dyslipidemia // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2016. Vol. 23. P. 1011–1025. DOI: 10.5551/jat.RV16001.
21. Губин Д.Г. Хронодиагностика и хронотерапия – основа персонализированной медицины // *Тюменский медицинский журнал*. 2019. Т. 21, № 1. С. 20–40. DOI: 10.36361/2307-4698-2019-21-1-20-40.
22. Circadian disruption and Vascular Variability Disorders (VVD) – mechanisms linking aging, disease state and Arctic shift-work: applications for chronotherapy / D. Gubin, G. Cornelissen, D. Weinert [et al.] // *World Heart Journal*. 2013. Vol. 5, No. 4. P. 285–306.
23. Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues / L.S. Mure, H.D. Le, G. Benegiamo [et al.] // *Science*. 2018. Vol. 359 (6381): eaao0318. DOI: 10.1126/science.aao0318.
24. Panda S. The arrival of circadian medicine // *Nature Reviews Endocrinology*. 2019. Vol. 15, No. 2. P. 67–69. DOI: 10.1038/s41574-018-0142-x.
25. Walker J.J., Terry J.R., Lightman S.L. Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Proceedings of the Royal Society*. 2010. Vol. 277 (1688). P. 1627–1633. DOI: 10.1098/rspb.2009.2148.
26. The human circadian metabolome / R. Dallmann, A.U. Viola, L. Tarokh [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012. Vol. 109. P. 2625–2629. DOI: 10.1073/pnas.1114410109.
27. Poggiogalle E., Jamshed H., Peterson C.M. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans // *Metabolism*. 2018. Vol. 84. P. 11–27. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.11.017.
28. Familial longevity is characterized by high circadian rhythmicity of serum cholesterol in healthy elderly individuals / R. van den Berg, R. Noordam, S. Kooijman [et al.] // *Aging Cell*. 2017. Vol. 16, No. 2. P. 237–243. DOI: 10.1111/accel.12547.
29. Circadian Rhythm of Cardiovascular Disease: The Potential of Chronotherapy With Aspirin. Front / M. Buurma, J.J.K. van Diemen, A.Thijs [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019. Vol. 6. P. 84. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00084.
30. Targeting epigenetics as atherosclerosis treatment: an updated view / Annette E. Neele, Lisa Willemsen, Hung-Jen Chen [et al.] // *Current Opinion in Lipidology*. 2020. Vol. 31. P. 324–330. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000711.

Э.С.-А. Шахвалиева¹, Ю.О. Погорелов¹, П.Н. Султанова¹, Р.О. Зорина¹, Г.С. Абдурахманов²,
В.В. Гацуцын¹, канд. мед. наук, Д.Б. Еремин¹, Д.В. Бойко¹, канд. мед. наук

ЛИМФАНГИОГЕМАНГИОМА ПЕРЕДНЕГО СРЕДОСТЕНИЯ У РЕБЕНКА 10 ЛЕТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ключевые слова: лимфангиогемангиома, образование средостения, венозная мальформация, гемолимфангиома, компьютерная томография

Keywords: lymphangiohemangioma, mediastinal formation, venous malformation, hemolymphangioma, computed tomography

Резюме. Лимфатические и венозные мальформации (лимфангиогемангиомы) – это опухолеподобные образования, сочетающие диспластические, лимфатические и венозные сосудистые структуры. Лимфангиогемангиомы редко встречаются в средостении. В данной статье представлен клинический случай медиастинальной лимфангиогемангиомы. 10-летний ребенок был дообследован в связи со случайной находкой на рентгенограмме органов грудной клетки образования переднего верхнего средостения. На компьютерной томографии грудной клетки образование демонстрировало контрастное усиление, схожее с тканью лимфоузлов и лакунарным накоплением контрастного препарата, сосуд, питающий образование, отходил от левой плечеголовной вены. Опухоль была полностью удалена. Хирургический образец сочетал признаки венозной и лимфатической дисплазии, был поставлен окончательный диагноз медиастинальной лимфангиогемангиомы. Цель представленного клинического наблюдения – продемонстрировать особенности диагностики редкого образования у ребенка 10 лет, выявленного случайно и подтвержденного гистологически как лимфангиогемангиома.

Summary. Lymphatic and venous malformations (lymphangiohemangiomas) are tumor-like formations that combine dysplastic lymphatic and venous vascular structures. Lymphangiohemangiomas are rarely found in the mediastinum. This article presents a clinical case of mediastinal lymphangiohemangioma. A 10-year-old child was further examined due to the accidental discovery of an anterior superior mediastinum formation on a chest X-ray. On computed tomography of the chest, the formation showed contrast enhancement similar to lymph node tissue and lacunar accumulation of contrast agent, the vessel feeding the formation was moving away from the left brachiocephalic vein. The tumor was completely removed. The surgical sample revealed combined signs of venous and lymphatic dysplasia, and a definitive diagnosis of mediastinal lymphangiohemangioma was made. The purpose of the presented clinical observation is to demonstrate the diagnostic features of a rare condition in a 10-year-old child, identified by chance and confirmed histologically as a lymphangiohemangioma.

Для цитирования: Лимфангиогемангиома переднего средостения у ребенка 10 лет: клинический случай / Э.С.-А. Шахвалиева, Ю.О. Погорелов, П.Н. Султанова [и др.] // Практика педиатра. 2026. № 3. С. 24–27.

For citation: Lymphangiohemangioma of the anterior mediastinum in a 10 year old child: a clinical case / E.S.-A. Shakhvalieva, Yu.O. Pogorelov, P.N. Sultanova [et al.] // Pediatrician's Practice. 2026. No. 3. P. 24–27.

ВВЕДЕНИЕ

Лимфатические и венозные мальформации – лимфангиогемангиомы, также употребляются термины «гемолимфангиома», «лимфатико-венозная мальформация», «лимфатико-капиллярная мальформация» – это опухолеподобные образования, сочетающие диспластические лимфатические и венозные сосудистые структуры [1–3]. Лимфангиогемангиомы средостения встречаются крайне редко, и в англоязычной литературе описано лишь несколько случаев [4].

Клинические проявления зависят от локализации и размера: образование может протекать бессимптомно и выявляться случайно либо становиться причиной компрессии окружающих структур, болевого синдрома [2].

Большинство поражений проявляются в раннем детстве, и наиболее распространенными местами локализации лимфатических мальформаций становятся шея и подмышечные впадины. Менее распространенным –

средостение, причем переднее средостение является наиболее часто встречающимся [5].

Лучевые методы, прежде всего компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, позволяют определить анатомическую локализацию, структуру, отношение к плевре, средостению и сосудам, однако окончательная верификация диагноза требует морфологического исследования [2, 6].

Цель представленного клинического наблюдения – продемонстрировать особенности диагностики редкого образования у ребенка 10 лет, выявленного случайно и подтвержденного гистологически как лимфангиогемангиома.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок 10 лет доставлен в стационар по направлению поликлиники.

Со слов матери, ребенок болен 12 дней: отмечалось повышение температуры тела до 38,6 градусов, головная

¹ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы»

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

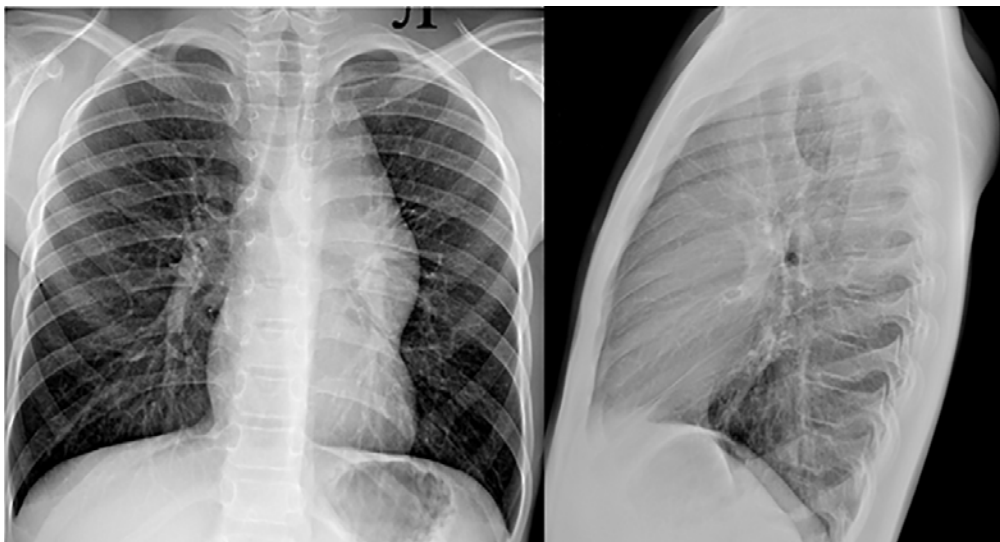


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки, выполненная амбулаторно. Визуализируется расширение левых отделов средостения – вероятно, образование средостения

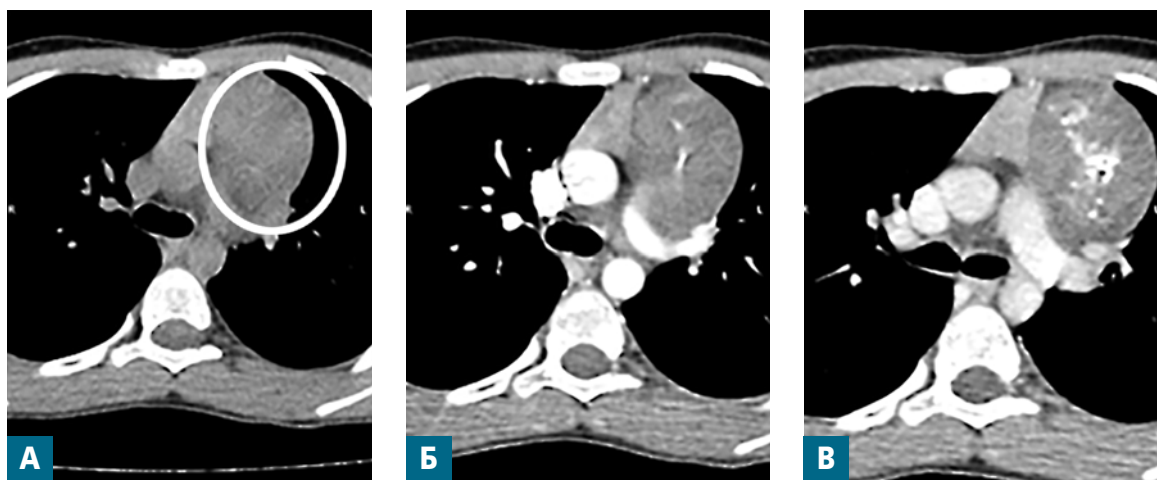


Рис. 2. Компьютерная томография ОГК с внутривенным контрастированием. А) – нативная фаза, Б) – артериальная фаза, В) – венозная фаза

боль в течение 5 дней. Через 6–7 дней после самостоятельного лечения появился насморк, лающий кашель. В поликлинике выполнена рентгенография органов грудной клетки (ОГК) – выявлено объемное образование средостения (рис. 1).

При госпитализации в стационар была выполнена компьютерная томография ОГК с внутривенным контрастированием. По результатам КТ ОГК выявлено объемное образование передне-верхнего средостения, лежащее слева, ограниченное камерами сердца справа, тимусом спереди и легочной тканью слева, размерами до 52 × 40 × 100 мм, с накоплением контрастного препарата тканью образования по типу лимфатической ткани (рис. 2).

В структуре образования визуализируются неоднородные множественные участки лакунарного накопления контрастного препарата до 500 HU (рис. 3). Создается впечатление о росте образования из лимфоузла (6 группа).

К образованию подходит дополнительный сосуд диаметром до 9 мм, отходящий от левой плечеголовной вены (рис. 4).

По результатам КТ ОГК: КТ-картина образования передне-верхнего средостения (вероятно, лимфангиогенангиома).

Выполнено оперативное вмешательство в объеме: удаление новообразования в средостении.

Описание проведенной операции. При ревизии плевральной полости визуализируется объемное мультикистозное образование с извитыми сосудами, интимно прилегающее к перикарду, левой ножке тимуса, уходящее в апертуру, размерами 10 × 6 × 6 см. Поэтапно вскрыта

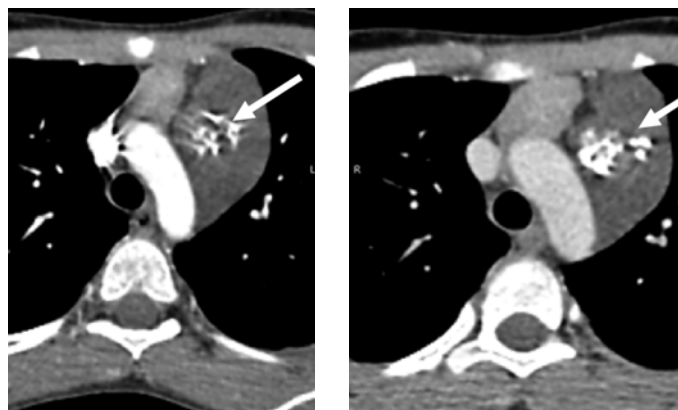


Рис. 3. Компьютерная томография ОГК с внутривенным контрастированием. Лакунарное накопление контрастного препарата указано стрелками

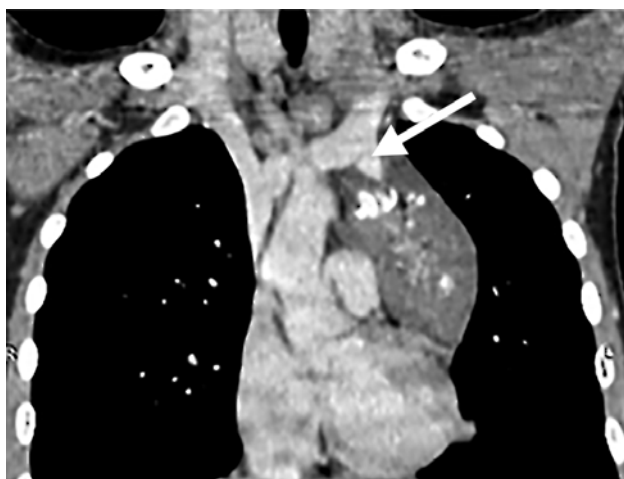


Рис. 4. Компьютерная томография ОГК с внутривенным контрастированием. Питающий сосуд указан стрелкой

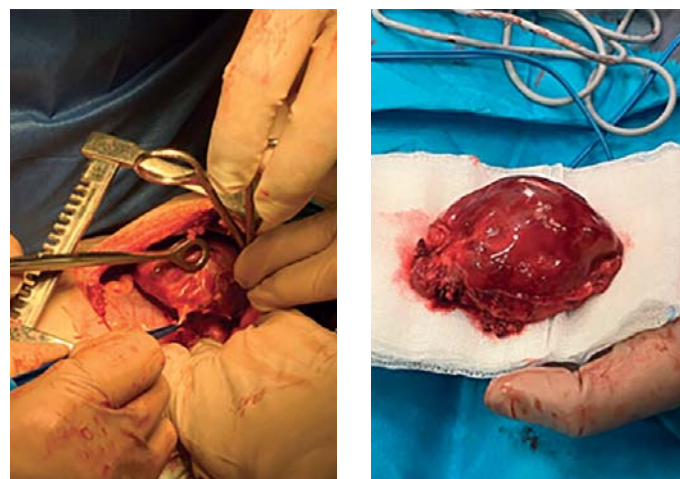


Рис. 5. Макропрепарат

висцеральная плевра, начата диссекция образования. Тупым и острым способом образование выделено от перикарда и левой ножки тимуса. Краниально выявлена сосудисто-кистозная мальформация, уходящая к левой плечеголовной вене. При дальнейшей ревизии проксимально образования определяется диафрагмальный нерв, который в краниальном направлении уходит в образование и далее в структуре не визуализируется. После пересечения диафрагмального нерва образование мобилизовано проксимально. При обработке питающей сосудистой мальформации (гемангиомы) в проекции апертуры получено кровотечение, наложен зажим, конверсия, удаление бронхоблокатора, начата трансфузия эритроцитарной массы. При ревизии выявлен источник кровотечения (питающая сосудистая мальформация, отходящая от плечеголового ствола), прошит, перевязан. Кровотечение остановлено. Суммарно эвакуировано до 600 мл крови и сгустков. Образование довыделено полностью, удалено. Пликация диафрагмы не выполнялась. Достигнута полная реэкспансия левого легкого. Макропрепарат представлен на рисунке 5.

Послеоперационная рентгенография грудной клетки представлена на рисунке 6.

Результаты патологоанатомического исследования: в материале определяется образование в фиброзно-жировой капсуле, состоящее из тонкостенных сосудов, заполненных кровью, и сосудистых каналов, заполненных эозинофильной, белковой жидкостью с рассеянными лимфоцитами и лимфоидными скоплениями с реактивными герминативными центрами, кальцификатами. Гистологическая картина наиболее соответствует комбинированной лимфо-венозной сосудистой мальформации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди всех патологий передне-верхнего средостения лимфатические и сосудистые образования встречаются крайне редко и представляют диагностические трудности даже при использовании современных методов визуализации [1–3].

По данным доступных медицинских публикаций, сведения о лимфангиогемангиомах ограничиваются единичными клиническими наблюдениями, что не позволяет сформировать унифицированные диагностические критерии и стандартизированные подходы к ведению таких пациентов [7]. Несмотря на клиническую картину, которую описывают в литературе, чаще данную патологию выявляют случайно при обследовании по другому нозологическому заболеванию либо при динамическом наблюдении [8].

Лимфангиогемангиомы, как правило, не рассматриваются как врожденные аномалии, однако нередко выявляются в сочетании с другими сосудистыми мальформациями; наиболее часто описывается ассоциация с персистирующей левой верхней полой веной [9]. В нашем



Рис. 6. Рентгенография органов грудной клетки, выполненная после операции. Визуализируется релаксация левого купола диафрагмы

наблюдении отмечена сосудистая мальформация, исходящая от левой плечеголовной вены. Лимфангиогемангиому следует включать в спектр дифференциальной диагностики при случайном выявлении низкоплотного образования средостения, особенно у пациентов детского возраста. К характерным КТ-признакам лимфангиогемангиомы относится визуализация усиливающихся венозных каналов в венозную фазу контрастирования. Во всех наблюдениях при контрастном усилении отмечалось выраженное усиление сосудистого рисунка, что свидетельствовало о связи образования с магистральными венозными коллатеральными [8–9]. В нашем клиническом случае при КТ было выявлено контрастное усиление образования с визуализацией сосудистых каналов / венозных структур. Характер накопления контрастного препарата – замедленный тип контрастирования, соответствующий сосудистому образованию с низким кровотоком и лимфоидному компоненту.

При выборе тактики лечения важно понять, что образование является сосудистой мальформацией с низким кровотоком, а не определять, является ли она преимущественно венозной или лимфатической [10].

В клиническом наблюдении, представленном в статье зарубежных коллег С. Candice и соавт., также отмечалось прилегание (контакт) левого диафрагмального нерва к образованию; аналогичная анатомическая особенность выявлена и в нашем случае, что потребовало его резекции в ходе оперативного вмешательства [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфангиогемангиома – редкое смешанное сосудистое образование, которое может протекать бессимптомно и выявляться случайно при обследовании. КТ органов грудной клетки является ключевым этапом уточнения локализации и распространенности процесса, однако лучевые признаки не всегда позволяют надежно отличить смешанную сосудистую мальформацию от кист и опухолей средостения/легкого. Окончательный диагноз устанавливается морфологически. Представленный случай является не только редким наблюдением, но и подчеркивает важность поэтапного подхода: от случайной рентгенологической находки – к детальной КТ-оценке и гистологической вери-

фикации, что обеспечивает обоснованный выбор тактики лечения и последующего наблюдения. ■

Литература

1. Lymphatic and venous malformation or «lymphangiohemangioma» of the anterior mediastinum: case report and literature review / Y. Kadota, T. Utsumi, T. Kawamura [et al.] // *General Thoracic and Cardiovasc Surg.* 2011. Vol. 59, No. 8. P. 575–578. DOI: 10.1007/s11748-010-0719-3.
2. Mediastinal lymphangiohemangioma communicating with the left innominate vein / M. Xu, D. Luo, W. Lei [et al.] // *Journal of Computer Assisted Tomography.* 2005. Vol. 29, No. 5. P. 650–652. DOI: 10.1097/01.rct.0000172560.85681.92.
3. Mediastinal Lymphangiohemangioma: A Case Report and Review of the Literature with Focus on the Ambiguous Nomenclature / Candice C. Black, Harvinder S. Jagat, Jesse S. Bond, Julianna M. Czum // *Surgical Case Reports.* 2019. P. 2613–5965. DOI: 10.31487/j.SCR.2019.01.005.
4. Lymphangiohemangioma of the mediastinum / M. Riquet, J. Brière, F. Le Pimpec-Barthes, P. Puyo // *Annals of Thoracic Surgery.* 1997. Vol. 64, No. 5. P. 1476–1478. DOI: 10.1016/S0003-4975(97)00937-5.
5. Bae C.H., Jung K.J. Bilateral Mediastinal Lymphangiohemangiomas Containing Anomalous Venous Components – A case report // *Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2011. Vol. 44, No. 5. P. 373–376. DOI: 10.5090/kjtc.2011.44.5.373.
6. Rau W.S., Wenz W., Papacharalampous X. Zur Röntgendiagnostik seltener Mediastinal «Tumoren» [Roentgen signs of rare mediastinal masses (author's transl)] // *Radiologie.* 1979. Vol. 19, No. 12. P. 528–536.
7. A case of huge lymphatic and venous malformations of the mediastinum / M. Munechika [et al.] // *Respiratory Medicine Case Reports.* 2018. Vol. 26. P. 53–55. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.11.014.
8. CT features of mediastinal lymphangiohemangioma associated with superior vena cava ectasia. A case report / A.M. Wong, Y.L. Wa, Y.C. Cheung [et al.] // *Acta Radiologica.* 2000. Vol. 41, No. 5. P. 429–431. DOI: 10.1080/028418500127345866. PMID: 11016760.
9. Mediastinal lymphangiohemangioma associated with superior vena cava ectasia / P.J. Bruyère [et al.] // *JBR-BTR.* 2006. Vol. 89, No. 3. P. 116–117.
10. A rare case of mediastinal lymphatic venous malformations in children / P. Tovichien, P. Kaeotawee, K. Udomittipong [et al.] // *Respirology Case Reports.* 2021. Vol. 24, No. 9 (12). P. e0881. DOI: 10.1002/rcr2.881. PMID: 34849235; PMCID: PMC8611408.

