



№4 • 2025

ДЛЯ ТЕХ, КТО ЗАБОТИТСЯ О БУДУЩЕМ

ПРАКТИКА педиатра

НЕОНАТОЛОГИЯ

**ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО
СЕПСИСА У ДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА
С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПОРОКАМИ
РАЗВИТИЯ, ПЕРЕНЕСШЕГО АСФИКСИЮ**

ОПЫТ КОЛЛЕГ

**ИНФАНТИЛЬНАЯ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ 1:
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

**РЕАЛИИ СОВРЕМЕННОЙ
АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКИ:
ОТ ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДОВ
К МОЛЕКУЛЯРНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ**

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

ЖЕСТОКОЕ ОБРАЩЕНИЕ С ДЕТЬМИ

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

можно, перейдя по этому QR-коду

(на сайте <https://pediatrician-practice.ru>)

или на сайте MEDI.RU (в разделе <https://medi.ru/pp>)

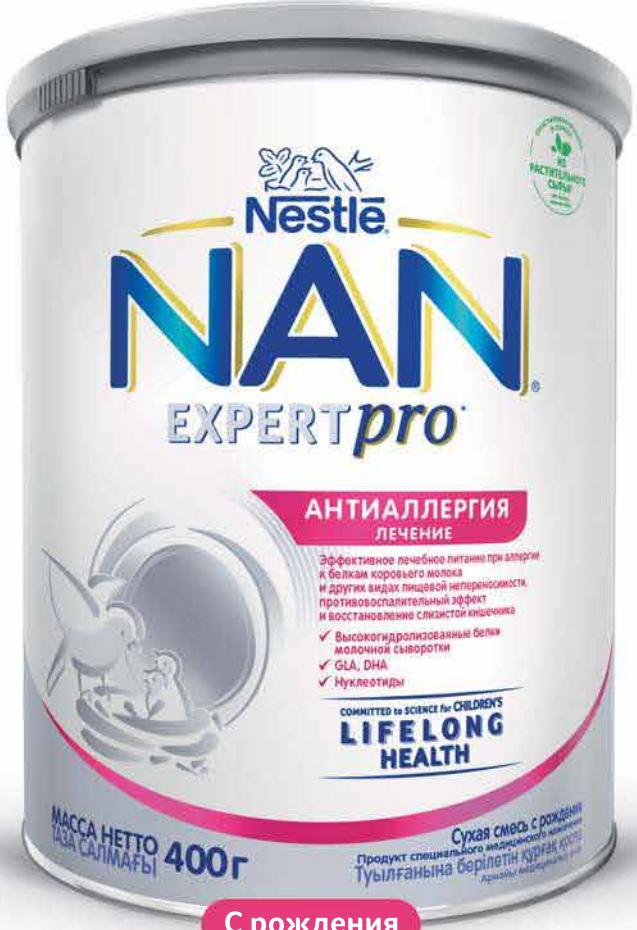


ISSN 2658-7319

ИДЕАЛЬНОЙ ПИЩЕЙ ДЛЯ ГРУДНОГО РЕБЁНКА ЯВЛЯЕТСЯ МОЛОКО МАТЕРИ

Смесь NAN® АНТИАЛЛЕРГИЯ – экспертные преимущества на самых важных этапах диетотерапии

Доказанная эффективность
у 98% детей с АБКМ²



✓ Высокогидролизованный сывороточный белок

- Обладает минимальным аллергенным потенциалом¹
- Высокая эффективность²
- Здоровый рост и развитие³

✓ Противовоспалительные липиды DHA и GLA

- Эффективное уменьшение тяжести симптомов атопического дерматита^{4,5}
- Снижение уровня воспаления⁶

✓ Нуклеотиды

- Восстановление слизистой оболочки кишечника^{7,8}
- Положительное влияние на иммунную систему⁹

АБКМ – аллергия к белкам коровьего молока, GLA – гамма-линовеновая кислота, DHA – докозагексаеновая кислота.
Смесь NAN® Антиаллергия – с рождения. Необходима консультация специалиста.

1. Nutten S, et al. Peptide size profile and residual immunogenic milk protein or peptide content in extensively hydrolyzed infant formulas. *Allergy*. 2019. 2. Nowak-Wegrzyn A, et al. Hypoallergenicity of a whey-based, extensively hydrolyzed infant formula prepared with nonporcine enzymes. *Allergy*. 2019. 3. Fields D, et al. A randomized controlled trial assessing growth of infants fed a 100% whey extensively hydrolyzed formula compared with a casein-based extensively hydrolyzed formula. *Global pediatric health*. 2016. 4. Biagi PL, et al. The effect of gamma-linolenic acid on clinical status, red cell fatty acid composition and membrane microviscosity in infants with atopic dermatitis. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 1994. 5. Koch C, et al. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2008. 6. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids*. 2003. 7. Nuñez MC, et al. Effect of dietary nucleotides on intestinal repair in rats with experimental chronic diarrhea. *J PEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1990. 8. Uauy R, et al. Effect of dietary nucleosides on growth and maturation of the developing gut in the rat. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1990. 9. Pickering LK, et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics*. 1998.

ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ. Мы считаем, что грудное вскармливание является идеальным началом питания для младенцев и полностью поддерживаем рекомендацию Всемирной организации здравоохранения об исключительном грудном вскармливании в течение первых шести месяцев жизни с последующим введением адекватного питательного прикорма вместе с продолжением грудного вскармливания до двухлетнего возраста и более. Мы также понимаем, что грудное вскармливание не всегда возможно для родителей. Мы рекомендуем медицинским работникам информировать родителей о преимуществах грудного вскармливания. Если родители решают отказаться от грудного вскармливания, медицинские работники должны проинформировать родителей о том, что такое решение может быть трудно отменить и что введение частичного кормления из бутылочки уменьшит количество грудного молока. Родители должны учитывать социальные и финансовые последствия использования детской смеси. Поскольку младенцы растут по-разному, медицинские работники должны посоветовать родителям подходящее время для введения прикорма. Детские смеси и продукты прикорма всегда следует готовить, использовать и хранить в соответствии с инструкциями на этикетке, чтобы избежать риска для здоровья ребёнка.

© Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S.A. Товар зарегистрирован.

RUMPR11876/1025



Nestlé
Baby & me
Medical

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

ПРАКТИКА педиатра

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК

№ 4 • 2025

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)

Школьникова 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:
Борзакова С.Н.,
канд. мед. наук
(Borzakova S.N., Cand. Med. Sci.)
BorzakovaSN@zdrav.mos.ru

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!

Предлагаем вашему вниманию четвертый номер журнала «Практика педиатра» этого года, на страницах которого вы найдете актуальные статьи в области аллергологии, неонатологии, детской нефрологии, пульмонологии, инфекционных болезней, а также ряд публикаций, посвященных важным междисциплинарным проблемам.

В номере представлены несколько статей по вопросам современной аллергологии: обзор методов аллергодиагностики – от традиционных до молекулярных технологий, оценка подходов к диагностике и персонализированному лечению пищевой аллергии у детей первого года жизни; анализ изменений первичной и общей заболеваемости бронхиальной астмой детей в возрасте до 14 лет.

Другим тематическим направлением этого выпуска журнала стали публикации по детской нефрологии, посвященные редким генетическим заболеваниям почек: аутосомно-доминантной тубулointерстициальной болезни почек, инфантильной гиперкальциемии, а также промежуточным результатам исследования по применению препарата «Галавит®» при лечении и профилактике инфекций мочевыводящих путей у детей в возрасте от 6 до 12 лет.

Неонатологическая тематика представлена анализом проблемы и описанием клинического случая раннего неонатального сепсиса у доношенного ребенка с множественными пороками развития, перенесшего асфиксию. Междисциплинарные вопросы анализируются в публикациях, посвященных результатам сравнительной оценки костного возраста у детей с применением классических методик и технологии искусственного интеллекта, а также выявлению и профилактике случаев жестокого обращения с детьми в педиатрической практике.

Напоминаем вам о возможности оформления бесплатной подписки на журнал в электронном формате (по QR-коду на обложке или на странице сайта www.medi.ru/pp).

Дорогие коллеги!

От всей души, от себя лично и от всей редакции журнала «Практика педиатра» хочу поздравить вас с наступающим Новым годом! Пусть грядущий 2026 год станет плодотворным периодом для достижения ваших целей и планов, подарит радость и замечательное настроение!

Пусть в семьях царят мир и уют, любовь и взаимопонимание!
Крепкого здоровья, благополучия и душевного тепла вам и вашим близким в Новом году!



С уважением, И.М. Османов,
главный редактор журнала «Практика педиатра»,
главный внештатный специалист педиатр ДЗМ,
главный врач ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ,
директор университетской клиники педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
доктор медицинских наук, профессор

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 «Фарм Пресс».

Читателей online 50400 в месяц. Подписчиков online 6450. Печатный тираж 3000 экз.

Отпечатан в типографии «А-Граф». Подписан в печать 28.11.2025 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 несет.

Мнение редакции не всегда может совпадать с мнением авторов.

При перепечатке материалов разрешение редакции и ссылка на журнал «Практика педиатра» обязательны.

Все статьи, опубликованные в журнале, также доступны на сайте о лекарствах MEDI.RU.

Подписной индекс издания в каталоге АО Почта России: ПМ 574.

Mass media certificate dated October 18, 2004. Series PI № 77-186400 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. Founder "FarmPress" Ltd. Printed by "A-Graf" Ltd. Signed for printing 28.11.2025. 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.

No part of this issue can be reproduced without the written consent of the editorial office. While reprinting publications one must make refer 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 MEDI.RU.

Subscription index in the catalog of JSC Russian Post: ПМ 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

Гарашенко 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

Мазанкова Л.Н., 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

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

Худякова А.А., врач-неонатолог, 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.U., 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.U., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

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

Karachentsova I.V., MD, 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

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

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

Mironova A.K., MD, Cand. Med. Sci., Mocsow, 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

Khudyakova A.A., MD, Neonatologist, 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

МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ МОЖЕТ УНЕСТИ ЖИЗНЬ ЧЕЛОВЕКА ЗА 24 ЧАСА¹

**Вакцинация –
эффективный способ борьбы
с менингококковой инфекцией⁵**



Дети до 5 лет – самая уязвимая
группа по ГФМИ².



**Прививать детей против
менингококковой инфекции
нужно как можно раньше:**

- Летальность от менингококковой инфекции у детей до года может достигать 30%⁶.
- 73% случаев заболевания ГФМИ среди детей до года приходится на возраст до 9 месяцев⁷.
- У детей, перенесших ГФМИ на 1 году жизни, **повышен риск смертности** в краткосрочной и долгосрочной перспективе, а также через 10 лет **в 5 раз выше риск тяжелых нервно-психических нарушений**⁸.



Вакцинация против менингококковой инфекции доступна в нашей стране с самого раннего возраста –

6 недель⁹



каждый 5
заболевший ГФМИ в РФ умирает²

~20%

пациентов, выживших после
перенесенной инфекции,
сталкиваются с необратимыми
серьезными осложнениями,
снижающими качество их жизни³

A, C, W, Y

актуальные для РФ серогруппы
менингококка²

Согласно Приказу 1122н (НКПП),
при проведении вакцинации
и ревакцинации населения
важно использовать вакцины,
содержащие актуальные
для РФ антигены⁴



ГФМИ — генерализованная форма менингококковой инфекции; НКПП — национальный календарь профилактических прививок; РФ — Российская Федерация.

1. Thompson M. J., Ninis N., Perera R. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*. 2006; 367 (9508): 397-403. 2. Давыденко М. А., Чурилова Н. С., Королева И. С. Эпидемиологические проявления гнойного бактериального менингита в РФ. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024; 23(5): 33-41. 3. Olbrich K. J., Müller D., Schumacher S., Beck E., Meszaros K., Koerber F. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. *Infect Dis Ther*. 2018; 7(4): 421-438. 4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 06.12.2021 №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». 5. Всемирная организация здравоохранения. Менингит. Электронный ресурс: <https://www.who.int/russia/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>. (Дата обращения: 21.07.2025). 6. Вакцины и иммунопрофилактика в современном мире: руководство для врачей / под ред. Намазовой-Барановой Л. С., Брико Н.И., Фельдблюм И.В. — Москва: Педиатръ; 2021. — 646 с. 7. Российской Референс центр по мониторингу за ГБМ, данные за 2010-2022 гг. 8. Linde Snoek et al. Short-term and long-term risk of mortality and neurodevelopmental impairments after bacterial meningitis during infancy in children in Denmark and the Netherlands: a nationwide matched cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2022; 6 (9): 633-642. 9. Общая характеристика лекарственного препарата (вакцины) МенКвадФи® (регистрационное удостоверение ЛП-001514-РГ-РУ) от 07.12.2022.

ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ ОЦЕНКА КОСТНОГО ВОЗРАСТА: РЕЛЕВАНТНОСТЬ КЛАССИЧЕСКИХ МЕТОДИК И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ С ИСКУССТВЕННЫМ ИНТЕЛЛЕКТОМ Д.Н. Резников, Д.В. Кулиговский, И.Г. Воронцова, А.В. Петряйкин, Е.Е. Петряйкина, А.Е. Гордеев, М.Д. Варюхина, Р.А. Ерижоков, О.В. Омелянская, А.В. Владзимирский, Ю.А. Васильев	5	FROM THEORY TO PRACTICE BONE AGE ASSESSMENT: RELEVANCE OF CLASSICAL TECHNIQUES AND COMPARATIVE ANALYSIS WITH ARTIFICIAL INTELLIGENCE D.N. Reznikov, D.V. Kuligovsky, I.G. Vorontsova, A.V. Petryaikin, E.E. Petryaikina, A.E. Gordeev, M.D. Varyukhina, R.A. Yerizhokov, O.V. Omelyanskaya, A.V. Vladzimirsky, Yu.A. Vasiliev
ДИЕТОЛОГИЯ ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ: ОТ ДИАГНОСТИКИ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ДИЕТОТЕРАПИИ И.Н. Захарова, И.В. Бережная, Я.В. Оробинская	12	DIETOLOGY FOOD ALLERGIES IN INFANTS IN THE FIRST YEAR OF LIFE: FROM DIAGNOSIS TO PERSONALIZED DIET THERAPY I.N. Zakharova, I.V. Berezhnaya, Ya.V. Orobinskaya
ОПЫТ КОЛЛЕГ ИНФАНТИЛЬНАЯ ГИПЕРКАЛЬЦЕМИЯ 1: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ О.Б. Кольбе, Г.Б. Бекмурзаева, Н.В. Шестериков, Е.В. Внукова, Д.А. Султанова, С.Г. Семин	17	COLLEAGUES' EXPERIENCE INFANTILE HYPERCALCEMIA 1: CLINICAL CASES O.B. Kolbe, G.B. Bekmurzayeva, N.V. Shestikov, E.V. Vnukova, D.A. Sultanova, S.G. Semin
НЕОНАТОЛОГИЯ ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА У ДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ, ПЕРЕНЕСШЕГО АСФИКСИЮ К.С. Зизюкина, Е.А. Саркисян, Ю.В. Жиркова, Л.Д. Ворона, Е.И. Шабельникова, Д.А. Романова, А.А. Фомушкина, В.А. Миронова, А.П. Хохлова, А.И. Вавилова	23	NEONATOLOGY THE COURSE OF EARLY NEONATAL SEPSIS IN A FULL-TERM CHILD WITH MULTIPLE MALFORMATIONS WHO HAS SUFFERED ASPHYXIA K.S. Zizyukina, E.A. Sargsyan, Yu.V. Zhirkova, L.D. Vorona, E.I. Shabelnikova, D.A. Romanova, A.A. Fomushkina, V.A. Mironova, A.P. Khokhlova, A.I. Vavilova
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ДИНАМИКА И ТЕНДЕНЦИИ ПЕРВИЧНОЙ И ОБЩЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 14 ЛЕТ Э.И. Аюшин, О.Е. Коновалов, Д.Ю. Овсянников	30	Pulmonology DYNAMICS AND TRENDS OF PRIMARY AND GENERAL BRONCHIAL ASTHMA INCIDENCE IN CHILDREN UNDER THE AGE OF 14 YEARS E.I. Ayushin, O.E. Konovalov, D.Yu. Ovsyannikov
НЕФРОЛОГИЯ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: ОТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ К КЛИНИЧЕСКОМУ ВВЕДЕНИЮ О.Б. Кольбе, Г.Б. Бекмурзаева, Д.А. Султанова, И.М. Османов, С.Г. Семин, П.Д. Демидова	34	NEPHROLOGY AUTOSOMAL DOMINANT TUBULOINTERSTITIAL KIDNEY DISEASE: FROM GENETIC FEATURES TO CLINICAL INTRODUCTION O.B. Kolbe, G.B. Bekmurzayeva, D.A. Sultanova, I.M. Osmanov, S.G. Semin, P.D. Demidova
АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА ЖЕСТОКОЕ ОБРАЩЕНИЕ С ДЕТЬМИ Б.М. Блохин, Г.И. Гордиенко, А.С. Суюндукова, В.Ю. Стешин, И.П. Лобушкова	39	CURRENT TOPIC CHILD ABUSE B.M. Blokhin, G.I. Gordienko, A.S. Suyundukova, V.Yu. Steshin, I.P. Lobushkova
ОПЫТ КОЛЛЕГ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ГАЛАВИТ® В ФОРМЕ СУПОЗИТОРИЕВ РЕКТАЛЬНЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 6 ДО 12 ЛЕТ И.М. Османов, Г.Б. Бекмурзаева	47	COLLEAGUES' EXPERIENCE EFFICACY OF THE DRUG GALAVIT® IN THE FORM OF RECTAL SUPPOSITORIES IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN AGED 6 TO 12 YEARS I.M. Osmanov, G.B. Bekmurzayeva
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ПО ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ, НАПРАВЛЯЕМЫХ В РЕДАКЦИЮ ЖУРНАЛА «ПРАКТИКА ПЕДИАТРА»	54	RULES FOR AUTHORS ON THE DESIGN OF ARTICLES SENT TO THE EDITORIAL OFFICE OF THE JOURNAL "PEDIATRICIAN'S PRACTICE"
АЛЛЕРГОЛОГИЯ РЕАЛИИ СОВРЕМЕННОЙ АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКИ: ОТ ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДОВ К МОЛЕКУЛЯРНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ А.Г. Сухотина, Г.А. Новик, О.Б. Тамразова, М.В. Жданова, А.С. Стадникова, И.Е. Турина	56	ALLERGOLOGY THE REALITIES OF MODERN ALLERGODIAGNOSTICS: FROM TRADITIONAL METHODS TO MOLECULAR TECHNOLOGIES A.G. Sukhotina, G.A. Novik, O.B. Tamrazova, M.V. Zhdanova, A.S. Stadnikova, I.E. Turina

Д.Н. Резников¹, Д.В. Кулиговский¹, И.Г. Воронцова², А.В. Петряйкин¹, д-р мед. наук,
Е.Е. Петряйкина², д-р мед. наук, А.Е. Гордеев¹, М.Д. Варюхина¹, канд. мед. наук, Р.А. Ерижоков^{1,3},
О.В. Омелянская¹, А.В. Владзимирский¹, д-р мед. наук, Ю.А. Васильев¹, канд. мед. наук

ОЦЕНКА КОСТНОГО ВОЗРАСТА: РЕЛЕВАНТНОСТЬ КЛАССИЧЕСКИХ МЕТОДИК И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ С ИСКУССТВЕННЫМ ИНТЕЛЛЕКТОМ

Ключевые слова: костный возраст, искусственный интеллект, рентгенография кисти, Атлас Грейлиха и Пайл, таблица Жуковского и Бухмана

Key words: bone age, artificial intelligence, hand radiography, hand X-ray, Greilich and Pyle Atlas, Zhukovsky and Buchman table

Резюме. Цель исследования. Провести сравнительный анализ классических методик оценки костного возраста у детей современной российской популяции, а также валидировать программное обеспечение с использованием технологий искусственного интеллекта (ТИИ) для автоматизации и стандартизации оценки КВ по рентгенографии кисти. Материалы и методы. Методики оценки КВ: Атлас Грейлиха и Пайл, таблица Жуковского и Бухмана, Атлас Гилсанса и Ратиба. Набор данных: выгрузка из Единого радиологического информационного сервиса Единой медицинской информационной аналитической системы (ЕРИС ЕМИАС): 890 рентгенограмм кисти в прямой проекции (мужской пол – 487, женский пол – 403, возраст от 5 до 215 месяцев), изображения представлены в формате DICOM и анонимизированы. Инструменты и библиотеки: Обработка изображений, разработка нейросетевых моделей и статистический анализ выполнены с использованием языка программирования Python (библиотеки TensorFlow, PyTorch, Keras, OpenCV, scikit-learn, NumPy, Matplotlib). Результаты. Классические методики оценки костного возраста показали статистически значимые различия между собой при анализе общей когорты ($p < 0,001$) и когорты без отклонений КВ ($p < 0,001$), в оппортунистической когорте (пациенты, направленные на диагностику травмы) различия были незначимы ($p = 0,544$). Разработанный алгоритм, адаптированный к российским данным, обеспечил среднюю абсолютную ошибку MAE (Mean Absolute Error) = 7,9 месяцев. Заключение. Исследование демонстрирует потребность в оптимизации методик оценки КВ для российской популяции. Разработанный алгоритм обеспечивает стандартизованный подход к оценке КВ, для снижения вариабельности между заключениями врачей.

Summary. Purpose of the study. To conduct a comparative analysis of classical methods of bone age estimation in children of the modern Russian population, and to validate software using artificial intelligence technologies (AIT) to automate and standardize the estimation of BF on hand radiography. Materials and Methods. Methods for estimating EF: Greilich and Pyle Atlas, Zhukovsky and Buchman Table, Gilsans and Ratiba Atlas. Data set: download from the Unified Radiologic Information Service of the Unified Medical Information Analytical System (EMIAS): 890 radiographs of the hand in direct projection (male gender – 487, female gender – 403, age from 5 to 215 months), images were presented in DICOM format and anonymized. Tools and libraries. Image processing, neural network model development and statistical analysis were performed using Python programming language (TensorFlow, PyTorch, Keras, OpenCV, scikit-learn, NumPy, Matplotlib libraries) Results. Classical bone age estimation techniques showed statistically significant differences between each other when analyzing the total cohort ($p < 0,001$) and the cohort without CV abnormalities ($p < 0,001$), in the opportunistic cohort (patients referred for trauma diagnosis) the differences were insignificant ($p = 0,544$). The developed algorithm adapted to Russian data provided a mean absolute error = 7,9 months. Conclusion. The study demonstrates the need to optimize CV assessment methods for the Russian population. The developed algorithm provides a standardized approach to CV assessment to reduce variability between doctors' conclusions.

Для цитирования: Оценка костного возраста: релевантность классических методик и сравнительный анализ с искусственным интеллектом / Д.Н. Резников [и др.] // Практика педиатра. 2025. № 4. С. 5–11.

For citation: Bone age assessment: Relevance of Classical techniques and Comparative Analysis with Artificial Intelligence / D.N. Reznikov [et al.] // Pediatrician's Practice. 2025;(4): 5–11. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Костный возраст (КВ) является важным показателем биологической зрелости скелета у детей и подростков, широко используемым в различных областях медици-

ны. В эндокринологии определение КВ играет ключевую роль в диагностике заболеваний, связанных с нарушениями роста, таких как гипопитуитаризм (E23.0), акромегалия и гипофизарный гигантизм (E22.0), ахондропла-

¹ГБУ здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

²РДКБ – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

зия (Q77.4), и в оценке эффективности их терапии, кроме того КВ используется в травматологии и ортопедии для выбора тактики лечения, в судебно-медицинской экспертизе для установления возраста, в спортивной медицине для индивидуализации физических нагрузок и снижения риска травм [1–5].

В настоящее время существует множество методик для оценки КВ. Наиболее распространенным является Атлас Грейлиха и Пайл (АГП), разработанный более 50 лет назад и используемый более чем 76% врачей во всем мире [5]. Данный метод основан на сопоставлении рентгенограммы кисти пациента с эталонными изображениями из Атласа. Альтернативой служит Атлас Гилсанса и Ратиба (AGR), представляющий собой более современное руководство с высококачественными изображениями, обновленными в соответствии с современными стандартами рентгенографии [7]. Методика Таннера – Уайтхуса (МТУ) отличается высокой точностью и основана на количественной оценке степени осификации отдельных костей кисти [8]. Однако ее применение требует значительного времени и специальных профессиональных навыков, что ограничивает ее использование в рутинной практике.

Важно отметить, что ни одна из перечисленных методик не была валидирована на российской популяции. Некоторые современные исследования указывают на то, что применение этих методик к популяциям, отличным от тех, что использовались при создании методик, может приводить к неточным результатам [9–19].

Помимо этого, в отечественных таблицах Жуковского и Бухмана (ТЖБ) для определения КВ отсутствуют установленные стандартные отклонения и их применимость к современной популяции остается недостаточно исследованной.

Таким образом, современная клиническая практика сталкивается с рядом проблем, затрудняющих эффективную и точную оценку КВ: отсутствие стандартизации – классические методики, основанные на субъективной интерпретации рентгенограмм, могут приводить к вариабельности результатов между разными специалистами; недостаточная точность – врачи-эндокринологи нуждаются в точных числовых значениях КВ для принятия обоснованных клинических решений, но часто получают размытые или неопределенные результаты; устаревшие данные – наиболее часто применяемые методики, такие как Атлас Грейлиха и Пайла (опубликован в 1959 году), были разработаны более 65 лет назад, а таблица Жуковского и Бухмана (опубликована в 1987 году) – более 35 лет назад.

В условиях растущего интереса к использованию искусственного интеллекта (ИИ) в медицинской визуализации разработка программного обеспечения (ПО) для автоматизированной и стандартизированной оценки КВ стала важной задачей. Зарубежные исследования показали, что ИИ способен повысить точность, воспроизводимость и эффективность работы врача, снижая субъективность и временные затраты [5, 20–24, 38].

В России подобные решения отсутствуют, что делает исследования в этой области актуальными для улучшения качества медицинской помощи и внедрения передовых технологий в клиническую практику [28]. Для этого нашим авторским коллективом в рамках IV Открытой конференции молодых ученых Центра диагностики и телемедицины (НПКЦ ДиТ ДЗМ) был разработан прототип ПО для автоматизированной оценки КВ [25].

В дальнейшем после доработки ПО было зарегистрировано под названием «MOSMEDSOFT: программа для определения костного возраста у детей по рентгенограмме кисти» (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2025661583).

Цель исследования – проведение сравнительного анализа классических методик оценки КВ, а также валидация разработанного ПО на детской когорте г. Москвы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные для исследования были получены ретроспективно, методом сплошной выгрузки из Единого радиологического информационного сервиса Единой медицинской информационно-аналитической системы г. Москвы (ЕРИС ЕМИАС) за 2021–2024 гг. Всего было выгружено 890 изображений прямой рентгенографии кисти (мужской пол – 487, женский пол – 403, в возрасте от 5 до 215 месяцев). Изображения представлены в формате DICOM и анонимизированы.

Из 890 исследований, составивших общую когорту, 540 исследований содержали упоминание «костного возраста» в заключении (выборка, направленная на оценку костного возраста). 350 были выполнены преимущественно для диагностики травматических изменений, из них были отобраны 68 исследований, эта подгруппа выделена как оппортунистическая когорта.

Таким образом, сформировалась анализируемая когорта, включающая 638 исследований, подходящих для различных методик оценки костного возраста.

В соответствии с клиническими рекомендациями мы приняли за патологию абсолютное отклонение костного возраста более 24 месяцев от хронологического возраста [29]. Все 638 исследований из анализируемой когорты были оценены двумя врачами по ТЖБ. Исследования, для которых абсолютное отклонение оказалось меньше 24 месяцев для обоих врачей, составили когорту без отклонений КВ ($N = 464$).

Когорта без отклонений КВ послужила основой для формирования базы данных для дообучения и валидации алгоритма ИИ [26–27]. Далее каждая когорта была проанализирована по трем методикам: АГП, АГР, ТЖБ.

Статистическая обработка была проведена на персональном компьютере с использованием языка программирования Python 3.10. Для оценки различий между врачами использовался парный t-тест, оценка различий между методиками проведена с помощью RM-ANOVA и парного t-теста.

Для сравнения оценки разработанного ПО с оценкой врача, сделанной с помощью классических методик, использовался коэффициент корреляции Спирмена и MAE (mean absolute error, разница между оценкой разработанного ПО и оценкой врача, указывается в месяцах), оценка влияния методики с учетом хронологического возраста проведена с помощью смешанной линейной модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование проводилось в два этапа: на первом этапе осуществлялся сравнительный анализ консервативных методик КВ на современной отечественной популяции г. Москвы и формирование набора данных для второго этапа – валидации разработанного ПО на отечественной популяции.

1. Сравнительный анализ консервативных методик оценки КВ.

Пример определения КВ у трех пациентов без патологии четырьмя различными методиками представлен на рисунке 1. Несмотря на отсутствие значимых различий костного возраста от хронологического, результаты, полученные разными методиками, отличаются.

В процессе анализа в части исследований в анализируемой когорте были выявлены следующие особенности окостенения костей кисти, которые не согласуются с классической последовательностью формирования костей, описанной в методиках, применяемых для оценки костного возраста:

Появление ядер окостенения трехгранной кости раньше, чем ядра окостенения дистального эпифиза лучевой кости, что расходится с данными методики ТЖБ.

Появление ядер окостенения ладьевидной кости раньше, чем ядра трапециевидной и трапеции, что противоречит ожидаемому порядку, описанному в методиках АГП и АГР.

Формирование синостозов в концевых фалангах пальцев завершается раньше, чем синостоз в I пястной кости, что расходится с данными методики ТЖБ.

Разные варианты формирования трапециевидной кости и кости-трапеции, которые не следуют привычной последовательности.

Позднее появление полуулунной кости, что также отличается от стандартной схемы формирования костей запястья.

Качественный анализ показал, что эти выявленные особенности могут оказывать влияние на точность оценки КВ, поскольку они не соответствуют классическим референсным значениям и могут отражать не уникальные отдельные случаи, а более общие тенденции в современной популяции. Однако для подтверждения их достоверности и представительности необходимы дальнейшие исследования с получением строгих количественных данных, что позволит уточнить клиническое значение этих отклонений и адаптировать методики для более точной диагностики.

Совпадение оценок КВ наблюдалось в 464 случаях (72,7% от общей когорты). Средняя разница в оценке КВ между врачами составила два месяца (95% ДИ: 1,09 до 2,99 месяцев; парный t-критерий: $t = -4,23$, $p < 0,001$), что указывает на последовательное занижение оценок одним из экспертов относительно другого. Полученная средняя разница в два месяца находится в пределах допустимой для практического применения методик оценки костного возраста.

Сравнение классических методик оценки костного возраста (АГП, ТЖБ, АГР) на современной популяции г. Москвы с применением метода RM-ANOVA показало наличие статистически значимых различий между методиками в анализируемой когорте ($N = 638$; F-статистика = 34,444, $p < 0,001$) и когорте без патологии ($N = 464$; F = 41,758, $p < 0,001$) и отсутствие статистически значимых различий в оппортунистической когорте ($N = 68$; F-статистика = 0,614, $p = 0,542$).

Парный t-тест выявил статистически значимые различия ($p < 0,001$) между методиками в анализируемой когорте (сравнение таблицы Жуковского и Бухмана с Атласом Грейлиха и Пайл: средняя разница = -2,5 мес; сравнение таблицы Жуковского и Бухмана с Атласом Гилсанса и Ратиба: средняя разница = -2,8 мес), а также в когорте без патологии костного возраста (сравнение таблицы Жуковского и Бухмана с Атласом Грейлиха и Пайл: средняя разница = -3,2 мес; сравнение таблицы Жуковского и Бухмана с Атласом Гилсанса и Ратиба: средняя разница = -3,4 мес). Отрицательные значения средней разницы указывают на то, что оценки по таблице Жуковского и Бухмана в среднем ниже, чем по соответствующим атласам (т. е. разница рассчитана как значение по таблице Жуковского и Бухмана минус значение по Атласу). Различия между Атласом Грейлиха и Пайл и Атласом Гилсанса и Ратиба во всех когортах, как и все сравнения в оппортунистической когорте, не достигли статистической значимости ($p > 0,05$).

2. Валидация разработанного ПО на отечественной популяции.

Анализ сравнения оценок костного возраста, полученных с помощью разработанного программного обеспечения (ПО), с оценками врача-рентгенолога, проведенный с использованием линейной смешанной модели (учитывающей фиксированные эффекты предикторов и случайные эффекты, такие как индивидуальные различия пациентов), показал следующие результаты. Коэффициенты в модели представляют собой оценки регрессии (β -коэффициенты), которые отражают влияние каждого фактора на зависимую переменную – оценку костного возраста рентгенологом (в месяцах). Коэффициент для хронологического возраста составил 1,027 (95% ДИ: 0,963–1,092; $p < 0,001$), что указывает на значимое положительное влияние возраста пациента на оценку. Отно-

сительно базового метода (Атлас Грейлиха и Пайл, АГП): для алгоритма ИИ коэффициент – 1,721 (95% ДИ: 0,291–3,150; $p = 0,018$); для методики Атласа Гилсанса и Ратиба (АГР) – 1,324 (95% ДИ: 0,252–2,395; $p = 0,016$); для методики таблицы Жуковского и Бухмана (ТЖБ) – 1,221 (95% ДИ: -0,809–3,250; $p = 0,238$). Константа модели (пересечение, intercept): -5,182 (95% ДИ: -11,353–0,988; $p = 0,100$). Коэффициент корреляции Спирмена продемонстрировал сильную положительную связь между оценками разработанного ПО и оценкой врача по классическим методикам АГП, ТЖБ и АГР составляет 0,981, 0,978, 0,983 соответственно, $p < 0,001$.

Разработанное ПО учитывает зоны интереса, которые используются врачами для оценки КВ (рис. 2).

3. ИИ для оценки КВ на травматологических снимках.

Оценка КВ у пациентов, направленных на рентгенографию кисти по травматическим показаниям, представляет значительную методологическую сложность. Основная проблема связана с тем, что такие исследования часто сопровождаются анатомическими нарушениями, сопутствующими патологиями, наличием шумов и артефактов, а также несоответствующими проекциями, затрудняющими полноценный анализ.

На рисунке 3 представлены данные, подтверждающие, что разработанное нами ПО способно предоставлять оценку КВ, сопоставимую с оценкой врача, даже при наличии артефактов и частичной визуализации зон роста. Однако для достижения высокой точности требуется обучение ИИ-моделей на больших наборах данных, учитывающих разнообразие патологий, что представляет значительную техническую и ресурсную проблему, в то же время такой подход открывает перспективы для оппортунистического скрининга [30].

ОБСУЖДЕНИЕ

1. Сравнительный анализ классических методик оценки КВ.

Выявленные отклонения в последовательности окостенения костей кисти указывают на несоответствие классических методик современным антропологическим особенностям московской популяции. Эти находки подтверждают гипотезу об акселерации скелетного созревания, связанную с секулярными трендами, которые отмечаются в исследованиях физического развития детей [31]. Однако как отечественные, так и зарубежные исследования подчеркивают гетерохронность этих процессов [32, 33].

Систематические различия между методиками, особенно занижение оценок ТЖБ по сравнению с АГП и АГР, согласуются с данными о нестабильности методик оценки КВ на различных этнических популяциях [9–18]. Аналогичные ограничения АГП отмечены в белорусской популяции, где авторы отметили высокий уровень субъективизма и необходимость дополнительных

исследований для уточнения точности и возможной коррекции применения АГП у пациентов отдельных возрастных групп [36]. Эти данные подчеркивают необходимость адаптации АГП для определенных возрастных и этнических групп, а также разработки популяционно-специфических стандартов. Сравнение с другими странами показывает аналогичные проблемы: в Южной Корее и Китае разработаны локальные методики оценки КВ, учитывающие региональные особенности окостенения [34–35].

На основании полученных данных АГП и АГР демонстрируют большую близость к ХВ по сравнению с ТЖБ, которая систематически занижает КВ на 2,5–3,4 месяца. Однако даже АГП и АГР требуют калибровки, так как не полностью учитывают анатомические особенности современной московской популяции.

2. Валидация программного обеспечения на основе ИИ.

Полученные результаты демонстрируют ограниченную применимость классических методик оценки КВ к современной популяции детей и подростков г. Москвы, а также высокий потенциал ИИ-алгоритмов для повышения точности диагностики. Сравнительный анализ выявил статистически значимые различия между методиками в анализируемой когорте ($F = 34,444$, $p < 0,001$) и когорте без патологий ($F = 41,758$, $p < 0,001$), особенно между ТЖБ и АГП, ТЖБ и АГР (средняя разница 2,5–3,4 месяца, $p < 0,001$). В оппортунистической когорте ($n = 68$) различия отсутствовали ($F = 0,614$, $p = 0,542$), что может быть обусловлено малым объемом выборки, узким возрастным диапазоном или отсутствием системных патологий, влияющих на окостенение.

Разработанное ПО на основе ИИ показало высокую точность и воспроизводимость в оценке КВ. Сильная корреляция с классическими методиками (коэффициент Спирмена 0,978–0,983, $p < 0,001$) и низкая средняя абсолютная ошибка (МАЕ 7,9 месяцев после дообучения) подтверждают его надежность. Популяционно-специфический подход, реализованный в нашем алгоритме через дообучение на 464 рентгенограммах нормальной когорты, согласуется с результатами зарубежных аналогов, которые использовали локальные данные [20, 37].

Смешанная линейная модель выявила значимое влияние хронологического возраста (коэффициент регрессии $\beta = 1,027$, 95% ДИ: 0,963–1,092; $p < 0,001$) и систематическое завышение оценок костного возраста, полученных с помощью алгоритма ИИ, по сравнению с оценками врача-рентгенолога, использующего классические методики (по Атласу Грейлиха и Пайл: $\beta = 1,721$ месяца, 95% ДИ: 0,291–3,150; $p = 0,018$; по Атласу Гилсанса и Ратиба: $\beta = 1,324$ месяца, 95% ДИ: 0,252–2,395; $p = 0,016$), но не по таблице Жуковского и Бухмана ($\beta = 1,221$ месяца, 95% ДИ: -0,809–3,250; $p = 0,238$). Положительные значения коэффициентов указывают на то, что оценки ИИ в среднем выше оценок врача на указанную величину (в месяцах).

Это смещение клинически приемлемо, поскольку оно ниже порога патологии (24 месяца).

3. ИИ для оценки КВ на травматологических снимках.

В оппортунистической когорте ($n = 68$) различия отсутствовали ($F = 0,614$, $p = 0,542$), что может быть обусловлено малым объемом выборки, узким возрастным диапазоном или отсутствием системных патологий, влияющих на окостенение.

