



Союз
педиатров
России

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

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

Педиатрическая фармакология

Pediatric Pharmacology

2025 / том 22 / № 5

Online-версия журнала
www.pedpharma.ru



2025

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

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

www.pedpharma.ru

Учредитель

Общероссийская общественная организация
«Союз педиатров России»

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Научные редакторы

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.
Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджа, Италия), проф.
Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный
член РАН

Ответственный редактор

Панкова А.Р.

Дизайн

Архутин А.Б.

Выпускающий редактор

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

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07

Верстка

Игнащенко Ф.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Кравченко А.А., Сладков Д.Г.

Адрес редакции

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

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

E-mail: pedpharm@spr-journal.ru

Журнал входит в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК,
в которых должны быть опубликованы
основные результаты диссертаций
на соискание ученой степени кандидата
и доктора наук.

Индексируется в базе данных Scopus с 2024 г.

Редакционный совет

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

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

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

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

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

Вурал М. (Стамбул, Турция), проф.

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

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

Караченцова И.В. (Москва), к.м.н.

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

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

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

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

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

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

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Налётов А.В. (Донецк), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

Пашков А.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Поп Т. (Клуж-Напока, Румыния), проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

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

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

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

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

Сомех Э. (Холон, Израиль), проф.

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

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

Турти Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Хавкин А.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

Хой Х. (Дублин, Ирландия), проф.

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

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

Издатель

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

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



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

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

Знаком информационной продукции
не маркируется.

Дата выхода в свет 30.10.2025

Тираж 3000 экземпляров.

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



ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 22 / № 5 / 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

537 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

538 И.Э. Гребенюк, Е.С. Гарбарук, М.Ю. Бобошко, Г.Ш. Туфатулин
**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЦЕНТРАЛЬНЫХ СЛУХОВЫХ РАССТРОЙСТВ
У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

544 О.А. Ключкова, А.М. Мамедъяров, У.Ш. Ашрафова, Е.К. Кармазина, Д.С. Чиркина, Л.Х. Ярметова
**ПРИМЕНЕНИЕ РОБОТИЗИРОВАННОЙ МЕХАНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ
С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ СЕЛЕКТИВНОЙ ДОРЗАЛЬНОЙ
РИЗОТОМИИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

553 С.Г. Губанова, А.Н. Сурков, И.В. Зеленкова, Л.С. Намазова-Баранова, В.А. Ганковский,
Н.Л. Алешенко, Е.В. Кайтукова, Е.А. Вишнева, А.И. Материкин, В.В. Иванчиков, Е.Е. Бессонов,
А.А. Ипатова, С.Т. Фатуллаев, С.Д. Гетманов, Е.В. Комарова, М.И. Ивардава
**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ
С ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ПАТОЛОГИЕЙ
ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (НА ПРИМЕРЕ ПСОРИАЗА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
КИШЕЧНИКА, ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ)**

567 А.И. Материкин, В.В. Иванчиков, А.Д. Алексеева
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ
ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ У ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ ЯНУС-КИНАЗ:
РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

573 Н.С. Шилко, Г.А. Каркашадзе, М.В. Федосеенко, А.Н. Дудина, Т.А. Калюжная, С.В. Толстова,
А.М. Сельвян, Т.Е. Привалова, Е.В. Кайтукова, Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова
РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ

580 Н.Е. Сергеева, Г.А. Каркашадзе, Т.Ю. Гогберашвили, Т.А. Константиныди, С.Х. Садиллоева,
Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева, Е.В. Кайтукова, Т.А. Салимгареева, Н.С. Сергиенко,
Ю.В. Нестерова, Л.М. Яцык, Н.А. Ульякина, М.А. Куракина, С.Г. Никитина, Е.С. Зиброва, Н.С. Шилко
**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МЕТОДИКИ
ПОПУЛЯЦИОННОГО СКРИНИНГА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО
ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