Д.А. Исмиев, Т.А. Ахадов, д-р мед. наук, профессор, И.А. Мельников, канд. мед. наук, А.Н. Яковлев
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии –
Клиника доктора Рошаля» Департамента здравоохранения г. Москвы

СОВРЕМЕННЫЕ МРТ-МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЖИРОВОЙ ФРАКЦИИ ТЕЛ ПОЗВОНКОВ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: жировая фракция, позвоночник, МР-спектроскопия, Dixon, лучевая диагностика

Keywords: fat fraction, spine, MR-spectroscopy, Dixon, radiology

Резюме. Актуальность: Жировая фракция (ЖФ) костного мозга позвонков является важным биомаркером метаболического здоровья и структурной целостности костной ткани. У детей оценка ЖФ особенно важна ввиду физиологической конверсии красного костного мозга в желтый, нарушения которой связаны с гематологическими, метаболическими заболеваниями и последствиями терапии. Магнитно-резонансная томография (МРТ) представляет собой неинвазивный метод оценки ЖФ без лучевой нагрузки в отличие от КТ-денситометрии. Цель исследования: Провести сравнительный анализ и оценить степень корреляции между двумя современными МРТ-методами – протонной магнитно-резонансной спектроскопией (^1H -MPC) и методом Dixon (CSE MRI) – в количественной оценке жировой фракции тел позвонков у детей. Материалы и методы: Проведено обследование 51 пациента (средний возраст $10,7 \pm 3,4$ года), поступившего в НИИ НДХиТ с 06.2025 по 07.2025 с подозрением на компрессионный перелом. Исследования выполнялись на МР-томографе Philips Ingenia Ambition 1.5T. Количественная оценка ЖФ проводилась в телах позвонков Th12 и L1 двумя методами: ^1H -MPC с использованием последовательности STEAM (TE = 12,8 мс, TR = 2500 мс, размер вокселя = $20 \times 15 \times 10$ мм) с обработкой в LCModel и методом Dixon (T2W_mDixon_TSE, TE = 90 мс, TR = 2500 мс) с расчетом жировой фракции в программе RadiAnt DICOM Viewer. Статистический анализ включал расчет коэффициента корреляции Пирсона. Результаты: Выявлена выраженная положительная корреляционная связь между значениями жировой фракции, полученными методами ^1H -MPC и Dixon. Для тел позвонков Th12 и L1 коэффициент корреляции (r) составил 0,9 ($p < 0,001$). Заключение: Высокая степень корреляции между ^1H -MPC и методом Dixon свидетельствует о высокой согласованности данных методов при количественной оценке жирового компонента костного мозга. Это подтверждает возможность их взаимозаменяемого использования для оценки метаболических характеристик позвоночника у детей. Метод Dixon, будучи более быстрым и позволяющим оценивать больший объем ткани, может быть предпочтителен в рутинной клинической практике.

Summary. Background: The bone marrow fat fraction (FF) of the vertebrae is a critical biomarker of metabolic health and structural bone integrity. In pediatric populations, FF assessment is particularly important due to physiological conversion of red bone marrow to yellow marrow. Disruptions in this process are associated with hematological disorders, metabolic diseases, and iatrogenic side effects. Magnetic Resonance Imaging (MRI) offers a non-invasive modality for FF assessment without ionizing radiation, unlike CT densitometry. Objective: To perform a comparative analysis and evaluate correlation between two advanced MRI techniques – proton magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS) and Dixon method (CSE MRI) – in the quantitative assessment of vertebral body fat fraction in children. Material and Methods: A study included 51 patients (mean age $10,7 \pm 3,4$ years) with suspected compression fractures who were admitted to the Clinical Research Institute for Emergency Pediatric Surgery and Trauma – Dr Roshal's Clinic in Moscow in June and July 2025. Philips Ingenia Ambition 1.5T MRI scanner was used for imaging. Quantitative FF assessment was made for Th12 and L1 vertebral bodies using two techniques: ^1H -MRS with STEAM sequence (TE = 12,8 ms, TR = 2500 ms, voxel size = $20 \times 15 \times 10$ mm) processed via LCModel, and Dixon method (T2W_mDixon_TSE, TE = 90 ms, TR = 2500 ms) with FF calculation performed by RadiAnt DICOM Viewer. Statistical analysis performed calculations with Pearson correlation coefficient. Results: A strong positive correlation was found out between fat fraction values obtained by ^1H -MRS and Dixon method. For Th12 and L1 vertebral bodies, correlation coefficient (r) was 0,9 ($p < 0,001$). Conclusion: A high degree of correlation between ^1H -MRS and Dixon method demonstrates significant concurrence between these techniques for quantitative assessment of bone marrow fat component. Thus, it confirms a potential for their interchangeable application in evaluating metabolic characteristics of the spine in children. Dixon method, being faster and analyzing larger tissue volumes, may be preferable in the routine clinical practice.

Для цитирования: Современные МРТ-методы анализа жировой фракции тел позвонков у детей / Д.А. Исмиев, Т.А. Ахадов, И.А. Мельников, А.Н. Яковлев // Практика педиатра. 2026. № 3. С. 28–32.

For citation: Modern MRI techniques to analyze the vertebral body fat fraction in children / D.A. Ismiev, T.A. Akhadov, I.A. Melnikov, A. N. Yakovlev // Pediatrician's Practice. 2026. No. 3. P. 28–32.

ВВЕДЕНИЕ (АКТУАЛЬНОСТЬ)

Жировая фракция (ЖФ) костного мозга тел позвонков признана важным биомаркером, отражающим как метаболическое здоровье, так и структурную целостность костной ткани [1–3]. Традиционные методы оценки состояния костной ткани, такие как рентгеновская остео-

денситометрия, не всегда доступны в педиатрической практике, а ее альтернатива, КТ-денситометрия, сопряжена со значительной лучевой нагрузкой, что крайне нежелательно для детского организма [4, 5].

В педиатрической популяции оценка состава костного мозга имеет свои особенности. Параллельно с процессом

набора костной массы у детей происходит физиологическая конверсия красного (гемопозитического) костного мозга в желтый (жировой) [6–8]. Нарушение этого динамического процесса может быть связано с рядом серьезных патологических состояний, включая заболевания крови (например, апластическую анемию) [1, 9], метаболические нарушения, остеопороз, а также являться следствием проводимой терапии, в частности применения глюкокортикоидов [3, 5, 10].

В этом контексте магнитно-резонансная томография (МРТ) выступает как оптимальный метод визуализации. Благодаря тому что МР-сигнал формируется преимущественно протонами водорода, входящими в состав воды и жира, МРТ позволяет неинвазивно и без ионизирующего излучения проводить количественную оценку водно-жирового состава костного мозга [4, 6].

Существует несколько МРТ-подходов для количественного анализа жировой фракции. К наиболее точным и распространенным относятся локализованная протонная магнитно-резонансная спектроскопия (^1H -МРС) и МРТ, кодированная по химическому сдвигу (Chemical Shift-Encoded MRI, или метод Dixon). ^1H -МРС позволяет детально оценить метаболический профиль в ограниченном объеме (вокселе) [2, 11, 12], тогда как метод Dixon обеспечивает разделение сигналов воды и жира на всем протяжении сканируемой области [13–15]. Несмотря на их активное применение, вопрос о согласованности и взаимозаменяемости этих методов в педиатрической практике остается актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ и оценить степень корреляции между двумя современными МРТ-методами – протонной магнитно-резонансной спектроскопией (^1H -МРС) и методом Dixon – в количественной оценке жировой фракции тел позвонков у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ГБУЗ НИИ НДХиТ – Клиники доктора Рошала в период с 06.2025 по 07.2025 было проведено исследование, в которое был включен 51 пациент (средний возраст $10,7 \pm 3,4$ года). Критерии включения в исследование: пациенты в возрасте от 5 до 18 лет, поступившие в клинику с подозрением на компрессионный перелом тел позвонков. Критериями исключения являлись наличие осложненных переломов тел позвонков, а также хирургические вмешательства на позвоночнике.

МР-исследования проводились на томографе Philips Ingenia Ambition 1.5T. Протокол сканирования позвоночника включал стандартные последовательности для оценки наличия травмы в позвонках, а также специализированные последовательности для количественной оценки жировой фракции: ^1H -МРС и T2W_mDixon_TSE.

Для получения спектров использовалась стандартная последовательность STEAM. Параметры сканирования были следующими: время эхо (TE) = 12,8 мс, время повторения (TR) = 2500 мс, число усреднений (NSA) = 32, общее

время накопления – 2,5 минуты. Объем интереса (VOI) размером $20 \times 15 \times 10$ мм позиционировался в центральных отделах тел позвонков Th12 и L1 (рис. 1).



Рис. 1. Локализация спектроскопического вокселя в теле позвонка

Обработка полученных спектров выполнялась в автоматическом режиме с использованием программного обеспечения LCMoDel (рис. 2). Расчет жировой фракции производился по формуле, основанной на интегральных интенсивностях пиков жира и воды:

$$FF = \frac{I_{fat}}{I_{fat} + I_{water}},$$

где FF – содержание жира, I_{fat} – интенсивность сигнала жира, I_{water} – интенсивность сигнала воды.

Для альтернативной оценки жировой фракции применялась T2-взвешенная последовательность mDixon TSE со следующими параметрами: TE = 90 мс, TR = 2500 мс, поле обзора (FOV) $300 \times 550 \times 66$ мм, размер вокселя $0,85 \times 1,1 \times 4$ мм, матрица $352 \times 495 \times 15$. Данная последовательность за одно сканирование позволяла получить отдельные изображения «только вода» (Water-only), «только жир» (Fat-only), а также фазовые изображения (In-phase).

Анализ изображений Dixon проводился в программе RadiAnt DICOM Viewer. В центральной части тел позвонков Th12 и L1 на сагиттальных срезах размещался регион интереса (ROI) в форме эллипса (рис. 3). Фиксировались средние значения интенсивности сигнала на изображениях «только жир» и «только вода». Жировая фракция рассчитывалась по формуле:

$$FF = \frac{S_{fat}}{S_{fat} + S_{water}} \times 100\%,$$

где FF – содержание жира, S_{fat} – значения пикселей, которые учтены в изображении только для жира, S_{water} – значения пикселей, которые учтены в изображении только для воды.

Для оценки связи между показателями жировой фракции, полученными двумя методами, использовался коэффициент корреляции Пирсона (r). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

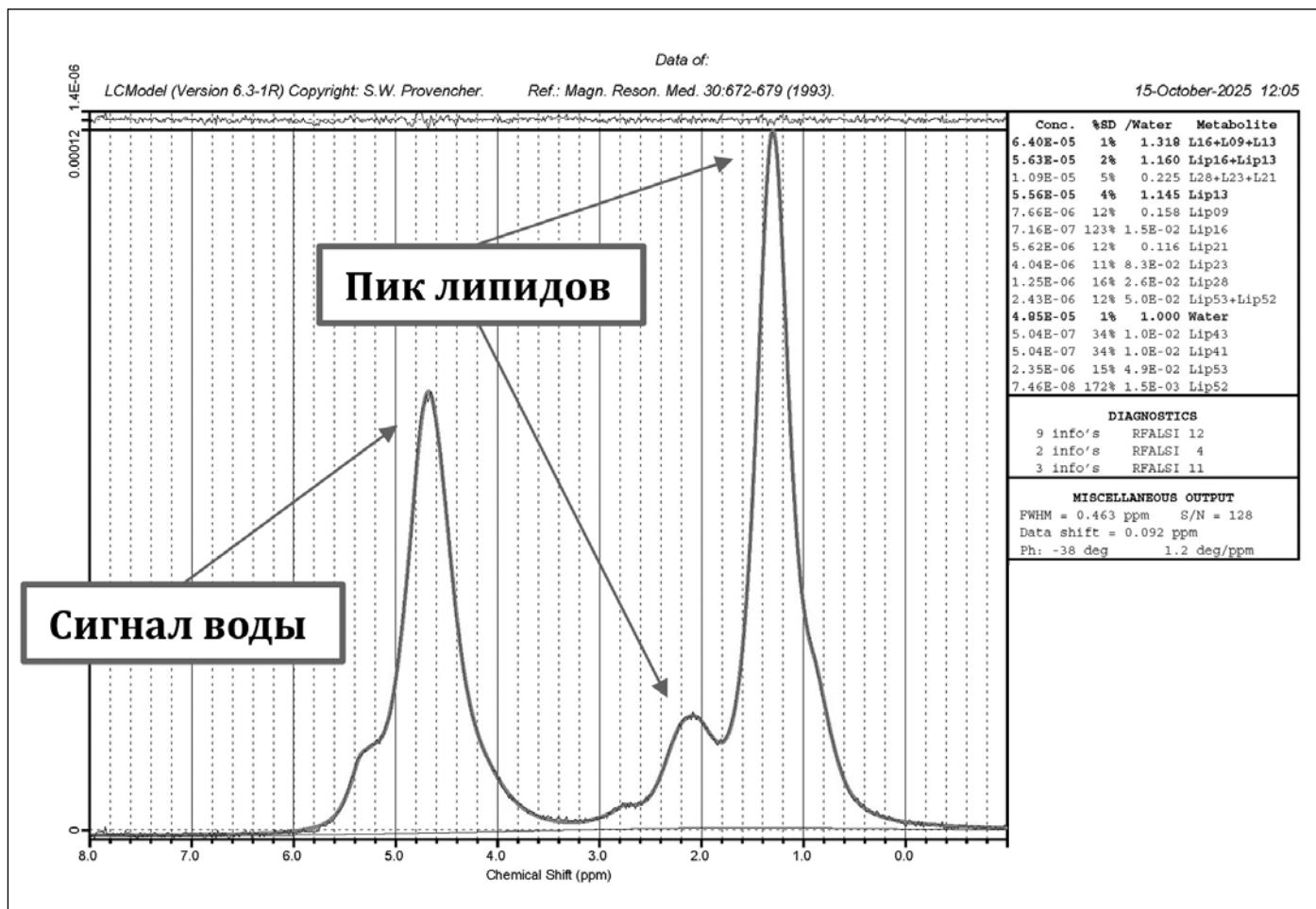


Рис. 2. Анализ спектров в LCModel

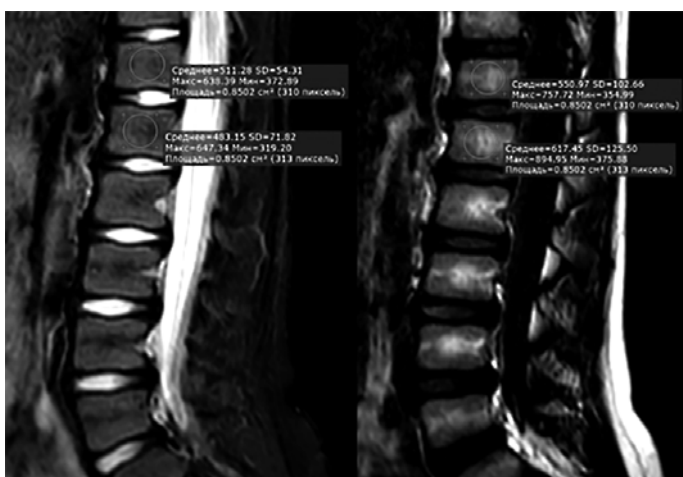
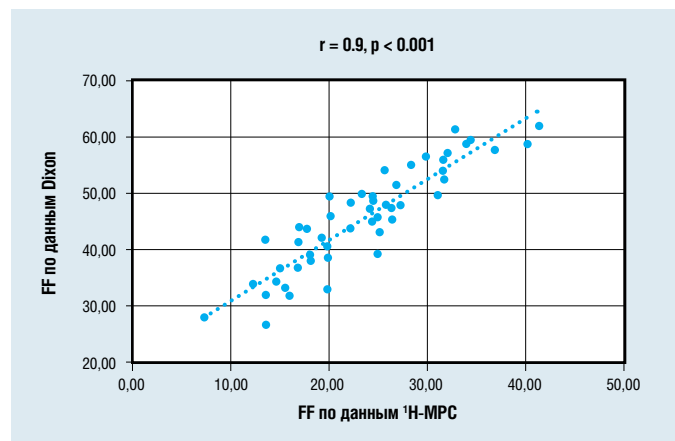


Рис. 3. Подсчет данных жировой фракции Th12–L1 позвонков в режиме DIXON water only и DIXON fat only

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе данных, полученных у 51 пациента, была выявлена выраженная положительная корреляционная связь между содержанием жировой фракции, измеренным с помощью ^1H -МРС, и значениями, полученными методом Dixon.

Для тел позвонков Th12 коэффициент корреляции (r) по данным ^1H -МРС и Dixon составил 0,9 ($p < 0,001$) (рис. 4). Для тел позвонков L1 наблюдалась аналогичная сильная корреляция (рис. 5).

Рис. 4. Корреляционная связь между содержанием жировой фракции в теле позвонка Th12 по данным ^1H -МРС и Dixon

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты демонстрируют высокую степень согласованности между двумя передовыми МРТ-методами количественной оценки жировой фракции костного мозга у детей. ^1H -МРС часто рассматрива-

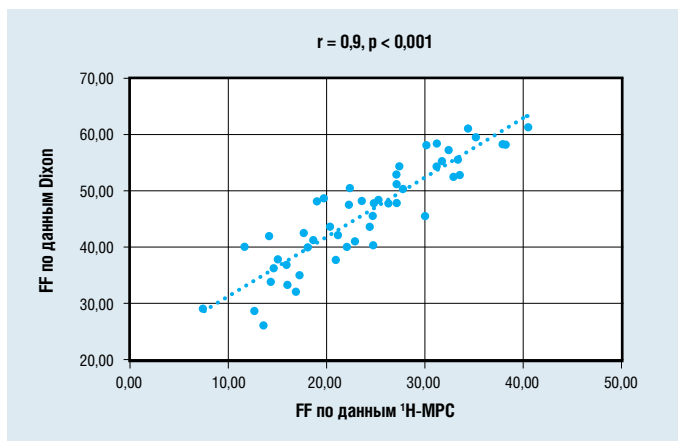


Рис. 5. Корреляционная связь между содержанием жировой фракции в теле позвонка L1 по данным ^1H -МРС и Dixon

ется как референсный неинвазивный метод для оценки состава тканей, поскольку он обеспечивает прямое измерение метаболитов (протонов воды и жира) в заданном объеме. Высокая точность этого метода подтверждается результатами зарубежных работ. В работах Arentsen и соавт., а также MacEwan и соавт., было показано, что данные о жировой и водной фракциях костного мозга, полученные с помощью методов ^1H -МРС, демонстрируют сильную корреляцию с результатами прямых гистологических исследований [16, 17]. Дополнительным подтверждением надежности метода служат данные Cohen и соавт., которыми была установлена значимая связь между показателями жировой ткани костного мозга в образцах биопсии гребня подвздошной кости и значениями ^1H -МРС в позвоночнике [18].

Доказанная корреляция МР-спектроскопии с гистологическим составом ткани открывает перспективы для расширения диагностической значимости спектроскопии. В работе А.С. Иванцовой и соавт. (2021) продемонстрировано, что МР-спектроскопия может выступать в качестве альтернативного метода оценки прочности костной ткани [2].

Метод Dixon, в свою очередь, является методом получения изображений, который позволяет не только количественно оценить жировую фракцию, но и сделать это на всем протяжении сканируемой области (в нашем случае – всего грудного отдела позвоночника). Это позволяет избежать ошибок, связанных с гетерогенностью распределения жира в теле позвонка, и дает более общую оценку. Использование данного подхода оптимизирует диагностику, так как он не требует тщательного позиционирования вокселя, сложного анализа спектральных пиков и позволяет оперативно получить необходимую информацию о жировой фракции в телах позвонков.

Методы магнитно-резонансной томографии для определения жировой фракции в тканях на основе алгоритма Dixon подразделяются на двуточечные (two-point) и многоэховые (multi-echo) последовательности [15]. Традиционным методом рассматривается многоэховый подход.

Однако в нашей работе мы использовали двуточечный вариант метода Dixon, сокращенный по времени сканирования. Несмотря на использование меньшего количества эхо-сигналов, этот подход позволяет получить результаты, сопоставимые с данными эталонной спектроскопии.

Высокая корреляция ($r > 0,9$, $p < 0,001$), выявленная в нашем исследовании, говорит о том, что более быстрый и менее требовательный к оператору метод Dixon может служить надежной альтернативой ^1H -МРС для количественной оценки жировой фракции в педиатрической практике. Это открывает перспективы для его широкого внедрения в рутинные протоколы МРТ позвоночника у детей, особенно в группах риска (пациенты, получающие глюкокортикоидную терапию, с гематологическими или метаболическими нарушениями, а также пациенты с низкоэнергетическими компрессионными переломами).

К ограничениям данной работы следует отнести небольшой размер выборки ($n = 51$). Кроме того, в работе не проводилось сопоставление с КТ-денситометрией, что является следующим логичным шагом в наших исследованиях.