В ходе работы было проанализировано 350 рентгенограмм кисти, выполненных для диагностики травм. Из них для дальнейшего анализа удалось отобрать лишь 68 исследований, соответствующих критериям включения: сохранность зон роста и отсутствие грубых патологических изменений. Таким образом, только 68 исследований из 350 (19,4%) оказались пригодны для оценки КВ, что подчеркивает ограниченную применимость травматологических снимков для этой цели. Это делает применение классических методик оценки КВ ограниченным и подчеркивает сложность формирования репрезентативной выборки для таких пациентов. Тем не менее ряд исследователей, достигших приемлемой точности, использовали для своих моделей машинного обучения снимки пациентов травматологического профиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные различия между классическими методиками, особенно занижение оценок таблицей Жуковского и Бухмана по сравнению с Атласами Грейлиха и Пайл и Гилсанса и Ратиба, а также особенности окостенения в современной московской когорте подчеркивают необходимость создания популяционно-специфичных стандартов оценки костного возраста для России.

Разработанное программное обеспечение на основе ИИ показало высокую согласованность с классическими методиками оценки костного возраста и может быть рекомендовано для использования в клинической практике как инструмент, повышающий точность и стандартизацию диагностики.

Дальнейшие исследования предполагается сосредоточить на валидации ИИ-алгоритма на более широкой российской когорте, изучении клинической значимости анатомических особенностей и повышении точности автоматизированной оценки костного возраста.

Полученные результаты создают основу для дальнейшего совершенствования подходов и внедрения ИИ-решений в клиническую практику, способствуя повышению эффективности и стандартизации радиологической диагностики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Данная статья подготовлена авторским коллективом в рамках НИОКР «Разработка и создание аппаратно-программного комплекса для оппортунистического скрининга остеопороза», (№ ЕГИСУ:

123031400007-7) в соответствии с Приказом от 22.12.2023 г. № 1258 «Об утверждении государственных заданий, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет средств бюджета города Москвы государственным бюджетным (автономным) учреждениям, подведомственным Департаменту здравоохранения города Москвы, на 2024 год и плановый период 2025 и 2026 годов» Департамента здравоохранения города Москвы.

Литература

1. Клинические случаи задержки роста у детей и подростков астраханской области / Н.Ю. Отто [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета, 2021. Т. 18, № 1. С. 144–149.
2. Зиненко Ю.В. Некоторые проблемы производства судебно-медицинских экспертиз по установлению возраста живых лиц // Электронный научный журнал «Дневник науки», 2021. № 5.
3. Сравнение различных методик определения «костного возраста» по рентгенограммам кисти у пациентов с активными зонами роста с антеромедиальной нестабильностью коленного сустава / Я.А. Иванов [и др.] // Гений ортопедии. 2024. Т. 30, № 1. С. 67–75.
4. Hand X-Ray in Pediatric Endocrinology: Skeletal age Assessment and Beyond / De Sanctis Vincenzo [et al.] // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2014. Vol. 1, No. 18. P. 63–71. DOI: 10.4103/2230-8210.145076.
5. Rethinking Greulich and Pyle: A Deep Learning Approach to Pediatric Bone Age Assessment Using Pediatric Trauma Hand Radiographs / I. Pan [et al.] // Radiological Society of North America. 2020. Vol. 2, No. 4. P. 1–9.
6. Traditional and New Methods of Bone Age Assessment-An Overview / M. Prokop-Piotrkowska [et al.] // Jcrpe Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology, 2021. Vol. 13, No. 3. P. 251–262.
7. Gilsanz Vicente, Ratib Osman. Hand Bone age: A Digital Atlas of Skeletal Maturity // Springer. 2005.
8. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height / J.M. Tanner [et al.]. N.Y. : Academic Press, 1975.
9. The Applicability of Greulich and Pyle Atlas to Assess Skeletal Age for Four Ethnic Groups / Marjan Mansourvar [et al.] // Journal of Forensic and Legal Medicine. 2014. Vol. 22. P. 26–29.
10. Is the Greulich and Pyle atlas applicable to all ethnicities? A systematic review and meta-analysis / K. Alshamrani [et al.] // European Radiology. Springer Verlag. 2019. Vol. 29, No. 6. P. 2910–2923.
11. Forensic age estimation in living children: how accurate is the Greulich-Pyle method in Sabah, East Malaysia? / K.M. Nang [et al.] // Frontiers Pediatrics. 2023. Vol. 11. P. 1–9.
12. Precision and Accuracy of Radiological Bone Age Assessment in Children among Different Ethnic Groups: A Systematic Review / S.E. Martín Pérez [et al.] // Diagnostics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 2023. Vol. 13, No. 19. P. 1–26.
13. Skeletal maturity of the hand in an East African group from Sudan / F. Elamin [et al.] // American Journal of Physical Anthropology. 2017. Vol. 163, No. 4. P. 816–823.
14. Applicability of Greulich and Pyle skeletal age standards to Indian children / S.T. Patil [et al.] // Forensic Science International. 2012. Vol. 216. P. 1–3.

15. Assessment of bone ages: Is the Greulich-Pyle method sufficient for Turkish boys? / A. Koc [et al.] // Pediatrics International. 2001. Vol. 43. No. 6. P. 662–665.
16. Chiang K.-H., Lin C. The reliability of using Greulich-Pyle method to determine children's bone age in Taiwan // Article in Tzu Chi Medical Journal. 2005. Vol. 17, No. 6. P. 417–420.
17. Alshamrani K., Hewitt A., Offiah A.C. Applicability of two bone age assessment methods to children from Saudi Arabia // Clinical Radiology. 2020. Vol. 75, No. 2. P. 156–156.
18. Determination of Bone Age and its Correlation to the Chronological Age Based on the Greulich and Pyle Method in Saudi Arabia / B. Abdulmalik [et al.] // Journal of Pharmaceutical Research International. 2021. Vol. 33, No. 60B. P. 1186–1195.
19. Creo A.I., Schwenk W.F. Bone Age: A Handy Tool for Pediatric Providers // Pediatrics. 2017. Vol. 140. No. 6. P. 1–13.
20. Artificial Intelligence-Assisted Bone Age Assessment to Improve the Accuracy and Consistency of Physicians with Different Levels of Experience / X. Wang [et al.] // Frontiers Media SA. 2022. Vol. 10. P. 1–8.
21. Deep learning for automated skeletal bone age assessment in X-ray images/C.Spampinato [etal.]//MedicalImageAnalysis.2017.Vol.36. P. 41–51.
22. Performance of a deep-learning neural network model in assessing skeletal maturity on pediatric hand radiographs / D.B. Larson [et al.] // Radiology. Radiological Society of North America. 2018. Vol. 287, No. 1. P. 313–322.
23. Lee B.D., Lee M.S. Automated Bone Age Assessment Using Artificial Intelligence: The Future of Bone Age Assessment // Korean Journal of Radiology. 2021. Vol. 22, No. 5. P. 792–800.
24. Accuracy and self-validation of automated bone age determination / D.D. Martin [et al.] // Scientific Reports. 2022. Vol. 12, No. 1. P. 1–12.
25. Применение искусственного интеллекта для оценки костного возраста в российской медицине: опыт хакатона (итоги разработки алгоритмов для медицинской диагностики) / Д.Н. Резников [и др.] // Диагностическая и интервенционная радиология. 2024. Т. 18, № 5. С. 6–14.
26. Основополагающие принципы стандартизации и систематизации информации о наборах данных для машинного обучения в медицинской диагностике / Ю.А. Васильев [и др.] // Менеджер здравоохранения, 2023. № 4. С. 28–41.
27. Методология тестирования и мониторинга программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта для медицинской диагностики / Ю.А. Васильев [и др.] // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 3. С. 252–267.
28. Компьютерное зрение в лучевой диагностике: первый этап Московского эксперимента : методические рекомендации / Ю.А. Васильев [и др.]. 2023. С. 388.
29. Дедов И.И. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Москва, 2014.
30. Базовые рекомендации к работе сервисов искусственного интеллекта для лучевой диагностики : методические рекомендации № 54. Москва : Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, 2022.
31. Early Maturity as the New Normal: A Century-long Study of Bone Age / M.E. Boeyer [et al.] // Clinical Orthopaedics and Related Research. 2018. Vol. 476, No. 11. P. 2112–2122.
32. Forensic age estimation in Barcelona: analysis of expert reports issued between 2011 and 2018 / A.M. Taranilla Castro [et al.] // International Journal of Legal Medicine. 2023. Vol. 137. P. 395–402.
33. Сафоненкова Е.В. Секулярный тренд и перспективы развития (Обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2022. № 3. С. 1–8.
34. Kim J.R., Lee Y.S., Yu J. Assessment of Bone Age in Prepubertal Healthy Korean Children: Comparison among the Korean Standard Bone Age Chart, Greulich-Pyle Method, and Tanner-Whitehouse Method // Korean Journal of Radiology. 2015. Vol. 1. P. 201–205.
35. A comparative study of three bone age assessment methods on Chinese preschool-aged children / C. Gao [et al.] // Frontiers in Pediatrics. 2022. Vol. 16, No. 10. P. 1–8.
36. Багинский В.А., Денисов С.Д., Солнцева А.В. Точность и эффективность определения костного возраста методом Грейлиха – Пайла у детей Республики Беларусь // Педиатрия. Восточная Европа. 2020. Т. 8, № 2. С. 206–217.
37. Bone Age Assessment Using Artificial Intelligence in Korean Pediatric Population: A Comparison of Deep-Learning Models Trained with Healthy Chronological and Greulich-Pyle Ages as Labels / P.H. Kim [et al.] // Korean Journal of Radiology. 2023. Vol. 24, No. 11. P. 1151–1163.
38. Васильев Ю.А., Владзимирский А.В. Искусственный интеллект в лучевой диагностике: Per Aspera Ad Astra. М. : Издательские решения, 2025.

Рисунки к статье «Оценка костного возраста: релевантность классических методик и сравнительный анализ с искусственным интеллектом»



Методика	Пациент 1 Хронологический возраст 2 года 4 мес	Пациент 2 Хронологический возраст 8 лет 3 мес	Пациент 3 Хронологический возраст 17 лет 9 мес
Атлас Грейлиха и Пайл	2 года	8 лет	18 лет
Таблица Жуковского и Бухмана	20–24 мес	7–7,5 лет	17–18 лет
Атлас Гилсанса и Ратиба	24 мес	8 лет	17 лет
Методика Таннера и Уайтхаяса	2,3 лет	8,6 лет	17,8 лет

Рис. 1. Сравнение методик оценки костного возраста по данным РГ кисти для трех пациентов без патологии



Методика	Пациент 1 Хронологический возраст 8 лет 6 мес	Пациент 2 Хронологический возраст 2 года 3 мес	Пациент 3 Хронологический возраст 1 год 6 мес
Алгоритм ИИ (мес)	102	30	19
Оценка врача-рентгенолога по АГП (мес)	96	24	15

Рис. 2. Карта внимания, полученная с помощью метода gradcam, после доработки. Алгоритм показал уровень точности, сопоставимый с оценками врачей



Методика	Пациент 1 Хронологический возраст 3 года 2 мес	Пациент 2 Хронологический возраст 2 года 1 мес
Алгоритм ИИ (мес)	42	24
Оценка врача-рентгенолога по АГП (мес)	36	24

Рис. 3. Карта внимания, полученная с помощью метода gradcam, после доработки. Алгоритм показал уровень точности, сопоставимый с оценками врачей

И.Н. Захарова^{1, 2}, д-р мед. наук, профессор, И.В. Бережная^{1, 2}, канд. мед. наук, Я.В. Оробинская^{1, 3}

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ: ОТ ДИАГНОСТИКИ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ДИЕТОТЕРАПИИ

Ключевые слова: пищевая аллергия, иммуноглобулин Е (IgE), гиперчувствительность, атопический марш, микробиота кишечника, шкала CoMiSS, элиминационная диета, грудное вскармливание, гидролиз белка

Keywords: food allergy, immunoglobulin E (IgE), hypersensitivity, atopic march, intestinal microbiota, CoMiSS scale, elimination diet, breastfeeding, protein hydrolysis

Резюме. Аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ) – одно из наиболее распространенных состояний у детей первого года жизни. Клинические проявления возможны как у младенцев на искусственном, так и на грудном вскармливании. Точная верификация диагноза необходима для предотвращения последствий как гипо-, так и гипердиагностики. Выделяют IgE-опосредованные и не-IgE-опосредованные формы, различающиеся спектром симптомов, подходами к диагностике и прогнозами; чаще всего вовлекаются желудочно-кишечный тракт и кожные покровы. Диагностический алгоритм начинается со сбора подробного анамнеза с последующим целевым лабораторным и/или инструментальным обследованием при наличии показаний. Основой терапии является элиминация коровьего молока из рациона ребенка либо матери при исключительно грудном вскармливании. В статье представлены определение, эпидемиология, факторы риска, патогенез, клинические варианты, принципы оценки и ведения, прогноз.

Summary. Allergy to cow's milk proteins (ABCM) is one of the most common conditions in infants. Clinical manifestations are possible in both artificially and breastfed infants. Accurate verification of the diagnosis is necessary to prevent the consequences of both hypo- and overdiagnosis. IgE-mediated and non-IgE-mediated forms are distinguished, differing in the spectrum of symptoms, diagnostic approaches and prognosis; most often, the gastrointestinal tract and skin are involved. The diagnostic algorithm begins with the collection of a detailed medical history, followed by a targeted laboratory and/or instrumental examination, if indicated. The basis of therapy is the elimination of cow's milk from the diet of a child or mother with exclusive breastfeeding. The article presents the definition, epidemiology, risk factors, pathogenesis, clinical options, principles of assessment and management, prognosis.

Для цитирования: Захарова И.Н., Бережная И.В., Оробинская Я.В. Пищевая аллергия у детей первого года жизни: от диагностики к персонализированной диетотерапии // Практика педиатра. 2025. № 4. С. 12–16.

For citation: Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Orobinskaya Ya.V. Food allergies in infants in the first year of life: from diagnosis to personalized diet therapy // Pediatrician's Practice. 2025;(4): 12–16. (In Russ.)

Пищевая аллергия (ПА) в аспекте современных знаний рассматривается как неблагоприятная реакция на пищевые белки и может проявляться как кожными, респираторными, так и изолированно только гастроинтестинальными нарушениями.

Распространенность ПА в мире, по данным статистических исследований в разных странах, оценивается от 2 до 10% [1, 2]. По данным эпидемиологического исследования в США, частота ПА у взрослых варьирует от 6,2 до 10,8% [3]. А исследование, проведенное в США в 2018 г., показало, что ПА выявляется в 11% случаев IgE-опосредованных реакций у детей [4]. Трудности диагностики ПА не-IgE-опосредованной приводят к недооценке распространенности заболевания. Опрос 38 408 родителей детей с подозрением на АБКМ показал, что частота ПА документально доказана у 7,6%, а по мнению родителей, клинические проявления имеют место у 11% детей. Авторы обратили внимание, что однократное обращение к врачу по поводу острой аллергической реакции на пищу отмечено у 19%, а у 42% были повторные регулярные госпитализации.

При проведении опроса выяснилось, что более 40% пациентов имеют рецепт на автоинъектор с эпинефрином.

Исследование Loke P. и соавт., проведенное в государственных школах Австралии (более 550 000 учащихся) с целью выявления группы риска анафилаксии, выявило рост ПА на 41% с 2009 по 2014 г. [5].

До настоящего момента распространенность и частота ПА, как у взрослых, так и детей, достоверно неизвестны, что связано с различными клиническими проявлениями и отсутствием общепризнанных критериев диагностики.

Многие авторы считают, что диагноз ПА гипертрофирован. Так, например, исследование, проведенное в девяти европейских странах EuroPrevall, показало, что среди 9336 детей с подозрением на АБКМ аллергическая реакция на белок коровьего молока выявлена в 0,58% [6]. Всем детям проводили определение специфических IgE-антител к коровьему молоку (IgE), реакцию на кожный притест (КПТ) и двойную слепую плацебо-контролируемую пищевуюprovokaciju. Всех детей наблюдали в течение первых двух лет жизни. Диагноз обосновывался острой

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

³ГБУЗ Московской области «Химкинская клиническая больница»

Таблица 1. Шкала симптомов, связанных с употреблением коровьего молока (CoMiSS®) (адаптировано из [11])

Плач, беспокойство (колики)				
Длительность по времени в сутки (связано с едой)	Баллы		Примечание	
≤1 ч/день	0			
От 1 до 1,5 часа в день	1			
От 1,5 до 2 часов в день	2			
От 2 до 3 часов в день	3			
От 3 до 4 часов в день	4			
От 4 до 5 часов в день	5			
≥5 ч/сут	6			
Срыгивание, регургитация (рвоты)				
От 0 до 2 эпизодов в день	0			
От ≥3 до ≤5 небольших объемов	1			
>5 серий объемом >1 кофейной ложки	2			
>5 эпизодов ± половины порции корма за < половину кормлений	3			
Непрерывная регургитация небольшого объема в течение более 30 мин после каждого кормления	4			
Рвота, при которой ребенок срыгивает половину или весь объем съеденной пищи, наблюдается как минимум в половине случаев кормления	5			
Срыгивание всей порции питания после каждого кормления	6			
Изменение характера и консистенции стула (по шкале Бристоля)				
Тип 3 и 4 (нормальный стул)	0		В данной шкале указана только консистенция стула, не учитывается частота стула в сутки и примесь слизи и крови в кале	
Тип 5 (мягкий стул)	2			
Тип 1 и 2 (твердый стул)	4			
Тип 6 (жидкий стул, не связанный с инфекцией)	4			
Тип 7 (водянистый стул)	6			
Респираторные симптомы				
Никаких респираторных симптомов нет	0		В данной шкале нет указаний на характер респираторных проявлений (ринит, обструктивный синдром, кашель и др.)	
Незначительные симптомы	1			
Легкие симптомы	2			
Тяжелые симптомы	3			
Кожные проявления (атопический дерматит)				
Локализация поражений кожи	Легкое	Среднетяжелое	Тяжелое	
Голова, шея и туловище	1	2	3	
Руки, кисти, ноги и ступни	1	2	3	
Отсутствие изменений кожи	0 баллов		В данной шкале нет указаний на шкалу SCORAD	
Крапивница				
Наличие крапивницы	Есть	Нет	В данной шкале не указана тяжесть и распространенность процесса	
	6	0		
<i>Диагностическим критерием является 10 и более баллов в совокупности</i>				

ми аллергическими реакциями на фоне оральной прово-
кационной пробы, отдаленные реакции не учитывались.
Причем у четверти детей специфические IgE в сыворот-
ке крови не определялись. В группе детей с не-IgE-опосре-
дованными реакциями к возрасту 1 года 69% переносили
коровье молоко, в группе детей с IgE-опосредованными
реакциями у 43% сохранялись яркие аллергические про-
явления на белок коровьего молока. Авторы исследова-

ния сделали вывод, что дети с выявленными антителами (АТ) в сыворотке крови более длительно сохраняют ал-
лергические проявления, чем дети из группы не-IgE-опо-
средованных реакций.

С точки зрения диагностических критериев до насто-
ящего времени сохраняются практические трудности в
связи с различными клиническими проявлениями и от-
сутствием четких диагностических критериев.

Например, точность аппликационного теста на атопию (кожного прик-теста) при аллергии на свежее коровье молоко вызывает споры. Так, в работе Prapasri Kulalert и соавт. (2023) показано, что специфичность кожного прик-теста со свежим коровьим молоком составила 65,6%, а чувствительность не выше 40%, с сухим коровьим молоком показатели 60,7 и 40%. Прогностическая ценность положительного результата не выше 15,5%, а отрицательного 87,5% для свежего коровьего молока и 58% для сухого. При использовании специальных коммерческих растворов фракций белков коровьего молока, таких как фракции казеина, α -лактальбумина и β -лактоглобулина, специфичность была высокой, но чувствительность очень низкой. Авторы показали, что использование прик-тестов у детей с аллергией к белкам коровьего молока имеет множество как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов и не может использоваться в рутинной практике для подтверждения [7].

Пероральный провокационный тест длительное время считался золотым стандартом в диагностике АБКМ, особенно у детей раннего возраста. Тест может использоваться как вариант двойного слепого, так и открытого исследования [8]. Однако данный вариант диагностики имеет высокий риск острых и тяжелых анафилактических реакций.

Таким образом, использование прик-теста, провокационного орального теста и уровня специфических IgE в сыворотке крови часто не позволяет подтвердить диагноз АБКМ.

Для детей раннего возраста предложена шкала клинических проявлений CoMiSS® [9]. Это балльная система, которая оценивает именно клинические проявления и включает: беспокойство (колики), срыгивания и рвоты, изменение характера стула, кожные и респираторные проявления (см. табл. 1) [10].

Использование данной балльной шкалы по данным разных исследований показало ее удобство и надежность. Так, в исследовании 254 китайских младенцев диагноз АБКМ был поставлен 85,4% только на основании использования шкалы, при этом специфичность составила 87,9%, а прогностическая ценность положительного результата 91,7% [12]. Авторы отметили низкую чувствительность шкалы CoMiSS® 20,3 %, что требует доработки используемых критерии.

Данный вариант балльной шкалы CoMiSS® удобно использовать при скрининге у пациентов от 0 до 6 мес и от 6 мес до 12 при первичном обращении и далее для оценки эффективности элиминационной диеты. В исследовании Celik M.N. и соавт. впервые применена шкала CoMiSS® у детей с не-IgE-опосредованной аллергией к белкам коровьего молока [13]. В исследовании приняли участие 22 младенца в возрасте от 6 мес и далее наблюдение за ними проводилось до 2 лет. Оценка симптомов проводилась от момента первого обращения и далее отслеживание в динамике на фоне элиминационной диеты. Авторы отмечают, что использование элиминационной диеты

оказало значительный положительный эффект на течение заболевания и уже к 9 мес диета была расширена, а к 12 мес отменена. Мониторинг эффективности элиминационной диеты, особенно у детей с не-IgE-опосредованной аллергией к белкам коровьего молока, является эффективным и удобным в использовании в практике педиатра.

Жалобы, с которыми наиболее часто обращаются родители младенцев, это периоды беспокойства, плач, срыгивания и рвоты, изменение характера стула и высыпания на коже. Совокупность разных симптомов у каждого отдельного пациента может быть различной, что при отсутствии четких диагностических критериев затрудняет постановку диагноза.

Исследования во многих странах показали, что существуют факторы риска развития ПА. Сегодня активно обсуждаются такие факторы, как пол (мужской пол у детей), раса/этническая принадлежность (повышена среди азиатских и чернокожих детей по сравнению с белыми детьми) и генетика (семейные ассоциации, HLA и специфические гены). Также имеют значение потенциальные факторы риска, на которые возможно повлиять: изменение микробиоты кишечника, недостаточность витамина D, недостаточное потребление омега-3-полиненасыщенных жирных кислот как беременной женщиной, так и младенцем, метаболический синдром у беременных, рождение путем кесарева сечения, позднее прикладывание к груди, раннее введение молочных формул в первую неделю жизни младенца, приводящее к сенсибилизации и атопическому маршруту [14].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент – девочка 1,5 мес, на приеме с родителями.

Жалобы на появление высыпаний на верхних и нижних конечностях, стул со слизью.

Перинатальный анамнез:

Беременность первая, протекала на железодефицитной анемии легкой степени тяжести во втором и третьем триместре. Роды самостоятельные, срочные.

Масса тела 3560 г, длина 53 см. Шкала Апгар 8/9 баллов. К груди приложен сразу. Выписана домой своевременно.

Анамнез заболевания

Со слов мамы, грудное вскармливание завершила через неделю после родов из-за боли в сосках. Самостоятельно выбрали адаптированную молочную смесь на основе цельного коровьего белка. В течение последней недели стали замечать примеси в кале в виде слизи. Ребенок стал очень беспокойным, заметили ухудшение аппетита. Самостоятельно перешли на смесь на основе козьего белка, появились срыгивания после каждого кормления около 10 мл. Через два дня появились высыпания на коже в области верхних и нижних конечностей.

Аллергоанамнез: отягощен по линии матери, атопический дерматит.

Объективный осмотр: состояние удовлетворительное, на осмотр реагирует положительно. Температура тела 36,8 °С. Масса тела 4180 г, длина 55 см. Аппетит снижен. Кожные покровы сухие, в области подколенной ямки и нижней трети латеральной поверхности плеча визуализируются сухие эритематозные пятна (рис. 1). Слизистая полости рта чистая, язык не обложен белым налетом. Дыхание в легких пурпурное, хрипов нет. ЧДД – 40/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 140/мин. Живот умеренно вздут, доступен глубокой пальпации. Стул на момент осмотра с примесью слизи (рис. 2).

Использование шкалы CoMiSS® в данном клиническом случае:

Плач/беспокойство >3–4 часов в день – 5 баллов;
 Регургитация, срыгивания: постоянные срыгивания небольшого объема >30 мин после каждого кормления – 4 балла;
 Кал (Бристольская шкала): тип 6 (жидкий стул, не связан с инфекцией) – 4 балла;
 Кожные симптомы: проявления АтД (конечности) – 2 балла;
 Респираторные симптомы – 0 баллов;
 Итог: 15 баллов.

При количестве баллов выше 10 состояние расценивается как аллергия к белкам коровьего молока.

На основании собранных данных, а также учитывая семейный аллергоанамнез, был выставлен диагноз «L20.8 Атопический дерматит, ограниченная форма, среднетяжелое течение, обострение. Пищевая аллергия (аллергия на белок коровьего молока)».

Рекомендации: перевод ребенка на лечебную смесь «NAN® Антиаллергия» на основе гидролизата белка молочной сыворотки. Из расчета возраста и массы тела объем смеси за один прием: 120–130 мл на 6 кормлений. Добавлять в воду эмоленты для купания не чаще 2–3 раз в неделю, для уменьшения сухости кожи. После купания мягко промокать кожу полотенцем, не растирая ее. Обеспечить комфортную температуру воздуха в помещении (18–22 °С) и достаточную влажность (50–60%) для предотвращения пересыхания кожи. Обрабатывать кожу ребенка эмолентами для атопической кожи сразу после купания, пока кожа еще влажная, 2–3 раза в день.

При повторном осмотре через 8 недель баллы по шкале CoMiSS® снизились до 8, что показывает корректность выбранной терапии.



Рис. 1. Цвет стула: желто-горчичный с участками темно-зеленого цвета. Консистенция: кашицеобразная до полужидкой, местами водянистые пятна, пропитывающие подгузник. Слизь: прозрачные и полупрозрачные желеобразные прожилки и сгустки. Нити слизи тянутся по поверхности и между фрагментами стула; блестят на свету



Рис. 2. Кожа умеренно гиперемирована, наиболее выражено в зоне воспаления. Контуры очага размыты; отмечаются отек, шелушение и корки на фоне сухости

Таким образом, правильная диагностика АБКМ имеет решающее значение для понимания ее естественного течения и позволяет избежать ошибок в выборе питания, которые могут привести к ухудшению состояния и повышенному риску тяжелой реакции после долгого употребления аллергена. «NAN® Антиаллергия» – лечебная смесь на основе сывороточного белка с полноценным аминокислотным составом, микроэлементами и жирами, включая полиненасыщенные жирные кислоты. Смесь содержит 99% пептидов с молекулярной массой менее 1200 Да, благодаря чему обладает низкой остаточной иммуногенностью и высокой эффективностью. Учитывая значимость состоятельности эпителиального барьера кишечника в патогенезе развития и поддержания аллергической

Лабораторная диагностика	Инструментальные методы
1. Клинический анализ крови – без выявленных изменений	
2. Общий анализ мочи – без выявленных изменений	
3. Биохимический анализ крови – без выявленных изменений	УЗИ органов брюшной полости: без видимых изменений
4. Копрология: слизь +++	
5. Кальпротектин в кале: 870 мг/кг (норма 50 мг/кг)	

реакции, важную роль приобретают функциональные компоненты в составе лечебного гидролизата, такие как нуклеотиды. В смеси «NAN® Антиаллергия» самое высокое содержание (по состоянию на октябрь 2025 г.) нуклеотидов (5,7 мг/100 мл готового продукта). Кроме того, отличием от других смесей является наличие в составе γ -линоленовой жирной кислоты (GLA). Несмотря на то что GLA является метаболическим предшественником арахидоновой кислоты (ARA), ее увеличение в рационе приводит к увеличению концентрации не «провоспалительной» ARA, а «противовоспалительной» DGLA (дигомо- γ -линоленовой жирной кислоты). Потенциальная способность GLA облегчать симптомы аллергического воспаления была подтверждена в клиническом исследовании с участием пациентов, страдающих атопическим дерматитом: увеличение концентрации GLA в плазме четко коррелировало с уменьшением тяжести симптомов; в работе японских авторов, проводившейся с использованием модели *in vivo*, была показана способность GLA ингибировать продукцию иммуноглобулина E [15].

При невозможности грудного вскармливания и наличии пищевой аллергии использование смесей на основе высокого гидролиза сывороточного белка обеспечивает темпы роста, прибавку массы и показатели психического развития, сопоставимые с таковыми у детей на грудном вскармливании.

Литература

1. Update on In Vitro Diagnostic Tools and Treatments for Food Allergies / M. Brasal-Prieto [et al.] // Nutrients. 2023. Aug. 26. Vol. 15, No. 17. P. 3744. DOI: 10.3390/nu15173744.
2. Food allergy worldwide / V. Sampath [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2021. Vol. 148. P. 1347–1364. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.10.018.
3. Warren C.M., Jiang J., Gupta R.S. Epidemiology and Burden of Food Allergy // Current Allergy and Asthma Reports. 2020. Feb. 14. Vol. 20, No. 2. P. 6. DOI: 10.1007/s11882-020-0898-7.
4. Public health impact of parent-reported childhood food allergy in the United States // R.S. Gupta [et al.] // Pediatrics. 2018. Vol. 142, No. 6. P. e20181235. DOI: 10.1542/peds.2018-1235.
5. Statewide prevalence of school children at risk of anaphylaxis and rate of adrenaline autoinjector activation in Victorian government schools, Australia / P. Loke [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016. Vol. 138, No. 2. P. 529–535. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.02.014.
6. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children-EuroPrevall birth cohort / A.A. Schoemaker [et al.] // Allergy. 2015. Vol. 70, No. 8. P. 963–972. DOI: 10.1111/all.12630.
7. Diagnostic accuracy of atopic patch testing in children with cow's milk allergy/ P. Kulareti [et al.] // Clinical and Molecular Allergy. 2023. Vol. 21, No. 2. DOI: 10.1186/s12948-023-00183-6.
8. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review / J.J. Chafen [et al.] // JAMA. 2010. May 12. Vol. 303, No. 18. P. 1848–1856. DOI: 10.1001/jama.2010.582.
9. MOSAIC Study Investigator Group. Assessment of the Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) as a diagnostic tool for cow's milk protein allergy: a prospective, multicentre study in China (MOSAIC study) / Y. Vandenplas [et al.] // BMJ Open. 2022. Feb. 17. Vol. 12, No. 2. P. e056641. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-056641.
10. The Cow's Milk-Related Symptom Score (CoMiSS™): A Useful Awareness Tool / K. Bajerova [et al.] // Nutrients. 2022. May 14. Vol. 14, No. 10. P. 2059. DOI: 10.3390/nu14102059.
11. Report on a workshop to develop a cow's milk symptom assessment tool for young children / I. Vandenplas [et al.] // Acta Paediatrica. 2015. Vol. 104. P. 334–339. DOI: 10.1111/apa.12902.
12. MOSAIC Study Investigator Group. Assessment of the Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) as a diagnostic tool for cow's milk protein allergy: a prospective, multicentre study in China (MOSAIC study) / Y. Vandenplas [et al.] // BMJ Open. 2022. Feb. 17. P. 12, No. 2. P. e056641. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-056641.
13. Evaluation of the efficacy of an elimination diet in infants with CMP-induced allergic proctocolitis using CoMiSS / M.N. Celik [et al.] // Pediatric Research. 2025. DOI: 10.1038/s41390-025-04117-7.
14. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / Y.J. Huang [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017. Vol. 139, No. 4. P. 1099–1110. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.007.
15. Ступенчатая диетотерапия аллергии к белкам коровьего молока: новая стратегия безопасной смены этапов / Н.Г. Приходченко, Т.Н. Самаль, С.Е. Украинцев, О.С. Доготарь // Вопросы детской диетологии. 2021. № 19 (2). С. 14–22. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-2-14-22.

О.Б. Кольбе¹, канд. мед. наук, Г.Б. Бекмурзаева^{2, 3}, канд. мед. наук, Н.В. Шестериков², Е.В. Внукова¹,
Д.А. Султанова¹, С.Г. Семин¹, канд. мед. наук

ИНФАНТИЛЬНАЯ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ 1: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Ключевые слова: инфантильная гиперкальциемия 1 типа, витамин D, CYP24A1, дети, нефрокальциноз

Keywords: infantile hypercalcemia type 1, vitamin D, CYP24A1, children, nephrocalcinosis

Резюме. Инфантильная гиперкальциемия 1 типа (ИГ1) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся аномально высоким уровнем кальция в крови у новорожденных и детей младшего возраста, обусловленное мутациями в гене CYP24A1, приводящим к нарушению метаболизма витамина D и избыточному накоплению его активных форм. Симптоматика ИГ1 может варьироваться от легких проявлений до угрожающих жизни состояний. Учитывая повсеместное применение витамина D для профилактики его недостаточности, ранняя диагностика и лечение данного заболевания крайне важны для предотвращения необратимых осложнений. Однако постановка точного диагноза остается сложной ввиду вариабельности клинической картины в зависимости от возраста и уровня остаточной 24-гидроксилазы, а также необходимости применения молекулярно-генетического тестирования. В статье представлены два клинических случая поздней диагностики инфантильной гиперкальциемии 1 типа; изложены краткие сведения об этиопатогенезе, основные клинико-лабораторные характеристики, принципы диагностики и основы ведения пациентов с данной патологией.

Summary. Infantile hypercalcemia type 1 (IH1) is a rare hereditary disease characterized by abnormally high levels of calcium in the blood of newborns and young children caused by mutations in the CYP24A1 gene, leading to impaired vitamin D metabolism and excessive accumulation of its active forms. Symptoms of IH1 can vary from mild manifestations to life-threatening conditions. Given the widespread use of vitamin D to prevent its deficiency, early diagnosis and treatment of this disease are extremely important to prevent irreversible complications. However, establishing an accurate diagnosis remains difficult due to the variability of the clinical picture depending on age and the level of residual 24-hydroxylase, as well as the need for molecular genetic testing. The article presents two clinical cases of late diagnosis of infantile hypercalcemia type 1; brief information on the etiopathogenesis, the main clinical and laboratory characteristics, principles of diagnosis and the basics of managing patients with this pathology.

Для цитирования: Инфантильная гиперкальциемия 1: клинические случаи / О.Б. Кольбе [и др.] // Практика педиатра. 2025. № 4. С. 17–22.

For citation: Infantile hypercalcemia 1: clinical cases / O.B. Kolbe [et al.] // Pediatrician's Practice. 2025;(4): 17–22. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Инфантильная гиперкальциемия 1 типа – это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма витамина D, накоплением его активных форм и высоким уровнем кальция в сыворотке у новорожденных и детей младшего возраста [1].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание вызывается мутациями в гене CYP24A1, расположенному на длинном плече 20-й хромосомы в позиции 20q13.2. Ген CYP24A1 впервые был картирован группой K.P. Schlingmann в 2011 г. для оценки причины идиопатической детской гиперкальциемии, состояния, которое имело особенно высокую заболеваемость в Великобритании в 1950-х гг. во время высокого потребления добавок витамина D и обогащения продуктов питания. Мутации в гене CYP24A1 приводят к снижению или отсутствию активности фермента 25-гидровитамина D-24-гидроксилазы. Этот фермент катализирует превращение 1,25-дигидроксивитамина D3 в кальцитроевую

кислоту и, в меньшей степени, инактивацию 25-гидроксивитамина D3 [1–3]. Накопление активных форм витамина D способствует увеличению всасывания кальция в кишечнике, снижению секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) и, как следствие, гиперкальциемии с гиперкальциурией из-за уменьшения реабсорбции кальция в почках с развитием медуллярного нефрокальциноза и/или уролитиаза [4, 5].

Частота встречаемости заболевания до сих пор достоверно неизвестна. Большинство пациентов с идиопатической детской гиперкальциемией, вероятно, остаются нераспознанными, поскольку в мировой литературе описано всего чуть больше двух сотен случаев. По данным отдельных авторов, распространенность ИГ1 составляет от 1 : 47 000 до 1 : 32 465 новорожденных [1, 3]. Первое описание группы пациентов (3 детей, 2 взрослых) с выраженной гиперкальциемией в результате мутаций в гене CYP24A1 в отечественной литературе представлено в 2017 г. [5]. Следует отметить, что термин «идиопатическая инфантильная гиперкальциемия» в настоящее време-

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

Таблица 1. Клинические проявления ИГ 1 типа в зависимости от выраженности гиперкальциемии

Степень гиперкальциемии	Уровень общего кальция (ммоль/л)	Уровень ионизированного кальция (ммоль/л)	Клинические проявления
Умеренная	2,6–3,0	1,4–2,0	Бессимптомное течение; возможны запоры и общая усталость
Выраженная	3,00–3,50	2,0–2,5	Олигурия, полидипсия, обезвоживание, снижение аппетита, тошнота, рвота, запоры, мышечная слабость, судороги, абдоминальные боли, изменения в сознании, гипотония, задержка физического и психомоторного развития на первом году жизни, сниженная концентрация внимания у детей старшего возраста
Критическая	>3,5	>2,5	Почекная недостаточность, панкреатит, снижение уровня сознания, тяжелые аритмии, угроза острых сердечно-сосудистых осложнений, нарушение сознания с развитием сопора, комы, летальный исход

мя считается неправильным названием для пациентов с патогенными мутациями *CYP24A1*, поскольку у этих пациентов может развиться гиперкальциемия на протяжении всей их жизни.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Возраст манифестации заболевания и его симптоматика зависят от остаточного уровня фермента 25-гидровитамина D-24-гидроксилазы. Чаще всего симптомы проявляются в период новорожденности и раннем детском возрасте и могут усугубляться при дополнительной дотации витамина D с целью профилактики ракита [3, 5]. Клиническая картина заболевания не имеет специфических симптомов и в значительной степени зависит от уровня кальция в крови [3, 4, 6]. (табл. 1). Клинические признаки гиперкальциемии исчезают после нормализации уровня кальция в сыворотке [5, 6]. На данный момент не выявлено четкой генотип-фенотипической корреляции. Чаще всего пациенты являются носителями гомозиготных и компаунд гетерозиготных мутаций [7]. Однако, по данным литературы, у носителей гетерозиготных мутаций (чаще всего это родственники пациентов) также отмечаются симптомы гиперкальциемии в виде нефрокальциноза [2, 8].