592 Н.Ю. Отто, А.А. Джумагазиев, Н.М. Шилина, Д.А. Безрукова, Е.Ю. Сорокина,
А.В. Филипчук, Е.А. Нетунаева
**ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ГОРМОНОВ ГРУДНОГО МОЛОКА У МАТЕРЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА
НА ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

610 К.С. Куликова, Н.Ю. Калинин, А.А. Колодкина, Е.В. Бублик, А.Н. Тюльпаков
**ЭКЗОГЕННАЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ У ДЕТЕЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ НЕПРЕДНАМЕРЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ
ТОПИЧЕСКИМИ АНДРОГЕНАМИ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

615 Л.В. Рычкова, И.М. Мадаева, О.Н. Бердина, Д.Г. Черкашина
**АЛЬТЕРАЦИИ ЦИКЛА «СОН – БОДРСТВОВАНИЕ» У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

624 А.И. Хавкин, В.П. Новикова, А.В. Налетов, Л.А. Подорова, М.Ю. Комиссарова, Д.И. Масюта
ОЖИРЕНИЕ И АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ

НОВОСТИ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

632 FDA ОДОБРИЛО ПЕРВЫЙ ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ
ОТ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ ДЛЯ ЛИЦ СТАРШЕ 2 ЛЕТ

632 FDA ОДОБРИЛО ПЕРВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА ТИМИДИНКИНАЗЫ 2-ГО ТИПА

632 «КРУГ ДОБРА» ВКЛЮЧИЛ В ПЕРЕЧЕНЬ НОЗОЛОГИЙ ДВА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

634 ВЛАДИМИР КИРИЛЛОВИЧ ТАТОЧЕНКО (23.03.1931–17.10.2025)

Pediatric Pharmacology



The Union
of Pediatricians
of Russia

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

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

www.pedpharma.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

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

Deputy editors-in-chief

Saygıtoev R.T., MD, PhD

Research editors

McIntosh E.D.G., MD, PhD

Pettoello-Mantovani M., MD, PhD, professor

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

professor, foreign member of RAS

Associate Editor

Pankova A.R.

Art director

Arkhotik A.B.

Publishing editor

Tkacheva N.I.,

redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

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

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

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

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

Designer

Ignashchenko F.A.

Proof-reader

Petro E.R.

Translator

Kravchenko A.A., Sladkov D.G.

Correspondence address

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

Moscow, Russian Federation

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

+7 (916) 650-07-42

pedpharm@spr-journal.ru

The Journal is in the List

of the leading academic journals and
publications of the Supreme Examination

Board (VAK)

publishing the results
of doctorate theses.

The journal is indexed in Scopus
since 2024

Editorial board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Surkov A.N. (Moscow), PhD

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

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

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

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

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

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

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

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

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

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

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

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

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLG

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

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

+7 (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

Series ПИ № ФЧ77-22767 Federal service for sur-
veillance over non-violation of the legislation in the
sphere of mass communications and protection of
cultural heritage.

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

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

Printed at LCC VIVASTAR

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

Signed for printing 30.10.2025

Circulation 3000 copies.