ВЫВОДЫ

В ходе нашего исследования установлена выраженная положительная корреляционная связь между содержанием жировой фракции в телах позвонков Th12 и L1 у детей, измеренным методами протонной магнитно-резонансной спектроскопии (^1H -МРС) и методом Dixon. Высокая степень согласованности подтверждает возможность взаимозаменяемого использования данных, полученных методами МР-спектроскопии и Dixon, при оценке метаболических характеристик позвоночника у детей. Полученные результаты указывают на перспективность дальнейших исследований, направленных на сопоставление данных МР-методов с результатами КТ-денситометрии для более комплексной оценки состояния костной ткани у детей. ■

Литература

1. Кривенцова Н.А., Терещенко Г.В. Оценка клеточности костного мозга методом магнитно-резонансной томографии при апластической анемии у детей // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023. Т. 22, № 1. С. 73–77. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-73-77.
2. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия как альтернативный количественный метод оценки прочности костей / А.С. Иванцова, П.Е. Меньшиков, У.А. Полякова [и др.] // Альманах клинической медицины. 2021. Т. 49, № 1. С. 49–55. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-002.
3. MR-based proton density fat fraction (PDF) of the vertebral bone marrow differentiates between patients with and without osteoporotic vertebral fractures / F.T. Gassert, A. Kufner, F.G. Gassert [et al.] // Osteoporosis International. 2022. Vol. 33, No. 2. P. 487–496. DOI: 10.1007/s00198-021-06147-3.
4. Proton density fat fraction: magnetic resonance imaging applications beyond the liver / I.S. Idilman, A.E. Yildiz, A.D. Karaosmano-

- glu [et al.] // *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2022. Vol. 28, No. 1. P. 83–91. DOI: 10.5152/dir.2021.21845.
5. Ward L.M., Konji V.N., Ma J. The management of osteoporosis in children // *Osteoporosis International*. 2016. Vol. 27, No. 7. P. 2147–2179. DOI: 10.1007/s00198-016-3515-9.
 6. Proton density fat fraction MRI of vertebral bone marrow: Accuracy, repeatability, and reproducibility among readers, field strengths, and imaging platforms / F.C. Schmeel, T. Vomweg, F. Träber [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2019. Vol. 50, No. 6. P. 1762–1772. DOI: 10.1002/jmri.26748.
 7. MR Imaging of Pediatric Bone Marrow / B.Y. Chan, K.G. Gill, S.L. Rebsamen, J.C. Nguyen // *RadioGraphics*. 2016. Vol. 36, No. 6. P. 1911–1930. DOI: 10.1148/rg.2016160056.
 8. Person A., Janitz E., Thapa M. Pediatric Bone Marrow: Normal and Abnormal MRI Appearance // *Seminars in Roentgenology*. 2021. Vol. 56, No. 3. P. 325–337. DOI: 10.1053/j.ro.2021.05.002.
 9. Quantifying Bone Marrow Fat Fraction and Iron by MRI for Distinguishing Aplastic Anemia from Myelodysplastic Syndromes / Z. Zeng, X. Ma, Y. Guo [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2021. Vol. 54, No. 6. P. 1754–1760. DOI: 10.1002/jmri.27769.
 10. Glucocorticoids and Body Fat Inversely Associate with Bone Marrow Density of the Distal Radius in Healthy Youths / J. Esche, L. Shi, M.F. Hartmann [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019. Vol. 104, No. 6. P. 2250–2256. DOI: 10.1210/jc.2018-02108.
 11. Quantitative MRI and spectroscopy of bone marrow / D.C. Karampinos, S. Ruschke, M. Dieckmeyer [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2018. Vol. 47, No. 2. P. 332–353. DOI: 10.1002/jmri.25769.
 12. MR-Based Assessment of Bone Marrow Fat in Osteoporosis, Diabetes, and Obesity / C. Cordes, T. Baum, M. Dieckmeyer [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. 2016. Vol. 7, No. 74. P. 1–7. DOI: 10.3389/fendo.2016.00074.
 13. Dixon W.T. Simple proton spectroscopic imaging // *Radiology*. 1984. Vol. 153. P. 189–194. DOI: 10.1148/radiology.153.1.6089263.
 14. Quantitative MRI Dixon signal drop and fat fraction for differentiating bone marrow lesions: a two-center prospective analysis / M.I. Metwally, Y.E. Almalki, M.F. Khalil [et al.] // *European Radiology Experimental*. 2025. Vol. 9, No. 1. P. 89. DOI: 10.1186/s41747-025-00615-9.
 15. Comparison of the accuracy of commercial two-point and multi-echo Dixon MRI for quantification of fat in liver, paravertebral muscles, and vertebral bone marrow / T. Haueise, F. Schick, N. Stefan, J. Machann // *European Journal of Radiology*. 2024. Vol. 172. P. 111359. DOI: 10.1016/j.ejrad.2024.111359.
 16. Validation of marrow fat assessment using noninvasive imaging with histologic examination of human bone samples / L. Arentsen, M. Yagi, Y. Takahashi [et al.] // *Bone*. 2015. Vol. 72. P. 118–122. DOI: 10.1016/j.bone.2014.11.002.
 17. Proton density water fraction as a biomarker of bone marrow cellularity: Validation in ex vivo spine specimens / I.J. MacEwan, N.E. Glembofski, D. D'Lima [et al.] // *Magnetic Resonance Imaging*. 2014. Vol. 32, No. 9. P. 1097–1101. DOI: 10.1016/j.mri.2014.03.005.
 18. Marrow adiposity assessed on transiliac crest biopsy samples correlates with noninvasive measurement of marrow adiposity by proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) at the spine but not the femur / A. Cohen, W. Shen, D.W. Dempster [et al.] // *Osteoporosis International*. 2015. Vol. 26, No. 10. P. 2471–2478. DOI: 10.1007/s00198-015-3161-7.

Е.С. Чистякова, Г.Н. Чистякова, д-р мед. наук, профессор, К.П. Шакирова, канд. мед. наук
А.В. Устюжанин, канд. мед. наук, А.И. Гаева, И.И. Ремизова, канд. биол. наук
ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества»
Минздрава России, г. Екатеринбург

РОЛЬ МИКРОРНК ГРУДНОГО МОЛОКА В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Ключевые слова: микроРНК, грудное молоко, иммунитет, недоношенные новорожденные дети

Keywords: miRNA, breast milk, immunity, premature newborns

Резюме. Выхаживание недоношенных новорожденных детей и разработка подходов по улучшению качества их жизни – важные и актуальные проблемы современной педиатрии. Новорожденные дети, родившиеся раньше срока, имеют ряд физиологических и иммунологических особенностей, что влечет за собой высокий риск развития инфекционных осложнений и заболеваний обмена веществ. Наиболее доступным, эволюционно выверенным и эффективным инструментом профилактики неонатальных патологических состояний является вскармливание грудным молоком. Парадоксально, но такой естественный продукт, как грудное молоко, представляет собой сложную исследовательскую задачу для биологии, химии и медицины ввиду своего многоуровневого и динамично изменяющегося состава. МикроРНК, выделенные из внеклеточных везикул молока относительно недавно, стали предметом многочисленных научных работ, позволивших предположить, что грудное молоко не только «вскармливает», но и «программирует» развитие ребенка. Данный обзор посвящен роли микроРНК грудного молока в формировании иммунных реакций у недоношенных новорожденных детей.

Summary. The care of preterm newborns and the development of approaches to improve their quality of life are important and pressing issues in modern pediatrics. Preterm infants exhibit a number of physiological and immunological peculiarities, which entail a high risk of infectious complications and metabolic disorders. The most accessible, evolutionarily validated, and effective tool for preventing neonatal pathological conditions is breastfeeding. Paradoxically, such a seemingly simple natural product – human breast milk – has become a complex research challenge for biology, chemistry, and medicine due to its multilevel and dynamically changing composition. MicroRNAs recently isolated from milk-derived extracellular vesicles have attracted considerable scientific interest and have been the focus of numerous research efforts, which have suggested that breast milk not only 'nourishes' but also 'programs' a child's development. This review focuses on the role of breast milk microRNAs in shaping immune responses in preterm infants.

Для цитирования: Роль микроРНК грудного молока в формировании иммунных реакций у недоношенных новорожденных / Е.С. Чистякова, Г.Н. Чистякова, К.П. Шакирова [и др.] // Практика педиатра. 2026. № 3. С. 33–39.

For citation: The role of microRNAs in breast milk in the formation of immune responses in premature newborns / Chistyakova E.S., Chistyakova G.N., Shakirova K.P. [et al.] // Pediatrician's Practice. 2026. No. 3. P. 33–39.

ВВЕДЕНИЕ

Грудное молоко с его уникальной комбинацией из необходимых питательных веществ и биологически активных факторов является золотым стандартом для питания доношенных и недоношенных новорожденных детей, равноценной замены которому не существует [1, 2]. Естественное вскармливание не просто обеспечивает ребенка питательными веществами, но и вносит значительный вклад в развитие всех органов и систем, в том числе стимулирует запуск иммунитета.

Дети, получающие естественное вскармливание, имеют более низкие риски развития острых и хронических заболеваний, включая респираторные инфекции, диарею, некротизирующий энтероколит (НЭК), сепсис, аллергии, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, ожирение, синдром раздраженного кишечника и болезнь Крона [3–7]. Это объясняется сложным, многокомпонентным и варибельным составом, влияющим на который могут многочисленные факторы, связанные с матерью, ребенком и окружающей средой, в том числе стадия лактации, время суток, срок родов, особенности питания ма-

тери, наличие у женщины экстрагенитальных заболеваний, а также, по некоторым данным, пол новорожденного [1, 8, 9].

Большое количество научных работ посвящено анализу состава грудного молока, однако его молекулярная архитектура и ее влияние на рост и развитие ребенка исследована недостаточно полно. В последние годы активно изучается роль внеклеточных везикул грудного молока, играющих важнейшую роль в межклеточной коммуникации, иммуномодуляции, становлении микробиома кишечника [6, 10]. Содержащиеся в них некодирующие РНК (в том числе микроРНК) являются важными регуляторами эпигенетических процессов.

Цель данного обзора – систематизация современных научных данных о микроРНК грудного молока и их влиянии на формирование иммунитета у недоношенных новорожденных детей.

СОСТАВ И ФУНКЦИИ ЭКЗОСОМ ГРУДНОГО МОЛОКА

Внеклеточные везикулы (ВВ) – это гетерогенная группа мембранных микрочастиц, ограниченных липидным би-

слоем и не способных к самостоятельной репликации [11]. Выделяют три основные субпопуляции ВВ: микровезикулы (частицы диаметром от 100 до 1000 нм), экзосомы (частицы диаметром от 30 до 150 нм) и апоптотические тельца (фрагменты погибших клеток диаметром от 1 до 5 мкм). Хотя весь спектр ВВ, по-видимому, имеет важнейшее функциональное значение, именно молочным экзосомам (МЕХ) посвящено большинство последних исследований. В составе ВВ обнаружены поверхностные рецепторы, мембранные и растворимые белки, липиды и нуклеиновые кислоты, метаболиты. ВВ отражают особенности исходной клетки, обнаруживаются в биологических жидкостях организма и в культуральных средах различных клеточных линий [12].

Интерес к изучению ВВ возрос после того, как они были обнаружены в антигенпрезентирующих клетках, а также появились сообщения о том, что они играют активную роль в иммунном ответе *in vivo*, участвуют в ремоделировании внеклеточного матрикса, служат сигнальными молекулами для других клеток-мишеней, регулируют процесс апоптоза, а также могут быть использованы для ранней диагностики онкологических заболеваний и других патологий [12, 13, 14].

ВВ продуцируются различными живыми клетками (например, дендритными клетками, лимфоцитами, эпителиальными клетками и т. д.) и содержатся в биологических жидкостях, таких как кровь, моча, слюна, спинномозговая жидкость, молоко [12]. В грудном молоке они впервые были описаны в 2007 г. [15], но их активное изучение началось около 10–15 лет назад. Результаты проведенных исследований позволяют судить о том, что содержащиеся во ВВ биологически активные вещества, белки, пептиды, микроРНК и мРНК имеют функциональное значение для развития новорожденного и регуляции его иммунных функций [6, 13, 16]. Так, содержащийся в ВВ трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) участвует в запуске выработки sIgA, развитии барьерной функции кишечника и формировании иммунитета [13]. По результатам работы Yahui Zhou и соавт. (2021) были сделаны выводы, что кольцевые РНК (circRNAs) МЕХ через сигнальный путь фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) стимулируют пролиферацию и миграцию эпителиальных клеток тонкого кишечника, способствуя его созреванию [16].

МИКРОРНК ГРУДНОГО МОЛОКА

Среди ключевых компонентов МЕХ выделяют микроРНК (miRNA) – малые некодирующие РНК со средней длиной 22–25 нуклеотидов, способные регулировать экспрессию ключевых генов в неонатальных энтероцитах и напрямую влиять на созревание кишечного барьера и иммунные реакции [6, 17]. Грудное молоко оказалось самой богатой биологической жидкостью по содержанию микроРНК, в нем выделено, по разным данным, от 600 до 1400 зрелых микроРНК [6, 17], источником которых в основном являются эпителиальные и иммунные клетки молочной железы [18]. При грудном вскармливании микроРНК оказывают прямое действие на клетки кишечника или в составе МЕХ

способны преодолевать биологические барьеры и попадать в системное кровообращение, осуществляя тканеспецифическую эпигенетическую регуляцию многих функций [6]. Наибольшее количество МЕХ накапливается в печени и селезенке благодаря фагоцитарной активности макрофагов Купфера в этих органах [19]. Своей стабильностью и устойчивостью к воздействию желудочного сока и ферментов желудочно-кишечного тракта микроРНК обязаны двухслойной фосфолипидной мембране МЕХ [10].

Систематический обзор, проведенный L. Tingö и соавт. (2021) [20], показал, что в десятку наиболее распространенных микроРНК, обнаруженных в липидной, клеточной и обезжиренной фракциях грудного молока, входят miR-148a-3p, miR-30a/d-5p, miR-22-3p, miR-146b-5p, miR-200a/c-3p и let-7a-5p, let-7f-5p, let-7b-5p. В работе B. Vahkal и соавт. (2025) среди наиболее часто выделяемых микроРНК были указаны дополнительно miR-16-5p и miR-26a-5p [14], а в исследовании E. Ahlberg и соавт. (2025) – miR-141-3p, miR-181-5p, miR-378a-3p и miR-429-3p [21].

При этом грудное молоко женщин, родивших преждевременно, имеет уникальный профиль микроРНК, оказывающий влияние на формирование траекторий роста и развития ребенка с учетом его индивидуальных особенностей, степени зрелости органов и систем, а также потребности в пассивной защите (с этой же целью в молозиве у женщин с преждевременными родами концентрация IgA и лизоцима выше, чем при своевременных родах) [22].

Содержание некоторых высокоэкспрессируемых микроРНК (например, miR-30d-5p, let-7b-5p, let-7a-5p) сопоставимы в грудном молоке женщин, родивших в срок, и родоразрешенных преждевременно, тогда как концентрация других (miR-148a, miR-378, miR-1260, miR-4783) существенно варьирует в зависимости от срока гестации [23, 24, 25, 26], что может свидетельствовать об их участии в сложных процессах адаптации и созревания недоношенных детей. Кроме того, содержание микроРНК может меняться с течением времени, демонстрируя как суточные, так и более длительные колебания [21], закономерности которых пока не до конца изучены и понятны.

МикроРНК грудного молока в настоящее время считаются ключевыми регуляторами многочисленных биологических процессов [27]. Предполагается, что они способны регулировать до 60% всех транскрибируемых мРНК [21] и активно влиять на созревание иммунной системы путем регуляции продукции цитокинов, например ингибировать производство провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6), способствуя подавлению системного и местного воспаления в кишечнике [6].

Среди наиболее распространенных в человеческом молоке микроРНК, оказывающих влияние на созревание и функционирование иммунной системы ребенка, можно выделить несколько семейств. Наиболее часто в грудном молоке человека и других млекопитающих встречается miR-148, которая участвует в регулировании выработки цитокинов и пролиферации Т-клеток, играет ключевую роль в созревании кишечника, формировании барьерной функции и

подавлении сигнализации ядерного фактора- κ B (NF- κ B). Кроме того, miR-148 влияет на активность ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1) и, таким образом, играет важнейшую роль в процессах метилирования ДНК и эпигенетической регуляции [28]. В свою очередь miR-31 усиливает регенерацию энтероцитов, способствуя их пролиферации при воспалении, а miR-21 регулирует проницаемость плотных контактов (TJ), поддерживая функциональность кишечного барьера [28, 29]. В свою очередь miR-223 и miR-181a действуют на популяции человеческих Т-клеток и гранулоцитарных клеток, влияя на иммунный гомеостаз новорожденных детей, miR-155 путем активации сигнального пути IL-2/STAT5 способствует дифференцировке регуляторных Т-клеток (Treg), участвуя в процессах иммунологической толерантности [30, 21]. Помимо иммунного воздействия, микроРНК способны влиять на метаболические процессы, так, например, miR-26a-5p участвует в регулировании адипогенеза.

На основании ряда исследовательских данных выдвигается предположение о том, что микроРНК грудного молока могут проникать в бактериальные клетки и напрямую влиять на их рост и размножение, являясь невидимым «дирижером» динамического равновесия микрофлоры кишечника [17, 28, 31]. А взаимодействия в треугольнике «микроРНК» – «микробиом кишечника» – «иммунная система хозяина» являются решающими для формирования гомеостаза в желудочно-кишечном тракте [32].

Наличие МЕХ в грудном молоке коррелирует с более «здоровым» микробным профилем у детей, что связано в том числе с взаимодействием их содержимого и олигосахаридов человеческого молока (НМО), которые действуют как пребиотики и предотвращают адгезию патогенов к энтероцитам [6, 33]. По данным С. Leroix и соавт. (2021), молочные микроРНК способны ингибировать репликацию различных вирусов, защищая таким образом новорожденного от ряда вирусных заболеваний, в том числе гастроэнтеритов [27]. В экспериментах на животных было установлено, что введение МЕХ молока в питание привело к значительному увеличению разнообразия полезных кишечных бактерий в сравнении с животными, получающими безмолочную диету, а также к повышению уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в кишечнике [34].

Таким образом, присутствие микроРНК в питании особенно важно для недоношенных новорожденных детей, которые обладают сниженной иммунологической резистентностью и входят в группу высокого риска по возникновению инфекционных осложнений.

ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОГО ИММУНИТЕТА И МИКРОБИОМА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Существенной предпосылкой к развитию инфекционных заболеваний и их неблагоприятному исходу у недоношенных детей является «неготовность» иммунной

системы новорожденного к внеутробным условиям жизни [35]. Особенно высоки показатели инфекционных осложнений у детей, разлученных с матерью и не получающих грудное молоко.

Сразу после рождения иммунная система ребенка характеризуется наличием физиологического угнетения: ограниченная антиоксидантная и противовоспалительная активность, повышенная проницаемость физических барьеров (в том числе слизистой кишечника), сниженная кислотность в желудке (химический барьер), функциональная недостаточность нейтрофилов, задержка функционирования Т-клеток и секреции собственных иммуноглобулинов (в частности, sIgA у доношенных детей начинает вырабатываться на 7–30-е сутки после рождения, а у недоношенных лишь с 40-го дня), дефицит системы комплемента [36, 37].

В качестве одного из первых защитных барьеров на пути патогенных микроорганизмов служит кишечник, являющийся крупнейшим иммунным органом [35]. Можно выделить три основных компонента «кишечной защиты»: эпителий с его специализированными клетками, выделяющими антимикробные пептиды (AMPs) и слизь, симбиотическая микробиота, врожденные лимфоидные клетки (ILCs), являющиеся частью GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue – лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником).

Врожденные иммунные стратегии защиты отличаются в тонком и толстом кишечнике. Пристеночная слизь в тонком кишечнике имеет прерывистый слой с меньшим количеством бокаловидных клеток (goblet cells), зато крипты кишечника обогащены клетками Панета (Paneth cells), секретирующими AMPs, а плазматические клетки (plasma B cells) собственной пластинки (lamina propria) продуцируют sIgA. Толстый кишечник использует непрерывный и плотный слой слизи, чтобы «отделить» микробиоту от эпителиального слоя, при этом sIgA и AMPs играют вторичную роль в защите [38].

Помимо слоя слизи, барьерную функцию выполняет непрерывный ряд кишечного эпителия, клетки которого плотно прилегают друг к другу, образуя TJ. TJ препятствуют инвазии микроорганизмов и перемещению крупных молекул, что обеспечивается работой белков межклеточных соединений: окклюдина, зонулина, клаудинов [39]. У недоношенных новорожденных детей незрелость кишечного барьера связана в том числе с нарушением работы TJ. При этом содержимое МЕХ в эксперименте на животных повышало экспрессию мРНК и содержание белков TJ, защищая тем самым целостность кишечного барьера [28].

GALT – самое большое скопление лимфоидной ткани в организме, ее главной функцией является распознавание и устранение одних антигенов и формирование иммунологической толерантности к другим [40].

Незрелость иммунной системы кишечника у недоношенных детей характеризуется сниженным количеством ILCs, нарушением выработки цитокинов и AMPs, ослабленной перистальтикой. Сниженное количество бокало-

видных клеток и клеток Панета у таких детей тесно связано с более тонким слоем защитной пристеночной слизи в кишечнике и приводит к увеличению риска «преодоления» эпителиального барьера патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [35].

Важной особенностью недоношенных детей является повышенная экспрессия Toll-подобных рецепторов 4 (TLR4) на эпителии кишечника, что связано с их участием в дифференцировке стволовых клеток кишечника. Активация TLR4 приводит к выработке провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-17 (IL-17), интерлейкина-8 (IL-8), которые привлекают в очаг воспаления нейтрофилы, а также вызывает усиленный апоптоз эпителиоцитов [41], играя важную роль в патогенезе НЭК. Установлено, что miR-146a, miR-155, miR-125b и miR-21, содержащиеся в МЭК, оказывают влияние на активность TLR, регулируя экспрессию мРНК, и способны подавлять вызванную TLR выработку воспалительных цитокинов [28].

Помимо сдвига баланса в сторону провоспалительных цитокинов, у недоношенных новорожденных детей наблюдается нарушение барьерной функции кишечника, снижение трансэпителиального сопротивления кишечной ткани, увеличение притока маннитола и повышенную экспрессию мРНК-киназы легкой цепи миозина (MLCK) – регулятора проницаемости TJ [42].

КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Микробиота желудочно-кишечного тракта вносит большой вклад в становление иммунитета, в том числе за счет усиления барьерной функции слизистой оболочки, взаимодействия метаболитов бактерий-симбионтов со специфическими рецепторами (арил-углеводородный рецептор – AHR, GPR41 и GPR43, PXR), влияния на выработку короткоцепочечных жирных кислот (в особенности бутирата) и воздействия на паттерн-распознающие рецепторы (PRR), которые являются важными звеньями врожденного иммунитета и отвечают за распознавание патогенов [6, 43].

Формирование микробиома новорожденного является мультифакториальным процессом. Нарушить его становление могут различные причины, такие как преждевременные роды, рождение с помощью кесарева сечения, антибиотикопрофилактика в родах, назначение антибиотиков ребенку в первые дни жизни, замена грудного молока искусственными смесями, колонизация младенца госпитальными штаммами, разлучение с матерью и др. [36, 41].

Микробиом кишечника выступает в качестве ключевого фактора влияния на GALT [39, 40]. Выделяющиеся бактериями-симбионтами одноцепочечные РНК участвуют в регуляции и запуске многих процессов, в свою очередь sIgA способны оказывать каталитическое действие на нуклеиновые кислоты бактерий [44], а микроРНК молока могут влиять на рост и размножение бактериальных клеток [17, 31]. Предполагается, что содержимое МЭК способно повышать уровень антимикробного лектина (RegIIIγ) [28], главной задачей которого является обеспе-

чение пространственной сегрегации и поддержания кишечного гомеостаза.

Проведенные на животных эксперименты показали, что у гнотобионтов (животные, выращенные в стерильных условиях) отмечается низкое количество пейеровых бляшек и дистрофия лимфоидных структур, снижение в 10 раз содержания В-лимфоцитов, продуцирующих IgA, выявлено сокращение количества гранулоцитов и их неспособность к фагоцитозу. После имплантации стерильным животным представителей нормальной кишечной микробиоты (лактобацилл, бифидобактерий), у подопытных животных происходило развитие иммунных структур GALT. Эта экспериментальная модель показывает нормальные онтогенетические процессы параллельного становления биоценоза и иммунной системы кишечника [39]. У новорожденного ребенка в норме происходит близкий по характеру процесс.

В последние годы появилось мнение, что колонизация кишечника начинается еще во внутриутробном периоде при заглатывании плодом околоплодных вод [43, 45], а также за счет возможного влияния собственного микробиома матки [46]. Существует гипотеза, что микроорганизмы, присутствующие в цервикальном канале женщины, способны проникать в полость матки вместе со сперматозоидами, а затем попадать в яйцеклетку во время оплодотворения, имплантации или ранних стадий эмбрионального развития [43]. Однако процесс внутриутробной колонизации плода изучен недостаточно и остается предметом дискуссий, что обуславливает необходимость проведения лонгитюдных исследований с участием беременных женщин и новорожденных. Большинство исследователей по-прежнему придерживается мнения, что формирование кишечного микробиома у новорожденных детей начинается после рождения, когда они вступают в контакт с микробиотой влагалища, кишечника и кожи матери [47]. Дальнейшее развитие кишечного микробиома ребенка определяется комплексом факторов, включая поступление микроорганизмов с молозивом и грудным молоком, контакт с микрофлорой кожи матери и медицинского персонала, а также воздействие бактерий из окружающей среды [6].

Понимание роли поступающей с грудным молоком микрофлоры дает частичное объяснение закономерности: общая концентрация бактерий в молозиве (медиана: 3,44 log₁₀ КОЕ/мл) выше, чем в переходном (2,2 log₁₀ КОЕ/мл) и зрелом молоке (2,68 log₁₀ КОЕ/мл) ($p < 0,00001$) [48]. Это свидетельствует о том, что молозиво, благодаря своему уникальному составу (высокое содержание белков, sIgA, лактоферрина) и микробному составу, является первым «иммуностимулятором» («теплой прививкой»), обеспечивающим пассивную защиту и запуск иммунных процессов у новорожденного [49, 50].

Характерные отличия имеет микробиота кишечника у недоношенных детей, что проявляется замедленной колонизацией и ограниченным микробным разнообразием, снижением количества *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*

и увеличением доли потенциально-патогенных бактерий [17, 18]. P.T. Dobbler и соавт. (2017) в своем исследовании пришли к выводу, что преобладание *Citrobacter koseri* или *Klebsiella pneumoniae*, низкое разнообразие микробиоты и низкий процент *Lactobacillus* в первые дни жизни коррелируют с высоким риском развития НЭК у недоношенных детей [30].

В первые месяцы жизни ребенка исключительно грудное вскармливание является основной стратегией по формированию здорового микробиоценоза кишечника [51], что особенно важно для недоношенных детей. Эталонно принято считать микробиом кишечника доношенного ребенка, рожденного через естественные родовые пути и получающего с рождения питание материнским молоком [6, 52]. Грудное молоко, еще до начала XXI века считавшееся стерильным, по данным последних проведенных исследований, обладает уровнем бактериального разнообразия выше, чем фекалии младенцев или матерей. В нем обнаружена бактериальная, грибковая, архейная, эукариотическая и вирусная ДНК [53, 54].

Микробиом кишечника можно определить как сложно-организованную динамическую «живую» систему, все участники и компоненты которой находятся в тесном контакте с организмом хозяина и взаимосвязаны друг с другом по принципу синергии, что обеспечивает им взаимовыгодное существование [40, 55]. Возраст-зависимое формирование кишечного микробиоценоза обеспечивает колонизационную резистентность слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, регулирует важные метаболические и физиологические функции, такие как усвоение питательных компонентов, обмен веществ, стимулирует развитие иммунной системы, поддерживает гомеостаз организма в течение всей жизни [6, 45]. Возникающие по различным причинам дисбиотические состояния кишечника у новорожденных детей приводят к нарушению стереотипного развития иммунной системы ребенка, формируют условия для возникновения кратко- и долгосрочных осложнений и заболеваний, таких как сепсис, НЭК, ожирение, сахарный диабет, аллергические заболевания [45, 56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Грудное молоко – лучший выбор для кормления ребенка и лекарство, позволяющее сохранить детское здоровье. Еще в 1913 г. выдающийся реформатор здравоохранения Фредерик Т. Кинг заявил, что грудное вскармливание не только необходимо для детского здоровья, но и является правом ребенка по рождению. Сложный, многокомпонентный, эволюционно выверенный состав позволяет обеспечить новорожденных детей питанием, иммунной защитой, способствует гармоничному росту и развитию, улучшает нейрорепродуктивные показатели.

Несмотря на многолетние интенсивные исследования состава и функций грудного молока, его комплексная биологическая природа остается недостаточно изученной. Тем не менее очевидна роль грудного вскармливания в период ранней неонатальной адаптации. Содержащиеся в грудном

молоке регуляторные РНК, сигнальные белки и липиды отвечают за эпигенетическое программирование иммунной системы и метаболизма в критический период постнатального развития. МЭК участвуют в регуляции пролиферации эпителиоцитов, созревании и активности стволовых клеток кишечника, а также улучшают кишечный барьер, в том числе за счет укрепления TJ. Кроме того, МЭК ослабляют локальное воспаление в кишечнике, что подчеркивает их важнейшее влияние на профилактику НЭК у недоношенных новорожденных детей. МикроРНК МЭК обеспечивают сложные и эффективные перекрестные взаимодействия между микробиотой, эпителиоцитами и иммунными клетками, что имеет решающее значение для поддержания здоровья кишечника новорожденных детей.

Механизмы и закономерности этих сложных взаимодействий не до конца понятны, их расшифровка может стать потенциальным терапевтическим средством для профилактики и лечения ряда заболеваний детского возраста. Понимание влияния различных компонентов грудного молока на организм детей позволит в будущем разрабатывать и внедрять персонализированные программы вскармливания. МЭК и стволовые клетки грудного молока стали предметом активных исследований в последние годы именно благодаря тому, что их таргетное применение способно ключевым образом воздействовать на здоровье детей. ■

Литература

1. Impact of infant and maternal factors on energy and macronutrient composition of human milk / A. Bzikowska-Jura, P. Sobieraj, D. Szostak-Węgierek [et al.] // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, No. 9. P. 2591. DOI: 10.3390/nu12092591.
2. Грудное молоко как эпигенетический модулятор жизни, здоровья и долголетия / С.В. Орлова, С.Г. Макарова, С.Г. Грибакин [и др.] // *Status praesens. Педиатрия и неонатология*. 2019. № 2. С. 47–56.
3. Impact of breastfeeding on the risk of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm children / J. Cortez, K. Makker, D.F. Kraemer [et al.] // *Journal of Perinatology*. 2018. Vol. 38, No. 1. P. 71–74. DOI: 10.1038/jp.2017.149.
4. Effect of maternal milk on morbidity of very preterm infants / L. Furman, G. Taylor, N. Minich [et al.] // *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2003. Vol. 157, No. 1. P. 66–71. DOI: 10.1001/archpedi.157.1.66.
5. Froń A., Orczyk-Pawłowicz M. Immunological value of breast milk in mothers with obesity // *Nutrients*. 2023. Vol. 15, No. 24. P. P. 5016. DOI: 10.3390/nu15245016.
6. Exosomes in breast milk: their role and therapeutic prospects for infants / D. Cristóbal-Cañadas, R. Parrón-Carrillo, T. Parrón-Carreño [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26, No. 7. P. 1–11. DOI: 10.3390/ijms26073421.
7. Biological activity of milk components and their impact on development / L.N. Reniker, L.C. Frazer, M. Good [et al.] // *Seminars in Pediatric Surgery*. 2023. Vol. 32, No. 3. P. 151306. DOI: 10.1016/j.sempedsurg.2023.151306.
8. Does the composition of breast milk change in maternal pathologies? / Y.N.D.V.D. Amaral, D.M. Rocha, L.M.L.D. Silva [et al.] // *Cien Saude Colet*. 2019. Vol. 24, No. 7. P. 2491–2498. DOI: 10.1590/1413-81232018247.18972017.

9. The microbiome of breast milk and its influence on child health / K.E. Lyons, C.A. Ryan, E.M. Dempsey [et al.] // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, No. 4. P. 10–39. DOI: 10.3390/nu12041039.
10. Экзосомы молока лошади: выделение, структура, потенциал использования / С.Е. Седых, А.Е. Кулешова, Л.В. Пурвиныш [и др.] // *Биотехнология*. 2020. Т. 36, № 5. С. 62–71. DOI: 10.21519/0234-2758-2020-36-5-62-71.
11. MISEV2023 guidelines for extracellular vesicle research: from basic methods to advanced approaches / J.A. Welsh, D.C.I. Goberdhan, L. O'Driscoll [et al.] // *Journal of Extracellular Vesicles*. 2024. Vol. 13, No. 2. DOI: 10.1002/jev2.12404.
12. Внеклеточные везикулы (экзосомы) и паразитарные болезни: выделение, анализ и перспективы терапевтического применения / Б.А. Шендеров, К.Ю. Кузнецова, В.П. Сергиев [и др.] // *Инфекционные болезни*. 2020. Т. 9, № 4. С. 110–115. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-110-115.
13. Therapeutic effects of milk-derived exosomes in intestinal diseases / Z. Cui, F.K. Amezur, X. Zhao [et al.] // *Journal of Nanobiotechnology*. 2023. Vol. 21, No. 1. P. 496. DOI: 10.1186/s12951-023-02176-8.
14. Role of milk exosomes in inflammation and intestinal cell survival / B. Vahkal, I. Altosaar, A. Ariana [et al.] // *Pediatric Research*. 2025. Vol. 98, No. 1. P. 314–326. DOI: 10.1038/s41390-024-03757-5.
15. Экзосомы молока в качестве агентов доставки терапевтически значимых препаратов при онкологических заболеваниях / С.Е. Седых, А.В. Тимофеева, А.Т. Кулешова [и др.] // *Успехи молекулярной онкологии*. 2022. Т. 9, № 2. С. 23–31. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-2-23-31.
16. Circular RNAs from exosomes and their role in human gut development / Y. Zhou, Z. Yu, X. Wang [et al.] // *Aging (Albany NY)*. 2021. Vol. 13, No. 8. P. 11218–11233. DOI: 10.18632/aging.202806.
17. МикроРНК в грудном молоке и вопросы их сохранения / С.Н. Лаврентьев, А.С. Петрова, М.В. Кондратьев [и др.] // *Вопросы детской диетологии*. 2022. Т. 20, № 4. С. 81–88. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-4-81-88.
18. Иммуномодулирующий потенциал грудного молока и влияние на недоношенных детей сердце / Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова, Г.В. Неклюдова [и др.] // *Медицинская иммунология*. 2024. Т. 26, № 1. С. 37–56. DOI: 10.15789/1563-0625-IAR-2619.
19. Milk exosomes as promising vectors for delivery of anticancer drugs and nucleic acids / A.M. Timofeeva, A.P. Paramonik, S.S. Sedykh [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, P. 10194. DOI: 10.3390/ijms241210194.
20. Non-coding RNAs in human breast milk: a systematic review / L. Tingö, E. Ahlberg, L. Johansson [et al.] // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. P. 725323. DOI: 10.3389/fimmu.2021.725323.
21. The impact of maternal parameters on the composition of exosomes and RNAs in breast milk / E. Ahlberg, A. Al-Kaabawi, R. Thune [et al.] // *Journal of Genetic, Molecular Biology and Biotechnology*. 2022. Vol. 10, No. 3. P. 155–164.
22. Сравнительная характеристика иммуноглобулинов грудного молока и сыворотки крови в послеродовом периоде у женщин с различным уровнем здоровья / Ю.Н. Деметьева, А.П. Черданцев, А.И. Кусельман [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. Т. 63, № 5. С. 55–60. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-55-60.
23. Review shows that donor milk does not promote the growth and development of preterm infants as well as maternal milk / A.L. Hard, A.K. Nilsson, A.M. Lund [et al.] // *Acta Paediatrica*. 2019. Vol. 108, No. 6. P. 998–1007. DOI: 10.1111/apa.14702.
24. Galley J.D., Besner G.E. The Therapeutic Potential of Breast Milk-Derived Extracellular Vesicles // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, No. 3. P. 745. DOI: 10.3390/nu12030745.
25. MiRNA-320a is less expressed and miRNA-148a more expressed in preterm human milk / Y.E. Shiff, S. Reif, R. Marom [et al.] // *Journal of Functional Foods*. 2019. Vol. 57. P. 68–74. DOI: 10.1016/j.jff.2019.03.047.
26. Carney M.C., Tarasiuk A., DiAngelo S.L. MicroRNAs in maternal breast milk and their implications for infant health // *Pediatric Research*. 2017. Vol. 82, No. 2. P. 226–236. DOI: 10.1038/pr.2017.54.
27. Leroux C., Chervet M.L., German J.B. Perspective: Milk microRNAs as important regulators in infant physiology and development // *Advances in Nutrition*. 2021. Vol. 12, No. 5. P. 1625–1635. DOI: 10.1093/advances/nmab059.
28. Exosome-derived microRNAs of human milk and their effects on infant health and development / B.C. Melnik, W. Stremmel, R. Weiskirchen [et al.] // *Biomolecules*. 2021. Vol. 11, No. 8. P. 851. DOI: 10.3390/biom11060851.
29. MicroRNAs regulate intestinal immunity and gut microbiota / K. Bi, X. Zhang, W. Chen [et al.] // *Genes*. 2020. Vol. 11, No. 9. P. 1075. DOI: 10.3390/genes11091075.
30. Low microbial diversity and necrotizing enterocolitis in preterm infants / P.T. Dobbler, R.S. Procianny, V. Mai [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. 2017. Vol. 8. P. 2243. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02243.
31. Diet-induced obesity and alterations in the gut microbiome / P.J. Turnbaugh, F. Bäckhed, L. Fulton [et al.] // *Cell Host & Microbe*. 2008. Vol. 3, No. 4. P. 213–223. DOI: 10.1016/j.chom.2008.02.015.
32. Fecal microRNAs as indicators of gut microbiota health and inflammation / E. Viennois, B. Chassaing, A. Tahsin [et al.] // *Theranostics*. 2019. Vol. 9, No. 16. P. 4542–4557. DOI: 10.7150/thno.34076.
33. Newburg D.S., Walker W.A. Neonatal immunity: innate defenses of the gut and the role of human milk // *Pediatric Research*. 2007. Vol. 61, No. 1. P. 2–8. DOI: 10.1203/01.PDR.0000252852.91282.37.
34. Beneficial effects of bovine milk exosomes on metabolic health / J. García-Martínez, Í.M. Pérez-Castillo, R. Salto [et al.] // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, No. 7. P. 1442. DOI: 10.3390/nu14071442.
35. Gut microbiota interventions in premature infants: Current perspectives and applications / Q. Xiang, X. Yan, W. Shi [et al.] // *Journal of Advanced Research*. 2023. Vol. 51. P. 59–72. DOI: 10.1016/j.jare.2022.11.004.
36. Особенности микробиоты недоношенных детей, рожденных от матерей с заболеваниями эндокринной системы / Т.В. Припутневич, А.В. Николаева, Н.Е. Шабанова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 2021. Т. 27. С. 96–104. DOI: 10.18565/aig.2021.2.96-104.
37. Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health / L.E. Carr, M.D. Virmani, F. Rosa [et al.] // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.604080.
38. Gut Microbiota and Dietary Factors as Modulators of the Mucus Layer in Inflammatory Bowel Disease / S. Fernández-Tomé, L. Ortega Moreno, M. Chaparro [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, No. 19. P. 10224. DOI: 10.3390/ijms221910224.
39. Корниенко Е.А. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности

- пробиотиков // Медицинский совет. 2020. № 10. С. 92–100. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-92-100.
40. Топол И.А., Полякова И.С., Елыкова А.В. Роль кишечной микробиоты в регуляции иммунных реакций в иммунной системе кишечника в условиях стресса и при модуляции ее состава путем введения антибиотиков и пробиотиков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022. Т. 99, № 6. С. 730–741. DOI: 10.36233/0372-9311-270.
41. Roberts A.G., Younge N., Greenberg R.G. Neonatal Necrotizing Enterocolitis: An Update on Pathophysiology, Treatment, and Prevention // Paediatric Drugs. 2024. Vol. 26, No. 3. P. 259–275. DOI: 10.1007/s40272-024-00626-w.
42. Intestinal barrier dysfunction in human necrotizing enterocolitis / S.A. Moore, P. Nighot, C. Reyes [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. 2016. No. 12. P. 1907–1913. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.011.
43. Дедикова О.В., Захарова И.Н., Кучина А.Е. Формирование микробиоты кишечника у младенцев в зависимости от способа родоразрешения: отдаленные последствия и варианты коррекции // Педиатрия. Consilium Medicum. 2023. № 1. С. 25–29. DOI: 10.26442/26586630.2023.1.202092.
44. Secretory immunoglobulin A from human milk hydrolyzes micro-RNA / Ivan Y. Kompaneets, Evgeny A. Ermakov, Sergey E. [et al.] // Journal of Dairy Science. 2020. Vol. 103, No. 8. P. 6782–6797. DOI: 10.3168/jds.2019-17823.
45. Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты у ребенка и факторы, влияющие на этот процесс // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 3. С. 13–18. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18.
46. Формирование микробиоты младенца: мать – плацента – плод – ребенок / И.Н. Захарова, И.В. Бережная, Е.В. Скоробогатова [и др.] // Медицинский совет. 2024. № 1. С. 269–275. DOI: 10.21518/ms2024-002.
47. Bacterial Carriage of Genes Encoding Fibronectin-Binding Proteins Is Associated with Long-Term Persistence of Staphylococcus aureus in the Nasal and Gut Microbiota of Infants / F.L. Nowrouzian, A. Ljung, B. Hesselmar [et al.] // Applied and Environmental Microbiology. 2021. Vol. 15, No. 87. DOI: 10.1128/AEM.00671-21.
48. Isolation and identification of potential probiotic bacteria from human milk / Q.S. Damasceno, B. Gallotti, I.M.M. Reis [et al.] // Probiotics and Antimicrobial Proteins. 2023. No. 3. P. 491–501. DOI: 10.1007/s12602-021-09866-5.
49. Шакирова К.П., Черешнев В.А., Чистякова Г.Н. Содержание секреторного IgA в копрофильtrate недоношенных детей при применении ротоглоточного введения молозива // Способы, модели и алгоритмы модернизации науки в современных условиях : сборник статей XX Международной научно-практической конференции, Омск. 2020. С. 121–124. ID: 42593106.
50. Павлова С.Е., Софронова Л.Н. Орофарингеальное введение молозива – данные опроса и теоретические перспективы // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8, № 3. С. 32–38. DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-3-32-38.
51. Ballard O., Morrow A.L. Composition of human milk: nutrients and bioactive factors // Pediatric Clinics of North America. 2013. Т. 60. P. 49–74. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.10.002.
52. Intestinal Microbiota and Weight-Gain in Preterm Neonates / S. Arbolea, P. Martinez-Cambor, G. Solís [et al.] // Frontiers in Microbiology. 2017. No. 8. P. 183. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00183.
53. Zimmermann P., Curtis N. Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition // Journal of Infection. 2020. No. 1. P. 17–47. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.01.023.
54. The human milk microbiome: who, what, when, where, why, and how? / L.F. Stinson, A.S.M. Sindi, A.S. Cheema [et al.] // Nutrition Reviews. 2021. No. 5. P. 529–543. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa029.
55. Захарова И.Н., Кучина А.Е. Микробиота грудного молока (представление, источники, роль бактерий для ребенка и матери) // Медицинский совет. 2022. № 1. С. 27–35. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-27-35.
56. Stereotypic Immune System Development in Newborn Children / A. Olin, E. Henckel, Y. Chen [et al.] // Cell. 2018. No. 5. P. 1277–1292. DOI: 10.1016/j.cell.2018.06.045.