Для диагностики ИГ 1 типа проводится оценка фосфорно-кальциевого обмена. Золотым стандартом является определение уровня ионизированного кальция (Ca^{++}) в сыворотке крови (норма 1,1–1,4 ммоль/л, с возможными вариациями в зависимости от референсных значений конкретной лаборатории). Это объясняется тем, что кальций в сыворотке существует в двух фракциях: 55–65% связано с альбумином и анионами и 40–45% составляет свободный кальций. Поскольку уровень кальция зависит от содержания альбумина, определение только общей фракции кальция (Ca общ) (включающей как свободный, так и связанный кальций) может привести к неверным выводам [4, 6].

При ИГ 1 типа наблюдается снижение уровня ПТГ при нормальном или повышенном уровне активных метаболитов витамина D, в том числе $25(\text{OH})\text{D}3$ (кальцидиол) и $1,25(\text{OH})_2\text{D}3$ (кальцитриол), а также снижение уровня $24,25(\text{OH})_2\text{D}3$ до неопределемых значений и увеличение соотношения $25(\text{OH})\text{D}3/24,25(\text{OH})_2\text{D}3 > 80$ [9, 10].

Для определения повышенной экскреции кальция с мочой используется расчет кальций-креатининового индекса в разовой порции и соотношение экскреции кальция к массе тела в суточной моче (норма <0,1 ммоль/кг/сут для всех возрастов) [3]. Диагностическими критериями считаются наличие гиперкальциемии, вторичного гипопаратиреоза, повышенных уровней активных метаболитов витамина D, низких уровней неактивных форм витамина D и гиперкальциурии, при этом обмен фосфора не нарушен. Подтверждение диагноза осуществляется посредством секвенирования по Сэнгеру для выявления мутаций в гене *CYP24A1*. С целью мониторинга активности заболевания возможен динамический контроль уровня и соотношения метаболитов витамина D [11].

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия ИГ 1 типа носит симптоматический характер. В большинстве случаев нормализация состояния пациентов достигается при ограничении витамина D и кальция в рационе, снижении инсоляции и проведении пероральной регидратации. При выраженной и критической гиперкальциемии требуется инфузционная терапия, применение петлевых диуретиков, глюкокортикоидов, бисфосфонатов или гемодиализа [5, 6].

ПРОГНОЗ

Долгосрочный прогноз пациентов с ИГ 1 типа является неблагоприятным. Пациентам необходимо пожизненно соблюдать стандартные рекомендации и находиться под постоянным наблюдением нефролога, поскольку в дальнейшем у большинства пациентов развивается нефрокальциноз, нефролитаз, хроническая болезнь почек (ХБП), у некоторых до терминальной стадии с необходимостью проведения трансплантации почки [4, 11]. В мировой литературе встречаются единичные сообщения о применении ингибиторов синтеза $25(\text{OH})\text{D}3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}3$ и деградации индукторов. Хотя предварительные данные многообещающие, долгосрочное использование и безопасность флюконазола, кетоконазола и рифампицина у пациентов с мутациями *CYP24A1* требуют дальнейшего исследования [12, 13].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Мальчик Ж., 10 лет, поступил в нефрологическое отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой в январе 2024 г. с жалобами на боль в поясничной области, болезненное мочеиспускание, однократный эпизод рвоты на высоте боли.

Анамнез жизни: ребенок от I беременности, от женщины с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (фибромаденома). Беременность протекала на фоне умеренной преэклампсии в 3-м триместре. Роды I оперативные, путем кесарева сечения на 38 неделе. Масса тела ребенка при рождении 3790 г, длина 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Заболеваний мочевыделительной системы у родственников нет.

Анамнез заболевания: в 4 мес появились жалобы на отказ от еды, вялость, снижение массы тела, задержку темпов нервно-психического развития, амбулаторно выявлена лейкоцитурия. Учитывая клинико-лабораторные данные, ребенок госпитализирован в Морозовскую ДГКБ. При обследовании выявлено критическое повышение общего и ионизированного кальция до 5,1–6,1 ммоль/л (норма <2,6 ммоль/л) и 3,2–3,76 ммоль/л (норма <1,4 ммоль/л) соответственно, снижение уровня фосфора до 0,8–1,25 ммоль/л, низкий паратиреоидный гормон до 5,3 пг/мл (норма 15–65 пг/мл), при нормальном уровне витамина D: (25(OH)D 28,12 нг/мл, 1,25-(OH)₂D 36,89 пг/мл). В общем анализе моче щелочная реакция (рН 7,0–8,0), лейкоцитурия. В биохимическом анализе мочи – повышена экскреция кальция и фосфора почками в 10 раз (1,0 ммоль/кг/сут и 2,3 ммоль/кг/сут соответственно). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек обнаружен двусторонний медуллярный нефрокальциноз. Ребенку диагностирован острый пиелонефрит, проведена антибактериальная терапия, рекомендовано дообследование.

В связи с сохраняющимися жалобами на отказ от еды в 5 мес мальчик госпитализирован в неврологическое отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой, где было исключено органическое поражение головного мозга. Для дальнейшего обследования переведен в нефрологическое отделение: выявлена абактериальная лейкоцитурия, высокий уровень солей в моче, умеренно повышенный уровень ионизированного кальция до 1,77 ммоль/л. Учитывая анамнез и сохраняющиеся симптомы, рекомендована консультация генетика с целью исключения идиопатической гиперкальциемии новорожденных, в т. ч. в составе синдрома Вильмса (делеция в 7q11).

Семья ребенка обратилась в МГНЦ им. Н.П. Бочкива для обследования. При осмотре генетиком данных за синдромальную форму наследственной патологии не выявлено, решено воздержаться от проведения генетического исследования. После выписки получал лечение левокарнитином, димефосфоном. При контроле биохимического анализа крови: кальций общий в диапазоне 2,7–2,86 ммоль/л, при УЗИ почек – синдром «белых пирамид».



Рис. 1. КТ почек и мочевых путей пациента. Высокоплотное включение размером 5 x 6 x 8 мм в области дна мочевого пузыря



Рис. 2. КТ почек и мочевых путей пациента. Повышение плотности пирамид правой почки

В дальнейшем набор массы тела, психомоторное развитие (со слов мамы) – по возрасту.

С 7 лет мальчик наблюдался офтальмологом в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца с диагнозом «OU – кератопатия, дистрофия роговицы». Также получал регулярное лечение у стоматолога в связи с патологической стираемостью зубов. С осени 2023 г. (9 лет) появились эпизоды боли в поясничной области слева, чаще после физической нагрузки, обследование не проводилось.

При осмотре в отделении в 01.2024: рост 142 см (75% перцентиль), вес 33 кг (50–75% перцентиль), ИМТ 16,3 кг/кв.м (физическое развитие среднее, гармоничное). Состояние средней тяжести. При обследовании: нейтрофильный лейкоцитоз до 15,5 тыс/мкл, положительные маркеры воспаления (СРБ 13,15 мг/л), умеренно повышенный ионизированный кальций до 1,53 ммоль/л, низкий ПТГ 8,7 пг/мл (норма 15–65), уровень гормонов щитовидной железы, фосфора в пределах референсных значений, 25-ОН витамин D 24,40 нг/мл. Кальций-креатининовый индекс в разовой порции мочи 0,2 (норма <0,7), в моче положительная реакция на кровь и эритроциты. При УЗИ почек: эхо-признаки синдрома гиперэхогенных пирамид правой почки, диффузных изменений паренхимы левой почки, уретеропиелокаликоэктазии левой почки. При компьютерной томографии почек подтверждено расширение лоханки слева до 14 мм, всех чашечек слева до 8 мм, повышение плотности пирамид справа, в области дна мочевого пузыря определялось высокоплотное (+960 НУ) включение размером 5 x 6 x 8 мм (рис. 1, 2).

Диагностирован уролитаз, назначена спазмолитическая, антибактериальная терапия. В связи с отсутствием самостоятельного отхождения камня проведена трансуретральная лазерная цистолитотрипсия с положительным эффектом. По результатам оценки методом инфракрасной спектрометрии извлеченный конкремент состоял из карбонатита (фосфат кальция) 20%, ведделлита (кальция оксалат дигидрат) 80%. Назначена поддерживающая литолитическая терапия. В связи с наличием гиперкальциемии и соответствующей клинической картины с младенческого возраста гиперкальциурии, нефрокальциноза,

Таблица 2. Динамика основных лабораторных показателей пациента 1

Показатели	Возраст, года	4 месяца	5–6 месяцев	10–10,5 лет
Сывороточная концентрация Са общ/ Са++, ммоль/л		6,1/3,76	2,86/1,77	2,64/1,53
Уровень ПТГ, пг/мл		5,3	–	5–8,7
Витамин D: 25(OH) D 3 1,25 (OH)2 D 3, нг/мл		28,12 36,89	–	24,4
Экскреция кальция с мочой		повысена	повысена	повысена

уролитаза рекомендовано генетическое обследование для исключения наследственных причин гиперкальциемии. В апреле 2024 выполнено секвенирование полного экзона: выявлен ранее неописанный компаунд-гетерозиготный вариант в гене *CYP24A1* c.1186C>T (p.Arg396Trp)/c.1410dup (p.Gln471SerfsTer21). У родителей ребенка методом секвенирования по Сэнгеру подтверждено носительство тех же мутаций. На основании анамнеза, клинической картины, результатов обследования, в том числе молекулярно-генетического исследования, ребенку установлен диагноз «идиопатическая инфантильная гиперкальциемия I типа; медуллярный нефрокальциноз 1 ст.; мочекаменная болезнь: konkремент левого мочеточника (миграция в полость мочевого пузыря), состояние после трансуретральной цистолитотрипсии; хроническая болезнь почки, стадия 1».

В июле 2024 г. при плановом обследовании: уровень общего кальция и ионизированного по верхней границе нормы – 2,64 ммоль/л и 1,47 ммоль/л соответственно, низкий ПТГ – 5 пг/мл. Сохраняется повышенная экскреция кальция с мочой при расчете кальций-креатининового индекса в разовой порции мочи 0,29–0,95 (норма <0,7) при нормальной суточной экскреции кальция при расчете на массу тела – 0,07 ммоль/кг/сут; рСКФ = 95 мл/мин/м². Проведена денситометрия: костная плотность в пределах возрастной нормы. Ребенок выписан с рекомендациями соблюдать диету с ограничением продуктов и препаратов, содержащих кальций и витамин D, достаточный питьевой режим, исключение инсоляции, наблюдение нефролога. Динамика лабораторных показателей пациента представлена в табл. 2.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Девочка С., 10 лет., поступила в плановом порядке в отделение нефрологии ДГКБ им. З.А. Башляевой в феврале 2024 г.

Из анамнеза известно, что ребенок от I беременности, протекавшей на фоне артериальной гипертензии в 3 триместре. Роды самостоятельные на 40–41 нед. Масса тела ребенка при рождении 2950 г, длина 49 см. Отягощена наследственность по почечной патологии: у матери – мочекаменная болезнь, у двоюродного брата по линии отца выполнена нефрэктомия в связи с медуллярной губчатой почкой.

Впервые в возрасте 5 мес была госпитализирована в нефрологическое отделение по месту жительства в связи

с лейкоцитурией и фебрильной лихорадкой. На фоне проводимой антибактериальной терапии мочевой синдром купирован. На цистографии диагностирован незрелый нейрогенный мочевой пузырь, по рекомендации уролога проводилась продленная катетеризация мочевого пузыря.

В возрасте 1 года (2015 г.) на стационарном обследовании в анализе мочи лейкоцитурия, по данным УЗИ почек – медуллярный нефрокальциноз, биохимический анализ мочи без патологических отклонений.

В возрасте 5 лет (2019 г.) в биохимическом анализе мочи оксалурия 22–47 ммоль/л (норма 8–17), кальциурия; по данным биохимии крови, азотовыделительная способность почек сохранена, уровень фосфора, кальция в норме; при УЗИ почек – признаки нефрокальциноза (синдром «белых пирамид»). При цистографии выявлен пузирно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) III степени слева. В феврале 2020 г. проведена эндоскопическая коррекция ПМР препаратором Vantris слева.

В декабре 2020 г. ребенок госпитализирован в отделение нефрологии ДГКБ им. З.А. Башляевой. По данным биохимического анализа крови, уровень общего и ионизированного кальция по верхней границе нормы – 2,61 ммоль/л и 1,32 ммоль/л соответственно, фосфор (Р) 1,66 ммоль/л (норма 0,95–1,8), снижение уровня витамина D 16,88 нг/мл (норма 30–40 нг/мл), снижение ПТГ 6,6 пг/мл (норма 15–68,3 пг/мл), суточная экскреция кальция и фосфора не повышена. По данным УЗИ почек, сохраняются эхопризнаки нефрокальциноза. ПМР при цистографии не выявлен. Установлен диагноз «вторичный пиелонефрит, стадия клинико-лабораторной ремиссии; тубулопатия (?) – медуллярный нефрокальциноз 1 ст.; оксалатно-кальциевая кристаллурия». Состояние после эндоскопической коррекции ПМР слева от 02.2020 г. Функции почек сохранены. Рекомендован прием витамина D в дозе 1000 ЕД, уросептическая, метаболическая терапии.

При повторной госпитализации в январе 2022 г.: в анализе мочи кристаллы оксалата кальция +++ в п/зр; в биохимии крови Са общ 2,55 / Са++ 1,31 ммоль/л, гиперфосфатемия 1,91 ммоль/л (норма 0,95–1,8), недостаточность витамина D 20,56 нг/мл (норма 30–100 нг/мл), снижение ПТГ 2 пг/мл (15–68,3 пг/мл), суточная экскреция кальция 1,56 ммоль/сут (норма <7), фосфора 3,82 ммоль/сут (норма 12,9–42). По данным УЗИ почек – эхопризнаки диффузных изменений паренхимы почек по типу медулляр-

Таблица 3. Динамика основных лабораторных показателей пациента 2

Показатели	Возраст, года	5	6	8	9	10
Сывороточная концентрация	норма	2,61/1,32	2,55/1,31	2,35/1,29	2,4/1,3	
Са общ/ Са++, ммоль/л						
Уровень ПТГ, пг/мл	–	6,6	2	–	4,7	
Витамин D, нг/мл	–	16,88	20,56	45,38	21	
Экскреция кальция с мочой	повышенна	норма	норма	повышенна	повышенна	

ного нефрокальциноза. Ребенок выписан с диагнозом «нефрокальциноз медуллярный I ст., оксалатно-кальциевая кристаллурия», рекомендован прием витамина D в дозе 1500 ЕД в связи с недостаточностью витамина D.

При плановом стационарном обследовании в январе 2023 г. – в биохимии крови: гиперкальциемии нет (Са общ 2,35 ммоль/л, Са++ 1,29); уровень фосфора (1,58 ммоль/л) и витамина D (45,38 нг/мл) в пределах нормы; ПТГ не определялся. Выявлена кальциурия: суточная экскреция кальция с мочой составила 6,38 ммоль/л (норма 2,50–6,20), Са/Cr индекс 1,0 (норма до 0,7). По данным УЗИ, медуллярный нефрокальциноз. Терапия витамином D отменена.

Плановое стационарное обследование в феврале 2024 г.: сывороточные уровни кальция и фосфора в пределах референсных значений, снижен уровень витамина D 21,00 нг/мл и ПТГ 4,7 пг/мл (норма 15–68,3 пг/мл). Повышена суточная экскреция оксалатов 54,44 мг/сут (норма до 17) и кальция 4,7 мг/кг/сут (норма 1,7–3 мг/кг/сут). При УЗИ эхопризнаки симптома гиперэхогенных пирамидок.

В связи с сохраняющимся нефрокальцинозом, снижением ПТГ, оксалатно-кальциевой кристаллурией, эпизодами незначительной гиперкальциемии в анамнезе рекомендовано проведение молекулярно-генетического обследования.

По результатам молекулярно-генетического исследования от 03.2024 г. выявлена мутация в гене *CYP24A1* гомозиготный вариант, c.428_430del p.Glu143del (chr20:54172927 rs777676129 MM_000782.5экзон2).

Установлен диагноз «нарушение метаболизма витамина D: дефект гена *CYP24A1* гомозиготный вариант, c.428_430del p.Glu143del (chr20:54172927 rs777676129 MM_000782.5экзон2). нефрокальциноз медуллярный». Рекомендовано исключить препараты, содержащие витамин D, ограничить продукты с высоким содержанием кальция, избегать инсоляции, соблюдать питьевой режим. Динамика лабораторных показателей пациента представлена в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гиперкальциемия нередко встречается в клинической практике, что представляет собой диагностическую и терапевтическую проблему. Основными причинами развития гиперкальциемии у новорожденных и детей первого года жизни являются генетические заболевания с нарушением кальций-fosфорного обмена и ятрогенные фак-

торы (гипервитаминоз D и/или A, применение тиазидных диуретиков) [4, 5].

Гиперкальциемия с низкими концентрациями ПТГ требует исследования уровня активных метаболитов витамина D в сыворотке крови для исключения гипервитаминоза D, а также состояний, протекающих с нарушением метаболизма витамина D (инфантильная гиперкальциемия тип 1) и реабсорбции фосфатов (инфантильная гиперкальциемия тип 2 и наследственный гипофосфатемический ракит с гиперкальциурией). Диагноз ИГ 1 типа основывается на сниженном соотношении 24,25-дигидроксивитамина D к 25-гидроксивитамину D и подтверждается генетическим анализом.

В приведенных нами случаях у обоих пациентов диагноз ИГ 1 типа был верифицирован только в 10-летнем возрасте. При этом у первого пациента была классическая манифестация ИГ 1 типа в раннем возрасте в виде выраженной гиперкальциемии с соответствующей клинической картиной, гипопаратиреоза, гиперкальциурии и нефрокальциноза. Вероятно, достижение ремиссии инфекции мочевой системы (ИМС), быстрое уменьшение степени гиперкальциемии с критической до умеренной и исключение генетиком синдромальной формы гиперкальциемии (без проведения молекулярно-генетического исследования) привело к недооценке клинических симптомов, позднему установлению диагноза заболевания, его прогрессированию и развитию ХБП и уролитиаза. Несмотря на то что клиника гиперкальциемии проявляется только в младенчестве и раннем детском возрасте, необходимо понимать, что гиперкальциемия сохраняется в течение всей жизни. По оценкам исследователей, мутация в гене *CYP24A1* является причиной 4–20% случаев нефролитиаза [14]. В публикациях как отечественных, так и зарубежных авторов демонстрируется обратная связь между возрастом пациентов и степенью выраженности гиперкальциемии [2, 3, 7]. У второго описанного нами пациента уровень кальция в сыворотке крови повышался незначительно или был нормальным, что затруднило своевременную постановку диагноза. И хотя у ребенка в год отмечалось усиление эхогенности пирамид при УЗИ почек, до 5–6 лет не выявлялось гиперкальциемии и повышенной экскреции кальция с мочой. По-видимому, внимание врачей было направлено на лечение рецидивирующей ИМС на фоне ПМР 3 ст., корректированного в 5-летнем возрасте, и не проводилось целенаправленной диагностики каль-

циурии, определения уровня ПТГ, витамина D. В дальнейшем у ребенка постоянно диагностировался низкий уровень 25(OH)D, что не характерно для ИГ 1 типа [3, 5], и ребенок получал терапию витамином D. Как указывалось выше, диагностическое значение при постановке диагноза имеют снижение метаболита витамина D – 24,25(OH)2D в крови и повышение соотношения 25(OH)D:24,25(OH)2D [4, 6, 7], однако возможности определения этих показателей ограничены. Окончательный диагноз ИГ 1 типа возможен только после генетического анализа. Выявленный у второго пациента вариант мутации в гене CYP24A1 – делеция p.Glu143del, является одним из самых частых в российской и европейской когортах [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с нефрокальцинозом/уролитиазом, гиперкальциемией или гиперкальциурией, особенно с младенческого возраста, необходимо исключать нарушения метаболизма витамина D, обусловленные мутациями в гене CYP24A1. Ранняя диагностика заболевания с последующей минимизацией потребления витамина D позволит предотвратить последствия токсичности, скорректировать питание и образ жизни пациентов.

Финансирование: отсутствует.

Конфликт интересов: авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia / K.P. Schlingmann [et al.] // The New England Journal of Medicine. 2011. Vol. 365, No. 5. P. 410–421. DOI: 10.1056/NEJMoa1103864.
2. Phenotype of Idiopathic Infantile Hypercalcemia Associated with the Heterozygous Pathogenic Variant of SLC34A1 and CYP24A1 / T.O. Bizerea-Moga [et al.] // Children (Basel, Switzerland). 2023. Vol. 10, No. 10. P. 1701. DOI: 10.3390/children10101701.
3. Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия, тип 1: клинико-генетическая характеристика российской когорты детей / С.В. Папиж, М.В. Шумихина, А.Н. Тюльпаков, Л.С. Приходина // Нефрология и диализ. 2023. Т. 25, № 1. С. 76–88. DOI: 10.28996/2618-9801-2023-1-76-88.
4. Папиж С.В. Гиперкальциемия у детей // Нефрология. 2020. Т. 24, № 2. С. 42–51. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-42-51.
5. Идиопатическая гиперкальциемия детей грудного возраста. Описание клинических случаев, обзор литературы / Ю.В. Тихонович [и др.] // Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63, № 1. С. 51–57. DOI: 10.14341/probl201763151-57.
6. Hypercalcemic Disorders in Children / V.J. Stokes, M.F. Nielson, F.M. Hannan, R.V. Thakker // Journal of Bone and Mineral Research: the Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2017. Vol. 32, No. 11. P. 2157–2170. DOI: 10.1002/jbmr.3296.
7. Biallelic and monoallelic pathogenic variants in CYP24A1 and SLC34A1 genes cause idiopathic infantile hypercalcemia / Q. Wang [et al.] // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2024. Vol. 19, No. 1. P. 126. DOI: 10.1186/s13023-024-03135-8.
8. Hypercalcemia due to CYP24A1 mutations: a systematic descriptive review / D. Cappellani [et al.] // European Journal of Endocrinology. 2021. Vol. 186, No. 2. P. 137–149. DOI: 10.1530/EJE-21-0713.
9. CYP24A1 and SLC34A1 Pathogenic Variants Are Uncommon in a Canadian Cohort of Children with Hypercalcemia or Hypercalciuria / I. Rousseau-Nepton [et al.] // Hormone Research in Paediatrics. 2021. Vol. 94, No. 3–4. P. 124–132. DOI: 10.1159/000517548.
10. When to suspect infantile hypercalcemia-1? / A. Brancatella [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. 2024. Vol. 47, No. 9. P. 2305–2312. DOI: 10.1007/s40618-024-02312-7.
11. Long-term outcome of the survivors of infantile hypercalcaemia with CYP24A1 and SLC34A1 mutations / A. Janiec [et al.] // Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association. 2021. Vol. 36, No. 8. P. 1484–1492. DOI: 10.1093/ndt/gfaa178.
12. Successful treatment of hypercalcaemia associated with a CYP24A1 mutation with fluconazole / J. Sayers [et al.] // Clinical Kidney Journal. 2015. Vol. 8, No. 4. P. 453–455. DOI: 10.1093/ckj/sfv028.
13. CYP3A4 Induction by Rifampin: An Alternative Pathway for Vitamin D Inactivation in Patients with CYP24A1 Mutations / C. Hawkes [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2017. Vol. 102, No. 5. P. 1440–1446. DOI: 10.1210/jc.2016-4048.
14. 1,25-(OH)2D-24 Hydroxylase (CYP24A1) Deficiency as a Cause of Nephrolithiasis / G. Nesterova [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN. 2013. Vol. 8, No. 4. P. 649–657. DOI: 10.2215/CJN.05360512.

К.С. Зизюкина¹, Е.А. Саркисян^{1, 2}, канд. мед. наук, Ю.В. Жиркова^{1, 2}, д-р мед. наук, профессор,
Л.Д. Ворона¹, канд. мед. наук, Е.И. Шабельникова¹, канд. мед. наук, Д.А. Романова², А.А. Фомушкина²,
В.А. Миронова¹, А.П. Хохлова¹, А.И. Вавилова¹

ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА У ДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ, ПЕРЕНЕСШЕГО АСФИКСИЮ

Ключевые слова: ранний неонатальный сепсис, асфиксия, врожденные пороки развития

Keywords: early neonatal sepsis, asphyxia, congenital malformations

Резюме. Неонатальный сепсис и асфиксия часто являются конкурирующими заболеваниями, осложняющими течение друг друга. Интранатальная асфиксия, дистресс плода, очень низкая и экстремальная масса тела при рождении, хориоамнионит и преждевременный разрыв плодных оболочек способствуют развитию неонатального сепсиса с ранней манифестацией клинических проявлений. К развитию асфиксии и кардиореспираторной депрессии, помимо инфекционного процесса, приводят вредные привычки матери, множественные врожденные пороки развития у плода. Нередко вследствие сопутствующих врожденных пороков развития центральной нервной системы нарушаются регуляционные механизмы организма. Серьезные гемодинамические нарушения возникают из-за пороков сердца, что в свою очередь усугубляет течение полиорганной недостаточности и ухудшает прогноз. Неонатальный сепсис, асфиксия, врожденные пороки развития требуют междисциплинарного подхода специалистов, тщательного обследования, подбора терапии с учетом развивающегося системного воспалительного ответа организма и полиорганной недостаточности. В статье представлен клинический случай течения раннего неонатального сепсиса у доношенного ребенка, перенесшего тяжелую асфиксию при рождении, с множественными врожденными пороками развития.

Summary. Neonatal sepsis and asphyxia are often competing diseases that complicate each other. Intranatal asphyxia, fetal distress, very low and extreme birth weight, chorioamnionitis and premature rupture of membranes contribute to the development of neonatal sepsis with early manifestation of clinical manifestations. In addition to the infectious process, the development of asphyxia and cardiorespiratory depression is caused by the mother's bad habits and multiple congenital malformations in the fetus. Often, due to concomitant congenital malformations of the central nervous system, the regulatory mechanisms of the body are disrupted. Serious hemodynamic disturbances occur due to heart defects, which in turn aggravates the course of multiple organ failure and worsens the prognosis. Neonatal sepsis, asphyxia, congenital malformations require an interdisciplinary approach of specialists, careful examination, selection of therapy taking into account the developed systemic inflammatory response of the body and multiple organ failure. The article presents a clinical case of early neonatal sepsis in a full-term child who suffered severe asphyxia at birth, with multiple congenital malformations.

Для цитирования: Течение раннего неонатального сепсиса у доношенного ребенка с множественными пороками развития, перенесшего асфиксию / К.С. Зизюкина [и др.] // Практика педиатра. 2025. № 4. С. 23–29.

For citation: The course of early neonatal sepsis in a full-term child with multiple malformations who has suffered asphyxia / K.S. Zizyukina [et al.] // Pediatrician's Practice. 2025;(4): 23–29. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Ранний неонатальный сепсис (МКБ-10: Р36: Бактериальный сепсис новорожденного) – генерализованное инфекционное заболевание, развивающееся в первые 72 часа жизни новорожденного, в основе которого лежит дисфункция иммунной системы с формированием очага воспаления, бактериемии, синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности [1–3]. Частота встречаемости раннего неонатального сепсиса составляет около 1 случая на 1000 живорождений [4]. Заболеваемость значительно варьирует и находится в обратно пропорциональной зависимости от гестационного возраста, являясь наиболее высокой в группе глубоко недоношен-

ных детей. В Соединенных Штатах Америки среди детей с гестационным возрастом менее 34 недель она составляет 0,77 случаев на 1000 живорождений [5]. По данным Ogundare E. и соавт., частота раннего неонатального сепсиса почти в пять раз выше позднего: 77,8% против 22,2% [6].

Диагноз неонатального сепсиса устанавливается либо на основании положительной гемокультуры и наличия одного и более клинических признаков инфекционного заболевания, либо на основании выявленного очага инфекции, признаков полиорганной недостаточности, двух и более признаков системного воспалительного ответа [2]. Золотым стандартом диагностики сепсиса остается обнаружение микробной культуры в крови, однако положительная

¹ФГБУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы»

гемокультура у новорожденных определяется только в 40% случаев [7, 8]. Диагностической ценностью обладает определение уровня С-реактивного белка, прокальцитонина и интерлейкина-6, которые, являясь воспалительными биомаркерами, не считаются специфическими для инфекционного процесса [9]. В современной неонатологии важным диагностическим критерием, указывающим на раннее начало неонатального сепсиса, служит определение уровня венозного лактата, составляющего более 3,38 ммоль/л уже на 6-м часу постнатального периода [10, 11].

Несмотря на частую диагностику сепсиса в неонатальных отделениях, до сих пор нет полностью оптимизированной схемы антибактериальной терапии. Невозможность определения этиологического фактора, приводящего к развитию септического процесса почти в половине случаев, осложняет процесс подбора этиотропного лечения и часто определяет назначение антибиотиков широкого спектра действия в качестве стартовой терапии [2, 7, 8]. По результатам Кокрейновского метаанализа, включающего 865 рандомизированных контролируемых исследований, было определено, что назначение различных комбинаций из доступных пяти схем антибактериальной терапии не повлияло на частоту осложнений и летальных исходов [12].

Ранний неонатальный сепсис часто имеет длительное волнобразное течение. Даже выписанные дети часто повторно госпитализируются. Было обнаружено, что частота повторной госпитализации в течение одного года составляет 23,6%, с наиболее частой госпитализацией в течение первых трех месяцев [13].

У доношенных новорожденных асфиксия при рождении может быть самостоятельной причиной развития полиорганной недостаточности. При этом нередко сочетание асфиксии и раннего неонатального сепсиса у одного пациента могут увеличивать вероятность летального исхода [14]. Асфиксия и/или краиницеребральная депрессия в родах часто возникают у новорожденных от матерей с вредными привычками, а также у детей с диагностированными врожденными пороками развития. Наследование инфекционного процесса часто делает невозможным проведение краиницеребральной гипотермии [14].

Дифференциальная диагностика раннего неонатального сепсиса с другими заболеваниями неонатального периода очень сложна ввиду схожести клинической картины и изменчивости клинических проявлений среди детей разного гестационного возраста. Вопрос изучения предикторов раннего неонатального сепсиса как для отечественной, так и для мировой медицины пока остается одним из главенствующих и обуславливает создание прогностического моделирования [15].

Несмотря на достаточное количество в научной литературе информации о новорожденных, перенесших септические процессы, сведений об особенностях течения сепсиса у доношенных новорожденных при наличии тяжелой сопутствующей патологии не так уж и много. В нашей статье мы представляем клинический случай те-

чения раннего неонатального сепсиса у доношенного ребенка с множественными врожденными пороками развития, перенесшего тяжелую асфиксию при рождении.

Цель – демонстрация особенностей течения раннего неонатального сепсиса у доношенного ребенка, перенесшего асфиксию, с врожденными пороками развития сердца и центральной нервной системы.

Поиск современной отечественной и зарубежной литературы осуществлялся по ключевым словам: неонатальный сепсис, асфиксия, полиорганская недостаточность, синдром системного воспалительного ответа, с использованием баз данных PubMed, NIH, Scopus, ResearchGate научной библиотеки eLibrary.Ru. Проведено наблюдение клинического случая и анализ истории болезни ребенка Б.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка Б., от первой беременности, первых родов, от матери с героиновой наркотической зависимостью в анамнезе в течение 5 лет, во время беременности употребление наркотиков отрицает. В женской консультации не наблюдалась, о беременности не знала. Роды естественные на 38–39 нед гестации, с безводным промежутком 82 часа и вторым периодом родов около 20 минут. При рождении околоплодные воды и пуповина были прокрашены меконием, присутствовали признаки хорионамнионита. Масса тела при рождении 2480 г, длина 50 см. Оценка по шкале Апгар 0/2/4/6/7 баллов. После стабилизации состояния ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. В первые часы жизни тяжесть состояния была обусловлена дыхательной недостаточностью 3 степени, неврологическими нарушениями, связанными с перенесенной тяжелой асфиксиею, с внутриутробным течением инфекционного процесса. Значимые нарушения внешнего дыхания потребовали организации высокочастотной искусственной вентиляции легких, после чего удалось снизить фракцию кислорода во вдыхаемой воздушной смеси со 100% до 30%.

Через 40 мин после рождения были зарегистрированы генерализированные судороги, купировавшиеся внутренним введением препарата – производного бензодиазепина. Маловесному к сроку гестации новорожденному на фоне нестабильности гемодинамики на втором часу жизни потребовалась кардиотоническая поддержка. Через три часа была начата процедура управляемой терапевтической гипотермии. Однако развитие гипотензии, рефрактерной к проводимой терапии, обусловило несвоевременное прекращение процедуры.

Со 2–3-х суток жизни появились признаки сердечно-сосудистой недостаточности в виде отеков, не коррелируемых проводимой кардиотонической и гормональной терапией. При проведении эхо-кардиографического исследования определялись признаки гипертрофии миокарда обоих желудочков без значимых изменений функции. Наращающие отеки на фоне прогрессирующей олигурии обусловили начало старта заместительной почечной терапии методом перitoneального диализа.

Таблица 1. Лабораторные показатели ребенка Б. в динамике

Критерий	3 с/ж*	5 с/ж*	8 с/ж*	14 с/ж*	21 с/ж*	27 с/ж*	35 с/ж*	45 с/ж*	60 с/ж*	90 с/ж*
Гемоглобин (г/л)	115	104	94	74	129	109	130,6	134	100,7	88,3
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	132	120	145	183	258,5	323	210,5	199,8	230,7	420
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	31,2	26,1	28,0	26,2	25,8	15,4	12,7	12,6	23,9	23,83
Нейтрофилы ($10^9/\text{л}$)	27,37	20,5	24,5	22,7	18,9	8,05	6,35	7,22	9,06	14,98
Нейтрофилы палочкоядерные/ сегментоядерные (%)	9/74	7/68	8/65	10/70	11/72	9/57	1/48	6/53	14/57	11/58
Креатинин (мкмоль/л)	323,5	296,1	348,7	214	220,3	184,3	192,9	231,4	249,9	270
Мочевина (ммоль/л)	28,2	29,3	36,5	22,5	22,9	14,8	13,2	14,9	27,2	13,1
Альбумин (г/л)	26	21	28	26	26			25	28	
Общий белок (Ед/л)	46,2	44,1	48,3	43	42,5	40,6		39,3	43,7	
СРБ (мг/л)	14	10,1			14,3		0,7	1,0	4,7	2,9
Прокальцитонин (нг/мл)	13,9	14,2			13,01	14,3		3,57	7,89	
АЛТ (ЕД/л)	14	6	44	27	53	16	23	49	48,6	45,7
АСТ (ЕД/л)	23	11	68	52	76	19	29	88	97	80
ГГТ (ЕД/л)	257	201	788	413	828	500	584	101	420	544
Ig A (г/л)	0,55	0,52	0,48	0,41	0,35	0,30	0,25	0,19	0,12	0,09
Ig G (г/л)	6,42	6,40	6,38	6,30	3,23	2,97	3,70	4,11	3,50	2,66
Ig M (г/л)	0,34	0,32	0,31	0,30	0,27	0,26	0,25	0,21	0,19	0,17

*с/ж – сутки жизни.

У ребенка при проведении нейровизуализации определялись признаки перенесенного гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы, дилатации наружных пространств, боковых и третьего желудочков, кистозной лейкомалии, а также врожденные пороки развития – гипогенезия мозолистого тела, агенезия червя мозжечка.

Также присутствовали рентгенологические и компьютерно-томографические признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, кардиомегалии и гепатомегалии, ультразвуковые признаки тяжелого поражения паренхимы почек. Лабораторные маркеры воспаления были положительными в первые 6 часов жизни (нейтрофилез 27,37*109/л, С-реактивный белок – 10,1 мг/л, прокальцитонин – 14,2 нг/мл, лактат – 3,92 ммоль/л). В таблице 1 приведена динамика основных лабораторных показателей ребенка Б. трех суток жизни в динамике.

У ребенка выявлены анемия, воспалительные изменения крови, гипопротеинемия, признаки острого повреждения почек в рамках генерализованного инфекционного процесса и полиорганной недостаточности. Нуклеиновых кислот врожденных и перинатальных вирусных, бактериальных и грибковых инфекций выявлено не было. В микробиологических посевах из трахеобронхиального дерева, пупочной ранки, ануса выявлена условно-патогенная флора. Выявленное иммунодефицитное состояние не имело отношения к врожденным наследственным иммунодефицитам, что подтверждалось исследованием TREK, KREK. Результаты расширенного неонатального скрининга были отрицательными.

Наличие множественных врожденных пороков развития, тяжелая асфиксия при рождении, непереносимость энтерального питания, схожесть клинической картины с болезнями обмена потребовали консультации генетика. По результатам кариотипирования – генотип 46, XX, при полноэкзонном секвенировании значимые мутации выявлены не были, болезни обмена исключены. В таблице 2 приведены основные направления терапии девочки Б.

У ребенка, перенесшего асфиксию, с течением раннего неонатального сепсиса наблюдалось волнобразное изменение состояния. Потребность в проведении заместительной почечной терапии сохранялась в зависимости от уровня азотемии. Гемостазиологические нарушения в виде эпизодов повышенной кровоточивости из мест инъекций, появление сухоручного отделяемого по диализным дренажам потребовали соответствующих кровоостанавливающих мероприятий. Ребенку назначалась массивная антибактериальная терапия, направленная на купирование инфекционного процесса, подбор осуществлялся под клиническим и лабораторным контролем, со сменой с учетом результатов посевов из разных локусов. Нестабильность гемодинамики, неадекватная перфузия органов, признаки системного воспалительного ответа обусловили титрацию доз кардиотоников.

Энтеральное питание было начато с 5 суток жизни в трофических объемах. Уменьшение объемов и дальнейшая отмена энтеральной нагрузки были связаны с течением у ребенка некротизирующего энтероколита. Повторные эпизоды нарушения усвоения энтерального питания, рецидивирующие желудочно-кишечные

Таблица 2. Схема основных лечебных мероприятий ребенку Б., проведенных в стационаре

Вид терапии	Проведенные мероприятия
Дыхательная поддержка	Искусственная вентиляция легких, разные триггерные режимы, высокочастотная искусственная вентиляция легких (подбор режима с целью коррекции респираторных нарушений), биназальный CPAP, масочная дотация О ₂
Антибактериальная, противогрибковая	Ампициллин/сульбактам, гентамицин, цефоперазон/сульбактам, ванкомицин, линезолид, меропенем, метронидазол, цефепим/сульбактам, имипенем/циластатит, тигециклин, полимиксин В, флуконазол, микаfungин
Гемостатическая	Менадиона натрия бисульфит, свежезамороженная плазма О (I) Rh отриц., этамзилат натрия
Инотропная поддержка и гормональная	Адреналин, допамин, добутамин, норадреналин, дексаметазон
Иммунокоррекция	Пентаглобин
Инфузионная терапия	Глюкоза, солевые растворы
Седация, анальгезия, противосудорожная	Фентанил, промедол, диазепам
Терапия артериальной гипертензии	Анаприлин, нифедипин, верошпирон, фуросемид, пропранолол, аминазин, доксазозин
Антианемическая терапия	Мальтофер, фолиевая кислота, гемотрансфузии эритроцитарной взвеси, тромбоконцентрат
Симптоматическая терапия	Эзомепразол, лактаза, креон, пробиотики
Парентеральное питание	Аминовен инфант, СМОФлипид, виталипид
Энтеральное питание	Искусственное – от 20 мл до 70 мл 8 р/день в зависимости от состояния ребенка. Общий объемы питания увеличены до 150 мл/кг/сутки

вотечения требовали энтеральных пауз, ребенок переведился на полное парентеральное введение нутриентов с дальнейшей организацией вскармливания смесями на основе полного гидролиза белка.