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



EDITOR'S NOTE

- 537 Leyla S. Namazova-Baranova

ORIGINAL ARTICLE

- 538 Irina E. Grebenuk, Ekaterina S. Garbaruk, Maria Yu. Boboshko, Gaziz Sh. Tufatulin
PREVALENCE OF CENTRAL AUDITORY DISORDERS IN PRIMARY SCHOOL-AGED CHILDREN
- 544 Olga A. Klochkova, Ayaz M. Mamedyarov, Ulviya Sh. Ashraphova, Elena K. Karmazina,
Darya S. Chirkina, Leyla Kh. Yarmetova
**ROBOTIC MECHANOTHERAPY IN THE COMPREHENSIVE REHABILITATION
OF CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY IN THE EARLY PERIOD AFTER SELECTIVE
DORSAL RHIZOTOMY: A PROSPECTIVE NON-RANDOMIZED STUDY**
- 553 Svetlana G. Gubanova, Andrey N. Surkov, Irina V. Zelenkova, Leyla S. Namazova-Baranova,
Viktor A. Gankovskii, Natalia L. Aleshenko, Elena V. Kaytukova, Elena A. Vishneva,
Aleksander I. Materikin, Vladislav V. Ivanchikov, Evgenij E. Bessonov, Anna A. Ipatova,
Sadig T. Fatullaev, Stanislav D. Getmanov, Elena V. Komarova, Marika I. Ivardava
**FEATURES OF UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION PHENOTYPES
IN CHILDREN WITH VARIOUS SKIN, RESPIRATORY, AND GASTROINTESTINAL DISEASES
(PRELIMINARY RESEARCH RESULTS)**
- 567 Alexandr I. Materikin, Vladislav V. Ivanchikov, Anastasiya D. Alekseeva
**COMPARATIVE EFFICACY EVALUATION OF ALOPECIA AREATA MANAGEMENT
WITH JANUS KINASE INHIBITORS IN CHILDREN: RETROSPECTIVE COHORT STUDY**
- 573 Nikita S. Shilko, George A. Karkashadze, Marina V. Fedoseenko, Anastasiya N. Dudina,
Tatiana A. Kaliuzhnaia, Svetlana V. Tolstova, Arevaluis M. Selvyan, Tatiana E. Privalova,
Elena V. Kaytukova, Elena A. Vishneva, Leyla S. Namazova-Baranova
DEVELOPMENT OF MEDICAL DECISION MAKING SUPPORT SYSTEM
- 580 Natalia E. Sergeeva, George A. Karkashadze, Tinatin Yu. Gogberashvili, Tatiana A. Konstantinidi,
Safarbegim Kh. Sadilloeva, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Elena V. Kaytukova,
Tatiana A. Salimgareeva, Natalia S. Sergeenko, Yulia V. Nesterova, Leonid M. Yatsyk,
Nadezhda A. Ulkina, Marina A. Kurakina, Svetlana G. Nikitina, Elena S. Zibrova, Nikita S. Shilko
**DIAGNOSTIC STUDY OF THE SENSITIVITY OF THE POPULATION SCREENING METHOD
FOR COGNITIVE FUNCTIONS IN PRIMARY SCHOOL CHILDREN**
- 592 Nataliya Yu. Otto, Anvar A. Dzhumagaziev, Nataliya M. Shilina, Dina A. Bezrukova,
Elena Yu. Sorokina, Anatoliy V. Filipchuk, Ekaterina A. Netunaeva
**THE EFFECT OF CERTAIN HORMONES IN BREAST MILK FROM MOTHERS
WITH DIFFERENT BODY WEIGHTS ON THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF OFFSPRING AT AN EARLY AGE**

CLINICAL CASE

- 610 Kristina S. Kulikova, Natalia Yu. Kalinchenko, Anna A. Kolodkina, Evgeniya V. Bublik, Anatoliy N. Tyulpakov
**EXOGENOUS HYPERANDROGENISM IN CHILDREN DUE TO UNINTENTIONAL EXPOSURE
TO TOPICAL ANDROGENS**

REVIEW

- 615 Lyubov V. Rychkova, Irina M. Madaeva, Olga N. Berdina, Diana G. Cherkashina
**SLEEP-WAKE CYCLE ALTERATIONS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS
WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS (NARRATIVE REVIEW)**
- 624 Anatoly I. Khavkin, Valeriya P. Novikova, Andrew V. Nalyotov, Ludmila A. Podorova,
Marina Yu. Komissarova, Dmitry I. Masyuta
CORRELATIONS BETWEEN OBESITY AND AUTOIMMUNE DISEASES

NEWS OF PEDIATRIC PHARMACOLOGY

- 632 **FDA HAS APPROVED THE FIRST GENE THERAPY DRUG FOR SPINAL MUSCULAR ATROPHY
FOR CHILDREN OVER 2 YEARS OF AGE**
- 632 **FDA HAS APPROVED THE FIRST DRUG FOR THYMIDINE KINASE 2 DEFICIENCY TREATMENT**
- 632 **"CIRCLE OF KINDNESS" HAS INCLUDED TWO GENETIC DISEASES IN THE LIST OF NOSOLOGIES**

IN MEMORY OF

- 634 **VLADIMIR KIRILLOVICH TATOCHENKO (23.03.1931–17.10.2025)**



Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!