Х.М. Диаб^{1, 2}, д-р мед. наук, профессор, В.С. Корвяков¹, д-р мед. наук, профессор,
О.А. Пашнина¹, д-р мед. наук, Б.Б. Мукумов¹, А.Е. Михалевич¹, канд. мед. наук,
Д.С. Кондратчиков³, канд. мед. наук

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННОЙ АНОМАЛИЕЙ РАЗВИТИЯ НАРУЖНОГО И СРЕДНЕГО УХА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ключевые слова: микротия, врожденная атрезия наружного слухового прохода, формирование наружного слухового прохода, тимпанопластика, пористый полиэтиленовый имплантат, реконструкция ушной раковины

Keywords: microtia, congenital atresia of the external auditory canal, formation of the external auditory canal, tympanoplasty, porous polyethylene implant, reconstruction of the auricle

Резюме. Врожденная микротия в сочетании с атрезией наружного слухового прохода (АНСП) представляет собой сложную клиническую проблему, требующую комплексного подхода к функциональной и эстетической реабилитации пациента. Частота данной патологии составляет около 1 случая на 10 000–15 000 новорожденных. Сочетанный дефект ушной раковины и АНСП ведет к выраженной кондуктивной тугоухости и грубому косметическому дефекту, что существенно снижает качество жизни пациентов и их социальную адаптацию. Настоящий обзор литературы посвящен анализу современных подходов к диагностике, классификации и хирургическому лечению пациентов с врожденными аномалиями наружного и среднего уха и проведен на основании анализа 47 источников, отобранных из баз данных PubMed, eLIBRARY и National Library of Medicine за период 1967–2025 гг. Систематизированы данные об эмбриологии пороков развития уха, применяемых классификационных системах, методах реконструкции ушной раковины и восстановления звукопроводящей функции. Особое внимание уделено одномоментным хирургическим вмешательствам, сочетающим реконструкцию ушной раковины пористым полиэтиленовым имплантом с использованием васкуляризированной височно-теменной фасции, пересадку свободных кожных трансплантатов и формирование наружного слухового прохода, дополненных тимпанопластикой аутофасцией, мобилизацией цепи слуховых косточек или оссикулопластикой. Показано, что предложенный комплексный подход обеспечивает стойкое формирование НСП, значимое улучшение слуха и удовлетворительный эстетический результат при минимальном числе осложнений.

Summary. Congenital microtia combined with atresia of the external auditory canal (EAC) represents a complex clinical challenge requiring a comprehensive approach to both functional and aesthetic rehabilitation. The prevalence of this condition is approximately 1 per 10,000–15,000 live births. The combined defect of the auricle and sound-conducting apparatus results in significant conductive hearing loss and cosmetic deformity, substantially impairing quality of life and psychosocial adaptation. This literature review analyzes modern approaches to the diagnosis, classification, and surgical treatment of patients with congenital anomalies of the external and middle ear. Based on an analysis of 47 sources selected from the PubMed, eLIBRARY, and National Library of Medicine databases for the period 1967–2025, this paper systematizes data on the embryology of ear malformations, the classification systems used, methods for auricular reconstruction, and the restoration of sound conduction. Particular attention is paid to single-stage surgical interventions that combine reconstruction of the auricle with a porous polyethylene implant using a vascularized temporoparietal fascia, free skin grafting, and formation of the external auditory canal with tympanoplasty using an autologous fascial graft over mobilized auditory ossicles or ossiculoplasty with a titanium prosthesis. The proposed comprehensive approach has been shown to ensure stable formation of the external auditory canal, significant hearing improvement, and a satisfactory aesthetic result with a minimal number of complications.

Для цитирования: Реабилитация пациентов с врожденной аномалией развития наружного и среднего уха. Обзор литературы / Х.М. Диаб, В.С. Корвяков, О.А. Пашнина [и др.] // Практика педиатра. 2026. № 3. С. 40–46.

For citation: Rehabilitation of patients with congenital anomalies of the development of the outer and middle ear. Literature review / Kh.M. Diab, V.S. Korvyakov, O.A. Pashchinina [et al.] // Pediatrician's Practice. 2026. No. 3. P. 40–46.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная аномалия развития наружного и среднего уха – микротия в сочетании с атрезией наружного слухового прохода (АНСП) – относится к числу наиболее сложных пороков развития в детской оториноларингологии. Частота встречаемости составляет от 1 до 5 случаев на 10 000 новорожденных, с преобладанием правосторон-

них (58–61%) и односторонних (70–90%) форм. Данная патология влечет за собой стойкую кондуктивную тугоухость и выраженный косметический дефект, совокупно обуславливающие нарушение речевого развития, социальную адаптацию и снижение качества жизни детей [1].

Хирургическая коррекция микротии и атрезии НСП представляет значительную техническую сложность и

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России», г. Москва

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

³ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, г. Москва

остается предметом дискуссий. В мировой литературе описаны различные подходы к реконструкции ушной раковины с использованием аутологичного реберного хряща, пористых полиэтиленовых имплантатов или внутрикостных имплантатов. Актуальной остается проблема выбора оптимального метода и сроков одномоментного восстановления наружного уха, слухового прохода и звукопроводящей системы среднего уха [2, 3].

Отсутствие единой общепринятой системы выбора хирургической тактики, высокий риск послеоперационных осложнений (рестеноз НСП, латерализация неотимпанальной мембраны (НТМ), экструзия имплантата) и сложность анатомических взаимоотношений в зоне операции определяют актуальность систематизации накопленного опыта и формирования доказательной базы [2, 4].

Цель. Систематизировать данные мировой литературы о методах диагностики, классификации и комплексной хирургической реабилитации пациентов с врожденными аномалиями наружного и среднего уха, а также обосновать преимущества одномоментного подхода, сочетающего реконструкцию ушной раковины с формированием наружного слухового прохода и восстановлением слуховой функции.

Методология поиска литературы. Поиск источников проводился в базах данных PubMed, eLIBRARY и National Library of Medicine за период с 1967 по 2025 г. Первоначально идентифицировано 120 публикаций. После применения критериев включения – оригинальные исследования, систематические обзоры, клинические серии и руководства, посвященные диагностике и хирургическому лечению микроотии и атрезии НСП – и исключения дублирующих источников для итогового анализа отобрано 47 публикаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Эпидемиология и этиология

Распространенность микроотии варьирует от 0,83 до 17,4 случая на 10 000 новорожденных в зависимости от региона и этнической принадлежности [5]. Систематический анализ данных 92 программ мониторинга врожденных пороков развития по всему миру (8917 случаев) установил общую распространенность микроотии и аномалии на уровне 2,06 на 10 000 новорожденных, при этом изолированная микроотия составила 1,55 на 10 000, а аномалии – 0,36 на 10 000 [6].

Географическое и этническое распределение патологии характеризуется выраженной неоднородностью. Повышенные показатели зарегистрированы в странах Центральной и Южной Америки (PR = 2,58), Азии (PR = 1,39) и Северной Европы (PR = 1,13). В этническом аспекте наибольшая частота отмечается среди коренных народов Америки (PR = 2,81), испаноязычного населения (PR = 2,55) и выходцев из стран Азии и Тихоокеанского региона (PR = 1,83) [7]. В Чили и Эквадоре распространенность микроотии превышает среднемировые показатели в 3–8 раз, что, вероят-

но, обусловлено сочетанным влиянием генетических и средовых факторов [5].

Установлено, что микроотия преобладает у лиц мужского пола, при этом правосторонняя локализация встречается чаще левосторонней [8]. Частота врожденной атрезии наружного слухового прохода составляет 1 случай на 10 000–20 000 новорожденных, причем у лиц мужского пола данная патология регистрируется в 2,5 раза чаще и преимущественно носит односторонний характер [9].

Этиология микроотии и атрезии НСП является многофакторной. Среди установленных патогенетических факторов рассматриваются вирусные инфекции в ранние сроки беременности, преэклампсия, воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды, а также генетические предрасположенности. К тератогенным факторам, ассоциированным с развитием микроотии, относятся препараты витамина А (ретиноиды), сосудистые нарушения (ишемия первой и второй жаберных дуг) и генетические абберации [10].

Генетические факторы играют существенную роль в развитии патологии. Исследование конкордантности у монозиготных (26,3%) и дизиготных (2,9%) близнецов выявило значимые различия ($p = 0,023$), что подтверждает вклад наследственных механизмов [5]. Скопинговский обзор (2025), включавший 30 исследований, идентифицировал 40 уникальных генов и один локус предрасположенности (4p15.32–4p16.2), ассоциированных с несиндромальной микроотией и атрезией НСП. Наиболее часто цитируемыми генами-кандидатами для изолированной микроотии являются *HOXA2*, *MUC6* и *GSC*; для изолированной атрезии НСП идентифицирован ген *TSHZ1*. Тем не менее ни одна патогенная мутация с установленной причинно-следственной связью на сегодняшний день не подтверждена [5, 10].

2. Классификации аномалий

Для систематизации аномалий наружного уха предложен ряд классификаций, однако ни одна из них не является универсальной для всех типов мальформаций. Благодаря внедрению современных методов лучевой диагностики (КТ, МРТ) точность оценки аномалий со временем существенно возросла. В целом существует корреляция между степенью деформации ушной раковины и выраженностью кондуктивной тугоухости, однако возможны исключения. В литературе описаны случаи атрезии наружного слухового прохода при нормальной ушной раковине и, в редких случаях, микроотии с нормальным наружным слуховым проходом и сохранной барабанной перепонкой [11, 12]. Среди наиболее распространенных классификационных систем для мальформаций наружного уха выделяют классификацию Weerda для аномалий ушной раковины и наружного слухового прохода (1988) [13], классификацию Альтмана для врожденной атрезии уха (*atresia auris congenita*, 1955) [14], а также классификации Kösling (1989) и Teunissen, Cremers (1993) для изолированных мальформаций среднего уха [17].

По Weerda (1988) выделяют три степени мальформаций. При дисплазии I степени можно различить многие структуры нормальной ушной раковины. Выделяют:

- 1) макротию,
- 2) лопухость,
- 3) криптотию (карманное ухо),
- 4) отсутствие верхней части завитка,
- 5) небольшие деформации: отсутствие козелка, ухо сатира, бугорок Дарвина, ухо Шталя,
- 6) колобому (поперечная расщелина),
- 7) деформации мочки (гиперплазия/гипоплазия/аплазия/расщелина),
- 8) чашевидную деформацию ушной раковины (II типа).

При дисплазии II степени возможно идентифицировать некоторые структуры нормальной ушной раковины. Для частичной реконструкции ушной раковины можно использовать дополнительную кожу и хрящи. Выделяют:

- 1) чашевидную деформацию ушной раковины III типа,
- 2) малую ушную раковину. Гипоплазия верхней и средней трети ушной раковины, гипоплазия (или аплазия) нижней трети ушной раковины. Часто сочетается с дистопией и стенозом НСП, изредка с атрезией НСП, возможны мальформации барабанной перепонки.

Дисплазия III степени также называется анотией и относится к сложному типу аномалий. В анатомической структуре не определяется ни один элемент нормальной ушной раковины. При полной реконструкции используется большое количество кожи и хрящевой ткани [13].

Учитывая тесную взаимосвязь эмбрионального развития наружного слухового прохода и среднего уха, Альтманн (1955) предложил классификацию сочетанной мальформации, известной как *atresia auris congenita*. Существует три типа аномалий данной категории:

- Мальформация 1 степени, характеризующаяся легкой деформацией наружного слухового прохода, нормальной или гипопластической барабанной полостью, деформацией слуховых косточек и хорошо развитым пневматизированным сосцевидным отростком.
- Мальформация 2 степени (промежуточная деформация), при которой наружный слуховой проход заканчивается слепо или полностью отсутствует. Кроме того, барабанная полость узкая, слуховые косточки деформированы и фиксированы, а также наблюдается снижение пневматизации воздухоносных ячеек в сосцевидном отростке.
- Мальформация 3 степени, включающая тяжелые деформации, такие как отсутствие наружного слухового прохода, гипоплазия среднего уха, сильная деформация слуховых косточек и практически полное отсутствие пневматизации сосцевидного отростка [14].

При мальформации наружного слухового прохода по классификации Weerda (1988) описаны три типа:

- Стеноз наружного слухового прохода типа А – значительное сужение наружного слухового прохода при сохранности всех слоев кожи.

- Стеноз наружного слухового прохода типа В – наружный слуховой проход частично развит, в медиальной части определяется атрезия.
- Стеноз наружного слухового прохода типа С – наблюдается полная атрезия костной части НСП [13].

3. Предоперационная диагностика и балльные системы

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) височных костей в настоящее время является основным методом лучевой диагностики, применяемым при предоперационной оценке пациентов с врожденной атрезией наружного слухового прохода. Данный метод позволяет получить детализированную информацию о состоянии структур наружного, среднего и внутреннего уха, что имеет решающее значение при планировании хирургического вмешательства [12].

МСКТ-исследование обеспечивает оценку степени пневматизации сосцевидного отростка, размеров и объема барабанной полости, состояния слуховых косточек, наличия овального и круглого окон, а также особенностей хода канала лицевого нерва. Особое внимание уделяется его аномальному расположению, поскольку это существенно повышает риск интраоперационных осложнений. Кроме того, визуализируются структуры внутреннего уха, что позволяет исключить сочетанные пороки развития [15].

На основе данных МСКТ разработан ряд классификаций и прогностических балльных систем, направленных на стандартизацию отбора пациентов и оценку вероятности успешного хирургического лечения. Наибольшее клиническое применение получили 10-балльная шкала R.A. Jahrsdoerfer (1992) [16] и 17-балльная шкала Х.М. Диаба (2012) [17].

Шкала R.A. Jahrsdoerfer базируется на анализе ключевых анатомических структур среднего уха, по данным МСКТ. Критерии шкалы включают наличие стремени (2 балла), наличие овального окна, адекватные размеры барабанной полости, нормальное положение канала лицевого нерва, наличие молоточка и наковальни, степень пневматизации сосцевидного отростка, сохранность наковальне-стремennого сочленения, наличие круглого окна, а также морфологию ушной раковины (по 1 баллу за каждый показатель). Максимальная сумма составляет 10 баллов. Показатель шкалы Jahrsdoerfer ≥ 6 баллов служит критерием отбора пациентов для хирургического лечения, тогда как значения ниже указанного порога сопряжены с более высоким риском неудовлетворительного функционального исхода [16].

Шкала Х.М. Диаба представляет собой более детализированную систему, включающую расширенное количество параметров (суммарно 17 баллов), что позволяет более точно учитывать анатомические особенности височной кости (табл. 1) [17].

Таким образом, МСКТ в сочетании с прогностическими балльными системами позволяет объективизировать предоперационную оценку, оптимизировать отбор пациентов и повысить эффективность хирургического ле-

чения при врожденных аномалиях развития наружного и среднего уха.

4. Методы реконструкции ушной раковины

В настоящее время в клинической практике применяются три основных метода реконструкции ушной раковины: использование аутологичного реберного хряща, пористых полиэтиленовых имплантатов (Su-Por, Medpor, Omnipore) и остеоинтегрируемых имплантатов для протезирования съемным эпитезом [3, 18].

Реконструкция с использованием аутологичного реберного хряща, впервые предложенная R. Tanzer (1959) и в дальнейшем усовершенствованная W. Brent и соавт., рассматривается как золотой стандарт благодаря оптимальной биосовместимости и стабильным долгосрочным эстетическим результатам. Основу отоластики также составила техника Nagata (1993), предусматривающая двухэтапную реконструкцию с применением хряща VI–IX ребер и во многом определившая современные хирургические протоколы [19]. Метод выполняется поэтапно и, как правило, применяется у пациентов не ранее 6–8 лет, что обусловлено необходимостью достаточного объема и упругости реберного хряща для формирования каркаса ушной раковины [20, 21].

Аллопластическая реконструкция пористым полиэтиленом (Reinisch, 1991) предусматривает одномоментное покрытие имплантата васкуляризированным височно-теменным фасциальным лоскутом, что снижает риск экстрезии. Ключевым преимуществом данного подхода является возможность выполнения реконструкции в более раннем возрасте (с 3 лет), зачастую в один хирургический этап с формированием НСП [23].

Вместе с тем использование синтетических материалов сопряжено с риском осложнений, среди которых наиболее распространена экстрезия имплантата, а также инфекционные и воспалительные реакции. Согласно международному консенсусу (2019) реконструкция с применением пористого полиэтилена рассматривается как один из стандартных методов коррекции микроотии у детей младшего возраста [24, 25].

Протезирование ушной раковины с использованием силиконовых эпитезов, фиксируемых на остеоинтегрированных имплантатах посредством магнитной или балочной системы фиксации (Vistafix, ВАНА) применяется у пациентов с противопоказаниями к хирургической реконструкции либо при неудовлетворительных результатах ранее выполненных операций. Он обеспечивает высокий эстетический эффект, однако требует регулярного ухода, периодической замены протеза и не позволяет восстановить собственные ткани пациента [26, 28, 30].

Таким образом, каждый из представленных методов имеет свои показания, преимущества и ограничения. Выбор оптимальной тактики реконструкции должен основываться на индивидуальных анатомических особенностях пациента, его возрасте, а также оценке потенциальных рисков и ожидаемых функционально-эстетических результатов.

Таблица 1. Прогностическая шкала Х.М. Диаба

Анатомические особенности	Находки	Баллы
Выраженность антрума	Снижение менее чем на 30%	2
	Снижение на 30–50%	1
	Снижение более 50%	0
Расположение сигмовидного синуса	Нормальное расположение	2
	Предложение с прикрытием 1/3 мастоидальной части	1
	Предложение с прикрытием 2/3 мастоидальной части	0
Расположение височно-нижнечелюстного сустава	Незначительная дислокация	2
	Средняя дислокация	1
	Выраженная дислокация	0
Пневматизация сосцевидного отростка	Снижение менее чем на 30%	2
	Снижение на 30–50%	1
	Снижение более 50%	0
Полость среднего уха	Широкая	2
	Средняя	1
	Отсутствует	0
Лицевой нерв	Нормальное расположение	2
	Небольшая дислокация	1
	Значительная дислокация	0
Молоточек + наковальня	Не определяется	0
	Определяется	1
Стремя	Не определяется	0
	Определяется	1
Окно преддверия	Определяется	1
	Не определяется	0
Окно улитки	Определяется	1
	Не определяется	0
Сумма баллов		17

5. Одномоментная реконструкция ушной раковины с использованием эндопротеза и устранение атрезии НСП

Предоперационное планирование и разметка. При односторонней микроотии в качестве эталона используется здоровое ухо. Форма ушной раковины переносится на прозрачную пленку и служит шаблоном для моделирования имплантата из пористого полиэтилена, а также для определения правильного положения реконструируемого уха относительно противоположной стороны. При двусторонней микроотии шаблон изготавливается по усредненным возрастным параметрам ушной раковины [27, 29]. Ушная раковина располагается на симметричном расстоянии от латерального края глазницы и отклоняется кзади на 20 градусов относительно вертикальной линии. Направление ветвей поверхностной височной артерии определяется с помощью доплерографии и КТ-ангиографии [2, 31, 32].

Хирургическая техника. Под эндотрахеальным наркозом с нейромониторингом и навигацией выполняется разрез позади рудиментарных структур ушной раковины. Мобилизуется височно-теменная фасция на сосудистой ножке. На основе данных МСКТ формируется НСП в анатомических границах: спереди – ямка ВНЧС, сзади – ость Генле, сигмовидный синус, сверху – височная линия. Выполняется аттикотомия, идентифицируются наковальня, удаляется атретическая пластинка для расширения объема барабанной полости и мобилизации слуховой цепи. В случае выраженной деформации слуховых косточек или нарушения их контакта выполняется оссикулопластика [2, 35–37]. Неотимпанальная мембрана создается из фасциального лоскута, укладываемого в сформированную тимпанальную борозду. Имплантат из пористого полиэтилена фиксируется к фасции височной мышцы и надкостнице сосцевидного отростка, покрывается лоскутом из височно-теменной фасции и полнослойным кожным трансплантатом из паховой области [15, 36, 38].

Послеоперационное ведение. Наружный слуховой проход тампонируется с использованием латексных протекторов и губчатых тампонов Mergocel на срок трех недель. В течение трех недель каждые 3–4 дня на тампон инстиллируются капли офлоксацина 0,3% и дексаметазона 0,1%; выполняются перевязки с обработкой ушной раковины гепариновой мазью и наложением повязок с перуанским бальзамом [37]. После удаления тампонов перед выпиской НСП рыхло тампонируется гемостатической губкой до контрольного осмотра через 1–2 месяца [24, 36].

После выписки пациенту рекомендуется исключить попадание воды в оперированное ухо. Первая аудиометрия выполняется после удаления остатков гемостатической губки – через 2–3 месяца после операции. Окончательная оценка функциональных результатов проводится не ранее чем через 12 месяцев, поскольку к этому сроку завершается полное срастание неотимпанальной мембраны и пересаженного кожного лоскута [24, 37].

6. Результаты и осложнения

Оценка слуховой функции устранения НСП проводится по данным тональной пороговой аудиометрии не ранее чем через 12 месяцев после операции. Общепринятым критерием успешного вмешательства считается достижение среднего порога слуха по воздушной проводимости ≤ 30 дБ в диапазоне речевых частот (500–3000 Гц) [16]. По данным ряда авторов, удовлетворительный функциональный результат достигается у 50–75% оперированных пациентов, однако в отдаленные сроки наблюдения отмечается тенденция к ухудшению показателей вследствие рестеноза НСП и/или латерализации неотимпанальной мембраны [35, 39].

Согласно литературным данным применение одномоментного подхода с использованием пористого полиэтиленового имплантата обеспечивает стойкое формирование просвета НСП у большинства пациентов в отдаленные сроки наблюдения. Применение навигационных систем и интраоперационного нейромониторинга

позволяет минимизировать риск ятрогенного повреждения лицевого нерва, однако не заменяет необходимости систематической хирургической подготовки и глубокого знания анатомии [37, 40].

Эстетические результаты реконструкции ушной раковины оцениваются по степени симметрии, четкости рельефа и стабильности положения имплантата в отдаленном периоде. Большинство авторов сообщают о высокой степени удовлетворенности пациентов и их родителей эстетическим исходом вмешательства, выполненного с использованием пористого полиэтилена [34, 41]. Реконструкция с применением аутологичного реберного хряща также демонстрирует стабильные долгосрочные результаты, однако сопряжена с деформацией донорской зоны грудной клетки, которая при длительном наблюдении выявляется у 30–50% пациентов [42]. Сравнительный анализ двух методов не выявил статистически значимых различий в итоговых эстетических показателях, однако реконструкция с использованием пористого полиэтилена позволяет достичь сопоставимого результата в более ранние сроки и за меньшее число хирургических этапов [43].