С 35 суток жизни отмечалось снижение сократимости миокарда, что привело к гиперволемии и гипостатическим отекам. Выявленные гипотензия и сниженная фракция выброса левого желудочка обусловили назначение адреналина и левосимендана. Также определялись увеличение общего периферического сопротивления сосудов на фоне гиперволемии, снижение сократимости миокарда, гипертрофия миокарда левого желудочка и папиллярных мышц, уменьшение размеров правого желудочка вплоть до обструкции правых отделов. У ребенка с ранее выявленным межпредсердным сообщением до 0,7 см также диагностировались регургитация на митральном и триkuspidальном клапанах 1–2 степени, признаки легочной гипертензии, на границе приточного и трабекулярного отдела визуализировалось эхогенное образование, суживающее диаметр приточного отдела. При проведении электрокардиографии присутствовала синусовая тахикардия, признаки перегрузки правого предсердия, повышения потенциалов правого желудочка, отклонения электрической оси сердца вправо. Выявленные пороки и отклонения проявлялись склонностью к артериальной гипертензии с повышением артериального давления до 180/120 мм рт. ст. Проводимая многокомпонентная антигипертензивная терапия (нифедипин, амлодипин, каптоприл, эналаприл, анаприлин, верошпирон) приводила к снижению систолического давления лишь на 10–20 мм рт. ст. Ввиду условной резистентности к проводимому лечению, с целью преду-

преждения жизнеугрожающих осложнений артериальной гипертензии, в лечебный план был включен аминазин с последующей заменой на доксазозин, пропранолол. Исключались иные, в частности эндокринные, причины гипертензии: данных за гипо-/гиперкортицизм не выявлено, имеющиеся транзиторные изменения тиреоидных гормонов не могли вызвать изменения давления.

Волнообразное, рецидивирующее течение полисегментарной пневмонии, приводящее к развитию бронхолегочной дисплазии, хронической сердечной недостаточности на фоне гипертрофической кардиомиопатии, способствовали нарастанию легочной гипертензии и аргументировали назначение силденафилла и проведение терапии оксидом азота.

Ребенок за время пребывания в отделении реанимации новорожденных перенес несколько эпизодов пневмонии, диализный перитонит. На 7-м мес жизни у ребенка наросли признаки несостоятельности внешнего дыхания, клинические и лабораторные признаки геморрагического и анемического синдрома (гемоглобин – 79,6 г/л, тромбиновое время – 30,9 с, концентрация фибриногена – 1,15 г/л), потребовавшие проведения плазмотрансфузии и назначение факторов свертывания. Также прогрессивно нарастили маркеры системного воспалительного ответа (лейкоцитоз – 40,08*10⁹/л, тромбоцитопения – 63,1*10⁹/л, прокальцитонин – 1,39 нг/мл), цитолиза (АЛТ – 854,6 ЕД/л, АСТ – 3201 ЕД/л), холестаза (ГГТ – 573 ЕД/л), электролитные нарушения (гиперкалиемия – К-6,2 мМоль/л), отмечалось снижение белковых компонентов крови (альбумин – 20,9 г/л, общий белок – 37,9 ЕД/л). Ультрафильтрация при перitoneальном диализе была отрицательной, на-

растала азотемия (креатинин – 190 мкмоль/л, мочевина – 18,1 мМоль/л), что потребовало проведения продленного вено-венозного гемодиализа. В возрасте 7 мес и 4 дней на фоне проводимой высокочастотной искусственной вентиляции легких у ребенка отмечалась нарастающая брадиаритмия, рефрактерная к проводимой массивной кардиотонической и инотропной поддержке. Состояние ребенка оценивалось как терминальное. По данным электрокардиографии определялись признаки острого трансмурального распространенного инфаркта миокарда. Наращающая брадикардия с последующей асистолией обусловили проведение полного комплекса реанимационных мероприятий, которые оказались безрезультатными, была констатирована биологическая смерть. Данные патологоанатомического исследования полностью совпадали с клиническим диагнозом ребенка.

ОБСУЖДЕНИЕ

Самыми частыми причинами смерти новорожденных во всем мире являются асфиксия, неонатальный сепсис, врожденные пороки развития и инфекционные заболевания [16]. К перинатальным предикторам, приводящим в дальнейшем к серьезным осложнениям, относят дистресс плода, задержку начала спонтанного дыхания, низкую оценку по шкале Апгар, потребность в реанимации и/или вентиляции и метаболический ацидоз (pH пуповины $<7,0$ и дефицит оснований >5 ммоль/л), к постнатальным – развитие полиорганной недостаточности и аномальные результаты визуализации головного мозга [15, 17]. Метаанализы и мультицентровые исследования показывают, что наиболее важными факторами риска развития раннего неонатального сепсиса выступают: асфиксия, дистресс плода, очень низкая масса тела для гестационного возраста, хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек, инфекции мочевыводящих или репродуктивных путей матери, перинатальная лихорадка и вагинальное исследование более трех раз [6, 18–20]. Средипренатальных факторов тяжелой асфиксии у девочки Б. большую роль играла хроническая гипоксия плода, связанная с вредными привычками и инфекционным статусом матери. Помимо анамнестических факторов, о перенесенной внутриутробной гипоксии свидетельствует маловесность ребенка к сроку гестации: массо-ростовые показатели по шкале Intergrowth-21st при рождении соответствовал 7–8 %. В женской консультации мать не наблюдалась, данные о возможных инфекциях перинатального периода отсутствовали. Безводный промежуток в описанном клиническом случае составил 82 часа, что явилось значимым фактором реализации септического процесса в раннем неонатальном периоде.

Уже при рождении у девочки Б. определялся анемический синдром, его нарастание в динамике явилось показанием для проведения многократных гемотрансfusion. Такая концентрация гемоглобина в крови могла быть связана как с хронической кровопотерей у матери, так и с врожденными инфекциями перинатального периода. Ре-

зультаты полимеразной цепной реакции, направленной на выявление генетического субстрата врожденной цитомегаловирусной, герпетической, парвовирусной инфекции, токсоплазмоза, сифилиса были отрицательными.

По рекомендациям отечественных неонатологов, ключевым диагностическим критерием для раннего неонатального сепсиса все еще остается выявление бактериальной культуры [2]. Однако посев крови у новорожденных имеет низкую чувствительность в связи с невозможностью забора достаточного количества крови для посева, особенно у недоношенных и у новорожденных с низким уровнем бактериемии [21]. В приведенном клиническом случае кровь была взята после начала антибактериальной терапии, что могло привести к отсутствию возбудителя в гемокультуре [7, 8]. Диагноз раннего неонатального сепсиса у ребенка Б. был поставлен на основании наличия множества факторов риска, определения первичного очага инфекции, признаков полиорганной недостаточности, синдрома системного воспалительного ответа. Наличие высоких показателей системного воспалительного ответа с первых часов жизни свидетельствовали о внутриутробном протекании инфекционного процесса [2].

У описанного ребенка отмечалось также повышение лактата уже через 6–7 часов после рождения [10, 11]. Выявленный ацидоз смешанного характера после коррекции параметров внешнего дыхания и повышенный уровень лактата свидетельствуют о серьезных тканевых нарушениях с вовлечением в процесс, помимо окислительных медиаторов, также хемокинов, цитокинов, интерлейкина, белков острой фазы [9].

Клинические проявления раннего неонатального сепсиса обычно неспецифичны, что затрудняет его раннюю диагностику [6, 22]. У ребенка Б. присутствовали рентгенологические, компьютерно-томографические признаки врожденной пневмонии, выявлялись острое почечное повреждение, геморрагические нарушения, некротизирующий энтероколит.

По данным литературы, 20 из 1000 живорожденных новорожденных требуют обширных реанимационных мероприятий и в последующем у этих детей появляются клинико-биохимические признаки перинатальной асфиксии. Около 15–20% таких новорожденных умирают в неонатальном периоде, у 25% выживших диагностируют неврологические расстройства, у 10–30% – происходит замедление психомоторного развития [23]. Как у доношенных, так и у недоношенных детей асфиксия может привести к развитию полиорганной недостаточности. Раннееявление неонатальных судорог является предиктором отрицательного исхода у доношенных новорожденных [24]. У ребенка Б. судороги констатированы в первые 40 минут жизни. Наращающие признаки септического шока в первые часы жизни определили невозможность продолжения краниоцеребральной гипотермии. В неонатальном периоде развитие полиорганной недостаточности, вероятно, было обусловлено двумя конкурирующими процессами: ранним неонатальным сепсисом и тяжелой асфиксий.

Нестабильное терминальное состояние ребенка Б. было связано также с выявленными множественными врожденными пороками развития. Наличие врожденных пороков центральной нервной системы, сердца и почек при одновременном присутствии эндокринных нарушений обусловили неоднократные консультации генетика, эндокринолога, проведение кариотипирования и полноэкзомного секвенирования. Отрицательные результаты проведенных исследований соответствуют существующему представлению о том, что не всегда наличие множественных врожденных пороков является результатом генетического дефекта или хромосомной патологии [25]. При этом нужно учесть, что большинство врожденных пороков развития являются тяжелыми, несовместимыми с жизнью и серьезно влияют на показатели младенческой смертности [26]. В последнее время изучается роль генетических факторов в развитии асфиксии у доношенных детей, имеющих врожденные пороки развития, и в первую очередь пороки развития центральной нервной системы [27]. Гипоплазия, агенезия мозолистого тела диагностируется при различных синдромальных патологиях, в связи с чем у ребенка с врожденным пороком сердца, иммунодефицитным состоянием, агенезией червя мозжечка, гипогенезией мозолистого тела специально исключались синдром делеции 22-й хромосомы, акрокаллозальный синдром, синдром Жубер [28, 29].

Артериальная гипертензия у детей с множественной патологией часто имеет мультифакториальный генез и зависит от множества факторов как со стороны ребенка, так и со стороны матери [30]. В описанном нами случае причиной артериальной гипертензии, вероятнее всего, было течение сочетанной кардиальной патологии, легочной гипертензии, связанной как с патологией легких, так и с гемодинамическими нарушениями вследствие дилатации и гипертрофии правого желудочка и обоих предсердий. При превалировании ренальных причин развития артериальной гипертензии и объемной перегрузки в первую очередь развивается гипертрофия, а затем дилатация левого желудочка, которой нет у ребенка.

Развитие бронхолегочной дисплазии у доношенного ребенка было связано с рецидивирующими течением пневмонии, сепсиса, пролонгированной искусственной вентиляцией легких, развитием персистирующей легочной гипертензии, врожденного порока сердца и гемодинамических нарушений [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранний неонатальный сепсис у доношенных новорожденных, перенесших асфиксию, остается актуальной проблемой современной педиатрии и неонатологии. Асфиксия и ранний неонатальный сепсис часто являются конкурирующими заболеваниями и основными звенями причинно-следственного порочного круга, осложняющими течение друг друга. Ранний септический процесс нередко возникает у детей, рожденных от необследованных матерей, что требует более тщательного их обследования после рождения и проведения, помимо антибактериальной,

иммунокорригирующей терапии. Важной причиной развития асфиксии у доношенных новорожденных являются врожденные пороки развития. Их наличие аргументирует проведение молекулярно-генетического исследования с целью уточнения наличия синдромальной патологии, но не исключает возможность существования изолированной патологии. Диагностическими маркерами раннего неонатального сепсиса, помимо общепринятых показателей системного воспалительного ответа, может послужить уровень венозного лактата на 6–7 часу жизни. Ранний неонатальный сепсис у доношенных новорожденных имеет волнообразное течение и требует широкого мультидисциплинарного подхода. Метаболические и эндокринные нарушения при развитии септического процесса у детей с асфиксиею в родах могут иметь транзиторный характер и требуют тщательной метаболической коррекции. Описанный нами случай не редок для отделений реанимации и патологии новорожденных, поэтому понимание взаимосвязи множественной патологии в организме новорожденного важно для адекватной организации лечебно-диагностических мероприятий. ■

Конфликт интересов: Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Финансирование: Финансирование данной работы не проводилось.

Литература

- Infection, Inflammation, Immunology and Immunisation (I4) section of the ESPR. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis / M. McGovern [et al.] // Pediatric Research. 2020. Vol. 88, No.1. P. 14–26. DOI: 10.1038/s41390-020-0785-x.
- Неонатология. Национальное руководство : в 2 т. / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. Т. 1. 2003.
- Kim F., Polin R.A., Hooven T.A. Neonatal sepsis // BMJ. 2020. Vol. 37. P. :m3672. DOI: 10.1136/bmj.m3672.
- Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of Escherichia coli, and the Need for Novel Prevention Strategies / B.J. Stoll [et al.] // JAMA Pediatrics. 2020. Vol. 174, No. 7. P. e200593. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0593.
- Dhudasia M.B., Mukhopadhyay S., Puopolo K.M. Implementation of the Sepsis Risk Calculator at an Academic Birth Hospital // Hospital Pediatrics. 2018. Vol. 8, No. 5. P. 243–250. DOI: 10.1542/hpeds.2017-0180.
- Presentation and outcomes of early and late onset neonatal sepsis in a Nigerian Hospital / E. Ogundare [et al.] // African Health Sci. 2019. Vol. 19, No. 3. P. 2390–2399. DOI: 10.4314/ahs.v19i3.12.
- Infection, Inflammation, Immunology and Immunisation (I4) section of the European Society for Paediatric Research (ESPR). Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials / R. Hayes [et al.] // Pediatric Research. 2023. Vol. 93, No. 5. P. 1141–1148. DOI: 10.1038/s41390-021-01749-3. Epub. 2021. Nov 6. Erratum in: Pediatric Research. 2024. Vol. 96, No. 7. P. 1882. DOI: 10.1038/s41390-024-03416-9.

8. Early-onset Sepsis and Antibiotic Exposure in Term Infants: A Nationwide Population-based Study in Norway / J.W. Fjalstad [et al.] // Pediatric Infectious Disease Journal. 2016. Vol. 35, No. 1. P. 1–6. DOI: 10.1097/INF.0000000000000906.
9. A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis / M.W. Kuzniewicz [et al.] // JAMA Pediatrics. 2017. Vol. 171, No. 4. P. 365–371. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.4678.
10. Presepsin for the Diagnosis of Neonatal Early-Onset Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Poggi [et al.] // JAMA Pediatrics. 2022. Vol. 176, No. 8. P. 750–758. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.1647.
11. Evaluating of neonatal early onset sepsis through lactate and base excess monitoring / A. Yilmaz [et al.] // Scientific Reports. 2023. Vol. 13, No. 1. P. 14837. DOI: 10.1038/s41598-023-41776-0.
12. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis / S.K. Korang [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021. Vol. 5, No. 5. CD013837. DOI: 10.1002/14651858.CD013837.pub2.
13. Hospital Readmissions Among Infants Diagnosed With Early-Onset Neonatal Sepsis in Connecticut / R.E. Hudon, V.H. Leung, S. Petit, D.B. Banach // Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2022. Vol. 11, No. 6. P. 242–247. DOI: 10.1093/jpids/piac009.
14. Birth asphyxia related mortality in Northwest Ethiopia: A multi-centre cohort study / D.B. Ketema [et al.] // PLoS One. 2023. Vol. 18, No. 2. P. e0281656. DOI: 10.1371/journal.pone.0281656.
15. Prediction modelling in the early detection of neonatal sepsis / P. Sahu [et al.] // World Journal of Pediatrics. 2022. Vol. 18, No. 3. P. 160–175. DOI: 10.1007/s12519-021-00505-1.
16. Analysis of the causes of neonatal death and genetic variations in congenital anomalies: a multi-center study / X. Yang [et al.] // Frontiers in Pediatrics. 2024. Vol. 12. P. 1419495. DOI: 10.3389/fped.2024.1419495.
17. Olofsson P. Umbilical cord pH, blood gases, and lactate at birth: normal values, interpretation, and clinical utility // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2023. Vol. 228, No. 5S. P. S1222–S1240. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.07.001.
18. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future / I.H. Celik [et al.] // Pediatric Research. 2022. Vol. 91, No. 2. P. 337–350. DOI: 10.1038/s41390-021-01696-z.
19. Disease burden comparison and associated risk factors of early- and late-onset neonatal sepsis in China and the USA, 1990–2019 / C. Zhang [et al.] // Global Health Action. 2024. Vol. 17, No. 1. P. 2396734. DOI: 10.1080/16549716.2024.2396734.
20. Utilizing Predictive Factors as a Screening Tool for Early-Onset Sepsis in Neonates / N.T.H. Tran [et al.] // Cureus. 2024. Vol. 16, No. 8. P. e66312. DOI: 10.7759/cureus.66312.
21. Bromiker R., Elron E., Klinger G. Do Neonatal Infections Require a Positive Blood Culture? // American Journal of Perinatology. 2020. Vol. 37 (S 02). P. S18–S21. DOI: 10.1055/s-0040-1714079.
22. Is European Medicines Agency (EMA) sepsis criteria accurate for neonatal sepsis diagnosis or do we need new criteria? / F. Tuzun [et al.] // PLoS One. 2019. Vol. 14, No. 6. P. e0218002. DOI: 10.1371/journal.pone.0218002.
23. An observational, multicenter, registry-based cohort study of Turkish Neonatal Society in neonates with Hypoxic ischemic encephalopathy / E. Okulu [et al.] // PLoS One. 2023. Vol. 18, No. 12. P. e0295759. DOI: 10.1371/journal.pone.0295759.
24. Effect of neonatal seizure burden and etiology on the long-term outcome: data from a randomized, controlled trial / S.K. Trowbridge [et al.] // Annals of the Child Neurology Society. 2023. Vol. 1, No. 1. P. 53–65. DOI: 10.1002/cns.3.8. Epub 2023 Jan 27.
25. Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: a EUROCAT population-based registry study / E. Calzolari [et al.] // Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology. 2014. Vol. 100, No. 4. P. 270–276. DOI: 10.1002/bdra.23240.
26. Walani S.R., Biermann J. March of Dimes Foundation: leading the way to birth defects prevention // Annual Review of Public Health. 2017. Vol. 38. P. 12. DOI: 10.1186/s40985-017-0058-3.
27. Exome sequencing reveals genetic heterogeneity and clinically actionable findings in children with cerebral palsy / Y. Wang [et al.] // Nature Medicine. 2024. Vol. 30, No. 5. P. 1395–1405. DOI: 10.1038/s41591-024-02912-z.
28. Агенезия молозистого тела. ассоциированная с наследственными синдромами / О.А. Милованова [и др.] // Клинический разбор в общей медицине. 2017. Т. 11, № 2. С. 62–67. DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.9.
29. Современные подходы к диагностике и ведению больных с синдромом Жубер / Я.Р. Хижак [и др.] // Вопросы детской диетологии. 2022. Т. 20, № 6. С. 41–50. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-6-41-50.
30. Neonatal hypertension / D. Sharma, N. Farahbakhsh, S. Shastri, P. Sharma // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2017. Vol. 30, No. 5. P. 540–550. DOI: 10.1080/14767058.2016.1177816.
31. Бронхолегочная дисплазия : монография / под ред. Д.Ю. Овсянникова, Н.А. Геппе, А.Б. Малахова, Д.Н. Дегтярева. М., 2020.

**Э.И. Аюшин, О.Е. Коновалов, д-р мед. наук, профессор, Д.Ю. Овсянников, д-р мед. наук, профессор
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы», г. Москва**

ДИНАМИКА И ТЕНДЕНЦИИ ПЕРВИЧНОЙ И ОБЩЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 14 ЛЕТ

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, первичная заболеваемость, общая заболеваемость, динамика и тенденции
Keywords: bronchial asthma, childhood, primary incidence, overall incidence, dynamics and trends

Резюме. Бронхиальная астма (БА) принадлежит к числу наиболее распространенных заболеваний, которыми в разных странах страдает 10–15% детского населения. Цель исследования: проанализировать динамику и тенденции заболеваемости БА детского населения 0–14 лет. При выполнении работы использовались материалы официальной статистической отчетности за 2014–2022 гг. Использовались методы вариационной статистики. Анализируя динамические ряды показателей, выполняли определение их ключевых тенденций с помощью моделирования трендов методом аппроксимации. Согласно официальным данным, в 2014–2022 гг. первичная заболеваемость БА среди детей в возрасте 0–14 лет по Москве была стабильно ниже российского и окружного уровней. В то же время общая заболеваемость БА детей указанного возраста в Российской Федерации снизилась на 18,6%, в Центральном федеральном округе на 29,6%, а в Москве на 33,8%. У детей в возрасте 0–14 лет в структуре первичной и общей заболеваемости БА занимала пятое-шестое место. Выявленные особенности динамики и тенденций заболеваемости БА детского населения важно учитывать при выработке соответствующих управленческих решений, в том числе по ее своевременной диагностике.

Summary. Bronchial asthma (BA) is one of the most common diseases, affecting 10–15% of the child population in different countries. Purpose of the study: to analyze the dynamics and trends of asthma incidence in the pediatric population 0–14 years. The work was carried out using materials from official statistical reporting for 2014–2022. Methods of variation statistics were used. When analyzing dynamic series of indicators, their main trends were determined by modeling trends using the approximation method. According to official data, in 2014–2022, the primary incidence of asthma among children aged 0–14 years in Moscow was consistently lower than the Russian and district levels. At the same time, the overall incidence of asthma in children of this age in the Russian Federation decreased by 18,6%, in the Central Federal District by 29,6%, and in Moscow by 33,8%. In children aged 0–14 years, BA occupied fifth to sixth place in the structure of primary and overall incidence. The identified features of the dynamics and trends of bronchial asthma incidence in children are important to consider when developing appropriate management decisions, including its timely diagnosis.

Для цитирования: Аюшин Э.И., Коновалов О.Е., Овсянников Д.Ю. Динамика и тенденции первичной и общей заболеваемости бронхиальной астмой детей в возрасте до 14 лет // Практика педиатра. 2025. № 4. С. 30–33.

For citation: Ayushin E.I., Konovalov O.E., Ovsyannikov D.Yu. Dynamics and trends of primary and general bronchial asthma incidence in children under the age of 14 years // Pediatrician's Practice. 2025;(4): 30–33. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) принадлежит к числу наиболее распространенных заболеваний, которым в разных странах страдает около 10–15% детского населения. При этом в последние годы наблюдается рост заболеваемости [1, 2]. Заболеваемость болезнями органов дыхания (БОД) в целом значительно превышает уровень заболеваемости по другим классам болезней. В 2022 г. доля БОД в общей заболеваемости у детей в возрасте 0–14 лет в РФ составила 56,1%, при этом ряд нозологических форм, входящих в класс БОД, является сопутствующей патологией при БА у детей [3]. Согласно данным эпидемиологического исследования, проведенного в разных странах мира, – International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC, Международное исследование БА и аллергии у детей), особенностями современного течения БА у детей называются более раннее начало («омоложение астмы»), повышение распространенности заболевания и частоты астматических симптомов [2].

Цель исследования. Проанализировать динамику и тенденции заболеваемости БА детского населения 0–14 лет.

Материалы и методы. Настоящее исследование выполнялось по материалам г. Москвы. Проводился сравнительный анализ показателей в мегаполисе, Центральном федеральном округе (ЦФО) и РФ в целом. При этом изучались данные отчетных форм № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации». Анализируя динамические ряды показателей, выполняли определение их ключевых тенденций с помощью моделирования трендов методом аппроксимации. С приближением значения коэффициента аппроксимации (R^2) к единице возрастает надежность того, как линия тренда аппроксимирует изучаемый процесс. Тенденцию трактуют как достоверную при R^2 равной или больше 0,4. Во время математической обработки резуль-

Таблица 1. Структура первичной заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения в возрасте 0–14 лет в Москве за 2014 и 2022 гг. (в %)

Нозологические формы по МКБ-10	2014 г.		2022 г.	
	%	ранг	%	ранг
Болезни органов дыхания	100,0		100,0	
Пневмонии	4,7	3	5,3	4
Аллергический ринит (поллиноз)	4,4	4	6,9	3
Хронические болезни миндалин и аденоидов, перитонзиллярный абсцесс	46,5	1	43,2	1
Острый ларингит и трахеит	41,2	2	41,1	2
Бронхит хронический и неуточненный, эмфизема	0,0		0,0	
Острый обструктивный ларингит [круп] и эпиглотит	0,5	6	2,0	5
Астма, астматический статус	2,7	5	1,4	6
Другие интерстициальные легочные болезни, гнойные и некротические состояния нижних дыхательных путей, другие болезни плевры	0,0		0,1	7

татов применяли инструменты вариационной статистики. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным официальной статистики, ежегодно в Москве у детей в возрасте 0–14 лет регистрируется более 21,8 тыс. случаев БОД с диагнозом, установленным впервые в жизни, в том числе 1,2 тыс. случаев БА. В структуре первичной заболеваемости БОД детей в возрасте 0–14 лет в Москве первое место занимали хронические болезни миндалин и аденоидов, перитонзиллярный абсцесс, на долю которых приходилось более 43% случаев заболеваемости данной патологией. На втором месте находились острый ларингит и трахеит, на третьем – пневмонии, на четвертом – аллергический ринит (АР). Следует отметить, что за период 2014–2022 гг. структура первичной заболеваемости БОД изменилась мало, на первых ранговых местах остались те

же нозологические формы, только в 2022 г. впервые выявленные заболевания, находившиеся на третьем и четвертом местах, поменялись местами (табл. 1).

БА занимала в основном пятое место, при этом если в структуре первичной заболеваемости БОД в 2014 г. на ее долю приходилось 2,7%, то в 2022 г. – 1,4%, что привело к перемещению на шестое место. Однако наблюдаемая динамика указанных показателей не имела статистически значимого характера ($p > 0,05$). Сравнительный анализ показал, что первичная заболеваемость БА среди детей в возрасте 0–14 лет существенно снизилась в РФ, ЦФО и Москве. При этом R^2 были очень высокими и соответственно составили 0,9245, 0,9534 и 0,8968 (рис. 1).

В целом за период 2014–2022 гг. показатель заболеваемости БА снизился в РФ в 1,6 раза, ЦФО – в 1,9 раза и Москве – в 2,2 раза. Первичная заболеваемость БА среди детей данной возрастной группы в Москве была стабильно ниже российского и окружного уровня. К 2022 г.

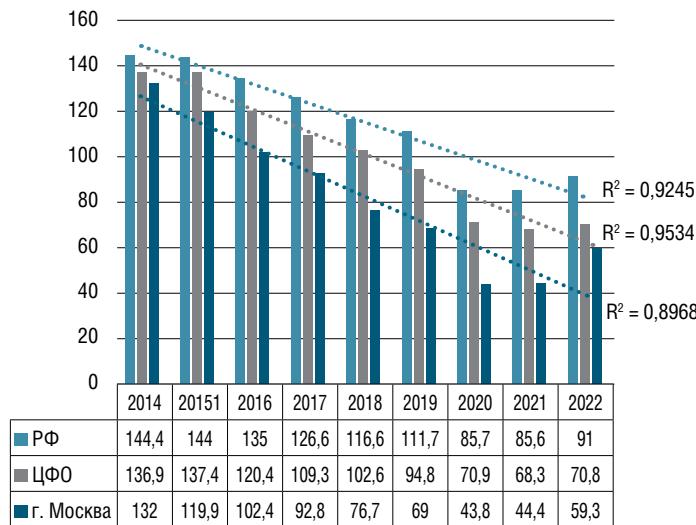


Рис. 1. Первичная заболеваемость БА детей в возрасте 0–14 лет в РФ, ЦФО и Москве за 2014–2022 гг. (на 100 тыс. соответствующего населения)

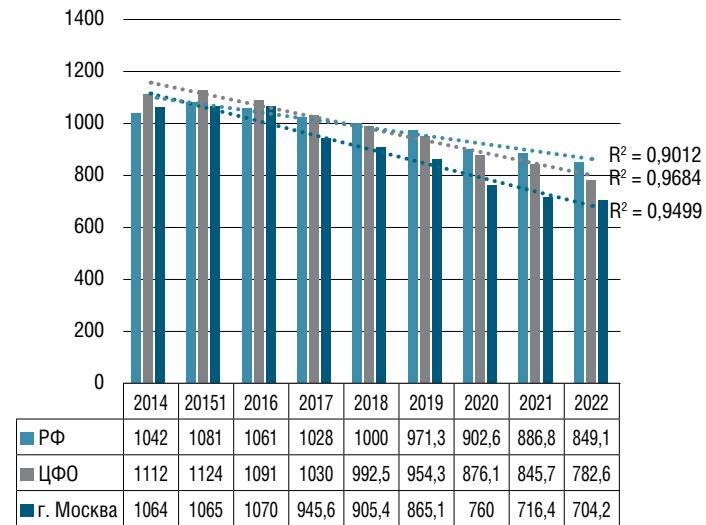


Рис. 2. Общая заболеваемость БА детей в возрасте 0–14 лет в РФ, ЦФО и Москве за 2014–2022 гг. (на 100 тыс. соответствующего населения)

Таблица 2. Структура общей заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения в возрасте 0–14 лет в г. Москве в 2014 и 2022 гг. (в %)

Нозологические формы по МКБ-10	2014 г.		2022 г.	
	%	ранг	%	ранг
Болезни органов дыхания	100,0		100,0	
Пневмонии	2,5	5	2,4	5
Аллергический ринит (поллиноз)	4,9	4	9,8	3
Хронические болезни миндалин и аденоидов, перитонзиллярный абсцесс	59,4	1	60,8	1
Острый ларингит и трахеит	21,5	2	18,7	2
Бронхит хронический и неуточненный, эмфизема	0,0		0,0	
Острый обструктивный ларингит [круп] и эпиглотит	0,3	6	0,9	6
Астма, астматический статус	11,4	3	7,4	4
Другие интерстициальные легочные болезни, гнойные и некротические состояния нижних дыхательных путей, другие болезни плевры	0,0		0,0	

она статистически значимо отличалась от таковых – 59,3 против 91,0 и 70,8 ($p < 0,05$) на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста.

Ежегодная численность больных БОД в возрасте 0–14 лет в Москве достигла 2,3 млн человек, а больных БА – 13,6 тыс. человек. В структуре общей заболеваемости БОД среди детей в возрастной группе от 0 до 14 лет в Москве практически 2/3 пришлось на хронические болезни миндалин и аденоидов, перитонзиллярный абсцесс; 1/5 – на острый ларингит и трахеит. Следует отметить, что БА стала занимать 3–4-е место, конкурируя с АР (поллиноз), и в 2022 г. ее доля составляла 7,4% (табл. 2). В остальном структура общей заболеваемости БОД за период 2014–2022 гг. не изменилась.

Общая заболеваемость БА детей данного возраста во всех сравниваемых регионах характеризовалась поступательным снижением. За период 2014–2022 гг. в РФ ее показатели снизились на 18,6%, в ЦФО на 29,6% и в Москве на 33,8%. Эта тенденция подтверждается высоким R^2 : 0,9012, 0,9684 и 0,9499 соответственно (рис. 2).

Начиная с 2017 г. показатели общей заболеваемости БА детей в возрасте 0–14 лет в Москве были существенно ниже российского и окружного уровня. В 2022 г. уровень БА в столице составил 704,2 против 849,1 и 782,6 на 100 тыс. населения соответствующего возраста ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Недавно подошла к концу I фаза исследования GAN (Global Asthma Network), в которое вошли более 450 000 детей (в возрасте 6–7 лет) и подростков (13–14 лет) из 25 стран, включая РФ, за временной промежуток с 2015 по 2020 г. Эта работа продемонстрировала, что распространенность БА среди детей и подростков претерпела мало изменений с начала 2000-х гг. Современная частота встречаемости клинических проявлений БА у подростков (13–14 лет) и детей (6–7 лет) составила 11,0 и 9,1%. Распространенность когда-либо диагностированной БА оценивалась в 10,5 и 7,6% в соответствующих возрастных

группах [4]. Согласно отечественным эпидемиологическим исследованиям, показатель распространенности БА среди детей в РФ составляет 5,6–12,1%. Несмотря на то что показатель распространенности симптомов БА – значимый параметр нозологической единицы в популяционном аспекте, астмоподобные симптомы могут быть обусловлены и другими бронхобструктивными заболеваниями (у детей, главным образом, эпизодами обструктивного бронхита или бронхита с бронхобструктивным синдромом). В большом числе государств, в том числе в РФ, частота встречаемости клинических проявлений персистирующей БА, выявленных с применением вопросников, в 1,5–6 раз больше количества диагностированных случаев БА [5, 6]. По информации Минздрава РФ, в 2019 г. на территории нашей страны официальную регистрацию прошли 1 592 596 больных БА, или 1%. Общая заболеваемость БА детского населения в возрастной группе 15–17 лет была большое, чем в 0–14 лет и взрослых, но оставалась на стабильном уровне в 2014 и 2019 гг., а среди детей от 0 до 14 лет выявлено уменьшение общей заболеваемости [7]. Поскольку статистический анализ заболеваемости БА, в том числе детской, основывается на величинах, вычисляемых на базе обращаемости к врачам-специалистам, они не являются отражением истинной распространенности БА. До сих пор имеет место низкая осведомленность пациентов о клинических проявлениях БА и недостаточная выявляемость болезни врачами общей практики в учреждениях первичного звена. Недостаточное внимание к легким и редким эпизодам, приводящее к поздней постановке диагноза, когда наблюдается среднетяжелое либо тяжелое течение, – еще одна значимая причина гиподиагностики [5]. Данное умозаключение основывается на анализе распределения пациентов по степени тяжести с точки зрения медицинской статистики: в то время как при эпидемиологическом скрининге в общем числе пациентов с БА большинство составляют больные с легким течением заболевания (78,6%), среди пациентов, находящих-

ся на диспансерном учете в медицинских организациях, преобладают (90,2%) больные со среднетяжелым и тяжелым течением БА [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам проведенного исследования было установлено, что многолетняя динамика распространенности БА у детей в возрасте 0–14 лет за последние годы имеет тенденцию к снижению, что может быть связано с гиподиагностикой БА, в связи с чем необходимо дальнейшее совершенствование программ по диагностике данного, самого частого хронического заболевания легких у детей. Выявленные особенности динамики и тенденций заболеваемости БА детского населения важно учитывать при выработке соответствующих управлеченческих решений по ее снижению, включая своевременную диагностику.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и какого-либо стороннего финансирования.

Литература

1. Global Initiative on Bronchial Asthma (GINA). 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020.pdf>.
2. ISAAC Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) // European Respiratory Journal. 1998. Vol. 12. P. 315–335. DOI: 10.1183/09031936.98.12020315.
3. Коморбидность бронхиальной астмы у детей: причинная, осложненная, неуточненная, обратная / Д.Ю. Овсянников [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т. 100, № 2. С. 127–137. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-127-137.
4. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study / L. García-Marcos [et al.] // European Respiratory Journal. 2022. Vol. 60. P. 2102866. DOI: 10.1183/13993003.02866-2021.
5. Ненашева Н.М., Астафьева Н.Г. Бронхиальная астма: патогенез и фенотипы // Респираторная медицина : руководство : в 4 т. 3-е изд. М. : ПульмоМедиа, 2024. Т. 2. С. 58–95. DOI: 10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-58-95.
6. Клинические рекомендации. Бронхит. Возрастная категория: дети. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/381_3.
7. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой // Пульмонология. 2022. Т. 32, № 5. С. 651–660. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660.
8. Сыров В.В. Представления об эпидемиологии и возможностях профилактики бронхиальной астмы на современном этапе // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2016. № 3 (46). С. 20–33.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Все статьи, опубликованные в журнале,
также доступны на сайте о лекарствах **MEDI.RU**

ПРЕДЛАГАЕМ БЕСПЛАТНО ПОДПИСТЬСЯ

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/RR](https://medi.ru/rr)



**О.Б. Кольбе¹, канд. мед. наук, Г.Б. Бекмурзаева^{2, 3}, канд. мед. наук, Д.А. Султанова¹,
И.М. Османов^{1, 2}, д-р мед. наук, профессор, С.Г. Семин¹, канд. мед. наук, П.Д. Демидова³**

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ БОЛЕЗЬ ПОЧЕК: ОТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ К КЛИНИЧЕСКОМУ ВВЕДЕНИЮ

Ключевые слова: аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек (АДТБП), HNF1B-нефропатия, АДТБП-UMOD (мутация в гене UMOD), сахарный диабет MODY5, кистозная дисплазия почек, дети

Keywords: autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD), HNF1B nephropathy, ADTKD-UMOD (mutation in the UMOD gene), MODY5 diabetes mellitus, cystic dysplasia of the kidney, children

Резюме. Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек (АДТБП) представляет собой группу редких генетических заболеваний, характеризующихся прогрессирующим поражением почек и вариабельными клиническими проявлениями. Общими признаками всех подтипов АДТБП является аутосомно-доминантный характер наследования и прогрессирующее снижение почечной функции. В статье представлены два случая, иллюстрирующие типичные и атипичные черты подтипов АДТБП в педиатрической практике. Первый случай – подросток с HNF1B-нефропатией (мутация в гене *HNF1B*), у которого выявлены множественные кисты почек, снижение фильтрационной функции и сахарный диабет MODY5. Второе наблюдение – случайное выявление АДТБП-UMOD (мутация в гене *UMOD*) у пациентки со стероидрезистентным нефротическим синдромом (СРНС) и синдромом Элерса – Данлоса I типа. Оба случая подчеркивают важность генетической диагностики и дифференцированного подхода к терапии при АДТБП, особенно при сочетании с другими моногенными заболеваниями.

Summary. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD) is a group of rare genetic disorders characterized by progressive kidney damage and variable clinical manifestations. Common features of all subtypes of ADTKD are autosomal dominant inheritance and progressive decline in renal function. The article presents two cases illustrating typical and atypical features of ADTKD subtypes in pediatric practice. The first case is an adolescent with HNF1B nephropathy (mutation in the *HNF1B* gene), who was diagnosed with multiple renal cysts, decreased filtration function, and MODY5 diabetes mellitus. The second observation is an accidental detection of ADTKD-UMOD (mutation in the *UMOD* gene) in a patient with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) and Ehlers – Danlos syndrome type I. Both cases highlight the importance of genetic diagnosis and differentiated approach to therapy in ADTKD, especially when combined with other monogenic diseases.