Совсем скоро мы будем подводить итоги 2025 года, писать многочисленные отчеты и закрывать проекты, готовиться отмечать любимый с детства главный зимний праздник и строить планы на будущее... Ну а сегодня еще есть возможность провести пару часов за чтением любимого журнала — ознакомиться с содержанием, найти наиболее интересующий вас материал, прочитать его и даже обдумать отдельные положения. «И что тут новенького?» — подумаете вы, а мы мысленно ответим: «Да как всегда — все!» И это будет чистой правдой.

В этом номере вы увидите новые данные популяционного исследования слуха у младших школьников, которые укрепят вас во мнении, что проверка слуха очень нужна, потому что она реально помогает рано выявить детей с проблемами, чтобы очень быстро иметь возможность изменить их жизнь к лучшему. А результаты еще одного популяционного исследования младшеклассников, опубликованные в этом номере, свидетельствуют о высокой чувствительности разработанной авторами новой методики скрининга когнитивных функций у этих учащихся, которую можно взять в собственную работу.

Прочитав журнал, вы узнаете, что дорзальная ризотомия — это хорошо, но ее эффективность повышается лишь при комплексном подходе к пациенту с использованием нехирургических методов реабилитации. А также получите новые знания об альтерации цикла «сон — бодрствование» у детей с РАС.

Изучив материал о новых подходах к лечению очень тяжелой патологии — гнездовой алопеции у детей, вы найдете новые аргументы для применения наиболее современных биологических препаратов у этих пациентов.

Несколько публикаций в новом номере посвящены теме иммуновоспалительных заболеваний и возможностям их профилактики — потенциальной связи ожирения с аутоиммунными болезнями, поиску новых фенотипов воспаления со стороны верхних дыхательных путей у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и псориазом, влиянию гормонов грудного молока на последующее развитие детей, в том числе формирование избыточной массы тела и ожирения.

Не пропустите материал «на злобу дня» — о разработке в помощь медикам системы принятия решений, посвященный очень актуальной теме, связанной с быстрой обработкой информации по жалобам и отдельным симптомам пациента с генерацией быстрых подсказок для лечащего врача, невероятно интересные наблюдения о непреднамеренном воздействии на здоровье детей препаратов, применяемых родителями местно, а также традиционный дайджест новостей.

Приятного прочтения, коллеги!

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

Dear colleagues and friends!

Soon we will be summing up the results of 2025, writing numerous reports and closing projects, preparing to celebrate the main winter holiday that we love since childhood, and planning for the future.... Well, today you still have the opportunity to spend several hours reading your favorite journal, to review its content, to find the most topical for you data, to read it, and even to think about specific positions. You will think: "What's new here?", and we will mentally answer: "Everything, as always!", and it will be the pure truth.

In this issue, you will find new data from population study of hearing in younger schoolchildren, and you will strengthen your opinion that hearing screening is crucial as it really helps to identify children with any problems early in order to be able to make a difference in their lives very quickly. Results of second population study of primary school pupils, published in this issue, indicate high sensitivity of the new method for screening cognitive functions in these children, so you can use in your own practice.

You will learn, after reading the journal, that dorsal rhizotomy is good but its efficacy increases only in case of integrated patient approach with non-surgical rehabilitation methods. You will also gain new knowledge on sleep-wake cycle alterations in children with ASD.

You will find new arguments for using the most modern biological drugs in patients with very severe pathology, alopecia areata, after studying the material on new approaches to its treatment.