Наиболее частыми послеоперационными осложнениями со стороны НСП являются рестеноз и латерализация неотимпанальной мембраны, требующие повторных вмешательств в 30–46% случаев [44]. Рестеноз обусловлен избыточным рубцеванием кожного трансплантата и, как правило, развивается в течение первых 12–24 месяцев после операции. Латерализация неотимпанальной мембраны приводит к нарастанию кондуктивной тугоухости и является одной из основных причин неудовлетворительных функциональных исходов [45].

Значимым интраоперационным осложнением служит ятрогенное повреждение лицевого нерва вследствие аномального положения его канала, выявляемое у 23–58% пациентов с атрезией НСП. Наиболее типичными вариантами аномального хода являются смещение нерва кпереди и книзу в области тимпанального сегмента, а также его бифуркация. По данным литературы, интраоперационная травматизация лицевого нерва встречается в 0,5–2% случаев [46].

При использовании пористого полиэтилена наиболее значимыми осложнениями являются его экструзия и инфицирование. Риск экструзии существенно снижается при использовании васкуляризированного фасциального лоскута для покрытия имплантата и составляет, по различным данным, от 2 до 10%. Инфекционные осложнения чаще развиваются в раннем послеоперационном периоде и, как правило, поддаются консервативной терапии [47].

Таким образом, одномоментный подход к реконструкции ушной раковины и хирургическому лечению атрезии НСП демонстрирует приемлемые функциональные и эстетические результаты при условии тщательного предоперационного отбора пациентов, использования современных навигационных технологий и соблюдения хирургической техники. Дальнейшее совершенствование методов реконструкции и стандартизация протоколов

послеоперационного ведения остаются актуальными направлениями исследований в данной области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденная микроотия в сочетании с атрезией наружного слухового прохода представляет собой сложную медицинскую проблему, требующую комплексного мультидисциплинарного подхода. Успех реабилитации определяется точной предоперационной диагностикой (МСКТ, балльные системы), тщательным отбором пациентов и выбором оптимальной хирургической тактики. Одномоментный подход к устранению атрезии и микроотии с использованием пористого полиэтиленового имплантата демонстрирует приемлемые функциональные и эстетические результаты. Применение нейромониторинга и навигации повышает безопасность вмешательства.

Высокая частота таких осложнений, как рестеноз НСП и латерализация неотимпанальной мембраны, указывает на необходимость дальнейшей стандартизации хирургических протоколов, совершенствования методов послеоперационного ведения и накопления доказательной базы в рамках многоцентровых исследований. ■

Литература

1. Correlation between microtia and temporal bone malformation evaluated using grading system / S. Ishimoto, K. Ito, T. Yamasoba [et al.] // Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery. 2005. Vol. 131, No. 4. P. 326–329.
2. Диаб Х.М. Способ хирургического лечения атрезии наружного слухового прохода, сочетающейся с аномалией развития среднего уха // Российская оториноларингология. 2011. № 5 (54). С. 41–46.
3. Анапластология как раздел пластической и челюстно-лицевой хирургии / Д.Н. Назарян, А.Э. Харазян, А.С. Караян [и др.] // Голова и шея. 2014. № 4. С. 28–34.
4. Anatomic variants on computed tomography in congenital aural atresia and stenosis / F. Qin, T. Zhang, P. Dai, L. Yang // Clinical and Experimental Otorhinolaryngology. 2015. Vol. 8, No. 4. P. 320–328.
5. Microtia: epidemiology and genetics / D.V. Luquetti, C.L. Heike, A.V. Hing [et al.] // American Journal of Medical Genetics Part A. 2012. Vol. 158A, No. 1. P. 124–139.
6. Systematic review on microtia: current knowledge and future directions / F. Hellies, S. Fracaro, G. Marioni [et al.] // Children (Basel). 2025. Vol. 12, No. 4. P. 411.
7. Luquetti D.V., Leoncini E., Mastroiacovo P. Microtia-anothia: a global review of prevalence rates // Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. 2011. Vol. 91, No. 9. P. 813–822.
8. Microtia: a data linkage study of epidemiology and implications for service delivery / T.H. Jovic, J.A.G. Gibson, R. Griffiths [et al.] // Frontiers in Pediatrics. 2021. Vol. 9. P. 630036.
9. Winters R., Shermetaro C. External ear aural atresia // StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
10. Genetics of nonsyndromic microtia and congenital aural atresia: a scoping review // Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 2025. Vol. 172, No. 3. P. 811–820.
11. Relationship between congenital malformation of the outer ear and hearing / H.J. Zhang, Z.L. Han, Y. Li [et al.] // Acta Oto-Laryngologica. 2023. Vol. 143, No. 1. P. S45–S48.
12. Торопчина Л.В., Зеликович Е.И., Водяницкий В.Б. Атрезия или выраженный стеноз наружных слуховых проходов при нормальных ушных раковинах у детей // Вестник оториноларингологии. 2023. Т. 88, № 2. С. 22–25.
13. Weerda H. Classification of congenital deformities of the auricle // Facial Plastic Surgery. 1988. Vol. 5, No. 5. P. 385–388.
14. Altmann F. Congenital aural atresia of the ear in man and animals // Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology. 1955. Vol. 64, No. 3. P. 824–839.
15. Kesser B., Jahrsdoerfer R. Surgery for congenital aural atresia // Surgery of the Ear / ed. by A.J. Gulya, L.B. Minor, D.S. Poe. 6th ed. Shelton: People's Medical Publishing House, 2010. P. 413–422.
16. Grading system for the selection of patients with congenital aural atresia / R.A. Jahrsdoerfer, J. Yeakley, E. Aguilar [et al.] // Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 1992. Vol. 13, No. 1. P. 6–12.
17. Диаб Х.М. О классификации аномалий развития уха // Российская оториноларингология. 2012. № 2 (57). С. 154–161.
18. Thorne C.H. Ear reconstruction // Grabb and Smith's Plastic Surgery / ed. by C.H. Thorne. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014. P. 283–295.
19. Nagata S. A new method for total reconstruction of the auricle for microtia // Plastic and Reconstructive Surgery. 1993. Vol. 92, No. 2. P. 187–201.
20. Tanzer R.C. Total reconstruction of the auricle: a 10-year report // Plastic and Reconstructive Surgery. 1967. Vol. 40, No. 6. P. 547–550.
21. Firmin F. Ear reconstruction in cases of typical microtia. Personal experience based on 352 microtic ear corrections // Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery. 1998. Vol. 32, No. 1. P. 35–47.
22. Reinisch J.F., Lewin S. Ear reconstruction using a porous polyethylene framework and temporoparietal fascia flap // Facial Plastic Surgery. 2009. Vol. 25, No. 3. P. 181–189.
23. International consensus recommendations on microtia, aural atresia and functional ear reconstruction / T.Y. Zhang, N. Bulstrode, K.W. Chang [et al.] // The Journal of International Advanced Otolaryngology. 2019. Vol. 15, No. 2. P. 204–208.
24. Rehabilitation of patients with microtia and congenital atresia of the external auditory canal / D.N. Nazaryan, Kh.M. Diab, D.S. Kondratchikov [et al.] // Head and Neck. Russian Journal. 2024. Vol. 12, No. 3. P. 9–15.
25. Microtia reconstruction / R.A. Bly, A.D. Bhargava, C.S. Murakami [et al.] // Facial Plastic Surgery Clinics of North America. 2016. Vol. 24, No. 4. P. 577–591.
26. Tjellström A., Granström G. Long-term follow-up with the bone-anchored hearing aid: a review of the first 100 patients between 1977 and 1985 // Ear, Nose & Throat Journal. 1994. Vol. 73, No. 2. P. 112–114.
27. Brent B. Technical advances in ear reconstruction with autogenous rib cartilage grafts: personal experience with 1200 cases // Plastic and Reconstructive Surgery. 1999. Vol. 104, No. 2. P. 319–334.
28. Fate of implant-retained craniofacial prostheses / A. Visser, G.M. Raghoobar, R.P. van Oort [et al.] // The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. 2008. Vol. 23, No. 4. P. 575–585.

29. Porous polyethylene implants in auricular reconstruction / A.E. Steiert, T. Heinz, I. Stricker [et al.] // Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. 2011. Vol. 64, No. 1. P. 19–26.
30. Romo T., Fozo M.S., Sclafani A.P. Microtia reconstruction using a porous polyethylene framework // Facial Plastic Surgery. 2000. Vol. 16, No. 1. P. 15–22.
31. Combining regenerative medicine strategies to provide durable reconstructive options: auricular cartilage tissue engineering / Z.M. Jessop, M. Javed, I.A. Otto [et al.] // Stem Cell Research & Therapy. 2016. Vol. 7, No. 1. P. 19.
32. Weerda H. Surgery of the Auricle: Tumors, Trauma, Defects, Abnormalities / ed. by H. Weerda Stuttgart: Thieme, 2007. P. 102–105.
33. Intraoperative navigation during atresiaplasty for congenital aural atresia / C.J. Fan, V.F. Kaul, K. Wong [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2021. Vol. 146. P. 110756.
34. Andrews J., Kopacz A.A., Hohman M.H. Ear Microtia. StatPearls. 2024.
35. Lambert P.R. Congenital aural atresia: stability of surgical results // The Laryngoscope. 1998. Vol. 108, No. 12. P. 1801–1805.
36. Reinisch J.F. Microtia repair using a polyethylene implant // Operative Techniques in Plastic Surgery. 1997. Vol. 4, No. 1. P. 32–40.
37. Междисциплинарный подход к реабилитации пациентов с врожденной атрезией наружного слухового прохода и микротией // Вестник оториноларингологии. 2018. Т. 83, № 2. С. 17–21.
38. Крюков А.И., Карякина И.А., Милешина Н.А. Каналоластика в реабилитации больных с микротией // Вестник оториноларингологии. 2011. № 4. С. 49–52.
39. Chang S.O., Choi B.Y., Hur D.G. Analysis of the long-term hearing results after the surgical repair of aural atresia // The Laryngoscope. 2006. Vol. 116, No. 10. P. 1835–1841.
40. Siegert R. Combined reconstruction of congenital auricular atresia and severe microtia // The Laryngoscope. 2003. Vol. 113, No. 11. P. 2021–2027.
41. Reinisch J.F., Tahiri Y. Microtia reconstruction with a polyethylene implant // Plastic and Reconstructive Surgery. 2018. Vol. 141, No. 4. P. 520e–528e.
42. Nagata S. Modification of the stages in total reconstruction of the auricle // Plastic and Reconstructive Surgery. 1994. Vol. 93, No. 2. P. 221–230.
43. Auricular reconstruction for microtia: a review of available methods / N. Baluch, S. Nagata, C. Park [et al.] // Plastic Surgery (Oakville). 2014. Vol. 22, No. 1. P. 39–43.
44. Declau F., Cremers C., Van de Heyning P. Diagnosis and management strategies in congenital atresia of the external auditory canal // British Journal of Audiology. 1999. Vol. 33, No. 6. P. 367–374.
45. Shih L., Crabtree J.A. Long-term surgical results for congenital aural atresia // The Laryngoscope. 1993. Vol. 103, No. 10. P. 1097–1102.
46. Модифицированная классификация врожденных изолированных аномалий среднего уха / Х.М. Диаб, Д.С. Кондратчиков, О.А. Пашинина [и др.] // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2020. Т. 26, № 2. С. 14–23.
47. De la Cruz A., Teufert K.B. Congenital aural atresia surgery: long-term results // Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 2003. Vol. 129, No. 1. P. 121–127.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

ВСЕ СТАТЬИ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В ЖУРНАЛЕ,
ТАКЖЕ ДОСТУПНЫ НА САЙТЕ О ЛЕКАРСТВАХ **MEDI.RU**

Предлагаем бесплатно подписаться
НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ ЖУРНАЛА «ПРАКТИКА ПЕДИАТРА»
с помощью QR-кода (ниже)

ИЛИ НА САЙТЕ [HTTPS://PEDIATRICIAN-PRACTICE.RU](https://pediatrician-practice.ru)
ИЛИ НА САЙТЕ **MEDI.RU** В РАЗДЕЛЕ [HTTPS://MEDI.RU/PP](https://mеди.ru/pp)



О.Г. Саркисян¹, А.Н. Сурков^{2, 3}, И.И. Бабич¹, Н.А. Пархомина⁵, Е.А. Захарьян⁴, Т.Д. Лосева¹,
Д.А. Галичева¹, А.А. Черепанова⁵, М.О. Бусько⁵, Т.А. Лукина⁵, Р.Б. Гумер⁵, А.А. Бодня⁵

ИНФИЦИРОВАННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ДЕРМАТИТ, ВЫЗВАННЫЙ УКУСОМ МУХИ, У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Ключевые слова: буллезный дерматит, укус мухи, насекомые-гематофаги, дети, хлоргексидин

Keywords: bullous dermatitis, fly bite, hematophagous insects, children, chlorhexidine

Резюме: Реакция на укус насекомого индивидуальна у каждого человека: у одних развивается минимальный местный процесс, у других возникает выраженная аллергическая реакция и/или инфекционное поражение. Буллезные дерматиты, возникающие как результат укусов кровососущих насекомых, представляют собой междисциплинарную проблему, актуальную для современной детской дерматологии, инфекционных болезней, аллергологии и хирургии. В педиатрии выбор терапии должен учитывать как профилактику сенсибилизации, так и предотвращение вторичного инфицирования. В статье описано клиническое наблюдение ребенка 1 года 9 месяцев с атипичной реакцией на укус мухи, вследствие чего развился инфицированный буллезный дерматит. Лечение носило комплексный подход с сочетанием противоаллергической, противовоспалительной, антибактериальной терапии и местной антисептической обработкой с использованием спиртового раствора 0,027% хлоргексидина биглюконата. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности комплексной терапии и безопасности авторской методики местной антисептики. Применение разработанного подхода рекомендуется в педиатрической практике при наличии аналогичных клинических ситуаций.

Summary: The reaction to an insect bite is individual for each person: some develop a minimal local process, while others experience a pronounced allergic reaction and/or infectious damage. Bullous dermatitis resulting from blood-sucking insect bites is an interdisciplinary problem relevant to modern pediatric dermatology, infectious diseases, allergology, and surgery. In pediatrics, the choice of therapy should take into account both the prevention of sensitization and the prevention of secondary infection. The article describes a clinical observation of a 1-year-and-9-month-old child with an atypical reaction to a fly bite, which resulted in the development of infected bullous dermatitis. The treatment was based on a comprehensive approach, combining antihistamine, anti-inflammatory, and antibacterial therapy, as well as local antiseptic treatment using an alcohol solution of 0,027% chlorhexidine bigluconate. The results obtained demonstrate the high effectiveness of the comprehensive treatment.

Для цитирования: Инфицированный буллезный дерматит, вызванный укусом мухи, у ребенка раннего возраста (клиническое наблюдение) / О.Г. Саркисян, А.Н. Сурков, И.И. Бабич [и др.] // Практика педиатра. 2026. № 3. С. 47–50.

For citation: Infected bullous dermatitis caused by a fly bite in an early age child (clinical observation) / O.G. Sarkisyan, A.N. Surkov, I.I. Babich [et al.] // Pediatrician's Practice. 2026. No. 3. P. 47–50.

ОБОСНОВАНИЕ

Буллезные дерматиты, возникающие как результат укусов кровососущих насекомых, представляют собой междисциплинарную проблему, актуальную для современной детской дерматологии, инфекционных болезней, аллергологии и хирургии. По данным различных эпидемиологических исследований, среди всех причин острых кожных поражений у детей на укусы насекомых приходится до 18% обращений за неотложной медицинской помощью летом, а у дошкольников и детей младшего возраста этот показатель достигает 22–28%, а в сельской местности – до 44%. Описаны случаи тяжелых аллергических и буллезных реакций, сопровождающихся значительным ри-

ском вторичного инфицирования кожи, особенно при расчесах и сопутствующем дерматите [1].

В последние годы отмечается рост заболеваемости дерматитами, ассоциированными с укусами мух, особенно в летний период в регионах юга России, что требует повышенного внимания врачей первичного звена здравоохранения [2, 3]. К числу наиболее эпидемиологически значимых насекомых относятся мухи, в частности представитель вида настоящие мухи отряда двукрылые – осенняя жигалка (*Stomoxys calcitrans*), весьма устойчивая к различным климатическим условиям, активно паразитирующая на животных и человеке, способная переносить широкий спектр патогенных бактерий и вирусов,

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

³ ФГБОУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», г. Москва

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

⁵ ГБУ РО «Детская городская больница», г. Новошахтинск

опасных заболеваний, в том числе таких как тиф, туляремия, трипаносомоз, сибирская язва, дизентерия, холера, полиомиелит, стрептококковую и стафилококковую инфекции и т. д., а также вызывать как немедленные, так и отсроченные гиперчувствительные реакции [4].

Патогенез буллезной реакции включает несколько компонентов: непосредственное воздействие слюны насекомого, обладающей аллергенным действием; механическое повреждение кожи; сенсибилизацию иммунокомпетентных клеток; а в ряде случаев – присоединение бактериальной или грибковой инфекции. Особую группу риска составляют дети, обладающие функциональной незрелостью иммунной системы и предрасположенностью к развитию экссудативных, гиперергических и вторичных инфекционных реакций. Реакция чаще протекает по типу контактной аллергии IV типа (замедленная гиперчувствительность по Джеллу и Кумбсу), что обуславливает длительное течение, тяжесть симптомов и высокий риск осложнений. Современные исследования подтверждают участие провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13) и медиаторов сенсибилизации в развитии отека, булл, воспалительных инфильтратов [5–9].

Клиническая картина варьирует от локального отека и эритемы до образования напряженных булл, эрозий, гнойного отделяемого, регионарного лимфаденита и системных проявлений в виде повышения температуры, болей, нарушения двигательной активности. При несвоевременной диагностике и терапии возможен переход в хроническую форму, формирование рубцов, лимфостаза, что существенно влияет на качество жизни ребенка и требует длительного наблюдения у врача.

У детей выраженность клинических проявлений обуславливается анатомо-физиологическими особенностями кожного барьера, которые существенно влияют на характер и тяжесть воспалительных и буллезных реакций. Эпидермис у детей тоньше, чем у взрослых, базальная мембрана сформирована недостаточно полно, что снижает прочность дермо-эпидермального соединения и предрасполагает к более легкому образованию пузырей при воспалении и механическом воздействии. Клетки базального слоя обладают высокой митотической активностью, однако процессы дифференцировки кератиноцитов замедлены, что отражается на функциональной незрелости эпидермального барьера. Дерма у детей характеризуется меньшей плотностью коллагеновых и эластических волокон, преобладанием незрелых форм коллагена, а также повышенной гидрофильностью основного вещества, что способствует быстрому развитию отека и экссудации при воспалительных процессах. Сосудистая сеть дермы относительно богата и функционально лабильна, что обуславливает склонность к выраженной гиперемии, усиленной экссудации и быстрому распространению воспалительной реакции за пределы первичного очага. Придатки кожи (потовые и сальные железы) у детей раннего возраста морфологически и функционально незрелы, секреция кожного сала снижена, что приводит к дефициту липидного

компонента гидролипидной мантии. В результате уменьшаются антимикробные и барьерные свойства кожи, повышается трансэпидермальная потеря воды и создаются условия для колонизации условно-патогенной микрофлоры [10]. Совокупность указанных анатомо-морфологических факторов объясняет высокую частоту выраженных экссудативных, буллезных и вторично инфицированных кожных реакций у детей раннего возраста и диктует необходимость особенно щадящего и патогенетически обоснованного подхода к выбору местной и системной терапии.

Учитывая вышеперечисленные факторы, в лечении необходимо сочетать противоаллергическую терапию с адекватной антисептической обработкой, а при наличии признаков инфицирования – с антибактериальной поддержкой согласно современным рекомендациям по инфекциям кожи и мягких тканей, в связи с чем разработка безопасных и эффективных методов местной антисептики (в частности, препаратов хлоргексидина биглюконата в оптимальных концентрациях) актуальна и подчеркнута в ряде международных и отечественных руководств, включая клинические рекомендации по лечению кожных инфекций и подготовке хирургических ран у детей. Однако в педиатрии вопросы выбора антисептика, дозировок, кратности и способа нанесения требуют дальнейших исследований с позиций эффективности и безопасности для растущего организма [11, 12].

В клиническом примере представлен случай реакции пациента на укус мухи, лечение которого проведено комплексно совместно с местным применением 0,027% спиртового раствора хлоргексидина биглюконата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ амбулаторной карты пациента, находившегося на лечении в ГБУ РО «Детская городская больница» г. Новошахтинска. Информированное согласие родителей на публикацию случая получено (04.07.2025).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Родители ребенка И. (1 год 9 месяцев) обратились на прием к детскому хирургу с жалобами на беспокойство, боли и ограничение движений правой верхней конечности, подъем температуры до 37,5 °С. В анамнезе – аллергические реакции, атопический дерматит, инсектная аллергия. Со слов матери, в день возникновения симптомов был зафиксирован множественный контакт с мухой, по описанию похожей на вид *Stomoxys calcitrans*, после чего через несколько часов появилась выраженная гиперемия, нарастающий локальный отек и образование крупных пузырей (булл), заполненных прозрачным, затем мутным содержимым. На фоне кожного процесса наблюдалось ухудшение общего состояния.