Для цитирования: Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек: от генетических особенностей к клиническому введению / О.Б. Кольбе [и др.] // Практика педиатра. 2025. № 4. С. 34–38.

For citation: Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: from genetic features to clinical introduction / O.B. Kolbe [et al.] // Pediatrician's Practice. 2025;(4): 34–38. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек (АДТБП) представляет собой группу редких наследственных заболеваний, характеризующихся прогрессирующим поражением тубулоинтерстициальной ткани почек [1, 2]. По оценкам, на долю АДТБП приходится примерно 2–5% моногенных причин хронической болезни почек (ХБП) [1]. АДТБП включает несколько подтипов, каждый из которых ассоциирован с мутациями в специфических генах, определяющих уникальные клинические и патогенетические особенности (табл. 1) [1, 3].

Общим для всех подтипов является аутосомно-доминантный тип наследования и медленно прогрессирующий характер поражения почек, однако их проявления и воз-

раст дебюта значительно варьируют, что делает дифференциальную диагностику и изучение в педиатрической практике особенно актуальными.

АДТБП-MUC1, вызванная мутациями в гене *MUC1*, кодирующем муцин-1, характеризуется накоплением аномального белка в канальцевых клетках, что приводит к тубулоинтерстициальному фиброзу [1, 4]. Это состояние чаще манифестирует во взрослом возрасте, хотя редкие случаи описаны и у подростков, с минимальными внепочечными проявлениями и отсутствием структурных аномалий почек [5, 6]. АДТБП-REN, связанная с мутациями в гене *REN*, кодирующем ренин, отличается ранним началом, часто в детстве, и сопровождается анемией, гиперкалиемией и гипотензией из-за нарушения регуляции ренин-ангиотензиновой системы [7].

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения г. Москвы»

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

Таблица 1. Классификация и некоторые проявления АДТБП в зависимости от генетического дефекта

Причинный ген	Терминология	Характерные проявления
<i>UMOD</i> (уромодулин)	АДТБП-UMOD	Подагра в молодом возрасте, гипоурикозурическая гиперурикемия, кисты в почках редко
<i>HNF1B</i> (гепатоцитарный нуклеарный фактор транскрипции 1-бета)	АДТБП-HNF1B	MODY5, кисты в почках, генитальные аномалии, атрофия поджелудочной железы, гипомагниемия, гиперурикемия
<i>MUC1</i> (муцин-1)	АДТБП-MUC1	Нет характерных проявлений. Изредка кисты почек
<i>REN</i> (ренин)	АДТБП-REN	Умеренная гипотензия, повышенный риск ОПП, анемия в детстве, гиперурикемия, гиперкалиемия

В то же время среди подтипов АДТБП в педиатрической практике особое значение имеют АДТБП-HNF1B (HNF1B-нефропатия) и АДТБП-UMOD, которые выделяются как по частоте выявления, так и по разнообразию клинических проявлений у детей. АДТБП-HNF1B вызывается мутациями в гене *HNF1B*, расположенном на хромосоме 17q12, который кодирует фактор транскрипции, регулирующий развитие почек, поджелудочной железы, печени и мочеполовых органов [8–10]. Поэтому патологии, обусловленные мутациями в гене *HNF1B*, характеризуются как почечными, так и внепочечными проявлениями. Основными заболеваниями почек, которые развиваются, являются поликистоз, гипоплазия или дисплазия почек, врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (САКУТ) и нарушения электролитного баланса, такие как гиперурикемия и гипомагниемия. К внепочечным проявлениям относятся диабет зрелого возраста у молодых лиц (MODY), гипертрансаминаземия, пороки развития половых органов [11–14].

Диагностика заболеваний, связанных с HNF1B, затруднена из-за широкого спектра фенотипических проявлений и значительной внутрисемейной вариативности фенотипов почек.

АДТБП-UMOD связана с мутациями в гене *UMOD* на хромосоме 16p12.3, кодирующем уромодулин – наиболее распространенный белок в моче здоровых людей [15]. Мутации нарушают правильное сворачивание белка, что приводит к его накоплению в эндоплазматическом ретикулуме клеток толстого восходящего отдела петли Генле, вызывая апоптоз и фиброз [16]. Bleyer и соавт. отмечают, что более 70 различных мутаций UMOD ассоциированы с АДТБП, причем большинство из них являются миссенс-мутациями [17]. Это приводит к нарушению выведения мочевой кислоты и развитию гиперурикемии. В отличие от HNF1B-нефропатии, АДТБП-UMOD у детей проявляется реже и с менее выраженным структурными аномалиями почек. Основные признаки включают гиперурикемию и подагру, причем Bleyer и соавт. сообщают, что 8% детей с АДТБП-UMOD развиваются подагру до 18 лет [17]. Chen и соавт. описали случай 3-летнего ребенка с новой мутацией UMOD (c.1648G>A, p.V550I), у которого наблюдалась персистирующая гематурия — редкое проявление для данного подтипа [18]. ХБП обычно станов-

ится очевидной к 20 годам, но легкое снижение СКФ может быть зафиксировано уже к 18 годам [15]. Оба подтипа АДТБП способны вызывать медленно прогрессирующее повреждение почек, однако HNF1B-нефропатия характеризуется ранним дебютом и выраженными аномалиями почек, тогда как АДТБП-UMOD чаще ассоциируется с метаболическим фенотипом и отсроченным началом почечной дисфункции.

Целью настоящей статьи является демонстрация редкого клинического случая с типичной картиной HNF1B-нефропатии с кистозными изменениями и системными осложнениями. Кратко будет рассмотрен описанный нами ранее случай сочетания нескольких редких, в т. ч. моногенных заболеваний у ребенка с атипичным течением АДТБП-UMOD.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Мальчик М., 16 лет, впервые госпитализирован в нефрологическое отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой в декабре 2023 г. в возрасте 15 лет в связи с выявленными изменениями при диспансеризации. По данным УЗИ – множественные кисты почек, в биохимическом анализе крови повышение креатинина до 114,7 мкмоль/л (норма 50–77), мочевой кислоты до 476,73 мкмоль/л (норма до 420).

Из анамнеза жизни: ребенок от 2-й беременности, протекавшей физиологически, 2-х срочных родов. Масса при рождении 3540 г, длина 52 см. Раннее развитие без особенностей. Наследственность отягощена по сахарному диабету (у дяди и бабушки по линии отца), патологии мочевой системы в семье не выявлено. При поступлении физическое развитие соответствует возрасту: рост 168,5 см, масса тела 62,2 кг, ИМТ 21,9 кг/м².

По результатам стационарного обследования в возрасте 15 лет по данным УЗИ и КТ почек выявлено уменьшение линейных и объемных размеров почек (ЛП 78*42*39 мм, ПП 81*38*39 мм), признаки множественных разнокалиберных кист почек с обеих сторон (справа с наибольшим объемом до 13 мм, слева до 10 мм), дополнительные артерии к верхнему полюсу с обеих сторон (рис. 1).

По данным КТ патологий печени, поджелудочной железы не выявлено. При проведении суточного мониторирования среднее АД днем 108/64 мм рт. ст. ночью 101/55 мм рт. ст. В биохимическом анализе крови повышение креатинина

Таблица 2. Динамика основных клинико-лабораторных показателей пациента

Параметр	Июнь 2024 г.	Январь 2025 г.	Март 2025 г.
АД	норма	норма	норма
СКФ мл/мин/1,73м ²	77	53	56
Протеинурия/альбуминурия	норма	норма	норма
Сывороточные уровни:			
Креатинин (мкмоль/л)	81	118	113,5
Глюкоза (ммоль/л)	6,2	6,8	4,2–13,0
Гликированный гемоглобин (%)	6,1	6,3	6,3
Магний общий (норма 0,7–1,1 ммоль/л)	Не определялся	0,8	Не определялся
Мочевая кислота (мкмоль/л)	519,4	366,0	352,8

**Рис. 1.** Компьютерная томография почек. Множественные кисты почек с обеих сторон

до 112,4 мкмоль/л (норма 50–77); уровни АЛТ, АСТ, билирубина, щелочной фосфатазы, белка, холестерина, калия, кальция, натрия, хлора, мочевины в пределах референсных значений. Сывороточная концентрация мочевой кислоты – 362 мкмоль/л (норма 183–413), глюкозы – 6,14 ммоль/л (норма 3,9–6,4). рСКФ снижена до 64,5 мл/мин/м². В общем анализе мочи отклонений не выявлено. Суточная экскреция белка с мочой 0,07 г/сут (норма 0,02–0,14), микроальбумин мочи 15,1 мг/л (норма 0,0–30,0). В пробе по Зимницкому: общий диурез 680 мл (ДД – 375 мл, НД – 305 мл); колебания удельного веса 1005–1009.

По результатам обследования установлен диагноз «кистозная дисплазия почек, нарушение функции почек по осмотическому концентрированию, хроническая болезнь почек II степени». С нефропротективной целью назначена терапия иАПФ – эналаприл 5 мг/сут.

В связи с подозрением на аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек ребенок был направлен на медико-генетическое консультирование. Проведено секвенирование ДНК (панель «поликистоз почек»), выявлена мутация в гене *HNF1B* в гетерозиготном состоянии (chr 17:36091805G>A). Рекомендована валидация варианта в гене *HNF1B* методом секвенирования по Сенгеру у пациента и его братьев.

Учитывая результаты секвенирования, генетиком рекомендовано обследование по эндокринологическому профилю. В плановом порядке обследован в ЭНЦ в июле 2024 г. В биохимическом анализе крови повышение креатинина 117,3 мкмоль/л (норма 45–89) (СКФ 53 мл/мин/1,73м²), повышение мочевины 8,8 ммоль/л (норма 1,8–8,3), гиперурикемия 519,4 мкмоль/л (норма 210–420), глюкоза крови в норме 5,3 ммоль/л, гликированный гемоглобин 6,1 % (норма 3,5–6). Соотношение альбумин/креатинин в моче – 0,15 мг/ммоль (норма 0–2,5). Диагностирован сахарный диабет MODY в составе синдрома HNF1B. Рекомендована диетотерапия, контроль гликемии.

Повторно госпитализировался в нефрологическое отделение в июне 2024 г. и январе 2025 г., в марте 2025 г. пакетово обследовался в эндокринологическом отделении ДГКБ им. З.А. Башляевой. Динамика основных клинико-лабораторных показателей представлена в табл. 2.

В настоящее время мальчик наблюдается с диагнозом «аутосомно-доминантная тубулонтерстициальная болезнь почек: HNF1B нефропатия, гетерозиготная мутация (chr 17:36091805G>A); хроническая болезнь почек III ст.; сахарный диабет MODY в составе синдрома HNF1B».

Таким образом, ребенок находится на ренопротективной терапии ингибитором АПФ в течение чуть более года. На этом фоне отмечается незначительное увеличение размеров кист без изменения их количества, умеренное снижение фильтрационной функции почек. По данным динамической нефросцинтиграфии выявлены умеренно выраженные диффузно-очаговые изменения в паренхиме обеих почек. Общий объем функционирующей паренхимы снижен на 37%. В тоже время нормализовался уровень мочевой кислоты в крови и улучшилась концентрационная функция почек. Однако отмечалась отрицательная динамика течения сахарного диабета и его осложнений: с января 2025 г. диагностирована ретинопатия, повышен уровень гликемии до 13,0 ммоль/л. При обследовании в отделении эндокринологии в марте 2025 г. подтверждена метаболически ассоциированная болезнь печени, стадия стеатогепатоза (уровень стеатоза – S3). Учитывая нестабильные уровни гликемии, рекомендована терапия метформином в дозировке 500 мг утром. Ребенок находит-

ся под наблюдением нефролога и эндокринолога; помимо эналаприла и метформина, также получает профилактические курсы нейротрофической терапии (липоевая кислота, витамины группы В).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Возвращаясь к сложностям диагностики, а в ряде случаев случайной диагностики АДТБП, уместным будет краткое упоминание о ранее описанном нами случае [19]. Под нашим наблюдением с 2020 г. находится девочка, у которой в возрасте 15 лет после перенесенной ангины развился стероидрезистентный нефротический синдром (морфологический диагноз «фокально-сегментарный гломерулосклероз» (ФСГС)). При поступлении обращали на себя внимание множественные обширные атрофические рубцы на коже у ребенка, образующиеся после любых травм с раннего возраста. После консультации дерматолога и взятия биопсии кожи диагностирована врожденная эластинопатия. Ведение пациентки осуществлялось в соответствие с утвержденными клиническими рекомендациями. После констатации гормонорезистентности НС и получения результатов биопсии почки был назначен Циклоспорин А. Удалось достигнуть частичной, но нестойкой ремиссии заболевания (отмечалось усиление активности НС после перенесенных ОРВИ, проводилось стационарное лечение 2–3 раза в год). Учитывая результаты морфологического обследования – ФСГС, наличие у девочки врожденной эластинопатии, для исключения синдромального характера или моногенного генеза ГРНС и выбора дальнейшей терапии, было проведено молекулярно-генетическое обследование (полное экзомное секвенирование). Генетические мутации подоцитов и белков гломеруллярной базальной мембрany не обнаружены, но выявлено две мутации – в генах *UMOD* и *COL5A1*, соответствующая синдрому Элерса – Данло 1 типа. Подтверждение негенетического характера ГРНС позволило продолжить иммуносупрессивную терапию: проведена смена Циклоспорина А через два года приема на мифеномолата мофетил. Выявление мутации в гене *UMOD* (c.473T>A, p.Val158Glu) позволило по-иному трактовать имевшуюся у девочки гиперурикемию. По данным биохимического анализа крови, за год до развития НС уровень мочевой кислоты у пациентки был в норме (249 мкмоль/л). На фоне активности НС в дебюте заболевания и лечения преднизолоном мы регистрировали гиперурикемию до 400–450, а при приеме Циклоспорина А – повышение мочевой кислоты до 500–664 мкмоль/л. Суточная экскреция мочевой кислоты с мочой была в пределах нормы. Нарастание гиперурикемии мы связывали с усилением активности НС и, возможно, побочным действием Циклоспорина А. После получения результатов молекулярно-генетического обследования мы провели расчет фракционной экскреции мочевой кислоты по отношению к клиренсу креатинина, которая оказалась снижена – 4% (при норме 6,1–14,5%). Был выставлен диагноз АДТБП-*UMOD*, характерным проявлением которой и является

гипоурикурическая гиперурикемия. В терапию был добавлен фебуксостат 20 мг/сут (офф-лэйбл), на фоне приема которого уровень мочевой кислоты снизился до 290–300 мкмоль/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

АДТБП представляет собой гетерогенную группу заболеваний, диагностика которых в педиатрической практике осложняется вариабельностью клинических проявлений и необходимостью генетического подтверждения.

Первый случай – подросток с *HNF1B*-нефропатией – иллюстрирует классическую картину данного подтипа. Выявленные множественные кисты почек, непостоянная гиперурикемия и сахарный диабет MODY5 соответствуют описанным в литературе проявлениям мутаций в гене *HNF1B* [8, 11]. По результатам ретроспективного обсервационного многоцентрового исследования с участием 521 пациента из 14 стран с мутациями в гене *HNF1B* аномалии почек диагностировались еще антенатально в 56% случаев. Гиперурикемия развилась у 65%, гипомагниемия у 29% и только у 12 % пациентов – гипергликемия. Низкий процент пациентов, у которых развилась гипергликемия во время наблюдения, авторы связывают с относительно молодой когортой (на момент окончания наблюдения было всего несколько пациентов в возрасте старше 20 лет (59/521)) [8]. Наш пациент с диагностированной впервые в возрасте 15 лет кистозной дисплазией почек (КДП) уже имел умеренное снижение почечных функций и в течение года наблюдений развилась гипергликемия, потребовавшая назначения метформина, а в дальнейшем не исключена инсулинотерапия. Поскольку КДП в 50–56% случаев имеет генетическую природу, без проведения молекулярно-генетического обследования и уточнения характера генетического дефекта у ребенка не были бы своевременно диагностированы внепочечные проявления заболевания и осуществлена их коррекция. Лечение при *HNF1B*-нефропатии является симптоматическим и междисциплинарным и требует участия детских нефрологов и диабетологов. Помимо нефропротективной терапии ИАПФ и контроля гликемии, пациенту при нарастании гиперурикемии потребуется назначение аллопуринола и, возможно, коррекция гипомагниемии. Наш случай подчеркивает необходимость скрининга на САКУТ, в т. ч. для ранней диагностики КДП, причиной которой до 30% наблюдений являются мутации в гене *HNF1B* [12].

Второе клиническое наблюдение представляет редкий пример атипичного течения АДТБП-*UMOD*. Гиперурикемия, сниженная фракционная экскреция мочевой кислоты и мутация в гене *UMOD* подтверждают диагноз АДТБП-*UMOD*, однако дебют НС в 15 лет и морфологическая картина ФСГС существенно отличают этот случай от типичного фенотипа, где чаще преобладают тубулоинтерстициальные изменения без значительной протеинурии [10, 11]. Отсутствие рутинного измерения сывороточной и мочевой концентрации уромодулина, фракционной экскреции мочевой кислоты в клинической практи-

ке усугубляют проблему своевременности диагностики АДТБП-UMOD, особенно при сочетании с другими заболеваниями. В нашем случае генетический анализ стал решающим для верификации диагноза.

Назначение фебуксостата, нормализующего уровень мочевой кислоты, демонстрирует потенциал метаболической коррекции в замедлении прогрессирования ХБП, что согласуется с выводами Bleyer и соавт. о значимости гиперурикемии как фактора риска в АДТБП-UMOD [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оба случая подтверждают необходимость интеграции генетической диагностики в алгоритмы обследования детей с неясными нефропатиями. Кроме того, сочетание АДТБП с другими генетическими синдромами подчеркивает важность полноэкзомного секвенирования при атипичном течении заболевания, что может помочь пролить свет на весь спектр заболевания и определить более персонализированные подходы к лечению.

Финансирование: отсутствует.

Конфликт интересов: авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек / И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, О.Н. Береснева, А.В. Смирнов // Нефрология. 2018. Т. 22, № 6. С. 9–22. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22.
2. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD): an emerging group of hereditary kidney disorders / O. Devuyst [et al.] // Nature Reviews Nephrology. 2019. Vol. 15, No. 10. P. 615–630. DOI: 10.1038/s41581-019-0178-8.
3. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management — a KDIGO consensus report / K.U. Eckardt [et al.] // Kidney International. 2015. Vol. 88, No. 4. P. 676–683. DOI: 10.1038/ki.2015.225.
4. Eliminating the concept of unknown chronic kidney disease: 2 cases of autosomal dominant tubulointerstitial nephropathy with pathogenic variant MUC-1 / V.A. Barcia Odor [et al.] // Nefrologia (Engl Ed). 2024. Vol. 44, No. 1. P. 105–107. DOI: 10.1016/j.nefroe.2024.02.001.
5. Clinical and genetic spectra of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to mutations in UMOD and MUC1 / E. Olinger [et al.] // Kidney International. 2020. Vol. 98, No. 3. P. 717–731. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.038.
6. Eliminating the concept of unknown chronic kidney disease: 2 cases of autosomal dominant tubulointerstitial nephropathy with pathogenic variant MUC-1 / V.A. Barcia Odor [et al.] // Nefrologia (Engl Ed). 2024. Vol. 44, No. 1. P. 105–107. DOI: 10.1016/j.nefroe.2024.02.001.
7. Spectrum of mutations in the REN gene in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease / O. Gribouval [et al.] // Human Mutation. 2019. Vol. 40, No. 10. P. 1797–1805. DOI: 10.1002/humu.23861.
8. Renal and Extrarenal Phenotypes in Patients with HNF1B Variants and Chromosome 17q12 Microdeletions / B. Buffin-Meyer, J. Richard, V. Vincent Guigonis, J.P. Schanstra // Kidney International Reports. 2024. Vol. 9, No. 8. P. 2514–2526. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.05.007.
9. Sánchez-Cazorla E., García-González M.Á. HNF1B Transcription Factor: Key Regulator in Renal Physiology and Pathogenesis // International Journal of Molecular Sciences. 2024. Vol. 25, No. 19. P. 10609. DOI: 10.3390/ijms251910609.
10. Hepatocyte Nuclear Factor 1 β -Associated Kidney Disease: More than Renal Cysts and Diabetes / J.C. Verhave, A.P. Bech, J.F. Wetzel, T. Nijenhuis // Journal of the American Society of Nephrology. 2016. Vol. 2, No. 2. P. 345–353. DOI: 1681/ASN.2015050544.
11. Spectrum of HNF1B mutations and phenotype in a large cohort of patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) / L. Heidet [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. 2016. Vol. 27, No. 8. P. 2361–2370. DOI: 10.1681/ASN.2015091040.
12. HNF1B-related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. URL: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/93111>
13. Last update: September 2021 – Expert reviewer(s): Pr Stefanie WEBER.
14. Ferrè S., Igarashi P. New insights into the role of HNF-1b in kidney (patho)physiology // Pediatric Nephrology. 2019. Vol. 34. P. 1325–1335. DOI: 10.1007/s00467-018-3990-7.
15. A case report with functional characterization of a HNF1B mutation (p.Leu168Pro) causing MODY5 / K. Yoshida [et al.] // Clinical Pediatric Endocrinology. 2021. Vol. 30, P. 179–185. DOI: 10.1297/cpe.30.179.
16. Уромодулин и почки / М. Хасун [и др.] // Нефрология. 2020. Т. 24, № 1. С. 22–38. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-22-38.
17. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease — uromodulin (ADTKD-UMOD): clinical features and prognosis / A.J. Bleyer, K. Kidd, M. Živná, S. Kmoch // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2021. Vol. 16, No. 2. P. 314–322. DOI: 10.2215/CJN.10820720.
18. A novel UMOD mutation (c.1648G>A, p.V550I) causing autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease in a Chinese family: a case report / Y. Chen [et al.] // BMC Nephrology. 2019. Vol. 20, No. 1. P. 342. DOI: 10.1186/s12882-019-1533-8.
19. Стероидрезистентный нефротический синдром и фокально-сегментарный гломерулосклероз у ребенка с аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезнью почек и синдромом Элерса – Данло / О.Б. Кольбе [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022. Т. 101, № 4. С. 211–217. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-211-217.

**Б.М. Блохин^{1, 2}, д-р мед. наук, профессор, Г.И. Гордиенко¹, канд. мед. наук,
А.С. Суюндукова¹, канд. мед. наук, В.Ю. Стешин¹, канд. мед. наук, И.П. Лобушкова^{1, 2}, канд. мед. наук**

ЖЕСТОКОЕ ОБРАЩЕНИЕ С ДЕТЬМИ

Ключевые слова: жестокое обращение, дети, насилие над детьми

Keywords: child abuse and neglect, children

Резюме. Статья посвящена проблеме жестокого обращения с детьми. Авторы рассматривают распространенность, физические признаки и психологические особенности детей, подвергшихся жестокому обращению, обращают пристальное внимание на последствия насилия. В статье приводится алгоритм действий врача при подозрении на жестокое обращение с ребенком, меры правовой поддержки, а также подчеркивается важность профилактики жестокого обращения.

Summary. The article focuses on the issue of child abuse. The authors examine the prevalence, causes, physical signs, and psychological characteristics of children who have been subjected to abuse, paying close attention to the consequences of maltreatment. The article outlines an algorithm of actions for medical professionals when child abuse is suspected, measures of legal support, and emphasizes the importance of abuse prevention through maintaining a comfortable psychological environment.

Для цитирования: Жестокое обращение с детьми / Б.М. Блохин [и др.] // Практика педиатра. 2025. № 4. С. 39–46.

For citation: Child Abuse / B.M. Blokhin [et al.] // Pediatrician's Practice. 2025;(4): 39–46. (In Russ.)

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), жестокое обращение с ребенком (Child abuse and Neglect) – плохое обращение с детьми в возрасте до 18 лет и отсутствие заботы о них. Оно охватывает все типы физического и/или эмоционального жестокого обращения, сексуального насилия, пренебрежения, невнимания и эксплуатации в коммерческих или иных целях, что приводит к нанесению реального или потенциально го вреда здоровью, выживаемости, развитию или достоинству ребенка в контексте взаимосвязи ответственности, доверия или власти [1].

В России ст. 156 Уголовного кодекса РФ [2], ст. 65 Семейного кодекса РФ [3], п. 11 постановления Пленума Верховного Суда РФ от 27 мая 1998 г. № 10 [4], жестоким обращением с несовершеннолетним признается:

- само по себе невыполнение или ненадлежащее выполнение обязанностей по воспитанию ребенка, совершенное как путем действия, так и путем бездействия, которое по своему характеру и причиняемым последствиям носит жестокий характер: лишение питания, обуви и одежды, грубое нарушение режима дня, обусловленного психофизиологическими потребностями ребенка определенного возраста, лишение сна и отдыха, невыполнение элементарных гигиенических норм (влекущее за собой, например, педикулез, чесотку и пр.), невыполнение рекомендаций и предписаний врача по профилактике заболеваний и лечению ребенка, отказ или уклонение от оказания ребенку необходимой медицинской помощи и др.;
- активные действия, грубо попирающие основные обязанности субъекта воспитательной деятельности, состоящие в применении к ребенку недопустимых (в правовом и нравственном смысле) методов воспита-

ния и обращения и включающие все виды психического, физического и сексуального насилия над детьми [5].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЖЕСТОКОГО ОБРАЩЕНИЯ В МИРЕ И В РОССИИ

В 2002 г. ВОЗ впервые опубликовала данные, касающиеся распространенности отдельных вариантов жестокого обращения с детьми в Чили, Египте, сельских территориях Индии, Филиппин и США. В документе отмечено, что в Египте наиболее распространены жестокие формы физических наказаний детей, что внешнее благополучие семьи – не гарантия безопасности ребенка. Семьи с высоким доходом более закрыты, и рядом с ребенком, страдающим от насилия в «социально благополучной» семье, нет никого, кто бы мог за него заступиться [1].

В 2020 г. был опубликован «Доклад о положении дел в мире в сфере предупреждения насилия в отношении детей», в котором констатировалось, что ежегодно каждый второй ребенок, или 1 млрд детей, сталкивается с той или иной формой насилия. Три четверти детей в возрасте от 2 до 4 лет, или 300 млн, регулярно подвергаются физическому наказанию и/или психологическому насилию со стороны родителей и опекунов, каждый третий школьник в возрасте от 11 до 15 лет становился объектом травли (буллинга) со стороны сверстников; 120 млн девочек и девушек в возрасте до 20 лет стали жертвами той или иной формы сексуального принуждения, каждая пятая женщина и каждый тринадцатый мужчина пережили сексуальное насилие в детстве. Ежегодно среди детей регистрируется 40 150 убийств [6].

В Российской Федерации (РФ) за последние годы на 19,5% выросло число несовершеннолетних, признанных потерпевшими в результате преступлений. По данным Министерства внутренних дел РФ, число зарегистрированных противо-

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва.

Кафедра поликлинической и неотложной педиатрии Института материнства и детства

²ФГБУ «Детский медицинский центр» Управления делами Президента РФ, г. Москва

правных действий в отношении детей выросло – с 90,4 тыс. в 2020 г. до 103,2 тыс. в 2022 г. (+14,2%); совершено 80 убийств детей родителями. Распространенность жестокого обращения с детьми носит определенное возрастное распределение. Чаще всего страдают дети 1-го года жизни. Среди детей первых лет жизни насилию подвергаются чаще мальчики, а в дошкольном и школьном возрасте случаи жестокого обращения значительно чаще встречаются среди девочек [7, 8].

По данным Следственного комитета РФ, свыше 1000 преступлений сексуального характера в отношении несовершеннолетних совершаются с использованием информационно-телекоммуникационных технологий (кибергруминг, детская порнография) [9].

Интересны данные, касающиеся причин такого широкого распространения различных форм жестокого обращения с детьми. Проведенный среди родителей подростков опрос об их отношении к физическому наказанию детей показал, что 35% родителей считают наказание своих детей простой формой воспитания; 61% родителей говорят, что это скорее форма воспитания, чем жестокость; 4% респондентов называют такие формы наказания жестоким обращением. Опрос подростков об их отношении к физическому наказанию со стороны своих родителей выявил, что 30% детей, которых бьют родители, считают такое наказание справедливым; 30% подростков ответили «когда как»; 56% детей страдают от чувства вины и стыда; 44% – предпочитают молча сносить наказание [10].

Мнение участковых врачей-педиатров, как лиц, наблюдающих методы воспитания детей в семье, отчасти отражает уровень общественного мнения по вопросам применения насилия в отношении детей и заставляет задуматься о причинах высокого уровня распространенности этого явления. В ходе опроса медицинских работников выяснилось: 17% считает, что физические наказания могут пойти ребенку на пользу; 51% утверждает, что дети могут провоцировать взрослых на жестокое обращение; 30% уверены, что случаи сексуального насилия в отношении детей – редкость; 78% утверждают, что дети чаще подвергаются насилию в социально неблагоприятных семьях; 62% респондентов думают, что сексуальное насилие над детьми чаще всего совершают незнакомцы [11]. Однако, по статистике, в 75–80% случаев насилиники знакомы детям, из них 45% – родственники: родители и лица, их заменяющие. Считают, что 9 из 10 пострадавших детей знакомы с насилиниками или связаны с ними родственными отношениями [12].

ПРИЧИНЫ ЖЕСТОКОГО ОБРАЩЕНИЯ С ДЕТЬМИ

Существует несколько основных подходов к объяснению причин жестокого обращения с детьми [12, 13].

Медико-психологический (психиатрический) подход рассматривает жестокое обращение с ребенком исходя из личностных особенностей и семейной истории родителей. Предположение, что родители, жестоко обращающиеся с детьми, больны и требуют лечения, не подтвердилось. Исследования не смогли выявить личностные особенности родителей, склонных к жестокому обращению с детьми. Единственный установленный факт: многие взрослые, проявлявшие жестокость в обращении с детьми, сами в детстве подвергались подобному обращению [12].

К условиям возникновения агрессии исследователи обычно относят:

- физиологические условия – алкоголь, наркотики, психоактивные вещества;
- психологические условия – ощущение фruстрации, «невозможности исполнения никаких надежд»;
- ситуационные условия в виде наличия лидеров, подходящих средств проявления агрессии;
- провокационные действия властей или их отдельных представителей, провоцирующие агрессию.

НЕБЛАГОПОЛУЧНАЯ СЕМЬЯ КАК ФАКТОР ЖЕСТОКОГО ОБРАЩЕНИЯ

В неблагополучных семьях часто отмечаются характерные черты поведения и вербальных отношений взрослых и детей: общение между ними находится на низком уровне, отсутствуют забота, радость от общения; в межличностных отношениях доминируют разъединение, неприязнь, взаимное перекладывание вины. Для распавшейся семьи характерно соединение неприязненных отношений с уходящими в прошлое конфликтами. Дети, проживающие в такой семье, испытывают различные формы психологического давления: разъединенность и эмоциональное отвержение со стороны родителей; заброшенность и насилие; чувство вины и стыда за поведение членов семьи. Ребенок вынужден соизмерять свое поведение с «двойным стандартом правил» – аморальным как нормой поведения внутри своей семьи и моральными требованиями, правилами поведения вне семьи: в школе, в общении с другими [13].

ВИДЫ ЖЕСТОКОГО ОБРАЩЕНИЯ С ДЕТЬМИ

Эксперты ВОЗ выделяют четыре основных вида жестокого обращения с детьми [1]:

- физическое насилие;
- сексуальное насилие (половое, гендерное насилие, развращение);
- психологическое (эмоциональное) насилие;
- пренебрежение интересами и нуждами ребенка (моральная жестокость).

Физическое насилие – неслучайное причинение вреда здоровью ребенка путем применения физической силы с нанесением значимых для здоровья повреждений родителем или лицом, осуществляющим опеку или уход. По статистике ВОЗ, 40 млн детей моложе 15 лет страдают от физического насилия и безнадзорности. В отношении более 1,5 млн детей и подростков совершается насилие со стороны отвечающих за их воспитание взрослых.

Сексуальное насилие – вовлечение ребенка с его согласия или без такового в сексуальные действия со взрослыми с целью получения последними удовлетворения или выгоды. Согласие ребенка на сексуальный контакт не дает оснований считать его ненасильственным, поскольку ребенок не обладает свободой воли и не может предвидеть все негативные последствия.

Психологическое насилие – принуждение ребенка к действию или бездействию в интересах побуждающего лица путем угроз, уговоров, давления, а также унижения, оскорблений, издевательства, высмеивания.

Таблица 1. Код(ы) диагнозов по МКБ-10, обусловленных жестоким обращением

Код	Название
T74.0	Оставление без внимания или заброшенность
T74.1	Физическая жестокость Побои: • синдром истязания младенца или ребенка БДУ* • синдром истязания супруги(а) БДУ
T74.2	Сексуальная жестокость
T74.3	Психологическая жестокость
T74.8	Другие синдромы жестокого обращения Смешанные формы
T74.9	Синдром неуточненного жестокого обращения Проявление: • жестокого обращения со взрослым БДУ • жестокого обращения с ребенком БДУ
Y05	Сексуальное нападение с применением физической силы Включены: изнасилование (попытка), содомия (попытка)
Y06	Лишение ухода или оставление без присмотра
Y06.0	Супругом или партнером
Y06.1	Родителем
Y06.2	Знакомым или другом
Y06.8	Другими уточненными лицами
Y06.9	Неуточненным лицом
Y07	Другие формы плохого обращения Включены: • психическая жестокость • физическая жестокость • сексуальная жестокость • мучения
Y07.0	Супругом или партнером
Y07.1	Родителем
Y07.2	Знакомым или другом
Y07.3	Официальными лицами
Y07.8	Другими неуточненными лицами
Y07.9	Неуточненными лицами
Y87.1	Последствия нападения
Z04.5	Обследование и наблюдение после другой причиненной травмы (Обследование жертвы или предполагаемого преступника после другой причиненной травмы)
Z04.4	Обследование и наблюдение при заявлении об изнасиловании или совращении
Z61.4	Проблемы, связанные с возможным сексуальным изнасилованием ребенка лицом, принадлежащим к группе первичной поддержки
Z61.5	Проблемы, связанные с возможным изнасилованием ребенка посторонним лицом
Z61.6	Проблемы, связанные с возможным физическим насилием по отношению к ребенку
Z62.0	Неадекватность заботы и контроля со стороны родителей
Z62.3	Враждебное отношение и несправедливые претензии к ребенку
Z62.4	Эмоциональная заброшенность детей
Z62.6	Неприемлемое давление со стороны родителей и другие отрицательные факторы воспитания
Z63.0	Проблемы, связанные с взаимоотношениями супругов или партнеров

Примечание: * БДУ – без дополнительных уточнений.

Психологическое насилие может проявляться в виде [13]:

- давления авторитетом, когда ребенку говорят: «Ты маленький, глупый, неумелый, неспособный, без будущего, без перспектив, без прав на что-либо, так как я тебя кормлю, пою и одеваю»;
- давления возрастом с произнесением в адрес ребенка: «Ты еще глупый, поскольку тебе только N лет. Я прожил жизнь, я знаю, каким тебе быть»;
- давления благами с внушением типа: «Только если ты будешь делать 1, 2, 3, 4..., только при этом условии я дам тебе желаемые 5, 6, 7 и, если ты будешь слушать меня, быть может, со временем и 8»;
- давления жалостью, когда ребенка используют: «Я – старый, больной, измученный человек. Я столько де-

лаю для тебя – работаю, воспитываю, готовлю, а ты не можешь сделать для меня малость как 1, 2, 3...»;

- давления угрозой, вариант шантажа: «Ты хочешь, чтобы у меня случился инфаркт? Ты добиваешься того, чтобы я попала в больницу?»;
- давления лишением: «Если ты и дальше будешь так себя вести, то я тебя выгоню из дома, оставлю без денег»;
- давления молчанием – бойкотирование всех обращений ребенка с вынуждением его к выпрашиванию прощения даже в том случае, если он не считает себя виновным;
- давления криком – при отсутствии приемлемой аргументации или способности ребенка возражать требованиям и побуждениям происходит переход на истерически окрашенные, резко повышенные тона;

- давления властью, когда разговор с ребенком приобретает форму монолога: «Я сказал, что будет только так. Все. Вопрос закрыт».

Пренебрежение интересами и нуждами ребенка – отсутствие должного обеспечения основных нужд и потребностей ребенка в пище, одежде, жилье, воспитании, образовании, медицинской помощи со стороны родителей или лиц, их заменяющих, в силу объективных причин (бедность, психические болезни, неопытность) и без таковых.

Некоторые авторы выделяют **экономическое насилие**, под которым подразумевается эксплуатация и привлечение несовершеннолетнего к любым работам, представляющим опасность для его здоровья или служащим препятствием в получении им образования либо наносящим ущерб его здоровью и физическому, умственному, духовному, моральному и социальному развитию [14].

На ребенка могут воздействовать не одной формой насилия, чаще всего применяются сразу два и более видов насилия. Например, ребенка могут словесно оскорбить, а затем ударить.

Основные коды по международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) диагнозов, связанных с жестоким обращением, представлены в таблице 1.

ОБСЛЕДОВАНИЕ РЕБЕНКА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ЖЕСТОКОЕ ОБРАЩЕНИЕ

Раньше других, начиная с рождения ребенка, за его благополучием наблюдает врач-педиатр, который первым может обратить внимание и зафиксировать факт жестокого обращения и насилия над ребенком. Задача педиатра – правильно и своевременно подойти к решению данного вопроса. Осведомленность педиатров о диагностических критериях и индикаторах жесткого обращения с детьми играет ведущую роль. Разработан алгоритм действий врача при подозрении на жестокое обращение с ребенком [15].

Роль врача заключается не только в уважительном отношении к жалобам ребенка, подробному описанию случая жестокого обращения в медицинских документах, но и в обеспечении защиты прав ребенка. Врач, принявший решение о госпитализации ребенка в медицинское учреждение по причине травм, полученных в результате жестокого обращения, должен направить уведомление в органы опеки и попечительства, комиссию по делам несовершеннолетних, в правоохранительные органы, передав им полномочия по дальнейшей работе со случаем жестокого обращения.

При возникших подозрениях в жестоком обращении врачу следует поговорить с ребенком.

Как вести беседу?

Во-первых, не обещать ему того, чего вы не сделаете. Часто дети готовы рассказать что-то только в том случае, если врач пообещает оставить слова ребенка в секрете.

Во-вторых, позволить ребенку объясняться на понятном ему языке, по возможности использовать его лексику. Часто дети изъясняются посредством жестов, что способствует созданию более полной картины происходящего.

Важно создать комфортную и безопасную для ребенка обстановку, не следует «допрашивать» ребенка для выяснения

всех деталей случившегося и правдивости комментариев родителей.