Several publications in this issue are devoted to immune-mediated inflammatory diseases and the variants of their prevention: potential correlation of obesity with autoimmune diseases, search of new upper respiratory tract inflammation phenotypes in patients with inflammatory bowel diseases and psoriasis, effect of breast milk hormones on subsequent children development, including overweight and obesity.

Do not miss the "most burning" material about: development of decision-making system helping doctors and dedicated to very relevant topic related to quick processing of data on patient's complaints and individual symptoms with generation of quick tips for the physician; remarkable observations on children health unintentionally affected with drugs used by parents locally; as well as traditional news digest.

Have pleasant reading, colleagues!

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

И.Э. Гребенюк^{1, 2, 3}, Е.С. Гарбарук^{4, 5}, М.Ю. Бобошко⁵, Г.Ш. Туфатулин^{1, 6, 7, 8}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Институт слуха и речи, Москва, Российская Федерация

³ Сеть медицинских центров «МастерСлух», Москва, Российская Федерация

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ Детский городской сурдологический центр, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, Москва, Российская Федерация

Распространенность центральных слуховых расстройств у детей младшего школьного возраста

Автор, ответственный за переписку:

Гребенюк Ирина Эдуардовна, кандидат медицинских наук, врач сурдолог-оториноларинголог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи

Адрес: 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; тел.: +7 (918) 556-54-65; e-mail: irina5559@yandex.ru

Обоснование. Сведения об эпидемиологии центральных слуховых расстройств (ЦСР) противоречивы и вариабельны. Эпидемиология ЦСР в России малоизученна. **Цель исследования** — изучить распространенность ЦСР среди детей младшего школьного возраста. **Методы.** Проведен скрининг среди учеников младшего возраста общеобразовательной школы (учащиеся 1–4-го классов). Подозрение на наличие ЦСР регистрировали с использованием опросника Фишера. При обнаружении отклонений проводили аудиологическое тестирование периферического отдела слухового анализатора и психоакустическое тестирование центральной слуховой обработки. **Результаты.** Опросник Фишера заполнен 222 учениками. Отклонение от нормы обнаружено у 65 (29,3%) детей, из них аудиологическое тестирование проведено у 56 детей. Патология периферического отдела слухового анализатора выявлена у 11 (20%) детей. Психоакустическое тестирование центральных отделов слуховой системы выполнено у 45 детей, из них наличие достоверного ЦСР подтверждено у 32 (71,1%). Данные дети отличались от тех, у кого отсутствовали ЦСР, меньшей монауральной разборчивостью речи в шуме как справа, так и слева ($p < 0,001$) и меньшим значением стандартного дихотического числового теста ($p = 0,029$). У 12 (26,7%) детей выявлены признаки ЦСР (пограничная группа), у 1 ребенка (2,2%) ЦСР не подтвердились. **Заключение.** Результаты свидетельствуют о высокой распространенности ЦСР среди детей младшего школьного возраста, что диктует важность дополнения программ аудиологического скрининга школьников методами, позволяющими выявлять признаки не только периферических, но и центральных нарушений.

Ключевые слова: центральные слуховые расстройства, анкета Фишера, психоакустическое тестирование, дети

Для цитирования: Гребенюк И.Э., Гарбарук Е.С., Бобошко М.Ю., Туфатулин Г.Ш. Распространенность центральных слуховых расстройств у детей младшего школьного возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(5):538–543. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2959>

ОБОСНОВАНИЕ

Центральные слуховые расстройства (ЦСР) — группа нозологий, характеризующаяся трудностями перцептивной обработки слуховой информации в центральной нервной системе и нейробиологической активности, которая лежит в основе этой обработки. На сегодняшний день данные об эпидемиологии ЦСР широко варьируют [1–4]. Среди взрослого населения распространенность ЦСР варьирует от 10 до 95%, увеличиваясь с 17% среди лиц в возрасте 50–54 лет [5] до 27–75% в возрастной группе старше 55 лет [6], достигая 95% в возрастной группе старше 80 лет [5, 6]. Рост распро-

страненности ЦСР с возрастом отмечен и в ряде других исследований [7, 8].