При осмотре ребенка общее состояние оценивалось удовлетворительно. Температура тела ребенка составляла 37,2 °С, кожные покровы и видимые слизистые были естественного окраса. Кардиореспираторный статус был без особенностей. Локально область поражения охватывала тыльную и ладонную поверхности кисти. Был визуализирован выраженный отек правой кисти и нижней тре-

ти правого предплечья. Отмечалась резкая болезненность при пальпации и пастозность мягких тканей, гиперемия кожных покровов, доходящая до средней трети предплечья. В зоне максимального поражения отмечались множественные буллезные элементы – пузыри диаметром от 0,7 до 2,5 см, часть из которых сливалась, формируя крупные конгломераты (рис. 1). Буллы напряженные, куполообразной формы, хорошо контурированы, стенки утолщены, содержимое серозно-геморрагическое и серозно-гнойное, что свидетельствовало о признаках инфицирования. По данным клинического анализа крови, был выявлен незначительный лейкоцитоз до $14,0 \times 10^9/\text{л}$, увеличение СОЭ до 16 мм/ч и увеличение эозинофилов до 6%.

• Терапевтическая стратегия

С первых часов назначено системное лечение: с экстренной десенсибилизирующей и противовоспалительной целью проведена однократная внутримышечная инъекция глюкокортикоидов, учитывая возраст ребенка, проведенное хирургическое пособие, с превентивной целью назначен цефалоспорин III поколения, с целью анальгезии – нестероидный противовоспалительный препарат, в качестве десенсибилизации применен антигистаминный препарат.

С целью предупреждения развития бактериальных осложнений проведена местная хирургическая обработка ран: вскрытие булл (патогенная микрофлора при бактериологическом исследовании содержимого пузырей не выявлена) с последующей антисептической обработкой 3% перекисью водорода, далее перевязки с использованием авторской методики – накладывались марлевые повязки, пропитанные водно-спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата 0,027% (патент RU 2818152 C1) при следующем соотношении компонентов, мас. %: хлоргексидин 0,05% – 50%, спирт этиловый ректификованный 95% – 21,1%, вода дистиллированная – 28,9%. Кратность перевязок – 6–7 раз в сутки. Родители обучены методике обработки, получены рекомендации по уходу, включая частую смену антисептических повязок согласно авторской методике.

• Динамика состояния и исход

На третьи сутки родители жалоб не предъявляли, при объективном осмотре отека предплечья и кисти не отмечалось, сохранялась умеренная гиперемия кожных покровов только в области ран, в центре которых четко визуализировалось место укуса (рис. 2). Продолжена назначенная терапия. На седьмые сутки: купирование воспалительного процесса, значительное улучшение общего состояния, формируется эпителизация в области ран, движения в кисти восстанавливаются. На десятые сутки наступило полное выздоровление, раны эпителизовались, рубцы и поствоспалительные изменения отсутствовали (рис. 3), восстановилась двигательная активность, нормализовались лабораторные показатели. Осложнений и рецидивов не было в течение одного месяца наблюдения. Родители выразили удовлетворенность лечением, отмечена высокая оценка как эффективности, так и безопасности местной антисептической методики.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рассмотренный клинический случай подтверждает сложность и многокомпонентность подхода к лечению буллезных дерматитов у детей, развившихся после укуса *Stomoxys calcitrans*. Подобные ситуации требуют междисциплинарного участия (аллерголог, дерматолог, педиатр, инфекционист, хирург) и персонифицированного ведения пациента. В последние годы внимание специалистов сосредоточено на поиске новых антисептических средств, обладающих максимальной эффективностью и минимальным риском нежелательных реакций.

В описанном наблюдении был реализован комплексный терапевтический алгоритм, сочетающий назначение глюкокортикостероидов, антигистаминных средств и антибактериальных препаратов с инновационной местной обработкой ран 0,027% спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата. Подход обоснован патентом RU 2818152 C1, в котором отражены оптимальные параметры воздействия препарата для получения максимального репаративного эффекта без токсического воздействия на кожу ребенка [13].

В обсуждаемом случае локальное применение спиртового раствора хлоргексидина 0,027% позволило достичь раннего купирования воспаления, резкого уменьшения отека, предотвращения вторичного инфицирования и ускорения заживления пораженной зоны. Полученные результаты согласуются с данными систематических обзоров [14], согласно которым у детей раннего возраста применение растворов хлоргексидина в концентрациях до 0,05% при правильной методике обработки не приводит к осложнениям и не задерживает эпителизацию.

Многочисленные публикации последних лет подчеркивают, что применение традиционных антисептиков в высокой концентрации у детей чревато нарушением эпидермального барьера, химическими ожогами и замедлением эпителизации. На этом фоне использование низкоконцентрированных спиртовых растворов хлоргексидина позволяет достичь необходимого антимикробного эффекта, минимизировать риск аллергии, ускорить заживление и повысить уровень комфорта для ребенка и родителей.

Анализ современной научной литературы демонстрирует тенденцию к индивидуализации подхода – рекомендованы не только устранение инфекции и восстановление кожного барьера, но и предотвращение сенсibilизации, хронических изменений, психологических последствий для ребенка. Особый акцент делается на обучении родителей методам ежедневного ухода за ранами, регулярности смены повязок, соблюдению протоколов антисептики и контролю за динамикой состояния.

Случай показателен с точки зрения осложненного аллергического анамнеза, высокой скорости достижения клинической ремиссии, полной эпителизации фокуса поражения без формирования рубцов и вторичных изменений, что подтверждает перспективность предложенного алгоритма лечения для широкого внедрения в практику детской дерматологии, хирургии и педиатрии.

В перспективе дальнейшие исследования должны включать многоцентровые наблюдения, оценку различных концентраций растворов, анализ показателей безопасности и эффективности в различных возрастных группах, а также сравнение с альтернативными схемами лечения буллезных поражений у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное ведение буллезных дерматитов у детей с отягощенным аллергоанамнезом должно включать рациональное сочетание противоаллергической, противовоспалительной, антибактериальной терапии и современную методику безопасной антисептики. Локальное использование 0,027% спиртового раствора хлоргексидина биглюконата по предложенной методике может быть рекомендовано для более широкого внедрения в детскую практику. ■

Информированное согласие. От родителей пациента получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его данных в медицинском журнале, включая электронную версию (дата подписания 04.07.2025).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Мильдзихова Д.Р., Невозинская З.А., Корсунская И.М. Реакции гиперчувствительности инсектного генеза у детей // Педиатрия. 2020. № 2. С. 46–49. DOI: 10.26442/26586630.2020.2.200219.
2. Драполок И.С., Разуваева А.А. Опасные для здоровья человека мухи-вампир // VI Всероссийская научно-практическая конференция «Новой школе – здоровые дети». Воронеж. 2020. С. 61–63.
3. Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Воробьева А.С. Кожные реакции на укусы насекомых // Педиатрия. 2019. № 3. С. 34–39. DOI: 10.26442/26586630.2019.3.190554.
4. Медицинская энтомология (насекомые-гематофаги) : учебное пособие / Е.В. Аксёненко, И.А. Будаева, С.П. Гапонов [и др.]. Воронеж : Цифровая полиграфия, 2021. 93 с.
5. Collins P, Chatra K. Bullous arthropod bite reaction // BMJ Case Reports. 2018. DOI: 10.1136/bcr-2018-225270. Электрон. версия. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6301577/> (дата обращения: 11.09.2025).
6. Stable Fly (Diptera: Muscidae) – Biology, Management, and Significance of Stomoxys calcitrans / K. Rochon, T.J. Lysyk, L.R. Lindsay [et al.] // Journal of Integrated Pest Management. 2021. Vol. 12, No. 1. P. 38. DOI: 10.1093/jipm/pmaa032. Электрон. версия. URL: <https://academic.oup.com/jipm/article/12/1/38/6412693> (дата обращения: 11.09.2025).



Рис. 1. Первые сутки лечения. Множественные буллезные элементы – пузыри диаметром от 0,7 до 2,5 см. Буллы напряженные, куполообразной формы, хорошо контурированы, стенки утолщены, содержимое серозно-геморрагическое и серозно-гнойное. Гиперемия кожных покровов доходит до средней трети предплечья



Рис. 2. Третьи сутки лечения – умеренная гиперемия кожных покровов только в области ран, в центре которых четко визуализируется место укуса



Рис. 3. Десятые сутки лечения – раны эпителизовались, рубцы и поствоспалительные изменения отсутствуют

7. Transmission of pathogens by Stomoxys flies (Diptera: Muscidae) / F. Balacchino, M. Desquesnes, S. Mihok [et al.] // Parasite. 2013. Vol. 20. P. 26. DOI: 10.1051/parasite/2013026. Электрон. версия. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3756335/> (дата обращения: 11.09.2025).
8. Checklist of Medico-Veterinary Important Biting Flies / C. Azzouzi, F.T. Mhaisen, A.A. Faraj [et al.] // Diseases. 2024. Vol. 5, No. 1. P. 1. DOI: 10.3390/diseases5010001. Электрон. версия. URL: <https://www.mdpi.com/2673-6772/5/1/1> (дата обращения: 11.09.2025).
9. Роль нарушений барьерных функций кожи у детей, больных атопическим дерматитом. Методы коррекции / И.А. Горланов, Л.М. Леина, И.Р. Мильявская [и др.] // Практика педиатра. 2012. № 3. С. 24–28.
10. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Муртазаева О.А. Особенности кожного барьера у ребенка раннего возраста. Профилактика дерматита // Медицинский совет. 2015. № 6. С. 18–22.
11. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by IDSA / D.L. Stevens, A.L. Bisno, H.F. Chambers [et al.] // Clinical Infectious Diseases. 2014. Vol. 59, No. 2. P. 10–52. DOI: 10.1093/cid/ciu444. Электрон. версия. URL: <https://academic.oup.com/cid/article/59/2/e10/2895845> (дата обращения: 11.09.2025).
12. Herness J., Low D., Quintero D. Arthropod Bites and Stings // American Family Physician. 2022. Vol. 106, No. 2. P. 150–160. Электрон. версия. URL: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2022/0800/arthropod-bites-stings.html> (дата обращения: 11.09.2025).
13. Патент РФ на изобретение № 2818152, опубл. 24.04.2024, Бюл. № 12. 7 с. Саркисян О.Г., Пархомин И.А., Пархомина Н.А., Черепанова А.А., Цупка А.С., Лосева Т.Д., Сурков А.Н. Способ лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей. URL: <https://patents.google.com/patent/RU2818152C1/ru> (дата обращения: 21.09.2025).
14. Surgical site preparation in children: a systematic review / I. Bielicki, S. Clarke, R. Freeman [et al.] // Journal of Hospital Infection. 2022. Vol. 122. P. 122–132. Электрон. версия. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9336073/> (дата обращения: 11.09.2025).

Е.Г. Лукьянова^{1,2}, С.О. Айвазян^{1,2}, канд. мед. наук, К.В. Осипова^{1,2}, канд. мед. наук,
Е.А. Пырьева^{1,3}, канд. мед. наук, А.И. Крапивкин¹, д-р мед. наук, В.А. Жестков⁴

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ДОЛГОСРОЧНЫЕ ИСХОДЫ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Ключевые слова: фармакорезистентная эпилепсия, кетогенная диета, дети, тяжесть приступов, Hague Seizure Severity Scale (HSS), предикторы ответа, безопасность

Keywords: drug resistant epilepsy, ketogenic diet, children, seizure severity, Hague Seizure Severity Scale (HSS), response predictors, safety

Резюме. Актуальность. Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) у детей остается одной из наиболее сложных проблем современной детской неврологии. Кетогенная диетотерапия является эффективным методом лечения пациентов, у которых не удается достичь контроля приступов при применении противосудорожных препаратов. Вместе с тем выраженность и длительность клинического ответа на диету значительно различаются у разных пациентов, а факторы, определяющие долгосрочную эффективность терапии, остаются недостаточно изученными. Определение предикторов ответа на кетогенную диетотерапию позволит совершенствовать подходы к выбору лечебной тактики и повысить эффективность ведения детей с ФРЭ. Цель исследования: оценить противосудорожную эффективность кетогенной диеты (КД), динамику тяжести приступов, факторы долгосрочного клинического ответа и безопасность лечения у детей с ФРЭ. Материалы и методы. Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективно-проспективное сравнительное исследование, включившее 250 детей в возрасте 1–8 лет. Основную группу составили 150 пациентов, которым была назначена классическая КД; контрольную – 100 детей, получавших стандартную противосудорожную терапию. Наблюдение продолжалось до 24 месяцев. Клинически значимым ответом считали снижение частоты приступов не менее чем на 50%. Тяжесть приступов оценивали по Hague Seizure Severity Scale (HSS). Результаты. Через 24 месяца клинический ответ достигнут у 94/150 (62,7%) пациентов основной группы и у 38/100 (38,0%) детей контрольной группы ($p < 0,001$). Относительный риск ответа составил 1,65 (95% ДИ 1,25–2,18), абсолютное увеличение вероятности ответа – 24,7%, число больных, которых необходимо лечить для получения одного дополнительного ответа, – 4,1. Средний показатель HSS снизился с $69,9 \pm 45,7$ до $31,1 \pm 30,7$ балла в основной группе и с $58,6 \pm 36,7$ до $41,1 \pm 34,7$ балла в контрольной группе; относительное снижение составило 55,5 и 29,9% соответственно ($p < 0,01$). Ранний ответ через 3 месяца был связан с сохранением эффекта через 24 месяца: долгосрочный ответ отмечен у 85,0% ранних респондеров и у 37,1% пациентов без раннего ответа (ОШ 9,59; 95% ДИ 4,35–21,14). Нежелательные явления зарегистрированы у 18,0% пациентов и преимущественно были легкими или умеренными. Заключение. КД повышает вероятность клинически значимого снижения частоты приступов и обеспечивает более выраженное уменьшение их тяжести по сравнению со стандартной терапией. Наиболее информативным практическим признаком долгосрочной эффективности является ранняя динамика приступов, тогда как уровень кетонемии не должен использоваться как единственный прогностический критерий.

Summary. Relevance. Pharmacoresistant epilepsy (PRE) in children remains one of the most challenging problems in modern pediatric neurology. Ketogenic diet therapy is an effective treatment method for patients who cannot achieve seizure control with antiepileptic drugs. At the same time, the severity and duration of the clinical response to the diet vary significantly among different patients, and the factors determining the long term effectiveness of the therapy remain insufficiently studied. Identifying predictors of response to ketogenic diet therapy will make it possible to improve approaches to selecting treatment strategies and increase the effectiveness of managing children with PRE. Objective: to evaluate the anticonvulsant efficacy of the ketogenic diet (KD), the dynamics of seizure severity, factors influencing long term clinical response, and the safety of treatment in children with PRE. Materials and methods. A single center observational retrospective prospective comparative study was conducted, including 250 children aged 1–8 years. The main group consisted of 150 patients who were prescribed the classic KD; the control group included 100 children who received standard antiepileptic therapy. The observation period lasted up to 24 months. A clinically significant response was considered to be a reduction in the frequency of seizures by at least 50%. The severity of seizures was assessed using the Hague Seizure Severity Scale (HSS). Results. After 24 months, a clinical response was achieved in 94/150 (62,7%) patients in the main group and in 38/100 (38,0%) children in the control group ($p < 0,001$). The relative risk of response was 1,65 (95% CI 1,25–2,18), the absolute increase in the probability of response was 24,7%, the number of patients who need to be treated to receive one additional response was 4,1. The average HSS score decreased from $69,9 \pm 45,7$ to $31,1 \pm 30,7$ points in the main group and from $58,6 \pm 36,7$ to $41,1 \pm 34,7$ points in the control group; the relative decrease was 55,5 and 29,9%, respectively ($p < 0,01$). An early

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»

²Медицинский центр «Нейрогенезис», г. Москва

³ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва

⁴Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

response at 3 months was associated with the maintenance of the effect at 24 months: a long term response was observed in 85,0% of early responders and in 37,1% of patients without an early response (OR 9,59; 95% CI 4,35–21,14). Adverse events were reported in 18,0% of patients and were predominantly mild or moderate. Conclusion. KD increases the likelihood of a clinically significant reduction in the frequency of seizures and provides a more pronounced decrease in their severity compared to standard therapy. The most informative practical indicator of long term effectiveness is the early dynamics of seizures, while the level of ketonemia should not be used as the sole prognostic criterion.

Для цитирования: Предикторы эффективности и долгосрочные исходы кетогенной диетотерапии у детей с фармакорезистентной эпилепсией / Е.Г. Лукьянова, С.О. Айвазян, К.В. Осипова [и др.] // Практика педиатра. 2026. № 3. С. 51–56.

For citation: Predictors of efficacy and long term outcomes of ketogenic diet therapy in children with pharmacoresistant epilepsy / E.G. Lukyanova, S.O. Ayvazyan, K.V. Osipova [et al.] // Pediatrician's Practice. 2026. No. 3. P. 51–56.

ВВЕДЕНИЕ

Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) формируется при отсутствии стойкой ремиссии после двух адекватно выбранных и переносимых схем противосудорожной терапии [1]. У детей длительное сохранение приступов сопровождается риском нарушения нейроразвития, снижением повседневной активности и экономическим ростом нагрузки на семью. Поэтому клиническая оценка лечения должна учитывать не только число приступов, но и их тяжесть, длительность эффекта и переносимость терапии.

Кетогенная диета (КД) занимает устойчивое место среди немедикаментозных методов лечения лекарственно-устойчивой эпилепсии. Ее противосудорожная эффективность подтверждена рандомизированными исследованиями, систематическими обзорами и международными рекомендациями [2–6]. Вместе с тем результаты отдельных центров различаются, а практические вопросы прогнозирования долгосрочного ответа остаются нерешенными. В частности, неясно, в какой мере возраст, этиология, исходная тяжесть заболевания, уровень кетонемии и раннее снижение частоты приступов позволяют прогнозировать сохранение эффекта.

Цель исследования: оценить противосудорожную эффективность КД, динамику тяжести приступов, факторы долгосрочного клинического ответа и безопасность диетотерапии у детей с фармакорезистентной эпилепсией.

Материалы и методы: проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективно-проспективное сравнительное исследование. В исследование включено 250 детей с ФРЭ: 150 пациентов основной группы, получавших КД, и 100 пациентов контрольной группы, находившихся на стандартной противоэпилептической терапии. Группы сравнивали по основным клинико-демографическим характеристикам, включая возраст, пол, этиологию эпилепсии, тип приступов, исходную частоту приступов и количество применяемых противоэпилептических препаратов (табл. 1).

Средний возраст пациентов основной группы составлял $3,9 \pm 2,2$ года. Генетическая этиология эпилепсии установлена у 67 (44,7%) детей, струк-

турная – у 47 (31,3%), неуточненная – у 36 (24,0%). Генерализованные приступы имели 70 (46,7%) пациентов, фокальные – 35 (23,3%), эпилептические спазмы – 45 (30,0%).

Исходная частота эпилептических приступов была сопоставимой в обеих группах: высокая судорожная на-

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Кетогенная диетотерапия (n = 150)	Контрольная группа (n = 100)
Возраст, годы, M $\pm$ SD	$3,9 \pm 2,2$	$4,1 \pm 1,9$
Пол, n (%)		
мальчики	82 (55,0%)	68 (68,0%)
девочки	68 (45,0%)	32 (32,0%)
Этиология эпилепсии, n (%)		
генетическая	67 (44,7%)	36 (36,0%)
структурная	47 (31,3%)	25 (25,0%)
неуточненная (криптогенная)	36 (24,0%)	39 (39,0%)
Возрастные группы, n (%)		
1–2 года	48 (32,0%)	18 (18,0%)
3–4 года	52 (34,7%)	47 (47,0%)
5–8 лет	50 (33,3%)	35 (35,0%)
Исходная частота приступов, n (%)		
<50 приступов/сут	38 (25,3%)	26 (26,0%)
≥ 50 приступов/сут	112 (74,7%)	74 (74,0%)
Типы приступов, n (%)		
генерализованные	70 (46,7%)	39 (39,0%)
фокальные	35 (23,3%)	18 (18,0%)
эпилептические спазмы	45 (30,0%)	43 (43,0%)
Количество ранее применявшихся противоэпилептических препаратов, M $\pm$ SD	$7,01 \pm 2,91$	$4,1 \pm 1,9$

Примечание: данные представлены как среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) для количественных показателей и как абсолютное число пациентов (n) и процент (%) для категориальных показателей. Сравнение исходных характеристик групп проводилось с использованием соответствующих статистических критериев. Статистически значимые различия выявлены по распределению пола ($p = 0,035$), возрастным группам ($p = 0,033$), этиологической структуре ($p = 0,040$) и числу ранее применявшихся противоэпилептических препаратов ($p < 0,001$).

Таблица 2. Исходная частота эпилептических приступов у пациентов основной и контрольной групп до начала лечения

Исходная частота приступов	КД, n (%)	Контроль, n (%)
<50 приступов в сутки	38 (25,3%)	26 (26,0%)
≥50 приступов в сутки	112 (74,7%)	74 (74,0%)

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и процентного соотношения (%). Исходная частота эпилептических приступов была сопоставимой в обеих группах: ≥50 приступов в сутки отмечались у 112 (74,7%) пациентов группы КД и у 74 (74,0%) пациентов контрольной группы.

грузка (≥50 приступов в сутки) отмечалась у 112 (74,7%) пациентов группы КД и у 74 (74,0%) пациентов контрольной группы ($p = 1,0$) (табл. 2).

КД назначали в соответствии с рекомендациями International Ketogenic Diet Study Group [2]. Использовали классический вариант с начальным кетогенным соотношением 3:1 и последующей индивидуальной коррекцией. Кетогенная диета включала специализированные продукты лечебного питания Ketocal 3:1 (Кетокал 3:1) и Ketocal 4:1 (Кетокал 4:1), объем потребления которых рассчитывался индивидуально с учетом потребностей пациентов в нутриентах и особенностей питания. Состояние пациентов оценивали до начала лечения и через 3, 6, 12, 18 и 24 месяца. К 24-му месяцу диету продолжали 106 из 150 пациентов (70,7%).

Основной конечной точкой было снижение частоты приступов не менее чем на 50% от исходного уровня. Дополнительно выделяли полную ремиссию, снижение на 90–99%, 50–89%, 1–49% и отсутствие эффекта. Тяжесть приступов оценивали по Hague Seizure Severity Scale (HSS) [7]. Для анализа раннего прогноза сопоставляли ответ через 3 и 24 месяца. Безопасность оценивали по частоте зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ).