Опрос ребенка лучше всего начать с описания его обычного дня, его дома, мебели, комнаты, где он живет.

При возникновении подозрений на физическое насилие, следует спросить у ребенка:

- *Что говорят и делают взрослые, когда они злы?*
- *Кто-нибудь дерется дома? Как часто это происходит?*

При подозрении на сексуальное насилие вопросы следует задавать с осторожностью, учитывая рамки полномочий врача в данном вопросе, а также ст. 23 Конституции РФ о неприкосновенности частной жизни, личной и семейной тайне.

- *Тебе нравится, когда тебя обнимают? Это хорошо или плохо? Если это плохо, то почему?*
- *Было ли так, что, когда тебя где-то трогают, тебе неприятно?*

При подозрении на пренебрежение задают такие вопросы:

- *Всегда ли у вас дома есть еда? Что ты обычно ешь?*
- *У тебя есть пальто/куртка и др.?*
- *Кто стирает твою одежду?*

Более детальный расспрос со стороны педиатра не имеет смысла и не целесообразен, это дело соответствующих служб защиты прав ребенка.

Врач не имеет права предъявлять никаких обвинений тем, кто нанес вред ребенку. Разговор должен быть примерно таким: «Я обеспокоен тем, что травмы ребенка произошли не по тем причинам, о которых вы говорите. По закону я обязан сообщить об этом в службу защиты прав ребенка». В случаях, когда предполагают, что ребенку дома наносят серьезный вред, что родители склонны к насилию или что ребенок может быть жестоко наказан за то, что он рассказал все врачу, следует проинформировать соответствующие инстанции до разговора с родителями, для того чтобы ребенку могла быть оказана защита. По закону врачи не обязаны сообщать родителям о своих подозрениях и намерениях.

Осмотр начинают с того момента, когда пациент заходит в кабинет врача. Важно обратить внимание на позу, походку ребенка. О невнимательном или жестоком обращении может свидетельствовать, например, его одежда. Следует обращать внимание на необычность поведения ребенка: если он не улыбается, избегает смотреть в глаза, чрезмерно осторожен и бдителен, то это тоже может быть показателем жестокого с ним обращения.

Особенности поведения детей, ставших жертвами насилия:

- ребенок боится родителей, не идет на контакт со взрослыми;
- детский плач вызывает у ребенка чувство страха;
- крайности в поведении.

Каждый вид жестокого обращения с ребенком имеет особенности диагностики. Кратко они представлены в таблице 2.

Индикаторы физического насилия над детьми со стороны родителей:

- Необъяснимая отсрочка в обращении за медицинской помощью.
- Противоречия в сообщаемой истории.

Таблица 2. Признаки жестокого обращения с ребенком

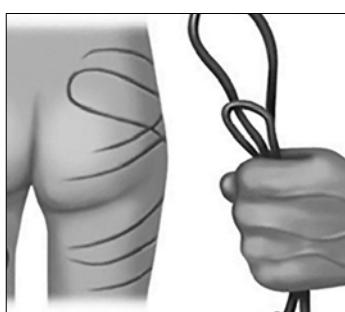
Тип насилия	Физические признаки	Поведенческие признаки
Физическое	Необъяснимое появление синяков, рубцов, ожогов, переломов или залысин на голове	Боязнь контакта со взрослыми, с родителями или идти домой • агрессия • одежда не по погоде
Сексуальное	Трудность сидеть и ходить • рваное или кровавое белье • боль, гематомы, отек в промежности • частые мочеполовые инфекции	Распущенность, знания о сексе не по возрасту • внезапные трудности в школе • добровольная изоляция • избегание физического контакта • депрессия
Эмоциональное	Расстройства речи и коммуникации • задержка физического развития • ухудшение здоровья • наркомания	Изменение привычек • антисоциальное и разрушительное поведение • невротические черты • задержка развития
Пренебрежение	Постоянный голод • плохая гигиена • неухоженный внешний вид • снижение веса	Задержка развития

- История несовместима с физическими травмами.
- Получение повторных подозрительных травм.
- Родители переносят ответственность за травму на других лиц.
- Родители обвиняют ребенка в полученных повреждениях.
- Ребенок многократно госпитализировался для лечения травм.
- Ребенок обвиняет родителей или опекуна в нанесении повреждений.
- Родители в детстве подвергались насилию.

Примерно 50% случаев физического насилия – это повреждение лица и головы ребенка. Обследование начинают с осмотра волос, их чрезмерное выпадение без видимой причины может быть следствием жестокого обращения (ребенка таскают за волосы). Затем осматривают полость носа – искривление носовой перегородки или запекшаяся кровь в носовых ходах могут говорить о перенесенной травме. Травмы в челюстно-лицевой области также часто указывают на жестокое обращение с детьми (встречаются более чем в половине случаев).

Кровоподтеки различной давности могут свидетельствовать о систематическом избиении ребенка (рис. 1). Странгуляционные борозды на руках и ногах, иногда с осаднением, указывают на связывание ребенка. Наличие переломов, особенно нескольких, различной давности, отсутствие связи и/или недостаточно разумное объяснение возникновения травмы также служат основанием для подозрения в насилии над ребенком.

Наиболее частые варианты переломов вследствие жестокого обращения – переломы ребер, метафиза костей в результате тряски за конечность, акромиального отростка

**Рис. 1.** Следы физического насилия

лопатки, грудины, стоп, остистых отростков и тел позвонков, множественные переломы черепа (рис. 2).

Подозревать травму головы вследствие жестокого обращения следует при наличии других повреждений (гематомы, переломы), кровоизлияний в сетчатку глаза (отмечают в 70–80% случаев синдрома тряски ребенка). Синдром травматической тряски младенца (Shaken baby syndrome) следует подозревать у всех детей раннего возраста с любыми внутричерепными повреждениями, кровоизлияниями в сетчатку глаза, при несопоставимости тяжести состояния и данных анамнеза. Часто родители детей, обратившихся за медицинской помощью, в качестве причины внутричерепной травмы называют падение ребенка с кровати.

При подозрении на сексуальное насилие не следует проводить осмотр при выраженной негативной реакции ребенка. Обращают внимание на следующие признаки:

- ребенку больно сидеть, ходить;
- окровавленная, рваная одежда и белье;
- кровотечение, синяки в области промежности;
- подтвержденные венерические заболевания;
- травма уздечки верхней губы вследствие насильственного введения полового члена в рот ребенка;
- беременность;
- ребенок не ухожен, отсутствует смена чистого белья и одежды.

Особенности поведения ребенка при сексуальном насилии:

- необычное для ребенка сексуальное поведение и сексуальные фантазии;
- ребенок не общается со сверстниками;
- зуд в области половых органов.

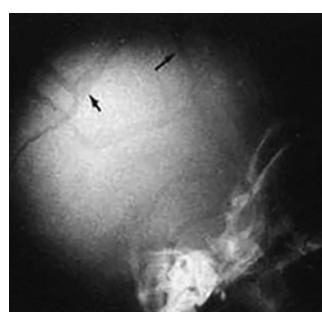
**Рис. 2.** Множественные переломы вследствие жестокого обращения с детьми

Таблица 3. Немедленные последствия жестокого обращения с детьми

Физические	Репродуктивные	Психологические
<p>Травма живота / грудной клетки • Травма головного мозга • Гематомы, кровоподтеки • Ожоги • Переломы • Травма глаза</p>	<p>Нарушения половых функций • Инфекции, передаваемые половым путем • Нежелательная беременность • Нарушение репродуктивной функции</p>	<p>Вредные привычки • Когнитивные нарушения • Депрессия/гипервозбудимость • Нарушение сна • Чувство вины и стыда • Гиперактивность • Нарушения взаимоотношений со сверстниками и взрослыми • Плохая успеваемость в школе • Суицидальное поведение • Психосоматические расстройства</p>

При подозрении на пренебрежение интересами и нуждами ребенка обращают внимание на данные физикального осмотра:

- ребенок постоянно голодный;
- ребенок без надлежащего контроля, находится один без присмотра;
- несоответствующая возрасту и полу одежда;
- ребенок грязный, отсутствует смена чистого белья и одежды;
- ребенок не обследован или не состоит на учете в поликлинике.

Особенности поведения ребенка:

- попрошайничает или ворует еду;
- постоянно уставший;
- употребляет алкоголь, наркотики, психоактивные вещества;
- засыпает на уроках;
- добровольно находится в школе как можно дольше.

Если все попытки врача провести ребенку лечение наталкиваются на негативную реакцию родителей, об этом следует сообщить в службу защиты прав ребенка [16].

ПОСЛЕДСТВИЯ ЖЕСТОКОГО ОБРАЩЕНИЯ С ДЕТЬМИ

Все последствия жестокого обращения с ребенком условно делят на немедленные и отдаленные. В зависимости от этапа оказания помощи врач будет сталкиваться с различной клинической картиной (табл. 3).

Довольно часто физические повреждения, полученные вследствие жестокого обращения с ребенком, имеют легкую степень тяжести [17]. Тем не менее это не предупреждает формирование отдаленных последствий насилия.

- «*Shaken baby syndrome*» – это комплекс негативных последствий травмы головного и спинного мозга у ребенка первых 3 лет жизни из-за тряски или неосторожного обращения. Немедленными проявлениями этого синдрома могут быть рвота, признаки респираторного дистресс-синдрома, сотрясения головного мозга, судороги. Летальность достигает 40%. Отдаленные последствия включают слепоту, трудности в обучении, умственную отсталость, детский церебральный паралич [18].
- *Нарушение развития головного мозга*. Жестокое обращение с детьми может приводить к нарушениям формирования отдельных областей головного мозга, результатом чего может стать замедление физического, умственного и эмоционального развития. Постоянный стресс от насилия приводит к гиперактивации отдель-

ных участков головного мозга, что проявляется гиперактивностью, нарушениями сна, тревогой, расстройствами поведения.

- *Слабое физическое здоровье*. У детей из приемных семей установлена четкая связь между нарушением отношений в семье и отдаленными проблемами со здоровьем, такими как хронические заболевания легких, болезни сердца, онкологические заболевания, переломы, венерические болезни.
- *Нарушения психического и эмоционального здоровья*. Результаты долгосрочного исследования показали, что у молодых людей, подвергшихся жестокому обращению в детстве, диагностируют как минимум одно психическое расстройство в возрасте 21 года. Выявляют такие нарушения, как депрессия, нарушение питания, тревожные состояния, суицидальные попытки, расстройства внимания.
- *Нарушения умственного развития*. Дети, отлученные от родителей вследствие жестокого обращения, как правило, имеют более низкие умственные способности и результаты в ходе обучения.
- *Социальные проблемы*. Детям, испытавшим жестокое обращение, крайне сложно формировать в будущем отношения со взрослыми людьми, в том числе на работе.
- *Преступность*. Жестокое обращение с детьми приводит к росту подростковой преступности на 56%, взрослой преступности на 28%.
- *Злоупотребление наркотиками и алкоголем*. У детей, подвергавшихся жестокому обращению, чаще выявляется алкоголизм, токсикомания, 2/3 всех наркозависимых людей признают факт насилия в детстве.
- *Жестокое поведение*. Жестокие родители зачастую сами оказались жертвами грубого отношения к ним в детстве. Треть детей, подвергавшихся жестокому обращению, будут грубо обращаться с собственными детьми.

ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ НАСИЛИЕ

Наличие в анамнезе физической агрессии формирует определенные черты подрастающей личности. Для таких детей характерны: обидчивость; замкнутость; импульсивность; сниженная самооценка; плаксивость; стремление к уединению; бродяжничество; грубость в отношении слабого сверстника или младшего ребенка; садистские проявления к животным. В психоневрологическом статусе отмечают: тики, тикоидные гиперкинезы; снижение внимания; отсутствие способности к сосредоточению; ноч-

Таблица 4. Психологические последствия и особенности поведения детей, подвергшихся физическому насилию, в зависимости от их возраста

Возраст	Психологические и поведенческие особенности
до 3-х лет	<ul style="list-style-type: none"> • Малоподвижность, отсутствие или слабая реакция на внешние стимулы (у младенцев) • Боязнь родителей и/или взрослых • Постоянная настороженность • Плаксивость, капризность, печальный вид • Редкое проявление радости • Агрессивность
3–6 лет	<ul style="list-style-type: none"> • Пассивность, смиренье с тем, что происходит • Чрезмерная уступчивость, заискивающее поведение • Псевдовзрослое поведение • Агрессивность • Лживость, воровство • Жестокость по отношению к животным • Склонность к поджогам
Младший школьный возраст	<ul style="list-style-type: none"> • Стремление скрыть причину повреждений и травм • Боязнь идти домой после школы • Одиночество, отсутствие друзей • Сниженная концентрация внимания, плохая успеваемость • Агрессивность • Воровство • Уходы из дома
Подростковый возраст	<ul style="list-style-type: none"> • Бродяжничество • Делинквентное поведение • Употребление алкоголя, наркотиков • Депрессия, суицидальные попытки

ные страхи, фобии иного рода; двигательную расторможенность; навязчивую мастурбацию; энурез; энкопрез.

Эмоциональные и поведенческие особенности в значительной степени зависят от возраста ребенка, подвергшегося насилию (табл. 4).

В основу модели оказания помощи детям, пострадавшим от жестокого обращения, положены два ключевых направления.

Первое направление основывается на том, что значительная часть случаев насилия над детьми, по поводу которых граждане обращаются за помощью, являются преступлениями. По этой причине обязательным элементом помощи, оказываемой детям и их семьям, становится правовая поддержка. В п. 3 ст. 56 «Право ребенка на защиту» Семейного кодекса РФ говорится, что «Должностные лица организаций и иные граждане, которым станет известно об угрозе жизни или здоровью ребенка, о нарушении его прав и законных интересов, обязаны сообщить об этом в орган опеки и попечительства по месту фактического нахождения ребенка. При получении таких сведений орган опеки и попечительства обязан принять необходимые меры по защите прав и законных интересов ребенка».

Второе направление основывается на том, что жестокое обращение с ребенком, особенно сексуальное насилие, становится для него тяжелой психической травмой, для устранения которой ему необходимо оказание квалифицированной психологической, а в ряде случаев и психиатрической помощи.

ПРОФИЛАКТИКА ДЕТСКОГО НАСИЛИЯ

Каждого ребенка следует обучать простым правилам поведения со взрослыми людьми. Эта роль принадлежит не только родителям ребенка, но и врачам, учителям, социальным работникам. Особое значение играет формирование отношений между родителями. Атмосферу семьи формирует в первую очередь мать, поэтому психологический портрет матери играет решающую роль в физическом и эмоциональном состоянии ребенка.

Профилактическую роль также играют органы опеки и попечительства. Семейное, гражданское и уголовное законодательство выделяет следующие направления работы

органов опеки и попечительства по предупреждению жестокого обращения с детьми:

- внесудебное разрешение конфликтов, связанных с воспитанием детей, а также с отношениями между членами семьи;
- обращение с иском в суд при грубом нарушении родителями прав и законных интересов ребенка;
- участие в судебном рассмотрении споров, связанных с воспитанием детей, включая подготовку заключения по существу спора;
- принятие органами опеки и попечительства правовых актов, направленных на защиту прав и законных интересов детей.

Исключительная мера ответственности за невыполнение родительского долга – ограничение или лишение родительских прав. Лишение родительских прав допускается только по основаниям и в порядке, установленном законом. С ограничением родительских прав прекращаются не только права, но и некоторые обязанности родителей, за исключением алиментной обязанности – за родителями, лишенными родительских прав, сохраняется обязанность содержать своего ребенка [19].

В 2016 г. экспертами ВОЗ разработана программа «INSPIRE: семь стратегий по прекращению насилия в отношении детей», которая представляет собой набор технических рекомендаций и справочное пособие по выбору, осуществлению и отслеживанию эффективных стратегий, программ и услуг по профилактике насилия в отношении детей и борьбе с ним. «INSPIRE» – акроним, в котором каждая буква соответствует определенной стратегии: I – (Implementation and enforcement of laws) – принятие и право применение нормативных актов; N – (Norms and values) – нормы и ценности; S – (Safe environments) – создание безопасной среды; P – (Parent and caregiver support) – поддержка родителям и ухаживающим за детьми лицам; I – (Income and economic strengthening) – повышение доходов и улучшение экономического положения; R – (Response and support services) – ответные меры и оказание поддержки; E – (Education and life skills) – обучение и формирование жизненных навыков [20]. В 2017 г. Организацией Объединенных Наций (ОНН) была принята Глобальная повестка

дня на период до 2030 года: построение более безопасного мира для детей, положить конец всем формам насилия и жестокого обращения с детьми, их безнадзорностью и эксплуатацией.

Лидерами международной политики, направленной на снижение уровня насилия в отношении детей, являются Детский фонд ООН (ЮНИСЕФ – UNICEF, United Nations International Children's Emergency Fund) и ВОЗ.

В 2020 г. был опубликован Глобальный отчет о ситуации с предупреждением насилия в отношении детей, в котором констатировалось, что в целом страны пока не справляются с задачей предупреждения насилия в отношении детей, но отмечен прогресс в рамках программы INSPIRE.

В России безопасность детей и их защита – одна из первостепенных задач, отраженная в программе «Десятилетие детства» на период до 2027 года. В плане мероприятий предусмотрена разработка и реализация системных решений по оказанию своевременной помощи детям и родителям в случае нарушения прав и законных интересов детей.

Литература

1. World report on violence and health / E.G. Krug [et al.] eds. Geneva, World Health Organization, on October 3rd, 2002. 360 p. URL: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9241545615> (дата обращения: 18.11.2025).
2. Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 N 63-ФЗ (ред. от 17.11.2024). Статья 156. Неисполнение обязанностей по воспитанию несовершеннолетнего. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_10699/48132b89ef9920ae94d8d48c658ebf60d3c66ca9/?ysclid=lub0e9io9e495663300 (дата обращения: 18.11.2025).
3. Семейный кодекс Российской Федерации от 29.12.1995 N 223-ФЗ (ред. от 23.11.2024, с изм. от 30.10.2025 (с изм. и доп., вступ. в силу с 05.02.2025) 02.07.2021). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8982/63f7e6b16fb0b61f6f8072cccd6a8ed10b3349cc/ (дата обращения: 18.11.2025).
4. Постановление Пленума Верховного Суда Российской Федерации № 10 от 27 мая 1998 г. «О применении судами законодательства при разрешении споров, связанных с воспитанием детей» (с изменениями, внесенными постановлением Пленума от 26 декабря 2017 г. № 56). URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_18980/?ysclid=lub05issuv957940006 (дата обращения: 18.11.2025).
5. Коваль Н.В. К вопросу о необходимости определения понятия «жестокое обращение с ребенком» // Национальный психологический журнал. 2015. № 1 (17). С. 16–25.
6. Доклад о положении дел в мире в сфере предупреждения насилия в отношении детей. 2020. Совместная публикация ВОЗ, ЮНИСЕФ, ЮНЕСКО, Специального представителя Генерального секретаря ООН по вопросу о насилии в отношении детей и Глобального партнерства по прекращению насилия в отношении детей. URL: <https://www.who.int/ru/teams/social-determinants-of-health/violence-prevention/global-status-report-on-violence-against-children-2020> (дата обращения: 18.11.2025).
7. Опасность и возраст: в России увеличилось число преступлений против детей. URL: <https://iz.ru/1463589/iana-shturma/opasnost-i-vозраст-v-rossii-uvelichilos-chislo-prestuplenii-protiv-detei> (дата обращения: 18.11.2025).
8. Смертность детского населения Российской Федерации от внешних причин / А.П. Фесенко [и др.] // Российский педиатрический журнал. 2020. Т. 23, № 2. С. 116–12. DOI: 10.18821/1560-9561-2020-23-2-116-125.
9. Сексуальное насилие и эксплуатация детей: выявление, оказание помощи и профилактика : научно-методическое пособие / под ред. М.М. Русаковой, В.А. Одиноковой. СПб. : «Скифия-Принт». 2020. 296 с.
10. Блохин Б.М., Гаврютина И.В. Жестокое обращение с детьми. Неотложная педиатрия : Национальное руководство / под ред. Б.М. Блохина. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 778–799.
11. Осведомленность и компетенции педиатров первичного звена по вопросам жестокого и ненадлежащего обращения с детьми: результаты одномоментного исследования / Л.С. Намазова-Баранова [и др.] // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17, № 5. С. 429–436. DOI: 10.15690/pf.v17i5.2162. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osvedomlennost-i-kompetentsii-pediatrov-pervichnogo-zvena-po-voprosam-zhestokogo-i-nenadlezhaschego-obrascheniya-s-detmi-rezulaty> (дата обращения: 18.11.2025).
12. Алексеева И.А., Новосельский И.Г. Жестокое обращение с ребенком. Причины. Последствия. Помощь. 4-е изд., перераб. и доп. М. : Национальный фонд защиты детей от жестокого обращения, 2020. 470 с.
13. Марголина И.А., Козловская Г.В., Проселкова М.Е. Психические расстройства у детей, подвергшихся хроническому внутрисемейному насилию // Психиатрия. 2003. № 5. С. 21–24.
14. Медико-социальные аспекты жестокого обращения с детьми / Д.О. Иванов [и др.] // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12, № 1. С. 5–18. DOI: 10.56871/CmN-W.2024.98.73.001.
15. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации 24.06.2021 г. № 664н от 24 июня 2021 г. № 664н «Об утверждении порядка информирования медицинскими организациями органов внутренних дел в случаях, установленных пунктом 5 части 4 статьи 13 Федерального закона "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=490090> (дата обращения: 18.11.2025).
16. Румянцев А.Г., Древаль О.Н., Феников В.М. Синдром «shaken baby»: диагностика, лечение, профилактика // Вопросы практической педиатрии. 2007. Т. 2, № 2. С. 23–29.
17. Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 N 63-ФЗ (ред. от 17.11.2025). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_10699/48132b89ef9920ae94d8d48c658ebf60d3c66ca9/ (дата обращения: 18.11.2025).
18. Long-Term Consequences of Child Abuse and Neglect. National Clearinghouse on Child Abuse and Neglect Information. – National Adoption Information Clearinghouse, Child Welfare Information Gateway. (2013). Long-term consequences of child abuse and neglect. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Children's Bureau. URL: <https://www.childwelfare.gov>
19. Федеральный закон от 24.06.1999 № 120-ФЗ (ред. от 24.04.2020) «Об основах системы профилактики безнадзорности и правонарушений несовершеннолетних» (с изменениями на 1 апреля 2025 года) URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23509/1f772ef2fd7c7408351016d6c89e47a94316dc25/ (дата обращения: 18.11.2025).
20. INSPIRE: семь стратегий по ликвидации насилия в отношении детей [INSPIRE: seven strategies for ending violence against children]. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2017. 109 с.

И.М. Османов^{1,2}, д-р мед. наук, профессор, Г.Б. Бекмурзаева^{2,3}, канд. мед. наук

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ГАЛАВИТ® В ФОРМЕ СУППОЗИТОРИЕВ РЕКТАЛЬНЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 6 ДО 12 ЛЕТ

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, дети, Галавит®, иммуномодуляция, аминодигидрофталазиндион натрия, суппозитории ректальные, иммунный статус, фагоцитарная активность

Keywords: urinary tract infections, children, Galavit®, immunomodulation, aminodihydroftalazindion sodium, rectal suppositories, immune status, phagocytic activity

Резюме. Проведено проспективное сравнительное наблюдательное исследование эффективности иммуномодулирующего препарата Галавит® в форме суппозиториев ректальных 50 мг при лечении инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у 90 детей 6–12 лет. Результаты показали, что включение препарата в комплексную терапию позволило достичь 100% купирования инфекции к 7-му дню лечения в основной группе, в то время как в группе контроля у 5% пациентов сохранялась бактериурия. На протяжении 90-дневного наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая осложнений ИМП или рецидива инфекции, а также отсутствовали нежелательные явления, связанные с применением препарата. Многоцелевое положительное влияние препарата Галавит® проявлялось усиливанием эффективности противомикробной терапии, противовоспалительным эффектом в виде снижения С-реактивного белка на фоне влияния на иммунный статус у детей с ИМП. Препарат обеспечил избирательную иммунокоррекцию ключевых иммунных клеток, проявляющуюся в повышение сниженного уровня NK-клеток и сохранении высокой фагоцитарной активности нейтрофилов, повышении уровня иммуноглобулина M (IgM). Полученные результаты убедительно доказывают, что Галавит® является эффективным средством патогенетической терапии ИМП у детей, способствующим не только успешному купированию острого эпизода, но и формированию долговременной противоинфекционной защиты.

Summary. The conducted prospective comparative study demonstrated the high efficacy and safety of the immunomodulatory drug Galavit® in the form of 50 mg rectal suppositories for the treatment and prevention of urinary tract infections in 90 children aged 6–12 years. Inclusion of the drug in the complex therapy achieved 100% resolution of the infection by day 7 of treatment in the main group, whereas in the control group, 5% of patients had persistent pathogen. Throughout the 90-day observation period, there were no cases of UTI complications or infection recurrence, and no adverse events associated with the drug were recorded. The multifaceted positive impact of Galavit® on immune status is confirmed by significant changes in key immunological parameters. The drug provided a balanced modulation of the immune response, manifested by the maintenance of high phagocytic activity of neutrophils, increased levels of immunoglobulins (IgM), reduced hyperactivation of T and B lymphocytes, and an increased number of natural killer (NK) cells by day 90 of observation. The obtained results convincingly prove that Galavit® is an effective and safe means of pathogenetic therapy for UTIs in children, contributing not only to the successful resolution of the acute episode but also to the formation of long-term anti-infective protection.

Для цитирования: Османов И.М., Бекмурзаева Г.Б. Эффективность лекарственного препарата Галавит® в форме суппозиториев ректальных при лечении и профилактике инфекций мочевыводящих путей у детей в возрасте от 6 до 12 лет // Практика педиатра. 2025. № 4.С. 47–53.

For citation: Osmanov I.M., Bekmurzayeva G.B. Efficacy of the drug Galavit® in the form of rectal suppositories in the treatment and prevention of urinary tract infections in children aged 6 to 12 years // Pediatrician's Practice. 2025;(4): 47–53. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной заболеваемости у детей, уступая по частоте лишь инфекциям респираторного тракта. Распространенность ИМП в детской популяции достигает 18 случаев на 1000 пациентов [1, 2]. Особую проблему представляют рецидивирующие и хронические формы ИМП, которые в 30% случаев развиваются в течение 6–12 месяцев по-

сле первого эпизода [1, 3]. Распространенность ИМП тесно связана с полом из-за структурных различий мочеполовой системы. Только на первом году жизни ИМП чаще встречается у мальчиков, затем во всех возрастных периодах она преобладает у девочек из-за короткой и широкой уретры и близости расположения аноректальной области [4].

Высокая частота хронизации и рецидивирования ИМП у детей во многом обусловлена возрастной незрело-

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения г. Москвы»

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

стью иммунной системы, а также наличием предрасполагающих факторов:

- 1) анатомо-физиологические особенности мочевыводящей системы;
- 2) нарушения уродинамики (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструктивные уропатии);
- 3) функциональная незрелость иммунной системы, проявляющаяся в недостаточности местного иммунитета слизистых мочевыводящих путей и несовершенстве системного иммунного ответа [3].

Около 90% случаев ИМП у детей при внебольничном инфицировании вызывает *Escherichia coli*, 5–7% случаев – энтерококки и стафилококки [3]. При возникновении внутрибольничной инфекции возбудителями чаще становятся штаммы *Klebsiella*, *Serratia* и *Pseudomonas* spp. [4]. Важным фактором риска развития ИМП являются аномалии строения мочевой системы и возникающие нарушения уродинамики. Наиболее частым путем распространения инфекции считается восходящий. ИМП развивается за счет миграции уропатогенных бактерий из прямой кишки, промежности, нижних отделов мочевыводящих путей. Гематогенный путь инфицирования встречается редко, более характерен для детей раннего возраста при развитии сепсиса, особенно на фоне иммунодефицита.

Особого внимания заслуживает иммунологический аспект патогенеза ИМП. Незрелость иммунной системы у детей 6–12 лет проявляется в сниженной способности к полноценной элиминации уропатогенов, недостаточной продукции секреторного иммуноглобулина A (IgA), обеспечивающего местную защиту слизистых оболочек, и дисбалансе в системе цитокинов. Эти факторы создают предпосылки для персистенции инфекции и формирования хронического воспалительного процесса, что в конечном итоге может привести к развитию рефлюкс-нефропатии, хронической болезни почек и другим серьезным осложнениям.

Лечение ИМП проводится с применением антибиотиков: в случае цистита препаратами выбора являются амоксициллин + клавулановая кислота, фуразидин, нитрофурантоин, фосфомицин; при пиелонефrite – амоксициллин + клавулановая кислота, цефиксим, цефуроксим. Как правило, ИМП купируется в течение 5–14 дней в зависимости от локализации. Острый пиелонефрит купируется за 10–14 дней, цистит – 5–7 дней [4–7]. Эффективная профилактика ИМП достигается за счет достаточного потребления жидкости ребенком, регулярного опорожнения мочевого пузыря и кишечника, гигиены наружных половых органов. Современные подходы к лечению ИМП, основанные преимущественно на антибактериальной терапии, несмотря на свою эффективность в остром периоде, имеют существенные ограничения. Растущая антибиотикорезистентность уропатогенов (например, устойчивость *E. coli* к ампициллину достигает 63,4%), неспособность антибактериальных препаратов предотвратить рецидивы инфекции, а также риск разви-

тия побочных эффектов диктуют необходимость поиска дополнительных терапевтических стратегий.

В этом контексте перспективным направлением представляется применение иммуномодулирующих препаратов, способных воздействовать на ключевые звенья патогенеза ИМП у детей. Обоснованием такого подхода служит способность иммуномодуляторов:

- усиливать неспецифическую резистентность организма к инфекциям;
- активировать фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов;
- нормализовать продукцию ключевых цитокинов;
- стимулировать синтез эндогенных интерферонов и специфических антител;
- снижать интенсивность воспалительного ответа и предотвращать повреждение почечной ткани.

Таким образом, включение иммуномодулирующей терапии в комплексное ведение детей с рецидивирующими ИМП представляется патогенетически обоснованным и перспективным направлением, позволяющим не только повысить эффективность лечения острого эпизода инфекции, но и предотвратить развитие рецидивов и хронизации процесса.

Цель исследования – оценка эффективности применения лекарственного препарата **Галавит®** в форме суппозиториев ректальных 50 мг при лечении и профилактике инфекций мочевыводящих путей у детей в возрасте от 6 до 12 лет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное сравнительное нерандомизированное одноцентровое наблюдательное исследование для оценки эффективности лечения и профилактики ИМП при применении иммуномодулирующего препарата аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит®, ООО Сэлвим) у 90 детей в возрасте от 6 до 12 лет на базе «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы». Исследование одобрено Локальным этическим комитетом.

В исследование включали детей в возрасте от 6 до 12 лет, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении по поводу обострения ИМП (хронический пиелонефрит, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, острый или интерстициальный цистит) не позднее 72 часов с момента начала заболевания. Критериями невключения были: прием в предшествующие 3 месяца других лекарственных средств с иммуномодулирующим эффектом, наличие индивидуальной непереносимости или противопоказаний для назначения Галавит®. Всем пациентам назначалась стандартная терапия по поводу обострения ИМП, которая включала назначение антибактериальных препаратов с учетом наличия антибиотикорезистентности возбудителя и индивидуальных особенностей пациента. Назначение препарата Галавит® в комплексной терапии обострения ИМП у детей проводилось по решению врача-исследователя в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Таблица 1. Основные нозологии у пациентов исследования, по поводу которых проводилась терапия ИМП

Нозология	Основная группа (n = 50)	Контрольная группа (n = 40)
Острый или хронический пиелонефрит	5	8
Острый или хронический цистит	13	18
Аномалия мочевыводящей системы, ИМП	18	—
ИМП	14	14

Было сформировано две группы детей для наблюдения: основная группа ($n = 50$) получала Галавит® в дополнение к стандартной терапии по одному ректальному суппозиторию 50 мг ежедневно в течение 7 дней; контрольная группа ($n = 40$) получала только стандартную терапию, которая включала антибиотики и уросептики.

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 90 дней, во время которых собирались необходимые клинико-лабораторные данные. При включении пациентов в исследование, на 7-й и 90-й день периода наблюдения проводилось инструментальное обследование – УЗИ почек и мочевого пузыря. Цистография, цистоскопия, внутривенная урография проводились по решению врача-исследователя при наличии показаний для оценки конечных точек исследования. Лабораторные исследования включали: клинический анализ крови (уровень лейкоцитов, уровень тромбоцитов, лейкоцитарная формула, абсолютное число лимфоцитов, скорость оседания эритроцитов), клинический анализ мочи (лейкоциты, эритроциты, белок, соли, бактерии), бактериологическое исследование мочи, посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам, биохимический анализ крови (креатинин, мочевина, общий белок, С-реактивный белок). Всем пациентам выполнялось иммунологическое исследование крови общая популяция Т-лимфоцитов ($CD3+CD19+$), цитотоксические Т-лимфоциты ($CD3+CD8+$), соотношение $CD4+/CD8+$, NK-клетки ($CD16+/56+$), TNK-клетки ($CD3+CD16+CD56+$), В-лимфоциты ($CD19+$), фагоцитарная активность нейтрофилов, иммуноглобулины A (IgA), G (IgG), M (IgM), E (IgE). Лабораторное обследование пациентов проводили до начала лечения и в динамике на 7-й и 90-й день периода наблюдения.

Оценку эффективности лечения проводили по динамике клинических проявлений заболевания и бактериологического исследования мочи, а также иммунологических анализов крови. Первичной конечной точкой была частота случаев купирования ИМП (доля пациентов в %) в группах сравнения на 7-й день периода наблюдения. Вторичные конечные точки включали: наличие и/или частота случаев развития осложнения ИМП (сепсис, рефлюкс-нефропатия, острые почечные недостаточности, хроническая почечная недостаточность и иные, по мнению исследователя) на 7-й и 9-й день периода наблюдения или при внеплановом визите, наличие и/или частота случаев ИМП на 90-й день периода наблюдения или при внеплановом визите; динамика лабораторных показателей

в группах сравнения на 7-й и 90-й день наблюдения. Безопасность лечения оценивалась по количеству пациентов с нежелательными явлениями (НЯ) и серьезными нежелательными явлениями (СНЯ) в группах исследования.

Статистический анализ количественных переменных проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 26. Количественные переменные представлены медианой (Me) и межквартильным диапазоном (IQR = Q3 – Q1). Оценка распределения производилась по критерию Шапиро – Уилка. С учетом выявленного отсутствия нормальности распределения всех количественных переменных, а также размера доступной выборки пациентов, статистический анализ количественных переменных производился с использованием критерия Манна – Уитни. Критический уровень статистической значимости ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медианный возраст пациентов в основной группе составил 9 (95% ДИ 8,62–10,62) лет, в контрольной – 9 (95% ДИ 9,08–11,07) лет, статистически незначимые различия ($p = 0,446$). Распределение по полу: в контрольной группе – 8 мальчиков (20%) и 32 девочки (80%), в основной группе – 38 девочек (76%) и 12 мальчиков (24%). Были включены пациенты с ИМП, в т. ч. хроническим пиелонефритом, циститом, а в основную группу включались дети с аномалией мочеполовой системы (врожденный пузырно-мочеточниковый рефлюкс, удвоение почки, гипоплазия почки, агенезия почки, поликистоз почек и др.) (табл. 1).

Проведен анализ частоты купирования ИМП у пациентов по итогам 7 дней наблюдения и лечения в контрольной и основной группах. Критерием купирования ИМП было отсутствие клинических проявлений и отрицательные результаты бактериологического исследования мочи. В результате лечения купирование ИМП на 7-й день (первичная конечная точка) отмечалось у 100% пациентов основной группы и у 95% пациентов в контрольной группе (рис. 1). Статистическая значимость различий между группами до и после лечения на данной выборке пациентов не была подтверждена ($p < 0,05$), однако обращает внимание отсутствие пациентов с положительным результатом бактериологического анализа мочи в основной группе, тогда как в контрольной группе в 2 из 40 случаев (5%) был выявлен положительный результат в бактериологическом анализе мочи, что может указывать на положительный эффект применения препарата Галавит®.

Также не было зарегистрировано случаев осложнений ИМП в основной и контрольной группах в течение 90 дней наблюдения (вторичная конечная точка), что позволило интерпретировать данный исход как благоприятный.

Для оценки влияния препарата Галавит® на клеточное звено иммунитета была проанализирована динамика ключевых субпопуляций лимфоцитов и фагоцитарной активности нейтрофилов в основной и контрольной группах в три контрольные точки: до начала лечения, на 7-й и 90-й день наблюдения. Полученные данные, представленные в таблице 1, позволяют детально оценить иммуномодулирующий эффект терапии.

При анализе иммунограмм у детей в основной группе выявлены более высокие доли Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов (CD3-CD19+, $p < 0,001$), TNK-клеток (естественные киллерные Т-клетки — субпопуляция Т-лимфоцитов, которая занимает промежуточное положение между клетками врожденного и адаптивного иммунитета) (CD3+CD15+CD56+, $p = 0,002$), концентрации иммуноглобулинов (G (IgG), M (IgM), E (IgE), $p < 0,001$, $p = 0,029$, $p = 0,007$).

В ряду иммунологических показателей крови в основной группе до начала лечения имели место признаки иммунной недостаточности в клеточном составе в виде значительного снижения количества NK-клеток, В-лимфоцитов и небольшого снижения уровня цитотоксических Т-лимфоцитов (табл. 2); доля общей популяции Т-лимфоцитов и уровень TNK-клеток были выше, чем в контрольной группе, остальные исследуемые иммунные клетки и показатели фагоцитарной активности нейтрофилов были сопоставимы.

Таким образом, применение препарата Галавит® у детей с ИМП приводит к избирательной и сбалансированной коррекции иммунитета. Препарат усиливает врожденное звено (фагоцитоз, NK- и TNK-клетки), обеспечивая эффективную первую линию защиты. Препарат также модулирует адаптивный иммунитет, предотвращая избыточную активацию цитотоксических Т-лимфоцитов и В-клеток, что способствует снижению интенсивности воспаления и потенциального повреждения тканей, поддерживает оптимальный баланс между различными субпопуляциями (CD4+/CD8+). Эта иммунокорригирующая динамика в группе детей, получавших Галавит®, является патогенетическим обоснованием полученных клинических преимуществ: 100% эффективности к 7-му дню и отсутствия рецидивов в течение 90 дней наблюдения.

В основной группе отмечалось более значимое снижение концентрации С-реактивного белка на 7-й день лечения (Ме – 3,7 против 10,9 мг/л в контроле, $p = 0,001$) (табл. 3), что свидетельствует о достижении более выраженного противовоспалительного эффекта при добавлении препарата Галавит® к стандартной терапии. Через 90 дней тенденции различий сохранялись.