Среди детей со стойкими нарушениями слуха ЦСР диагностированы в 5% случаев [9]. По оценкам американских аудиологов, распространенность ЦСР среди детей составляет 2–3%, вдвое чаще у мальчиков [10, 11]. У детей ЦСР диагностируют как в дошкольном, так и в старшем школьном возрасте, чаще на более поздних этапах обучения, когда повышаются академические требования и/или изменяется акустическая обстановка [12]. Эпидемиология ЦСР в российской популяции детей младшего школьного возраста изуче-

на в нескольких исследованиях с использованием опросников [13], но не инструментальных методов исследования.

Цель исследования

Изучить распространенность ЦСР среди российских детей младшего школьного возраста.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное исследование.

Условия проведения исследования

В исследование включали учеников МАОУ СОШ № 12 г. Таганрога, поскольку администрация этой образовательной организации выразила согласие на проведение исследования на ее базе.

Контактная информация о родителях не собиралась. Информация распространялась через учителей, которые связывались с родителями и предоставляли ссылку на опросник. Учителя были информированы о целях и задачах исследования.

Период проведения скрининга (с момента рассылки приглашений до заполнения опросника последним участником) составил 14 дней, период проведения диагностического этапа — 7 дней.

Критерии соответствия

В исследование включали учеников младшего возраста с 1-го по 4-й класс.

Критерии не включения не были запланированы.

В процессе проведения исследования определены следующие критерии исключения: отказ родителей от проведения аудиологических тестов и выяв-

ленная патология периферического отдела слухового анализатора (слух на одно или оба уха более 15 дБ ПС по воздушной проводимости в соответствии с критериями Европейского консенсуса по ЦСР [14]).

Целевой показатель исследования

Анализировали распространенность (долю детей в выборке исследования) ЦСР. Исследование проведено в два этапа — скрининговый и диагностический.

На этапе скрининга подозрение на наличие ЦСР устанавливали с использованием опросника Фишера для выявления слуховых трудностей [13]. В работе Е.С. Гарбарук и соавт. продемонстрировано использование валидированной для родителей версии опросника Фишера (там же представлена версия опросника в полном объеме, однако чувствительность и специфичность инструмента авторами не изучались) [13]. Опросник заполняли родители. Опросник включает 25 вопросов, каждый из которых оценивается бинарно («да/нет»). Подсчитывается количество ответов «нет», умножается на 4. Если полученный общий балл менее 67, то требуется проведение диагностического обследования на ЦСР [13]. Опрос проводили онлайн с рассылкой приглашений, содержащих ссылку на электронную форму опросника, родителям школьников через учителей. Период с момента рассылки до заполнения опросника составил 14 дней, период проведения диагностического этапа — 7 дней. Диагностический этап проводился в условиях медицинского кабинета общеобразовательной школы, контакта с родителями не было, взаимодействие осуществлялось через учителей.

При результате менее 67 баллов проводили диагностическое обследование. В частности, проводили аудиологическое обследование — сбор клинико-анам-

Irina E. Grebenuk^{1, 2, 3}, Ekaterina S. Garbaruk^{4, 5}, Maria Yu. Boboshko⁵, Gaziz Sh. Tufatulin^{1, 6, 7, 8}

¹ Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Institute of Hearing and Speech, Moscow, Russian Federation

³ Medical Center Network “MasterSlukh”, Moscow, Russian Federation

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁵ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁶ Children’s City Surdology Center, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁷ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁸ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Prevalence of Central Auditory Disorders in Primary School-aged Children