Количественные показатели представлены как $M \pm SD$, категориальные – как n (%). Применяли t-критерий Стьюдента или критерий Манна – Уитни, парный t-кри-

Таблица 3. Динамика показателей тяжести эпилептических приступов по шкале Hague Seizure Severity Scale (HSS) на фоне кетогенной диетотерапии в сравнении с контрольной группой

Период	КД: n	HSS, $M \pm SD$	Контроль: n	HSS, $M \pm SD$
Исходно	150	$69,9 \pm 45,7$	100	$58,6 \pm 36,7$
3 месяца	145	$46,6 \pm 38,5$	96	$56,6 \pm 34,3$
6 месяцев	128	$36,6 \pm 33,6$	90	$52,7 \pm 37,8$
12 месяцев	120	$34,4 \pm 32,7$	84	$54,4 \pm 30,5$
18 месяцев	114	$31,9 \pm 30,9$	78	$48,7 \pm 36,9$
24 месяца	106	$31,1 \pm 30,7$	72	$41,1 \pm 34,7$

Примечание: данные представлены как среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD), n – число пациентов, включенных в анализ на соответствующем этапе наблюдения.

терий или критерий Вилкоксона, χ^2 или точный критерий Фишера. Рассчитывали относительный риск (RR), абсолютную разницу рисков и число больных, которых необходимо лечить (NNT). Для связи раннего и долгосрочного ответа рассчитано отношение шансов с 95% доверительным интервалом. Уровень значимости принят равным $p < 0,05$.

Исследование выполнено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации. Получено информированное согласие законных представителей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На протяжении периода наблюдения в группе кетогенной диетотерапии отмечалось постепенное снижение тяжести эпилептических приступов. Средний показатель по шкале Hague Seizure Severity Scale (HSS) уменьшился с $69,9 \pm 45,7$ балла исходно до $46,6 \pm 38,5$ балла через 3 месяца и до $31,1 \pm 30,7$ балла через 24 месяца наблюдения.

В контрольной группе динамика была менее выраженной: средний показатель HSS снизился с $58,6 \pm 36,7$ балла исходно до $56,6 \pm 34,3$ балла через 3 месяца и $41,1 \pm 34,7$ балла через 24 месяца (табл. 3).

Таким образом, применение КД сопровождалось более выраженным снижением тяжести эпилептических приступов по сравнению со стандартной противосудорожной терапией.

К 24 месяцам относительное снижение среднего значения HSS составило 55,5% в группе кетогенной диетотерапии и 29,9% в контрольной группе ($p < 0,01$), что свидетельствует о более выраженном уменьшении тяжести сохраняющихся приступов у пациентов, получавших КД.

Для оценки долгосрочной эффективности КД использовали анализ intention-to-treat (ITT), при котором в расчет включались все пациенты, первоначально включенные в исследование.

Через 24 месяца снижение частоты эпилептических приступов ≥50% отмечалось у 94 из 150 пациентов (62,7%) группы кетогенной диетотерапии и у 38 из 100 пациентов (38,0%) контрольной группы ($p < 0,001$).

Полная свобода от приступов достигнута у 28 пациентов (18,7%) в группе КД и у 6 пациентов (6,0%) в контрольной группе (рис. 1, табл. 4).

За весь период наблюдения клинически значимый ответ был зарегистрирован у 94 из 150 пациентов (62,7%).

Относительный риск достижения клинически значимого ответа при применении КД составил: $RR = 1,65$ (95% ДИ 1,25–2,18).

Абсолютное увеличение вероятности ответа составило: 62,7% – 38,0% = 24,7.

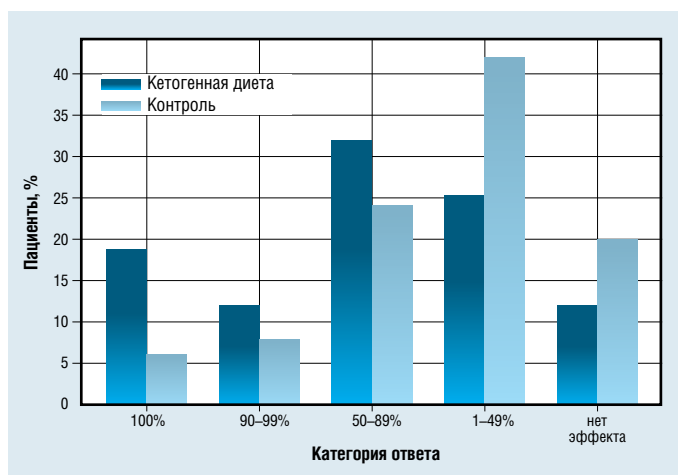


Рис. 1. Распределение пациентов по категориям ответа на лечение при применении кетогенной диетотерапии и стандартной терапии

Число пациентов, которых необходимо пролечить для получения одного дополнительного клинического ответа: $NNT = 1 / 0,247 = 4,1$.

Таким образом, применение КД примерно у четырех пациентов позволяло получить один дополнительный клинически значимый ответ по сравнению со стандартной терапией.

При анализе факторов, связанных с эффективностью КД, большинство исходных характеристик пациентов не показало статистически значимой связи с результатом лечения. Возраст начала диетотерапии, возраст дебюта эпилепсии, длительность заболевания, этиология, тип приступов, исходная частота приступов, количество ранее применявшихся противоэпилептических препаратов и исходный показатель HSS достоверно не различались между пациентами с ответом и без ответа.

Таблица 4. Распределение пациентов по категориям клинического ответа на лечение в группах кетогенной диетотерапии и контроля

Категория ответа	КД, n (%)	Контроль, n (%)
Полная ремиссия, 100%	28 (18,7)	6 (6,0)
Снижение на 90–99%	18 (12,0)	8 (8,0)
Снижение на 50–89%	48 (32,0)	24 (24,0)
Снижение на 1–49%	38 (25,3)	42 (42,0)
Нет эффекта/ухудшение	18 (12,0)	20 (20,0)
Общий ответ $\geq 50\%$	94 (62,7)	38 (38,0)

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и процентного соотношения (%). Клинический ответ определялся как снижение частоты эпилептических приступов на $\geq 50\%$. Категории ответа являются взаимоисключающими. Общий ответ $\geq 50\%$ включал пациентов с полным прекращением приступов, снижением частоты приступов на 90–99% и 50–89%.

Средний уровень кетоновых тел также не показал статистически значимой связи с клиническим ответом: $4,2 \pm 1,1$ ммоль/л у пациентов с ответом против $4,0 \pm 1,2$ ммоль/л у пациентов без ответа ($p = 0,31$).

Предикторы долгосрочного ответа на кетогенную диетотерапию.

Наиболее выраженная связь была выявлена между ранним ответом на терапию и долгосрочным результатом лечения.

Среди 80 детей, у которых через 3 месяца терапии отмечалось снижение частоты приступов $\geq 50\%$, долгосрочный ответ через 24 месяца сохранялся у 68 пациентов (85,0%).

Среди 70 пациентов без раннего ответа улучшение через 24 месяца отмечено у 26 детей (37,1%).

Отношение шансов достижения долгосрочного ответа составило:

OR = 9,59 (95% ДИ 4,35–21,14).

Среди пациентов с ранним ответом на КД вероятность сохранения клинически значимого эффекта через 24 месяца была выше по сравнению с пациентами без раннего ответа.

Нежелательные явления зарегистрированы у 27 из 150 пациентов (18,0%). Наиболее часто отмечались диспепсические явления – у 14 детей (9,3%), гиперлипидемия – у 8 пациентов (5,3%). Выраженный кетоз наблюдался у 4 детей (2,7%), гематурия – у 1 пациента (0,7%).

В большинстве случаев выявленные нарушения были скорректированы изменением состава рациона, режима диетотерапии и проведением поддерживающей терапии. Тяжелых НЯ, потребовавших отмены КД, не зарегистрировано.

Для оценки факторов, связанных с сохранением эффективности кетогенной диетотерапии, был проведен анализ клинических и метаболических показателей у пациентов с наличием и отсутствием долгосрочного ответа через 24 месяца наблюдения. Оценивали влияние возраста начала диетотерапии, возраста дебюта эпилепсии, длительности заболевания, этиологии эпилепсии, типа приступов, количества ранее применявшихся противоэпилептических препаратов, исходной тяжести приступов и уровня кетоновых тел.

Полученные данные показали отсутствие статистически значимой связи между большинством исходных клинических характеристик и долгосрочным ответом на кетогенную диетотерапию. Возраст пациента, возраст дебюта эпилепсии, длительность заболевания, этиология, тип приступов, исходный показатель тяжести приступов и уровень кетоновых тел не являлись самостоятельными предикторами эффективности лечения.

Наиболее значимым фактором оказался ранний клинический ответ на терапию. У пациентов со снижением частоты приступов $\geq 50\%$ через 3 месяца вероятность сохранения эффекта через 24 месяца была существенно выше (таб. 5). Среди пациентов с ранним ответом долгосрочный клинический эффект сохранялся у 85,0%, тогда как среди пациентов без раннего ответа – у 37,1% ($p < 0,001$) (рис. 2).

Таблица 5. Связь раннего ответа на кетогенную диетотерапию через 3 месяца с долгосрочным ответом через 24 месяца

Ответ через 3 месяца	Ответ $\geq 50\%$ через 24 месяца	Нет ответа через 24 месяца	Всего
Снижение $\geq 50\%$	68 (85,0%)	12 (15,0%)	80
Снижение $< 50\%$	26 (37,1%)	44 (62,9%)	70

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и процентного соотношения (%). Ранний ответ определялся как снижение частоты эпилептических приступов на $\geq 50\%$ через 3 месяца после начала кетогенной диетотерапии. Долгосрочный ответ оценивали через 24 месяца наблюдения и определяли как снижение частоты приступов на $\geq 50\%$.

Таким образом, оценка эффективности кетогенной диетотерапии уже через 3 месяца после ее начала может использоваться как ранний прогностический критерий дальнейшего ответа на лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные подтверждают клиническую эффективность КД в реальной практике специализированного центра. Частота ответа 62,7% находится в диапазоне, описанном в систематических обзорах и крупных клинических исследованиях, где снижение частоты приступов не менее чем на 50% обычно достигается у 40–60% детей, а в отдельных когортах – чаще [3–6, 8–10]. Более высокая доля респондеров в настоящем исследовании может

быть связана с ранним возрастом пациентов, отбором в специализированном центре и длительным индивидуальным сопровождением семей.

Важным результатом является выраженное снижение HSS. Этот показатель отражает длительность приступов, нарушение сознания и постиктальные проявления, поэтому его динамика дополняет традиционный подсчет числа приступов. Даже при неполной ремиссии уменьшение тяжести приступов может снижать риск травм, экстренных госпитализаций и функциональных ограничений.

Практически значимым оказался ранний ответ. Вероятность сохранения эффекта через два года у ранних респондеров была почти в десять раз выше, чем у пациентов без выраженной динамики в первые три месяца. Этот результат поддерживает рекомендацию проводить первую содержательную оценку КД через 3 месяца, одновременно учитывая переносимость, приверженность семьи и возможность дальнейшей индивидуальной коррекции рациона [2]. Отсутствие раннего ответа не исключало позднего улучшения полностью, однако существенно снижало его вероятность.

Уровень кетонемии не следует трактовать как прямую меру противосудорожной эффективности. Кетоны подтверждают достижение метаболического режима и по-

Таблица 6. Факторы, ассоциированные с долгосрочным клиническим ответом на кетогенную диетотерапию через 24 месяца наблюдения

Фактор	Пациенты с ответом $\geq 50\%$ через 24 мес (n = 94)	Пациенты без ответа $< 50\%$ через 24 мес (n = 56)	p
Возраст начала КД, годы, M $\pm$ SD	3,7 $\pm$ 2,1	4,1 $\pm$ 2,4	0,34
Возраст дебюта эпилепсии, годы, M $\pm$ SD	1,1 $\pm$ 1,0	1,3 $\pm$ 1,2	0,42
Длительность заболевания до КД, годы, M $\pm$ SD	2,8 $\pm$ 1,9	3,1 $\pm$ 2,0	0,38
Этиология эпилепсии, n (%)			
генетическая	45 (47,9%)	22 (39,3%)	0,34
структурная	27 (28,7%)	20 (35,7%)	0,41
неуточненная	22 (23,4%)	14 (25,0%)	0,82
Тип приступов, n (%)			
генерализованные	46 (48,9%)	24 (42,9%)	0,49
фокальные	22 (23,4%)	13 (23,2%)	0,98
эпилептические спазмы	26 (27,7%)	19 (33,9%)	0,45
Количество ранее применявшихся ПЭП, M $\pm$ SD	6,8 $\pm$ 2,7	7,3 $\pm$ 3,1	0,31
Исходный HSS, M $\pm$ SD	68,1 $\pm$ 44,5	72,9 $\pm$ 47,2	0,56
Средний уровень кетоновых тел, ммоль/л	4,2 $\pm$ 1,1	4,0 $\pm$ 1,2	0,31
Ответ через 3 месяца $\geq 50\%$, n (%)	68 (72,3%)	12 (21,4%)	<0,001

Примечание: данные представлены в виде среднего значения (M) $\pm$ стандартного отклонения (SD) для количественных показателей и абсолютного числа пациентов (n) с указанием процентного соотношения (%) для категориальных показателей. Долгосрочный ответ определяли как снижение частоты эпилептических приступов $\geq 50\%$ через 24 месяца наблюдения.

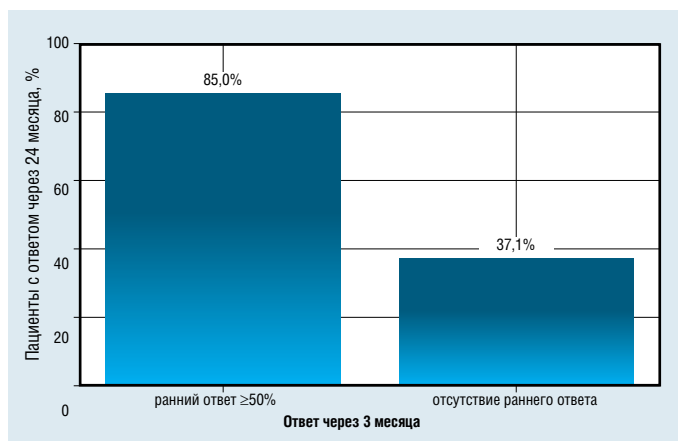


Рис. 2. Связь раннего ответа через 3 месяца с долгосрочной эффективностью кетогенной диетотерапии через 24 месяца

могут контролировать соблюдение диеты, но клинический ответ определяется совокупностью механизмов и индивидуальных факторов. В исследовании пациенты с близкими уровнями кетонемии могли иметь различный результат, что согласуется с современным представлением о многофакторном действии КД [11, 12] (таб. 6).

Исследование имеет ограничения. Наблюдательный дизайн не исключает остаточного смещения, а группы различались по отдельным исходным характеристикам. Данные HSS через 24 месяца были доступны не у всех пациентов. Решение о назначении КД принималось клинически, поэтому рандомизация отсутствовала. Вместе с тем крупная для одного центра выборка, контрольная группа, двухлетнее наблюдение и единый протокол сопровождения повышают практическую ценность результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с ФРЭ применение КД ассоциировано с более высокой частотой клинически значимого ответа и более выраженным снижением тяжести приступов по сравнению со стандартной терапией. Абсолютная разница вероятности ответа составила 24,7%, NNT – около 4. Раннее снижение частоты приступов не менее чем на 50% через 3 месяца является сильным признаком сохранения эффекта к 24 месяцам. Уровень кетонемии целесообразно использовать для контроля метаболического режима, но не как единственный предиктор эффективности.

Этические аспекты: исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Информированное добровольное согласие на проведение кетогенной диетотерапии, медицинское наблюдение и использование обезличенных клинических данных в научных целях было получено от родителей или иных законных представителей всех пациентов. ■

Литература

1. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / P. Kwan, A. Arzimanoglou, A.T. Berg [et al.] // *Epilepsia*. 2010. Vol. 51, No. 6. P. 1069–1077. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
2. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group / E.H. Kossoff, B.A. Zupec-Kania, S. Auvin [et al.] // *Epilepsia Open*. 2018. Vol. 3, No. 2. P. 175–192. DOI: 10.1002/epi4.12225.
3. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial / E.G. Neal, H. Chaffe, R.H. Schwartz [et al.] // *Lancet Neurology*. 2008. Vol. 7, No. 6. P. 500–506. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70092-9.
4. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy / K.J. Martin-McGill, R. Bresnahan, R.G. Levy, P.N. Cooper // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. Vol. 6. CD001903. DOI: 10.1002/14651858.CD001903.pub5.
5. Efficacy of ketogenic diet, modified Atkins diet, and low glycemic index therapy among children with drug-resistant epilepsy: a randomized clinical trial / V. Sondhi, A. Agarwala, R.M. Pandey [et al.] // *JAMA Pediatrics*. 2020. Vol. 174, No. 10. P. 944–951.
6. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: a systematic review and meta-analysis / S. Rezaei, A.A. Abdurahman, A. Saghazadeh [et al.] // *Nutritional Neuroscience*. 2019. Vol. 22, No. 5. P. 317–334.
7. The development of a seizure severity scale as an outcome measure in epilepsy / G.A. Baker, D.F. Smith, M. Dewey [et al.] // *Epilepsy Research*. 1991. Vol. 8, No. 3. P. 245–251.
8. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience / G. Coppola, P. Veggiotti, R. Cusmai [et al.] // *Epilepsy Research*. 2002. Vol. 48, No. 3. P. 221–227.
9. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis / J. Sourbron, S. Klinkenberg, S.M.J. van Kuijk [et al.] // *Childs Nervous System*. 2020. Vol. 36, No. 6. P. 1099–1109.
10. Ketogenic diet for epilepsy: an overview of systematic reviews and meta-analyses / Y. Ruan, X. Zou, Y. Wang [et al.] // *Epilepsy Research*. 2022. Vol. 179. P. 106817.
11. Masino S.A., Rho J.M. Mechanisms of ketogenic diet action // *Neuropharmacology*. 2012. Vol. 62, No. 1. P. 26–39.
12. Bough K.J., Rho J.M. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet // *Epilepsia*. 2007. Vol. 48, No. 1. P. 43–58.
13. Кетогенная диета при фармакорезистентных формах эпилепсии у детей / С.О. Айвазян, Т.Н. Сорвачева, А.Г. Притыко [и др.] // *Неврологический журнал*. 2009. № 2. С. 11–18.
14. Кетогенная диета у детей: отечественный опыт / Е.Г. Лукьянова, Е.А. Пырьева, Т.Н. Сорвачева [и др.] // *Российский неврологический журнал*. 2021. Т. 26, № 5. С. 52–60.
15. Опыт организации кетогенной диеты у детей дошкольного возраста / Е.А. Пырьева, А.И. Сафронова, М.И. Тимошина [и др.] // *Российский неврологический журнал*. 2022. Т. 27, № 4. С. 75–80.

KetoCal

нейтральный вкус

единственное в России¹ специализированное
лечебное питание* для кетогенной диеты
при фармакорезистентной эпилепсии

- ✓ Способствует быстрому снижению частоты эпилептических приступов²
- ✓ Точное соотношение макронутриентов для лёгкого контроля кетогенной диеты
- ✓ Обеспечивает быстрый и устойчивый кетоз³
- ✓ Может служить единственным или дополнительным источником питания

РЕКЛАМА



Открыть список
кетоцентров



Узнать больше
о кетодиете



Рассчитать диету
с кетокалькулятором

1+ для детей с 1 года

* Специализированный продукт детского диетического лечебного питания для детей старше 1 года при лекарственно-резистентной эпилепсии и других состояниях, при которых показана кетогенная диета, сухая смесь «KETOCAL 4:1» («КЕТОКАЛ 4:1») с нейтральным вкусом. RU.77.99.32.004.R.001586.05.22 от 19.05.2022

* Специализированный продукт детского диетического лечебного питания для детей старше 1 года при лекарственно-резистентной эпилепсии и других состояниях, при которых показана кетогенная диета, сухая смесь «KETOCAL 3:1» («КЕТОКАЛ 3:1») с нейтральным вкусом. RU.77.99.32.004.R.000008.01.22 от 11.01.2022

Не является лекарственным средством и БАД. Имеются противопоказания. Информация только для работников здравоохранения.

1. KetoCal 3:1 и KetoCal 4:1 — единственные в РФ специализированные лечебные смеси для кетогенной диеты по состоянию на январь 2026-го года согласно Реестру свидетельств о государственной регистрации на сайте www.fp.crc.ru
2. Weijenberg A., et al. Ketogenic diet in refractory childhood epilepsy: Starting with a liquid formulation in an outpatient setting. Child Neurol Open. 2018; 5:2329048×18779:497.
3. Weijenberg A., et al. Child Neurology Open 2018; 5:2329048×18779:497

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

VIFERON.SU



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, герпес, пневмония, вирусные гепатиты, цитомегаловирусная и энтеровирусная инфекции, менингит и др.)



Разрешен детям с первого дня жизни и беременным женщинам¹



Схема применения, разработанная специально для лечения часто и длительно болеющих детей



Лауреат медицинской премии Russian Pharma Awards «Доверие профессионалов в защите здоровья матери и ребенка от вирусных инфекций»²



Входит в клинические рекомендации и федеральные стандарты МЗ РФ по оказанию медицинской помощи при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей³

Реклама



ВИФЕРОН® Суппозитории

Для медицинских работников и фармацевтов

¹ ВИФЕРОН® Суппозитории – с первого дня жизни; Беременным: ВИФЕРОН® Суппозитории – с 14-й недели гестации, ВИФЕРОН® Мазь/Гель – без ограничений.

² Премия Russian Pharma Awards 2022. Инструкции по медицинскому применению и ОХЛП ЛП-№(015272)-(РГ-RU); ЛП-№(015312)-(РГ-RU); ЛП-№(015316)-(РГ-RU).

³ Интерферон альфа-2b, действующее вещество препарата ВИФЕРОН®, в клинических рекомендациях и стандартах Минздрава РФ: minzdrav.gov.ru; cr.minzdrav.gov.ru.