Для оценки влияния терапии на гуморальное звено иммунитета проводился динамический анализ концентраций основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM, IgE).

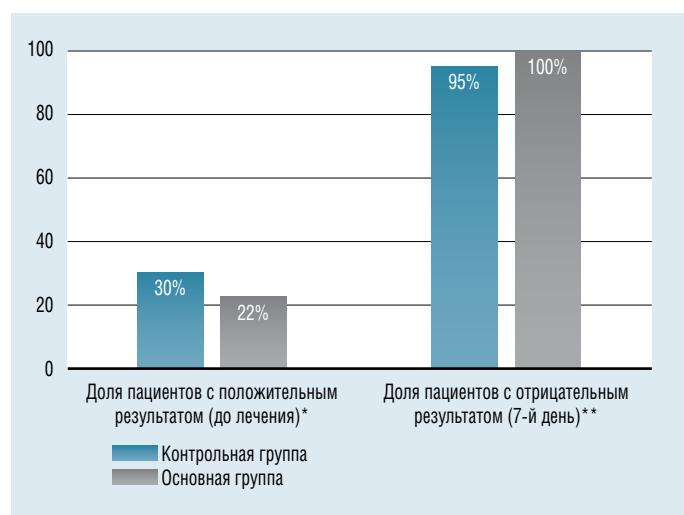


Рис. 1. Анализ частоты купирования ИМП у пациентов по итогам лечения в основной и контрольной группах (по данным бактериологического исследования мочи)

*Значимость различий при сравнении при помощи критерия $\chi^2 = 0,388$.

** Значимость различий при сравнении при помощи критерия $\chi^2 = 0,110$.

Результаты этого анализа, отраженные в таблице 4, позволяют судить о том, как применение препарата Галавит® модулирует специфический антителный ответ во время ИМП. Важным изменением является статистически значимое повышение уровня иммуноглобулина М (IgM) в основной группе на 7-й и 90-й день наблюдения. Поскольку IgM является маркером первичного иммунного ответа и играет ключевую роль в борьбе с острыми бактериальными инфекциями, его повышение свидетельствует об эффективной активации противоинфекционной защиты [8]. Уровни IgA и IgG также демонстрировали позитивную динамику, хотя и без достижения статистической значимости. В совокупности эти данные подтверждают, что Галавит® оптимизирует гуморальный ответ, целенаправленно усиливая его защитные компоненты.

Динамика уровня IgE на 7-й день лечения показала его значимое повышение в обеих группах, но более выраженное в основной группе, однако на 90-й день уровень IgE существенно снижался в обеих группах и в основной группе снизился ниже уровня до лечения. Данная динамика уровня IgE в основной группе была расценена как показатель хорошей переносимости препарата.

Выявленные в ходе исследования факторы косвенно указывают на избирательное иммуномодулирующее воздействие Галавит® с учетом иммунной недостаточности у детей с ИМП.

Препарат характеризовался хорошей переносимостью. Нежелательных явлений в процессе профилактического приема препарата Галавит® в течение 90 дней приема не наблюдалось, что позволяет сделать итоговый вывод о безопасности препарата Галавит® у детей 6–12 лет при ИМП.

Таблица 2. Динамика иммунных клеток в основной и контрольной группах в течение периода лечения и наблюдения (Ме [IQR])

Показатель	Исходно		7-й день		90-й день	
	контроль	основная	контроль	основная	контроль	основная
Общая популяция Т-лимфоцитов						
CD3+CD19+, доля в формуле (%)	66,0000 [7,15]	72,8500 [10,11]*	67,8000 [7,63]	70,2650* [10,38]	69,7000 [7,41]	72,3000 * [5,89]
CD3+CD19+, абс. число (клеток/мл)	2,0150 [0,93]	2,1600 [0,87]	2,1500 [1,03]	2,1800 [0,91]	2,2500 [3,80]	2,3000 [3,97]
Цитотоксические Т-лимфоциты						
CD3+CD8+, доля в формуле (%)	25,5000 [3,00]	24,6500 [4,28]	27,3500 [2,95]	25,9500 * [6,40]	28,9500 [2,78]	27,9400 * [7,18]
CD3+CD8+, абс. число (клеток/мл)	0,8000 [0,22]	0,7800 [0,26]	0,8950 [0,20]	0,7800 * [0,27]	0,9750 [0,20]	0,9000 * [0,360]
Соотношение CD4+/CD8+						
CD3+CD4+/CD3+CD8+	1,4000 [0,28]	1,6550 ** [0,61]	1,5000 [0,43]	1,7500 [0,64]	1,7000 [0,40]	1,8200 [0,62]
NK-клетки						
CD3-CD16+CD56+, доля в формуле (%)	7,4000 [4,98]	8,4000 [5,42]	8,0000 [6,00]	9,7300 [6,78]	8,4000 [6,80]	10,1500 [7,19]
CD3-CD16+CD56+, абс. число (клеток/мл)	0,4000 [0,30]	0,2650 * [0,21]	0,5000 [0,30]	0,3500 * [0,25]	0,6100 [0,32]	0,4000 * [0,21]
TNK-клетки						
CD3+CD16+CD56+, доля в формуле (%)	2,5000 [1,41]	2,5700 [1,91]	2,6900 [1,68]	2,8950 [2,88]	2,9400 [2,00]	3,0000 [2,14]
CD3+CD16+CD56+, абс. число (клеток/мл)	0,05000 [0,070]	0,08000 * [0,040]	0,06000 [0,070]	0,09000 * [0,080]	0,07000 [0,078]	0,10000 * [0,130]
В-лимфоциты						
CD3-CD19+, доля в формуле (%)	22,1000 [2,65]	17,6000 * [7,24]	23,7500 [2,65]	17,9650 * [8,75]	25,2500 [2,85]	19,6050 * [8,41]
CD3-CD19+, абс. число (клеток/мл)	0,7000 [0,13]	0,6150 * [0,28]	0,8000 [0,15]	0,6500 * [0,40]	0,9000 [0,15]	0,7200 * [0,34]
Фагоцитарная активность нейтрофилов						
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	82,4000 [4,95]	83,3000 [6,05]	85,0000 [4,88]	86,8000 * [6,57]	86,3000 [5,30]	89,9000 * [6,33]

* Наличие статистического различия между группами.

** Тенденция.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного наблюдательного исследования показали эффективность применения иммуномодулирующего препарата Галавит® при лечении ИМП в популяции детей в возрасте 6–12 лет с достижением лучшего клинико-бактериологического результата за период наблюдения 90 дней при отсутствии осложнений.

Проявлением противовоспалительного эффекта препарата Галавит® в данном исследовании явилось значимое снижение уровня СРБ уже на 7-й день лечения. В недавно опубликованном исследовании Y. Elgormus и соавт. (2023) у детей с ИМП впервые была показана особенно важная клиническая значимость СРБ как биомаркера для диагностики и оценки эффективности лечения бактериальных ИМП у детей, причем уровень СРБ коррелировал с положительным посевом мочи [9].

В рамках исследования получены благоприятные изменения в иммунном статусе у детей с ИМП с применением препарата Галавит®, что, по нашему мнению, может интерпретироваться как клинически важный результат.

Результаты исследования у детей с ИМП согласуются с ранее проводимыми исследованиями с применением препарата Галавит® в комплексной терапии ИМП (хронический пиелонефрит, хронический рецидивирующий цистит) у взрослых, в которых достигалось более полное и в более короткие сроки купирование симптомов заболевания и степени бактериурии на фоне значимой иммунокоррекции (повышение уровня общей популяции Т-лимфоцитов, субпопуляций Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, соотношения CD4+/CD8+, снижения концентраций провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ТНФ-α) [10–12].

В нашем исследовании в детской популяции пациентов с ИМП также были получены доказательства избирательного иммуномодулирующего влияния препарата Галавит® на активность клеточного и гуморального иммунитета. В группе детей, получавшей Галавит® в дополнение к стандартной терапии, отмечалось избирательное влияние на уровень цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) и существенное повышение уровня NK-клеток, повышение

Таблица 3. Динамика концентрации С-реактивного белка в основной и контрольной группах в ходе лечения и периода наблюдения (Ме [IQR])

Показатель	Исходно		7-й день		90-й день	
	контроль	основная	контроль	основная	контроль	основная
С-реактивный белок, мг/л	13,5550 [6,70]	11,6800 [12,90]	10,9000 [5,91]	3,7000 [10,05]*	1,8800 [2,46]	1,4000 [2,40]

* Наличие статистического различия между группами.

ние фагоцитарной активности нейтрофилов, которые активно участвуют в противоинфекционной защите.

NK-клетки и TNK-клетки имеют важное значение для борьбы с бактериальными инфекциями, обеспечивая как прямое уничтожение, так и регуляцию других иммунных клеток. Они способны обнаруживать различные антигенные структуры бактерий (бактериальные липиды или пептиды), высвобождают цитокины, такие как IFN-γ, активируют макрофаги и их способность фагоцитировать бактерии, а также регулируют миграцию и активацию других иммунных клеток, связывая врожденный и адаптивный иммунный ответ [13]. TNK-клетки, которые относят к врожденным Т-клеткам, индуцируют секрецию ИЛ-12, что приводит к трансформации Т-лимфоцитов в цитотоксические Т-клетки и обеспечивает защитные реакции иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4+/CD8+) против инфекции [14].

Гуморальное влияние при назначении препарата Галавит®, несмотря на менее выраженное вовлечение В-лимфоцитов, проявилось преимущественным и значимым повышением уровня IgM, который, как отмечают другие авторы, имеет доминирующее значение среди иммуноглобулинов при ИМП у детей, в отличие от взрослых [15]. Особого внимания заслуживает снижение в динамике IgE и нарастание IgM, что может отражать активацию гуморального звена и усиление противоинфекционной защиты.

Полученные данные согласуются с заявлением многоцелевым механизмом действия препарата Галавит® [16], который включает не только иммуномодуляцию, но и противовоспалительное, антиоксидантное и регенераторное действие. Важно подчеркнуть, что на фоне приема препарата отмечается не просто «усиление» иммунного ответа, а его коррекция: избирательное повышение активности ключевых иммунных клеток при иммунной недостаточности и снижение гиперактивации лимфоцитов при сохранении ключевых эффекторных функций

(фагоцитоз, синтез иммуноглобулинов). Это соответствует современным представлениям о рациональной иммунотерапии, направленной на восстановление баланса иммунной системы, а не на ее тотальную стимуляцию.

В эпоху роста антибиотикорезистентности применение средств, повышающих эффективность антимикробной терапии инфекций, особенно значимо для детской популяции ввиду недостаточно совершенной работы системного и местного иммунитета. В этой связи применение иммуномодулирующего препарата Галавит® с многоцелевым механизмом действия становится актуальной необходимостью, что было подтверждено результатами данного исследования.

Препарат Галавит® относится к группе иммуномодулирующих и противовоспалительных средств, который разрешен к применению у детей с 6 лет [17]. К настоящему времени проведен целый ряд клинических исследований с участием детей (12 КИ, n = 547), продемонстрировавших эффективность и безопасность препарата в детской возрастной группе. Результаты, полученные в ходе этих исследований, позволили заключить, что препарат Галавит® эффективен в комплексной терапии различных заболеваний, в том числе лечении и профилактике респираторных инфекций бактериальной и вирусной этиологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное проспективное сравнительное наблюдательное исследование демонстрирует, что включение иммуномодулирующего препарата Галавит® (в форме суппозиториев ректальных 50 мг) в комплексную терапию инфекций мочевыводящих путей у детей в возрасте 6–12 лет является эффективной и патогенетически обоснованной терапевтической стратегией, повышающей противомикробный, противовоспалительный эффект и обеспечивающей избирательное иммунокорригирующее влияние на клеточный и гуморальный иммунитет.

Таблица 4. Динамика концентраций иммуноглобулинов (Ме [IQR])

Показатель	Исходно		7-й день		90-й день	
	контроль	основная	контроль	основная	контроль	основная
Концентрация IgA, г/л	0,80000 [1,238]	1,14000 [0,985]	0,89000 [1,343]	1,22000 [0,965]	0,95000 [1,445]	1,35000 [1,105]
Концентрация IgG, г/л	8,20000 [3,275]	9,53500 [3,498]	9,15000 [3,650]	10,26750 [3,881]	10,25000 [4,700]	11,21500 [3,841]
Концентрация IgM, г/л	0,78000 [0,660]	1,14000 [0,523]	0,85500 [0,750]	1,20000 [0,588] *	0,90000 [2,760]	1,30000 [2,610] *
Концентрация IgE, г/л	3,0500 [6,30]	29,2000 [70,75] *	2,7500 [5,90]	16,2100 [67,68] *	2,3500 [4,85]	13,6500 [58,10] *

* Наличие статистического различия между группами.

Ключевым практическим результатом работы является подтверждение способности препарата Галавит® достоверно улучшать исходы лечения ИМП. Это наглядно продемонстрировано стопроцентным купированием инфекции к 7-му дню терапии в основной группе (по данным бактериологического исследования мочи) по сравнению с 95% в группе контроля без развития осложнений в отдаленном периоде (90 дней), что имеет важное клиническое значение и указывает на возможность препарата способствовать более быстрой и полной элиминации уропатогенов.

Вторым фундаментальным выводом является раскрытие и подтверждение на обширном клинико-лабораторном материале многоцелевого механизма действия препарата Галавит®. Анализ широкого спектра иммунологических параметров позволил установить, что препарат оказывает иммунокорrigирующее действие в условиях иммунной недостаточности у детей с ИМП и оптимизирует иммунный ответ.

Выявленные иммунологические сдвиги комплексно объясняют клиническую эффективность. Они подтверждают, что Галавит® способствует элиминации возбудителя посредством сбалансированной коррекции основных звеньев иммунитета, что способствует разрешению инфекции при меньшей интенсивности воспалительной реакции.

Важнейшим аспектом применения любого препарата в педиатрии является безопасность. На протяжении всего периода наблюдения (90 дней) не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления, связанного с приемом препарата Галавит®. Это в совокупности с хорошей переносимостью делает его безопасным инструментом в арсенале педиатра и детского нефролога.

Таким образом, полученные данные исследования убедительно доказывают, что Галавит® является эффективным и безопасным иммуномодулятором с многофакторным механизмом действия у детей. Его использование в комплексной терапии ИМП у детей не только повышает эффективность лечения острого эпизода, но и формирует устойчивый иммунологический ответ, что является основой для профилактики рецидивов и хронизации процесса. Результаты исследования обосновывают рекомендацию к широкому применению препарата Галавит® в детской урологической и нефрологической практике. Для дальнейшего углубления полученных данных перспективным представляется проведение рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований на больших когортах пациентов.

Литература

- Инфекции мочевых путей. Клинические рекомендации. Возрастная категория: дети. 2024 г.
- Urinary Tract Infection in Children / A.K.C. Leung, A.H.C. Wong, A.A.M. Leung, K.L. Hon // Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery. 2019. Vol. 13, No. 1. P. 2–18. DOI: 10.2174/1872213X13666181228154940.
- Urinary tract infection in pediatrics: an overview / E. Simões, A.C. Silva, E.A. Oliveira, R.H. Mak // Journal of Pediatrics. 2020. Vol. 96, Suppl 1. P. 65–79. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.10.006.
- European Association of Urology; European Society for Pediatric Urology. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines / R. Stein [et al.] // European Urology. 2015. Vol. 67, No. 3. P. 546–558. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.007.
- Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «Дармис-2018» / И.С. Палагин [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. № 2. С. 134–146.
- Детская нефрология : практическое руководство / под ред. Э. Лоймана, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. М. : Литтерра, 2010. 400 с.
- Clinical practice guideline from American Academy of pediatrics. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months // Pediatrics. 2011. Vol. 128, No. 3. P. 593–610.
- Grönwall C., Silverman G.J. Natural IgM: beneficial autoantibodies for the control of inflammatory and autoimmune disease // Journal of Clinical Immunology. 2014. Vol. 34, Suppl 1(0 1). P. S12–21. DOI: 10.1007/s10875-014-0025-4.
- Evaluation of new generation systemic immune-inflammation markers to predict urine culture growth in urinary tract infection in children / Y. Elgormus [et al.] // Frontiers in Pediatrics. 2023. Vol. 11. P. 1201368. DOI: 10.3389/fped.2023.1201368.
- Клинико-bioхимические и иммунологические показатели в диагностике и лечении хронического пиелонефрита на фоне интеркуррентных заболеваний / В.И. Ермишина [и др.] // Урология. 2014. № 5. С. 14–18.
- Иммуномодулирующая терапия вторичного хронического пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни / Н.И. Казеко [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. 2017. № 2. С. 33–38.
- Нашивочкина Н.А., Крупин В.Н. Иммуномодуляторы в лечении женщин с хроническим рецидивирующими циститом // Экспериментальная и клиническая урология. 2024. Т. 17, № 3. С. 162–169.
- Mattner J. NKT Cells Contribute to the Control of Microbial Infections // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2021. Vol. 11. P. 718350. DOI: 10.3389/fcimb.2021.718350.
- Shekhar S., Joyee A.G., Yang X. Invariant natural killer T cells: boon or bane in immunity to intracellular bacterial infections? // Innate Immunity. 2014. Vol. 6, No. 5. P. 575–584. DOI: 10.1159/000361048.
- Local immune response to upper urinary tract infections in children / A. Kantale [et al.] // Clinical and Vaccine Immunology. 2008. Vol. 15, No. 3. P. 412–417. DOI: 10.1128/CVI.00373-07.
- Перспективы использования многоцелевого подхода в патогенетической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний / А.Е. Шульженко, Р.В. Щубелко, И.Н. Зуйкова, М.Р. Хайтов // Иммунология. 2025. Т. 46, № 4. С. 0–0. DOI: 10.33029/1816-2134-2025-46-4-0-0.
- Инструкция по применению лекарственного препарата Галавит®. Форма выпуска: суппозитории ректальные. ЛСР-002796/10.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ПО ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ, НАПРАВЛЯЕМЫХ В РЕДАКЦИЮ ЖУРНАЛА «ПРАКТИКА ПЕДИАТРА»

- 1.** В редакцию необходимо присыпать материал по электронной почте: praktikapediatra@gmail.com.

Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с полуторным интервалом (1,5) шрифтом размером 14. В электронном виде статью следует присыпать одним файлом, включая список литературы, резюме с ключевыми словами, подрисуночные подписи, сведения об авторах.

- 2.** В начале статьи помещается ее название, затем инициалы и фамилии всех авторов, их ученые степени, название учреждений / места работы (вся информация должна быть приведена на русском и английском языках). Если в работе статьи принимали участие сотрудники нескольких учреждений, то используется нумерация надстрочными арабскими цифрами над фамилиями авторов и, соответственно, над названиями учреждений. Название учреждения необходимо указать полностью, аббревиатурой обозначаются только вид и статус учреждения.

Пример:

ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения г. Москвы ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» МЗ РФ, г. Москва

- 3.** К статье необходимо приложить короткое **«Резюме»** (объемом от 100 до 250 слов). Оно должно быть информативным, содержательным, компактным, и включать следующие аспекты содержания статьи: предмет, тему, цель работы; метод или методологию проведения работы; результаты работы; область применения результатов; выводы.

Дополнительно отдельным абзацем нужно указать **3–5 «Ключевых слов»**.

И «Резюме» и «Ключевые слова» должны быть на русском и на английском языках («Summary», «Keywords»).

- 4.** Цитаты, приводимые в статье, должны быть выверены, в сноске необходимо указать источник, его название, год, выпуск, страницы.

- 5.** Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых химических и математических символов, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

- 6.** **Таблицы и рисунки** должны иметь название. В тексте статьи должно быть указано место таблицы и/или рисунка и ее/его порядковый номер.

6.1. Подписи к иллюстрациям даются на отдельном листе с указанием номера рисунка. В тексте необходимо указать место рисунка. В подписях необходимо привести объяснение значений всех условных обозначений, букв, цифр, сокращений и т.п.

- 6.2.** Количество иллюстраций (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) не должно превышать 6–8 штук на 1 статью.

Иллюстрации следует присыпать отдельным файлом, со хранены как изображение (в форматах *.jpg, *.bmp, *.gif). Дополнительно нужно поместить их в файл рукописи как фиксированный рисунок.

Недопустимо нанесение средствами MS WORD каких-либо элементов поверх вставленного в файл рукописи рисунка (стрелки, подписи) ввиду большого риска их потери на этапах редактирования и верстки.

- 7. Автор должен предоставлять только оригинальные работы!**

При использовании текстовой и/или графической информации, полученной из работ других лиц, необходимы ссылки на соответствующие публикации (или письменное разрешение автора). При использовании собственных данных в подрисуночной подписи необходимо указать: «Составлено автором». Любой рода плагиат и чрезмерные заимствования расцениваются как неэтичное поведение и являются неприемлемыми!

- 8. Список литературы** должен быть напечатан через 1,5 интервала, каждый источник – с новой строки под порядковым номером.

8.1. В списке перечисляются все работы и документы, которые приводятся в тексте в квадратных скобках, по порядку упоминания, а не по алфавиту. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы и выверены. Любые заявления, выводы или аргументы, которые уже использовались ранее в каких-либо публикациях, должны быть соответствующим образом оформлены как цитаты.

8.2. Не допускаются: ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот; ссылки на неопубликованные работы; а также на работы многолетней давности (более 10 лет). Исключение составляют только редкие, высокинформативные работы. Не следует включать в список литературы ссылки на авторефераты, диссертации, учебные пособия. Количество литературных источников в обзоре не должно превышать 60.

- 9.** В библиографическом списке приводятся фамилии всех авторов, если их не более четырех. Если авторов больше, то следует указать фамилии первых трех (!) авторов и далее написать «и др.» («et al.»).

9.1. При описании статей из журналов данные указываются в следующем порядке: фамилии и инициалы авторов, название статьи, через // название журнала, год, том (если есть), номер, интервал страниц.

Название журнала необходимо указать полностью! Элементы библиографической записи разделяются точкой. Крайне желательно указывать индекс DOI.

Примеры:

Fukayama H., Nasu M., Murakami S., Sugawara M. Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: Only thiocyanate is a potent antithyroid agent // Acta Endocrinologica. 1992. Vol. 127. No. 6. P. 520–525.

Недогода С.В., Илюхин О.В., Иваненко В.В. и др. Динамика показателей упругости сосудистой стенки у больных сердечной недостаточностью, перенесших острый инфаркт миокарда // Сердечная недостаточность. 2003. Т. 4. № 2. С. 95–97.

- 9.2. При описании статей из сборников данные указываются в следующем порядке: фамилии и инициалы авторов, название статьи (главы сборника), через // название сборника, место издания, год издания, интервал страниц.

Пример:

Дмитриев Н.С. Экссудативный средний отит // Оториноларингология: Национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 553–565.

- 9.3. При описании коллективных трудов с большим количеством авторов (монографий, руководств и т.д.) авторы в начале описания не указываются, а в сведениях об ответственности необходимо через / указать редактора (составителя и т.д.).

Пример:

Детская оториноларингология: Руководство для врачей / под ред. М.Р. Богомильского, В.Р. Чистяковой. М.: Медицина, 2005.

- 9.4. При ссылке на электронный документ данные указываются в следующем порядке: фамилии и инициалы авторов (если есть), название статьи (любого иного материала), через // название ресурса, адресная строка

(важно: приведенная адресная строка должна открывать непосредственно тот документ, на который дается ссылка), дата обращения.

- 9.5 Аналогично описываются нормативные документы.

Примеры:

Higgins T.S., Jr. Otitis media with effusion treatment & management // Medscape Reference. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/858990-treatment> (accessed: 25.10.2019).

Нормативные документы РФ, регламентирующие научную деятельность // РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Доступ: <http://rsmu.ru/15345.html> (дата обращения: 31.10.2019).

Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // КонсультантПлюс. Доступ: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 31.10.2019).

Проект Концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2017–2022 годы и дальнейшую перспективу // Министерство здравоохранения Российской Федерации. Доступ: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9544> (дата обращения: 21.10.2019).

10. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.
11. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.
12. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.
13. Редакция журнала «Практика педиатра» просит авторов статей заполнять и присыпать «Направление» вместе с текстом статьи в адрес редакции журнала (в виде скана на e-mail или оригинал Почтой России, как удобнее). Предпочтительно, чтобы документ распечатывался и заполнялся на бланке организации (скачать шаблон «Направления» можно на странице сайта MEDI.RU: <https://medi.ru/pp/1486/>). Допускается использовать другой / свой шаблон аналогичного документа.

А.Г. Сухотина¹, Г.А. Новик², д-р мед. наук, профессор, О.Б. Тамразова^{1,3}, д-р мед. наук, профессор, М.В. Жданова², канд. мед. наук, А.С. Стадникова¹, канд. мед. наук, И.Е. Турин⁴, канд. мед. наук

РЕАЛИИ СОВРЕМЕННОЙ АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКИ: ОТ ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДОВ К МОЛЕКУЛЯРНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ

Ключевые слова: аллергические заболевания, аллергодиагностика, компонентная диагностика, тест активации базофилов, тест дегрануляции тучных клеток

Keywords: allergic diseases, allergy diagnostics, component-resolved diagnostics, basophil activation test, mast cell degranulation test

Резюме. Современные аллергические заболевания представляют собой гетерогенную группу иммунологических патологий, требующих точной диагностики для выбора адекватной терапии. В статье рассмотрены классические методы аллергодиагностики (кожные тесты, определение общего и специфического IgE, провокационные пробы), а также новейшие молекулярные технологии, включая компонент-разделенную и мультиплексную диагностику. Особое внимание уделено тестам активации базофилов и дегрануляции тучных клеток, позволяющим повысить точность выявления причинно-значимых аллергенов. Подчеркивается значение правильной интерпретации результатов для профилактики гипердиагностики и назначения необоснованных диет. Представленные данные подтверждают необходимость комплексного подхода к аллергодиагностике в педиатрической практике, включая использование молекулярных методов в сочетании с клинической оценкой, что позволяет повысить эффективность лечения и улучшить прогноз у пациентов детского возраста.

Summary. Allergic diseases are a heterogeneous group of immune-mediated disorders requiring accurate diagnostics for adequate therapy selection. This article reviews classical diagnostic approaches, including skin testing, measurement of total and specific IgE, and provocation tests, alongside novel molecular technologies such as component-resolved and multiplex allergy diagnostics. Particular attention is given to basophil activation tests and mast cell degranulation assays, which improve the accuracy of identifying clinically relevant allergens. Emphasis is placed on the correct interpretation of diagnostic results to avoid overdiagnosis and unnecessary elimination diets. The findings highlight the importance of an integrated approach in pediatric practice, combining molecular diagnostics with clinical evaluation, thereby increasing treatment efficacy and improving outcomes in children with allergic diseases.

Для цитирования: Реалии современной аллергодиагностики: от традиционных методов к молекулярным технологиям / А.Г. Сухотина [и др.] // Практика педиатра. 2025. № 4. С. 56–64.

For citation: The realities of modern allergodiagnostics: from traditional methods to molecular technologies / A.G. Sukhotina [et al.] // Pediatrician's Practice. 2025;(4): 56–64. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания составляют генетически неоднородный кластер иммунологически опосредованных заболеваний, включающий бронхиальную астму, пищевую аллергию, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и атопический дерматит [1]. Во многих странах отсутствуют медицинские службы, предоставляющие экспертную помощь при аллергии [4]. Крупнейшие профессиональные организации, специализирующиеся на проблемах аллергии, – Американская академия аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI), Американский колледж аллергии, астмы и иммунологии (ACAAI), Европейская академия аллергии, астмы и клинической иммунологии (EAACI), а также Всемирная аллергологическая организация (WAO) – подчеркивают необходимость активного просвещения как медицинского сообщества, так и широкой общественности относительно значимости аллергических заболеваний в контексте глобального бремени болезней и проблем общественного здравоохранения [4].

За последние несколько десятилетий распространение аллергических заболеваний имеет тенденцию к росту, и, по имеющимся данным, 22% из 1,39 миллиарда человек в 30 странах страдают каким-либо типом аллергического заболевания [1]. Было высказано предположение, что распространенность аллергических заболеваний достигла плато в странах с высоким уровнем дохода, в то время как она все еще растет в странах с низким и средним уровнем дохода [2]. Однако причины этого роста пока не полностью установлены, а глобальное распределение аллергических заболеваний имеет существенную изменчивость. Эта изменчивость может быть объяснена методологиче-

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

²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

⁴ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

скими и популяционными различиями, факторами риска и «экологическими триггерами», которые колеблются в зависимости от географических и социально-экономических условий [5]. Исследование International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) было разработано для стандартизации сбора эпидемиологических данных, связанных с аллергическим ринитом, астмой и атопическим дерматитом. Исследователи ISAAC-III заявили, что распространенность аллергических заболеваний может быть выше среди населения с более низкими социально-экономическими условиями [5].

Как правило, аллергические заболевания чаще возникают в детском, чем во взрослом возрасте, поэтому больные дети вносят наибольший вклад в рост распространенности аллергических заболеваний, чем больные взрослые [2].

Известно, что аллергические заболевания в основном обусловлены воспалением 2-го типа, опосредованым Th2-клетками [3]. Когда люди с аллергическими заболеваниями подвергаются воздействию аллергенов, их эпителиальные клетки начинают секретировать IL-25, IL-33 и TSLP, что приводит к активации дендритных клеток, которые в свою очередь способствуют дифференциации аллерген-специфических Th2 клеток [3]. Активированные аллерген-специфические Th2 клетки могут не только способствовать выработке аллерген-специфического IgE В-клетками, но и также активировать базофилы, тучные клетки и эозинофилы путем секреции ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [3]. Таким образом, аллерген-специфические Th2 клетки играют ключевую роль в развитии аллергических реакций.

Диагностика аллергических заболеваний осуществляется комплексно и включает как неспецифические (общее клинико-лабораторное обследование), так и специфические методы обследования [6]. Специфическая диагностика аллергических заболеваний традиционно складывается из ряда последовательных этапов: сбор аллергологического анамнеза, специфическая клиническая аллергодиагностика *in vivo* (проведение кожных проб и/или провокационных тестов с аллергенами), иммунологическое и аллергологическое лабораторное обследование *in vitro* [6]. За последнее десятилетие в области лабораторной диагностики аллергии произошли значимые изменения, обусловленные внедрением новейших молекулярных методов [6]. Вместе с тем существует множество объективных и субъективных обстоятельств, обуславливающих сложности аллергодиагностики.

Неправильная интерпретация или неадекватное применение результатов аллергологической диагностики может привести к необоснованному назначению элиминационных диет, а также способствовать отсрочке обращения к врачу-аллергологу, что, в свою очередь, увеличивает риск хронизации симптомов и нарушает качество жизни пациентов. Сложности диагностики аллергических заболеваний нередко обусловлены полисенсибилизацией, когда традиционных методов обсле-

дования (аллергоанамнез, кожные пробы или определение специфических иммуноглобулинов Е) недостаточно для выявления причинно-значимого или истинного аллергена. Таким образом, именно при помощи аллергодиагностики врач подтверждает или опровергает наличие аллергического заболевания, а также определяет причинно-значимые аллергены. На основании этого он может подобрать корректную терапию и дать рекомендации о том, как избегать взаимодействий с триггерами аллергии.

ТИПЫ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

В настоящее время выделяют несколько специфических типов реакций гиперчувствительности, каждая из которых характеризуется уникальными иммунологическими механизмами.

Тип I гиперчувствительности – это немедленная реакция, опосредованная иммуноглобулином Е (IgE), и включает две основные фазы: фазу сенсибилизации и эффекторную фазу [21]. В фазе сенсибилизации ключевую роль играют сигнальные молекулы Th2-лимфоцитов, которые регулируют продукцию аллерген-специфических IgE-антител (sIgE). При повторном контакте с аллергеном, в эффекторной фазе, происходит перекрестное связывание аллергенов с рецепторами IgE на поверхности тучных клеток и базофилов, что приводит к их дегрануляции. В процессе дегрануляции высвобождаются медиаторы воспаления, включая гистамин, цитокины и хемокины, что вызывает воспаление и типичную клиническую симптоматику аллергической реакции.

Реакции по типу I характерны для таких состояний, как аллергический риноконъюнктивит, бронхиальная астма, крапивница, ангионевротический отек, пищевая, лекарственная и инсектная аллергия, а также, по современным данным, могут быть вовлечены в патогенез болезни Альцгеймера [21]. Несмотря на то что именно тип I ассоциируется с «классической аллергией», он не является единственным механизмом гиперчувствительности.

Гиперчувствительность по **типу II** обусловлена участием иммуноглобулинов классов IgG и IgM, которые распознают антигены, локализованные на поверхности клеток организма [21]. Образование иммунных комплексов активирует классический путь комплемента и/или привлекает эффекторные клетки (NK-клетки, макрофаги, нейтрофилы) через рецепторы Fcγ (FcγR), что приводит к цитолизу мишени. Наиболее частой причиной реакций типа II являются лекарственные препараты, способные ковалентно связываться с белками мембранных клеток-хозяина, формируя иммуногенные комплексы [21]. Заболевания, патогенез которых включает гиперчувствительность II типа, включают: аутоиммунную гемолитическую анемию, иммунную тромбоцитопению, аутоиммунную нейтропению, болезнь Бирмера, синдром Гудпасчера, эритробластоз плода, миастению, пузырчатку, а также гемотрансфузионные реакции при несовместимости по группам крови [21].

Реакции гиперчувствительности **III типа** развиваются, как правило, через 3–10 часов после экспозиции к антигену. Основной механизм заключается в образовании циркулирующих иммунных комплексов между растворимыми антигенами и антителами (в основном класса IgG), которые оседают в тканях и активируют комплемент, приводя к воспалительному повреждению тканей [21]. К клинически значимым состояниям, связанным с гиперчувствительностью III типа, относятся: острая гиперчувствительность, лекарственный васкулит, септицемия, реакция Артюса, системная красная волчанка (СКВ) и ревматоидный артрит (РА).

Согласно обновленной классификации EAACI, **тип IV гиперчувствительности** подразделяется на субтипы IVa, IVb и IVc, опосредованные соответственно Th1, Th2 и Th17 лимфоцитами [22]. При воздействии экзогенного или эндогенного антигена развивается локальная воспалительная реакция с привлечением макрофагов и моноцитов, которые презентируют антиген Т-лимфоцитам [22]. Активация Т-клеток сопровождается секрецией цитокинов и хемокинов, запускающих воспаление. К заболеваниям, обусловленным реакциями IV типа, относятся: аллергический контактный дерматит и гиперчувствительность к лекарственным препаратам.

Тип V – гиперчувствительность, связанная с дефектом эпителиального барьера. Нарушение целостности эпителиального барьера активирует иммунный ответ с высвобождением аларминов, таких как IL 33, IL 25 и тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) [21]. Эти сигнальные молекулы стимулируют ответ Th2-клеток, что способствует развитию аллергического воспаления.

Гиперчувствительность **VI типа** связана с иммунной дисрегуляцией, вызванной ожирением. Избыточная масса тела способствует увеличению концентрации провоспалительных цитокинов, нейтрофилов, эозинофилов в периферической крови, а также повышению уровня острофазовых белков, активных форм кислорода и хемокинов, участвующих в развитии хронического воспаления, ассоцииированного с повышенным индексом массы тела (ИМТ) [21].

Гиперчувствительность **VII типа** обусловлена неиммунологической активацией клеточного ответа на химические агенты. Основной механизм включает ингибирование фермента циклооксигеназы 1 (COX 1) с последующим увеличением синтеза производных арахидоновой кислоты – лейкотриенов (LTC₄, LTD₄, LTE₄) [25, 26]. Это сопровождается снижением продукции простагландинов и усилением воспаления. Тип VII характерен для реакций на нестериоидные противовоспалительные препараты (НПВП) и другие химические вещества, вызывающие острые воспалительные ответы.

ДИАГНОСТИКА

Сбор аллергологического анамнеза занимает ключевое место в алгоритме аллергодиагностики, являясь первичным и наиболее доступным инструментом верификации аллергической природы заболевания. Основной задачей

анамнеза является идентификация признаков, указывающих на иммунологически опосредованный характер патологического процесса. Аллергологический анамнез включает уточнение наследственной предрасположенности к атопическим и аллергическим заболеваниям, наличие ранее перенесенных аллергических реакций и состояний, а также выявление ведущих клинических симптомов и синдромов. Кроме того, оценивается эффективность ранее применявшихся противоаллергических препаратов, наличие сезонной зависимости симптоматики, а также характер реакции на устранение предполагаемого аллергена (элиминационный эффект) [7]. На данном этапе также могут быть выявлены аллергены, наиболее вероятно участвующие в реализации аллергических заболеваний [7]. Таким образом, тщательно собранный анамнез является отправной точкой, определяющей последовательность и объем последующего тестирования *in vivo* и *in vitro*.

Постановка кожных тестов является диагностическим методом выявления специфической сенсибилизации организма путем введения через кожу аллергена и оценки величины и характера развившегося при этом отека или воспалительной реакции [8]. Существуют разные методы кожного тестирования с аллергенами *in vivo*: прик-тесты, скарификационные тесты, аппликационные тесты, внутрикожные тесты [8]. Кожные тесты – это диагностический метод выявления специфической сенсибилизации организма. Для проведения кожного тестирования используются стандартные серийные аллергены, содержащие 10 000 единиц белкового азота (protein nitrogen unit, PNU) в 1 мл, изготовленные из пыльцы растений, домашней пыли, шерсти, пуха, эпидермиса животных и птиц, пищевых продуктов и другого сырья [8]. Показанием для проведения кожных тестов являются данные анамнеза, указывающие на причинную роль того или иного аллергена или их группы в развитии заболевания [8]. К преимуществам метода относятся: доступность, инвазивность, быстрое и наглядное получение результатов [8]. Также данный метод диагностики имеет ряд противопоказаний, к которым относятся обострение бронхиальной астмы (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду <70%); острые интеркуррентные инфекционные заболевания, например ОРВИ; декомпенсация заболеваний внутренних органов; обострение хронических, инфекционных и аутоиммунных заболеваний; первичные иммунодефицитные состояния; развитие анафилактического шока при проведении кожного тестирования в анамнезе; злокачественные новообразования; ВИЧ-инфекция/СПИД; психические заболевания, при которых затруднен контакт с пациентом [8]. При проведении кожных тестов возможны ложноположительные результаты, причинами которых являются неправильные дозы аллергенов, технические ошибки, дермографизм, остаточные явления предшествующей аллергической реакции или совпадение с началом новой аллергической реакции, соответствие клинической картине (субъективное заключение специалиста) [8].

Диагностика аллергии *in vitro* выявляет сенсибилизацию к аллергическим заболеваниям с помощью образцов крови и в значительной степени зависит от качества и точности клинических лабораторных исследований. Клинические лабораторные исследования имеют важное значение для современного здравоохранения, обеспечивая точную диагностику, лечение и контроль заболеваний.