Background. Information about the epidemiology of central auditory disorders (CADs) is contradictory and variable. The epidemiology of CADs in Russia is poorly studied. **The aim of the study is** to investigate the prevalence of CADs among primary school children. **Methods.** Screening was carried out among younger students of a general education school (students of grades 1–4). Suspicion of the presence of CADs was recorded using the Fisher questionnaire. When deviations were detected, audiological testing of the peripheral part of the auditory analyzer and psychoacoustic testing of the central auditory processing were carried out. **Results.** The Fisher questionnaire was completed by 222 students. Abnormalities were detected in 65 (29.3%) children, and audiological testing was performed on 56 children. Pathology of the peripheral auditory analyzer was identified in 11 (20%) children. Psychoacoustic testing of the central auditory system was performed on 45 children, and 32 (71.1%) children were found to have significant CADs. These children differed from those who did not have CADs in that they had lower monaural speech intelligibility in noise on both the right and left ($p < 0,001$) and lower standard dichotic number test scores ($p = 0,029$). Twelve (26.7%) children showed signs of CADs (borderline group), and one child (2.2%) did not show CADs. **Conclusion.** The results indicate a high prevalence of CADs among primary school-aged children, which highlights the importance of supplementing audiological screening programs for schoolchildren with methods that can detect signs of both peripheral and central disorders.

Keywords: central auditory disorders, Fisher questionnaire, psychoacoustic testing, children

For citation: Grebenuk Irina E., Garbaruk Ekaterina S., Boboshko Maria Yu., Tufatulin Gaziz Sh. Prevalence of Central Auditory Disorders in Primary School-aged Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(5):538–543. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2959>

нестических данных и имеющихся жалоб, осмотр ЛОР-органов, оценку состояния периферического слуха посредством акустической импедансометрии, тональной пороговой аудиометрии в стандартном диапазоне частот, речевой аудиометрии в тишине с определением максимальной разборчивости односложных слов и регистрации отоакустической эмиссии (задержанной вызванной и на частоте продукта искажения) и в случае отсутствия патологии периферического слуха — оценку центральных отделов слуховой системы посредством психоакустического тестирования. Обследование проводил врач сурдолог-оториноларинголог. Все дети явились на диагностическое обследование в оговоренные сроки.

Психоакустическое тестирование

Оценка монауральной разборчивости речи в тишине и тест чередующейся бинауральной речью (ЧБР). В ходе речевой аудиометрии в тишине оценивалась монауральная разборчивость односложных слов для каждого уха при комфортном уровне громкости. В качестве речевого материала использовались фонетически сбалансированные таблицы односложных слов для детей (далее — детские артикуляционные таблицы) [15], всего 10 таблиц, каждая из которых состоит из десяти слов. Оценивали долю (%) правильно воспроизведенных слов для каждого уха. Референсные значения монауральной разборчивости односложных слов в тишине у детей 7–11 лет составляют более 90% [15–17]. Затем проводили тест ЧБР, при котором каждое слово делится на две части и первая из них подается в одно ухо, а вторая последовательно в другое. Определяли долю (%) правильно воспроизведенных слов. Далее вычисляли разность между моно- и бинауральной разборчивостью (ΔЧБР), которая в норме не должна превышать 20% [15].

Оценка монауральной разборчивости односложных слов в шуме. В каждое ухо по очереди предъявляли слова из детских артикуляционных таблиц с одновременной ипсилатеральной подачей белого шума с равным соотношением интенсивностей речевого и шумового сигналов (отношение сигнал/шум (SNR) = 0 дБ). Оценивалась доля правильно названных слов для каждого уха. Референсные значения монауральной разборчивости односложных слов в шуме при SNR = 0 дБ у детей 7–11 лет составляют более 70% [16, 17].

Дихотическое тестирование. На каждое ухо испытуемого одновременно через головные телефоны подавали различные звуковые стимулы на уровне 65 дБ ПС. Тестирование включало 3 вида исследований для каждого ребенка:

1) одновременная подача пары двузначных чисел (стандартный дихотический числовой тест; ДЧТ);

2) одновременная подача пары однозначных чисел (тест «цифра – цифра» — упрощенная версия стандартного дихотического числового теста для детей);

3) одновременное предъявление однозначного числа на одно ухо и односложного слова на другое (тест «цифра – слово» — адаптированная версия дихотического теста для детей) [16].