• Тестирование иммуноглобулина Е (IgE)

Для постановки диагноза важное значение придается определению общего IgE, который вырабатывается плазматическими клетками миндалин, селезенки, желудка, слизистых оболочек – дыхательных путей и кишечника [9]. Исследованиями доказано, что IgE способен быстро присоединяться к поверхности тучных клеток и базофилов кожи и слизистых оболочек [9]. При повторном контакте с антигеном (аллергеном) его связывание с антителами приводит к дегрануляции этих клеток с высвобождением вазоактивных веществ (гистамина, серотонина, гепарина и др.) и запуском аллергической реакции (типа I, немедленного типа) [9]. Еще одна функция иммуноглобулинов класса Е – участие в ответной реакции при заражении паразитами (аскаридами, нематодами, описторхами, трихинеллами и др.) [9]. При этом происходит непосредственное – взаимодействие с антигенами возбудителя [9]. Следует отметить, что тест на общий IgE в крови в основном используется в качестве скрининга для выявления аллергии, однако для поиска причинного аллергена необходимо выявление специфических к нему IgE [9].

• Аллерген-специфические IgE-тесты

Одноплексная (однокомпонентная) диагностика

Исследование выполняется как для отдельных аллергенов, так и для комплексов аллергенов (панелей) [10]. Наиболее распространенным методом выявления sIgE к аллергенам является иммуноферментный анализ (ИФА) [10]. С помощью ИФА определяется количество sIgE к аллергенам клещей домашней пыли и животных, грибковым, пыльцевым, пищевым и лекарственным аллергенам *in vitro* в сыворотке крови [10]. В основе метода лежит специфическая реакция антигена и антитела, когда они образуют иммунные комплексы, которые выявляются с помощью фермента в качестве метки для регистрации сигнала, которым предварительно метится один из компонентов (антigen или антитело) [10]. Уровни специфического IgE-связывания определяются по интенсивности свечения. Чем сильнее свечение по отношению к негативному контролю (сыворотка, в которой отсутствует sIgE), тем больше sIgE в сыворотке пациента [10]. Концентрация sIgE выражается количественно в международных единицах МЕ/мл [10] (рис. 1).

Одним из современных методов лабораторной диагностики иммунологического профиля является иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА) [10]. В ИХЛА используется иммунологическая реакция, где в качестве субстрата присоединяются люминофоры – вещества, светящиеся в ультрафиолете [10]. Итоги реакции расцениваются по наличию хемилюминесцентного све-

чения, интенсивность которого пропорциональна концентрации sIgE в сыворотке крови [10]. Большой популярностью пользуется автоматизированный иммунный анализ, основанный на явлении хемилюминесцентного свечения [10] (рис. 2). Характеристики автоматических иммуноанализаторов отличаются широтой диапазона тестов, производительностью более 100 тестов в час, возможностью выполнения экстренных исследований, хранением калибровочных кривых, что исключает необходимость проводить неоправданно частые калибровки лабораторного оборудования [10]. Несмотря на ряд преимуществ, ИХЛА имеет и ряд недостатков, главный из которых – высокая стоимость исследования [10].

В настоящее время тест-система «ImmunoCAP» (Швеция) наиболее широко используется в ведущих аллергологических клиниках США, Европы, Японии и фактически является золотым стандартом лабораторной аллергодиагностики, с которым сравниваются другие методы [10]. Идея технологии заключается в возможности обнаружения в сверхмалом количестве крови пациента сверхнизких концентраций sIgE (предел количественного определения составляет 0,1 kU/l, хотя до недавнего времени не было возможности точно измерить уровень ниже 0,35 kU/l). Технически это реализуется путем использования специального вспененного материала, производного бромциан-активированной целлюлозы. Благодаря своей пористой структуре материал имеет большую поверхность взаимодействия и обеспечивает высокую константу связывания с нанесенным на него антигеном или антителом. Площадь поверхности такого материала (сорбционная емкость твердой фазы) в 150 раз больше внутренней поверхности обычной лунки или пробирки [10].

Тест «Phadiatop» широко используется в странах Европы, США, Китае, Японии и др. «Phadiatop» и «Phadiatop Infant» представляют собой сбалансированные смеси аллергенов, наиболее часто участвующих в возникновении А3 у взрослых и детей [11]. «Phadiatop Infant» (Фадиатоп детский) представляет смесь аллергенов пыльцы сорных и злаковых трав, деревьев; перхоти кошки, собаки и лошади; плесени, клеща домашней пыли; белка куриного яйца, молока, рыбы, пшеницы, арахиса, сои и применяются для детей до 4 лет. «Phadiatop» представляет смесь ингаляционных аллергенов, используется для диагностики респираторной аллергии у взрослых и детей старше 4 лет [11]. Тест дает качественный результат: положительный или отрицательный в зависимости от реакции флуоресценции [11]. Если образец пациента дает флуоресцентный ответ, превышающий или равный ответу контрольной сыворотки, это свидетельствует о положительном результате теста [11]. В соответствии с рекомендациями производителя «Phadiatop» и «Phadiatop Infant» являются начальными скрининговыми тестами, полезными для выявления пациентов с высокой вероятностью А3 [11]. Клиническая эффективность теста «Phadiatop» выражается в чувствительности в диапазоне от 84 до 95% и специфичности в диапазоне от 85 до

94%, что подтверждено в многоцентровых исследованиях с участием нескольких сотен пациентов [11].

Мультиплексная (многокомпонентная) диагностика

Мультиплексные тесты основаны на определении концентрации sIgE для множества различных компонентов аллергена в одном тесте [12]. Использование мультиплексных методов может помочь выявить виды перекрестной сенсибилизации, а также определить потенциально высокие риски аллергены [12]. В настоящее время существует две основные мультиплексные системы, которые измеряют >100 или 300 отдельных аллергенов – микрочип ISAC (Immuno Solid-phase Allergy Chip) и тест ALEX 2 (Allergy Explorer 2), которые различаются профилем аллергенов, иммунохимической технологией, методом регистрации результатов и объемом сыворотки, необходимой для проведения теста [12].

Микрочип ISAC – это миниатюризованная платформа с очищенными натуральными и рекомбинантными компонентами аллергенов, предназначенная для измерения специфических IgE/IgG-антител в 30 мкл сыворотки или плазмы [10]. Результаты теста – это моментальная характеристика профиля сенсибилизации пациента, охватывающая специфическую и перекрестно реактивную сенсибилизацию [10]. Ранняя версия микроматрицы содержала 103 компонента аллергенов, последнее поколение микроматриц ISAC содержит 112 специфических и перекрестно реактивных компонентов аллергенов, включая маркеры риска пищевой аллергии, специфические маркеры пыльцы, клещей, животных, плесневых грибов, ракообразных и ядов насекомых, а также маркеры сенсибилизации к перекрестно реактивным карбогидратным детерминантам (CCDs) [10]. В состав теста включены аллергокомпоненты из различных белковых групп с разными свойствами и способностью вызывать аллергическую реакцию [10]. Результаты теста определяются полу количественно в стандартизованных единицах ISAC Standardized Units (ISU) с помощью сканера биочипов и оцениваются с помощью специального программного обеспечения [10]. Польза от ISAC продемонстрирована при диагностике большинства аллергических заболеваний [10]. Этот метод предоставляет врачам полную картину профиля сенсибилизации пациента в результате одного теста, а также информацию о специфической и перекрестно реактивной сенсибилизации для упрощения постановки диагноза, оценки риска развития реакций, связанных с определенными аллергенами [10]. Широкий спектр аллергенов на микроматрице помогает выявить неожиданную сенсибилизацию к аллергенам, которые обычно не исследуются, но могут быть причиной симптомов или нести риск развития тяжелых реакций [10]. Эти данные могут помочь с отбором пациентов и подходящих аллергенов для АСИТ в отличие от тестов на основе экстрактов, а также прогнозировать ответ на лечение [10].

Тест ALEX 2 (Вена, Австрия) является современным многокомпонентным твердофазным иммуноферментным анализом, основанным на технологии использо-

вания наночастиц (наносфер) в качестве носителей аллергена [13]. Использование технологии наночастиц в качестве носителей аллергенов позволяет диагностической системе легко модифицировать профиль аллергенов путем замены одной молекулы на другую [13]. Сегодня тест ALEX 2 способен одновременно просчитывать концентрации sIgE для 300 аллергенов, включая 180 молекул и 120 экстрактов, из большинства семейств ингаляционных аллергенов и перекрестно-реактивных пищевых продуктов [13]. Для проведения теста необходима сыворотка или плазма в объеме всего 100 мкл, а сама аналитическая процедура занимает 3,5 часа [13] (рис. 4). Немаловажной особенностью теста является и то, что пациенту не нужно прекращать прием каких-либо лекарств для проведения диагностики, что особенно актуально в случаях с некупируемыми самостоятельно симптомами аллергических заболеваний [13].

В целом мультиплексная (многокомпонентная) диагностика устраняет необходимость в предварительном выборе аллергенов и особенно полезна для пациентов с аллергией, которую трудно диагностировать, например идиопатическая анафилаксия или полисенсибилизация, где они дают исчерпывающую картину профиля сенсибилизации пациента [14]. Данная диагностика требует небольшого объема сыворотки крови пациента и является менее затратным методом по сравнению с одноплексными подходами [14].

Клеточные методы диагностики сенсибилизации

Тест активации базофилов (ТАБ) – это функциональный анализ проточной цитометрии, основанный на измерении активации циркулирующих базофилов при стимуляции *in vitro* живых клеток крови специфическими аллергенами [15]. Данный тест оценивает перекрестное связывание IgE, будучи более точным, чем прямое измерение концентрации циркулирующего аллерген-специфического IgE [15]. Будучи полностью проанализированным *in vitro*, он представляет собой многообещающую альтернативу провокационному тесту, учитывая, что он менее инвазивный, более безопасный и дешевый [15]. В настоящее время ТАБ назначается, когда рутинные клинические (кожные прик-тесты) и лабораторные (определение sIgE) анализы дают неоднозначные или противоречивые результаты относительно анамнеза пациента и/или если введение аллергена представляет для пациента релевантный риск [15]. Таким образом, ТАБ имеет огромный потенциал в диагностике клинически значимых пищевых и лекарственных аллергий, а также у пациентов, страдающих хронической крапивницей; он также успешно применяется при последующем наблюдении за результатами аллергенспецифической иммунотерапии [15]. Принцип метода ТАБ построен на том, что базофилы экспрессируют полную тетрамерную форму высокоаффинного рецептора к IgE – FcεRI [16]. При повторном попадании аллергена в организм происходит его связывание со специфическим IgE, находящимся на поверхности базофилов [16]. Перекрестное связывание

аллергеном специфического IgE запускает процесс активации базофилов, который, помимо высвобождения вазоактивных медиаторов, сопровождается усилением экспрессии молекул на поверхности клетки, а также появлением новых молекул, которые ранее были включены в мембрану базофильных гранул [16]. Схема постановки метода включает инкубацию базофилов со специфическими (аллергеном) и неспецифическими (положительный контроль) веществами, добавление моноклональных антител для идентификации базофилов и оценки процесса их активации, лизирование эритроцитов с последующей отмыvkой и учетом на проточном цитометре [16]. Обычно для каждого тестируемого аллергена можно использовать как экстракты, так и молекулярные компоненты [14]. 50–100 мкл крови (ЭДТА/гепарин) смешивают с аллергеном и антителами, инкубируют при температуре 37 °C в течение 15–45 мин, затем образец гемолизируют и анализируют с помощью проточной цитометрии [14]. Базофилы сначала идентифицируются с помощью коньюгированных с флуорохромом антител, нацеленных на CD193, CD203c, IgE, CCR3+/CD3-, CD123+/HLA-DR- или IgE+/CD203c+, а затем их активация измеряется с помощью CD63 или CD203c, а также альтернативными вариантами, включая CD107a и диаминоксидазу (ДАО) [14] (рис. 3). Тест обычно считается положительным при активации ≥5–15% базофилов, и индекс стимуляции ≥2, при разделении с отрицательным контролем, где препараты обычно имеют самые низкие пороги [14]. К основным преимуществам ТАБ относятся гибкость в выборе стимуляторов, что позволяет тестировать практически любое вещество при условии надлежащего контроля, а также повышенная безопасность пациентов за счет подтверждения диагноза без воздействия аллергена. Важно то, что антигистаминные препараты и местные стероиды не влияют на результаты тестов. Установленная возможность индукции экспрессии молекул на базофилах в условиях моделирования аллергической реакции без участия IgE позволяет рассматривать данный процесс как потенциальный механизм, вовлеченный в патогенез не-IgE-зависимых гиперчувствительных реакций. К основным ограничениям ТАБ относят различия в подготовке и источниках аллергенов, а также отсутствие стандартизованных протоколов и требований по использованию ТАБ в диагностических алгоритмах [17]. В целом ТАБ является многообещающим дополнением в качестве дополнительного теста на аллергию второй линии.

Тест дегрануляции тучных клеток (ТДТК) представляет собой *in vitro* метод, направленный на количественную и/или качественную оценку степени активации mastоцитов при воздействии специфических аллергенов. В отличие от традиционных диагностических подходов – таких как кожные пробы и определение специфических IgE в сыворотке крови – ТДТК позволяет исследовать функциональную реактивность клеток, что делает его особенно ценным инструментом при диагностике сложных, атипичных или сомнительных случаев аллергии. Наибольшее значение ТДТК имеет в диагностике IgE-

опосредованных реакций, особенно при противоречивых результатах стандартных тестов. Его применение оправдано при так называемой локальной аллергии, когда сенсибилизация ограничена слизистыми оболочками и не отражается в системных показателях [28], а также при реакциях на низкомолекулярные аллергены, включая лекарственные препараты и гаптены, для которых классические методы малоинформативны [28]. Исследования показали достоверную корреляцию между степенью дегрануляции mastоцитов *in vitro* и выраженностю клинических реакций на пищевые аллергены, такие как арахис, коровье молоко и морепродукты [29]. Дополнительно ТДТК может применяться для диагностики не-IgE-опосредованных состояний, например при непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов, включая аспирин, когда активация тучных клеток связана с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты и избыточной продукцией лейкотриенов [30]. Несмотря на высокую диагностическую ценность, ТДТК пока не получил широкого внедрения в рутинную клиническую практику. Основными сдерживающими факторами являются техническая сложность выполнения, необходимость высококвалифицированного персонала и отсутствие общепринятых стандартов проведения теста [31]. В качестве альтернативы рассматривается тест активации базофилов (ТАБ), который благодаря более простой технической реализации и лучшей стандартизации уже нашел применение в ряде клинических и исследовательских центров [32].

Одним из диагностических методов аллергии *in vitro* является *тест бласттрансформации лимфоцитов* (ТБТЛ), который основан на активации и расширении Т-клеток памяти, специфичных к лекарственному средству, после совместной инкубации периферических мононуклеарных клеток пациента с предполагаемым лекарственным средством *in vitro* [18]. Параметром считывания результатов в классическом ТБТЛ является пролиферация Т-клеток, которую можно измерить в виде числа импульсов в минуту после добавления радиоактивно меченого тимицина к клеточной культуре [18]. В настоящее время метод ТБТЛ в основном используется для проверки гиперчувствительности к лекарственным препаратам, однако его чувствительность (27–88,8%) и специфичность (63–100%) сильно варьируются в зависимости от препарата, причем он более эффективен для бета-лактамов и противосудорожных препаратов.

Эозинофилы считаются центральным участником в патогенезе аллергических заболеваний, таких как атопический дерматит, бронхиальная астма и аллергический риноконъюнктивит, а также играют патофизиологическую роль в неаллергических состояниях, включая паразитарные инфекции, эндокринные и аутоиммунные заболевания [19]. Определение количества эозинофилов в периферической крови представляет собой легкодоступный и экономически эффективный тест. Эозинофилия рассматривается как потенциальный биомаркер, ассоциированный с повышенным риском развития бронхиальной аст-

мы, однако ее диагностическая ценность ограничена в силу низкой специфичности, поскольку увеличение числа эозинофилов может наблюдаться при различных других патологических состояниях [20]. Возможный биологический механизм заключается в том, что высокоцитотоксичные белки, хранящиеся в эозинофилах, могут приводить к повреждению тканей при воспалении [20]. В многоцентровом проспективном исследовании, проведенном в Китае, было установлено, что повышенное количество эозинофилов в периферической крови связано с повышенным риском развития бронхиальной астмы [20].

Провокационные пробы

Провокационные пробы в аллергологической диагностике представляют собой методы, при которых в контролируемых условиях пациенту вводят предполагаемый аллерген, с последующей оценкой клинической или клеточной реакции. Использование таких тестов обеспечивает оценку практически «в реальных условиях», позволяя подтвердить или исключить аллергию с высокой степенью достоверности.

Согласно международным обзорам и консенсусным документам, используются следующие типы провокационных проб:

Назальная провокационная пробы – специализированный *in vivo* диагностический тест, при котором аллергены контролируемо вводятся в носовую полость для воспроизведения реакций на уровне слизистой. Метод применяется для подтверждения диагноза аллергического ринита и считается золотым стандартом в случаях расхождения между анамнезом, результатами кожных проб и уровнем специфических IgE [23]. Перед проведением исследования необходимо отменить антигистаминные и сосудосуживающие препараты, а также исключить острые инфекции, полипы и другие воспалительные заболевания полости носа [24]. Для теста используют стандартизированные экстракты аллергенов, которые вводят с помощью микропипетки или спрея в одну либо обе ноздри [24]. Оценка реакции осуществляется как субъективно, так и объективно: субъективные проявления (зуд, чихание, ринорея, заложенность) фиксируются по шкале TNSS (Total Nasal Symptom Score), а объективные данные включают измерение пикового носового вдоха (PNIF), акустическую ринометрию и риноманометрию до и после введения аллергена [24]. Преимуществами метода являются высокая специфичность и орган-ориентированность, так как пробы воспроизводят естественный путь контакта аллергена с носовой слизистой и позволяет достоверно выявлять аллергический ринит. Кроме того, тест обладает высокой диагностической точностью, выявляя сенсибилизацию даже при отрицательных кожных пробах или низком уровне специфических IgE в сыворотке, и может использоваться для мониторинга эффективности аллерген-специфической иммунотерапии [24]. Вместе с тем метод имеет ограничения: в разных клиниках применяются различные дозировки, методики и критерии интерпретации, что

снижает воспроизводимость результатов. Проведение теста требует специального оборудования (PNIF-измерители, риноманометры, системы акустической ринометрии) и квалифицированного персонала [24]. У пациентов возможен выраженный дискомфорт в виде зуда, чихания, заложенности и развитие поздних реакций, что требует медицинского наблюдения. К противопоказаниям относятся острые инфекционные процессы носоглотки, тяжелая астма, беременность, аллергия на тестируемый аллерген и наличие анафилактических реакций в анамнезе [24].

Конъюнктивальная провокационная пробы представляет собой *in vivo* диагностический метод, при котором стандартизованный аллерген вводится непосредственно на конъюнктиву глаза для воспроизведения IgE-зависимой реакции [25]. Тест применяется для подтверждения аллергического конъюнктивита, особенно у пациентов с сомнительной клиникой, полисенсибилизацией или при расхождении лабораторных и кожных тестов [25]. Перед процедурой проводится офтальмологическое обследование для исключения активного воспаления глаз [25]. Один глаз получает физиологический раствор в качестве контроля, на второй вводится аллерген в нижний конъюнктивальный мешок, часто с использованием четырех последовательных увеличивающихся концентраций экстракта [25]. Реакцию оценивают через 15 минут после каждой дозы с помощью композитного симптомного балла: зуд (0–4), покраснение (0–3), слезотечение (0–3), хемоз (0–3); положительная пробы определяется при сумме ≥ 5 баллов [25]. После позитивного результата пациент наблюдается 1–2 часа для выявления поздних реакций [25]. Метод отличается высокой диагностической точностью при подтверждении IgE-определенного аллергического конъюнктивита, особенно у полисенсибилизованных пациентов, и служит эффективной альтернативой при сомнительных результатах лабораторных и кожных тестов [25]. Применение стандартизованных экстрактов напрямую на конъюнктиву обеспечивает специфичность и простоту методики, что делает ее полезной для подбора аллергенов при иммунотерапии и оценки эффективности терапии [25]. Ограничениями являются недостаточная стандартизация доз и критерии интерпретации, необходимость квалифицированного персонала, стандартизированного оборудования и возможности экстренной помощи, а также потенциальный риск легких системных реакций, назальных симптомов (чихание, ринорея) или интенсивной реакции при ошибке дозировки [25]. Противопоказания включают воспалительные заболевания глаз, тяжелую астму, анафилаксию в анамнезе и беременность [25].

Оральная провокационная пробы – это поэтапное пероральное введение пищевого аллергена в возрастающих дозах с интервалом 15–30 минут, в течение установленного промежутка времени, с последующим наблюдением за клинической реакцией организма [26].

Описаны три основных оральных пищевых провокационных теста: открытый (Open Food Challenge – OFC),

одиночный слепой (Single-Blind Food Challenge – SBFC) и двойной слепой плацебо-контролируемый (Double-blind, placebo-controlled food challenge – DBPCFC) [26]. При OFC в момент проведения открытой пищевойprovокации пациент и врач знают, какой пищевой аллерген анализируется. При проведении SBFC, одиночной слепой пищевойprovокации, информацией о составе тестируемого продукта обладает только врач. При DBPCFC, двойной слепой плацебо-контролируемой пищевойprovокации, ни пациент, ни врач не знают, в какой пробе находится исследуемый пищевой аллерген. Данная пробы считается золотым стандартом диагностики пищевой аллергии, особенно в форме двойной слепой плацебо-контролируемой пробы (DBPCFC) [26]. Во время теста проводится непрерывный мониторинг кожных, желудочно-кишечных и респираторных симптомов. При появлении объективных признаков аллергии тест немедленно прекращается. Метод отличается максимальной достоверностью, так как позволяет с уверенностью подтвердить или исключить пищевую аллергию при противоречивых результатах других тестов, а также определить пороговую дозу аллергена, вызывающую клиническую реакцию, что важно для индивидуализации диетотерапии и оценки риска неблагоприятных иммунных ответов [26]. Проведение успешного теста также снижает страх пациентов перед употреблением ранее избегаемого продукта и может выполняться в амбулаторных условиях. Ограничениями метода являются риск системных реакций, что требует проведения теста только опытными аллергологами с возможностью экстренной помощи, трудоемкость процедуры, особенно при DBPCFC, и ограниченная стандартизация дозирования, критериев интерпретации и методологии, что снижает воспроизводимость и межценновую сопоставимость данных [26].

Ингаляционнаяprovокационная пробы представляет собой функциональный диагностический тест, позволяющий выявить бронхиальную гиперреактивность – ключевой патогенетический показатель при бронхиальной астме. Метод применяется при сомнительном клиническом анамнезе и нормальной базальной спирометрии, а также для оценки активности воспалительного процесса и контроля терапии [24]. Тест проводится с использованием прямых агентов (метахолин, гистамин), которые воздействуют на рецепторы гладкой мускулатуры, вызывая бронхоспазм, либо непрямых агентов (маннитол, физическая нагрузка, гипертонический аэрозоль), которые активируют воспалительные клетки и эпителий дыхательных путей с высвобождением бронхоконстрикторных медиаторов, что более специфично для активной астмы [24]. Процедура выполняется путем вдыхания возрастающих доз через небулайзер или дозируемый ингалятор с последующим измерением объема выдоха за первую секунду (ОФВ1); пробы считается положительной при снижении ОФВ1 на $\geq 20\%$ от исходного значения [24]. Метод обладает высокой диагностической ценностью, позволяя выявлять бронхиальную гиперреактивность даже при нормальной функции легких в покое, а также используется для прогнозирования и мониторинга эффективности лекарственной терапии в клинических и фармакологических исследованиях [24]. Ограничениями являются риск бронхоспазма и дискомфорта, требующие наличия оборудования для экстренной помощи, а также необходимость специализированной инфраструктуры и квалифицированного персонала для проведения измерений ОФВ1 [24].

Ни один из перечисленныхprovокационных тестов в РФ не сертифицирован и не рекомендован в клинических рекомендациях Минздрава РФ в связи с отсутствием в нашей стране стандартизованных аллергенов, необходимых для проведения данного тестирования, и отсутствием утвержденных протоколов проведения данного диагностического исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллергодиагностика представляет собой совокупность методов, направленных на выявление причинно-значимых аллергенов, вызывающих патологическую активацию иммунной системы. Основная цель – установление конкретного триггерного фактора (пыльца, пищевые продукты, бытовая пыль, эпидермальные аллергены и др.), ответственного за развитие клинической симптоматики.

Применение методов аллергодиагностики позволяет провести дифференциальную диагностику с другими нозологиями, сопровождающимися сходной клинической картиной, включая инфекционные и дерматологические заболевания. Верификация сенсибилизации к определенным аллергенам служит основой для назначения индивидуализированной элиминационной диеты, а также обоснования необходимости соблюдения мер гипоаллергенного быта.

Современные подходы, в частности использование компонент-разделенной аллергодиагностики, дают возможность отличить истинную (моноспецифическую) сенсибилизацию от перекрестных иммунологических реакций, оценить потенциальный риск анафилактических реакций, а также спрогнозировать эффективность аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), особенно у пациентов с полисенсибилизацией.

Применение аллергодиагностических методов в динамике при ведении пациентов с пищевой и/или респираторной аллергией позволяет в определенной степени оценить эффективность проводимой терапии и спрогнозировать течение заболевания. Перспективным направлением остается разработка диагностических алгоритмов, позволяющих выявлять сенсибилизацию при не-IgE-опосредованных формах аллергопатологии, что, в свою очередь, может значительно повысить эффективность лечебных вмешательств у данной категории пациентов.

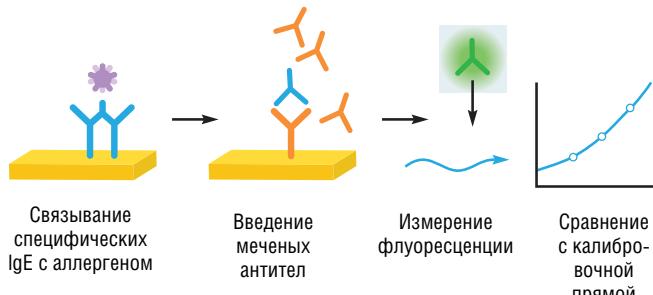
Литература

1. Pathogenesis of Children's Allergic Diseases: Refocusing the Role of the Gut Microbiota / T. Hu [et al.] // Frontiers in Physiology. 2021. Vol. 12. 749544. DOI: 10.3389/fphys.2021.749544.

2. Genuneit J., Standl M. Epidemiology of Allergy: Natural Course and Risk Factors of Allergic Diseases // Handbook of Experimental Pharmacology. 2022. Vol. 268. P. 21–27. DOI: 10.1007/164_2021_507.
3. Th2A cells: The pathogenic players in allergic diseases / Z. Huang [et al.] // Frontiers in Immunology. 2022. Vol. 13. 916778. DOI: 10.3389/fimmu.2022.916778.
4. The importance of allergic disease in public health: an iCAALL statement / M. Sánchez-Borges [et al.] // World Allergy Organization Journal. 2018. Vol. 11, No. 1. P. 8. DOI: 10.1186/s40413-018-0187-2.
5. Prevalence and associated factors of allergic diseases in school children and adolescents aged 6–7 and 13–14 years from two rural areas in Colombia / S. Moreno-López [et al.] // Allergologia et Immunopathologia. 2021. Vol. 49, No. 3. P. 153–161. DOI: 10.15586/aei.v49i3.183.
6. Component allergy diagnostics as a tool for the management of patients with allergic diseases / E.V. Churyukina [et al.] // Russian Journal of Allergy. 2021. Vol. 18, No. 3. P. 105–112. DOI: 10.36691/RJA1432.
7. Хоха Р.Н. Диагностика аллергии: реалии и перспективы. Часть 1 // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 18, № 3. С. 329–334. DOI: 10.25298/2221-8785-2020-18-3-329-334.
8. Рыбникова Е.А., Продеус А.П., Федоскова Т.Г. Современные подходы к лабораторной диагностике аллергии – в помощь практикующему врачу // РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. Т. 5, № 1. С. 43–49. DOI: 10.32364/2587-68212021-5-1-43-49.
9. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Исмагилов А.И. Современные методы диагностики аллергических заболеваний кожи // Juvenis Scientia. 2020. Т. 6, № 3. С. 28–34. DOI: 10.32415/jscientia_2020_6_3_28-34.
10. Бала А.М., Клещенко А.Б., Чурсинова Ю.В. Современные возможности лабораторной аллергodiагностики // РМЖ. 2019. Т. 1 (II). С. 56–61.
11. Evaluation of the phadiatop test in the diagnosis of allergic sensitization in a general adult population / C. Vidal [et al.] // Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. 2005. Vol. 15, No. 2. P. 124–130.
12. China Consensus Document on Allergy Diagnostics / H. Chen [et al.] // Allergy, Asthma & Immunology Research. 2021. Vol. 13, No. 2. P. 177–205. DOI: 10.4168/aair.2021.13.2.177.
13. Modern possibilities of allergy diagnostics in real clinical practice / G.A. Novik [et al.] // Russian Journal of Allergy. 2024. Vol. 21, No. 2. P. 321–332. DOI: 10.36691/RJA16937.
14. Arsenis C., Taka S., Skevaki C. Fundamentals of laboratory diagnostics in allergology // Allergo Journal International. 2025. Vol. 34, No. 2. P. 21–30.
15. Applications of basophil activation test in paediatric allergic diseases / D. Giulia [et al.] // World Allergy Organization Journal. 2024. Vol. 17, No. 12. 100998. DOI: 10.1016/j.waojou.2024.100998.
16. Romanova I.V., Goncharov A.E. The Basophil activation test: technology of the method and its application in allergology // Immunopathology, allergology, infectology. 2018. Vol. 1. P. 26–34. DOI: 10.14427/jipai.2018.1.26.
17. Towards an FDA-cleared basophil activation test / O. Alpan [et al.] // Frontiers in Allergy. 2023. Vol. 3. 1009437. DOI: 10.3389/falgy.2022.1009437.
18. Lymphocyte transformation test: History and current approaches / B. Sachs, A. Fatangare, A. Sickmann, A. Glässner // Journal of Immunological Methods. 2021. Vol. 493. P. 113036. DOI: 10.1016/j.jim.2021.113036.
19. Okano M. New insights into the world of eosinophils in allergic diseases // Allergology International. 2021. Vol. 70, No.1. P. 1–2. DOI: 10.1016/j.alit.2020.11.008.
20. Childhood blood eosinophils and symptoms of allergic disorders: a cross-sectional study in Southern China / X. Hou [et al.] // Annals of Medicine. 2022. Vol. 54, No. 1. P. 2929–2940. DOI: 10.1080/07853890.2022.2134584.
21. Global Burden of Allergies: Mechanisms of Development, Challenges in Diagnosis, and Treatment / E. Alska [et al.] // Life (Basel). 2025. Vol. 15, No. 6. P. 878. DOI: 10.3390/life15060878.
22. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper / M. Jutel [et al.] // Allergy. 2023. Vol. 78, No. 11. P. 2851–2874. DOI: 10.1111/all.15889.
23. Nasal allergen provocation test: updated indications and diagnostic accuracy / D. Kanjanawasee, A. Wattanaphichet, P. Tantilipikorn, B. Tantikun // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2025. Vol. 25, No. 3. P. 157–168. DOI: 10.1097/ACI.0000000000001066.
24. Allergen provocation tests in respiratory research: building on 50 years of experience / G.M. Gauvreau [et al.] // European Respiratory Journal. 2022. Vol. 60, No. 2. 2102782. DOI: 10.1183/13993003.02782-2021.
25. Organ-specific allergen challenges in airway allergy: Current utilities and future directions / J.L. Fauquert [et al.] // Allergy. 2023. Vol. 78, No. 7. P. 1794–1809. DOI: 10.1111/all.15731.
26. Will Oral Food Challenges Still Be Part of Allergy Care in 10 Years' Time? / N. Patel, W.G. Shreffler, A. Custovic, A.F. Santos // Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2023. Vol. 11, No. 4. P. 988–996. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.02.010.
27. Siraganian R.P. An automated continuous-flow system for the extraction and fluorometric analysis of histamine // Analytical Biochemistry. 1974. Vol. 57, No. 2. P. 383–394. DOI: 10.1016/0003-2697(74)90093-1.
28. Mast cell activation test in chlorhexidine allergy: a proof of concept / J. Elst [et al.] // British Journal of Anaesthesia. 2020. Vol. 125, No. 6. P. 970–975. DOI: 10.1016/j.bja.2020.06.024.
29. A novel human mast cell activation test for peanut allergy / A.F. Santos [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018. Vol. 142, No. 2. P. 689–691.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.03.011.
30. Abud E.M., White A.A. Mast Cells in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease // Current Allergy and Asthma Reports. 2024. Vol. 24, No. 2. P. 73–80. DOI: 10.1007/s11882-024-01125-1.
31. Worrall W.P.M., Reber L.L. Current and future therapeutics targeting mast cells in disease // Pharmacology & Therapeutics. 2025. Vol. 273. P. 108892. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2025.108892.
32. Santos A.F., Alpan O., Hoffmann H.J. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice // Allergy. 2021. Vol. 76, No. 8. P. 2420–2432. DOI: 10.1111/all.14747.

**Рисунки к статье «Реалии современной аллергodiагностики:
от традиционных методов к молекулярным технологиям»**

**1
Определение IgE иммуноферментным анализом (ИФА)**



1. Связывание антител IgE с аллергеном:

на первом этапе иммуноферментного анализа (ИФА) специфические IgE антитела из образца сыворотки пациента связываются с аллергенами, предварительно иммобилизованными на твердой фазе (например, в лунках микропланшета).

2. Добавление конъюгата:

на следующем этапе в лунки вносят фермент-меченный конъюгат – антитело к IgE человека. Эти антитела специфически присоединяются к ранее связанным IgE пациентов, формируя детектируемый комплекс.

3. Реакция с субстратом:

после стадии инкубации несвязанный конъюгат удаляется путем промывки, после чего вносится субстрат, который под действием фермента инициирует колориметрическую реакцию с образованием окрашенного продукта.

4. Измерение оптической плотности:

интенсивность окрашивания определяется спектрофотометрически и прямо пропорциональна концентрации специфических IgE антител к соответствующему аллергену в образце сыворотки.

**2
Механизм определения специфических IgE методом иммунохемиллюминесцентного анализа (ИХЛА)**



**3
Тест активации базофилов (ТАБ)
Механизм работы**

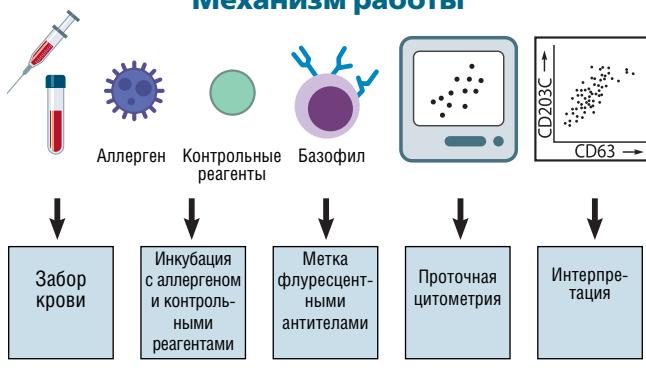


Рис. 1. Механизм действия определения специфических IgE иммуноферментным анализом (ИФА)

Рис. 2. Определение специфических IgE методом иммунохемиллюминесцентного анализа (ИХЛА): подробный механизм работы

Рис. 3. Тест активации базофилов: технология метода

Рис. 4. Принцип действия теста ALEX2

**4
Тест ALEX2 (Allergy Explorer 2)
Механизм работы**



Необходимый компонент патогенетической терапии воспалительных заболеваний любой этиологии^{1, 2}



- Повышает эффективность этиотропной терапии^{2–5, 11} и сокращает сроки заболевания^{5–9, 11–13}
- Повышает устойчивость организма к вирусам и бактериям,^{2–4, 8, 9, 11} способствует более полному удалению возбудителей из организма⁵
- Снижает интенсивность и длительность воспалительной реакции и интоксикации^{2–4, 6–8, 13}
- Способствует восстановлению тканей в очаге воспаления⁹
- При одновременном применении возможно снижение курсовых доз антибиотиков^{2–4}

Обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным, антиоксидантным и регенеративным эффектом^{2, 3, 4}

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Источники информации: 1. Филиппова О.В. Макрофаг как мишень противовоспалительной терапии. РМЖ. 2024;6:52–57. 2. Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р. Возможности использования многоцелевой терапии в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний в педиатрии. Практика педиатра. 2025;16:12.. 3. ИМП Галавит суппозитории ректальные 50 мг. 4. ИМП Галавит порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 50 и 100 мг. 5. ИМП Галавит суппозитории таблетки подъязычные 25 мг. 6. Грипп, COVID-19 и другие ОРВИ. Вакцинопрофилактика и лечение. Пособие для врачей. ФМБА. М. 2024. 7. Румянцев А.Г., Щербина А.Ю. Эффективность препарата галавит у часто и длительно болеющих детей старше 6 лет. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008;53(6):76–77. 8. Отчет «Клиническая эффективность иммуномодулятора Галавит в комплексной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей старше 6 лет». СПбГМА им. Мечникова, 2010. 9. Захарова И.Н., Самитова Э.Р., Сугян Н.Г., Барыкин В.И., Тунгурова О.А., Хальметова Д.Р., Алтыбаева Т.А., Терехов М.С. Перспективы повышения эффективности комплексной терапии ОРВИ у детей в возрасте 6–12 лет. Практика педиатра. 2024;4:10–16. 10. Попов Н.Н., Савво А.Н., Колищук Е.Г. Эффективность применения иммуномодуляторов галавит и рибомунил в лечении детей с частыми заболеваниями лор-органов, сопровождающимися синдромом лимфоаденопатии. Экспериментальная и клиническая медицина. 2010, №4(49), с. 107–112. 11. Ганиев А.Г., Санакулов А.Б. Эффективность включения Галавита в комплексную терапию острой пневмонии, вызванной грам-негативными бактериями. Журнал кардиореспираторных исследований. 2023; 4(2): 52–55. 12. Мухамадиева, Л., Курдатова З. Оценка эффективности модифицированной терапии кларитромицина в сочетании с галавитом в лечении атипичной микрофлоры у детей с острым обструктивным бронхитом. Актуальные вопросы практической педиатрии, 2023; 1 (1):148–151. 13. Khasanova G.A., Khasanov S.M. Clinical efficacy and safety of Galavit in children aged 6–12 years old with influenza and other acute respiratory viral infections. Вестник ПГФА, 2021, №26, с.467–468.

РУ ЛСР-002796/10, ЛРС-008746/09, Р Н000088/02.