Задача ребенка — повторить оба слова (порядок воспроизведения не имеет значения). За норму принимается правильное воспроизведение $\geq 80\%$ пар в каждом из трех исследований [10, 16, 18].

Тест обнаружения паузы. Тестирование проводили по версии R.W. Keith — ребенку через головные телефоны подавали короткие сигналы продолжительностью 15 мс со вставленными беззвучными паузами длитель-

ностью от 0 до 40 мс на частотах 500, 1000, 2000 и 4000 Гц. На каждой частоте транслировалось по 9 сигналов. В ходе тестирования определялся порог обнаружения паузы — минимальная длительность паузы, при которой испытуемый воспринимает подаваемый сигнал как два звука, на каждой из исследуемых частот. Порог обнаружения паузы у детей 7–11 лет соответствует референсным значениям для взрослых (менее 20 мс) [19, 20]. При идентификации испытуемым паузы только более 40 мс, а также в случаях, когда испытуемый вовсе не отличал sdвоенные сигналы от одиночных, тест считался пройденным.

Применявшиеся в исследовании аудиологические методики подробно описаны в специальных руководствах [15, 16, 21]. Психоакустическое тестирование проводили с использованием CD-плеера, аудиометра, головных телефонов и диска с записью треков.

На основании результатов психоакустического тестирования устанавливали [10, 18]:

1) *наличие достоверного ЦСР:* отклонение от референсных значений в двух или более психоакустических тестах (оценка монауральной разборчивости речи в тишине и шуме, тест ЧБР, дихотическое тестирование, тест обнаружения паузы);

2) *признаки ЦСР* (пограничная группа): отклонение от нормы не менее чем на два стандартных отклонения в одном тесте;

3) *отсутствие ЦСР:* результаты всех тестов в пределах референсных значений.

Статистические процедуры

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали.

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ StatTech, версия 4.8.1 (ООО «Статтех», Россия). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили). Сравнение двух групп (дети с/без ЦСР) по количественным показателям проведено с помощью *U*-критерия Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, протокол № 6 от 02.09.2024). Родители детей, приглашенных на диагностическое исследование (результат опросника Фишера < 67 баллов), подписывали информированное добровольное согласие на участие ребенка в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анкета была разослана 450 родителям, получены ответы от 222 (остальные родители не ответили по разным причинам: отсутствие интереса к исследованию, отсутствие времени, непонимание задач — причины отказа отдельно не анализировались). Медиана возраста детей, родители которых приняли участие в опросе, составила 9 (8; 11) лет. Медиана оценки по опроснику Фишера составила 88 (76; 96) баллов. Среди опрошенных родителей 43 (19,4%) не дали согласия на проведение ребенку аудиологических тестов для подтверждения или исключения ЦСР в случае неудовлетворительного результата тестирования. По результатам опроса оценка < 67 баллов по опроснику Фишера была установлена в 65 (29,3%) случаях. Из них аудиологическое тестирова-

ние проведено у 56 детей (родители 9 детей отказались от обследования).

При проведении базового обследования у 11 (20%) из 56 детей выявлена патология периферического отдела слухового анализатора, ввиду чего они не подлежали проведению углубленного психоакустического тестирования для исключения ЦСР на момент исследования. Среди 11 детей с выявленной патологией периферического слуха у 5 обнаружены обтурирующие серные пробки с одной или двух сторон со снижением слуха, у 3 диагностирована двусторонняя кондуктивная тугоухость с тимпанограммой на оба уха типа «С» или «В», вызванная экссудативным средним отитом. Дети с серными пробками и кондуктивной тугоухостью направлены на консультацию к оториноларингологу по месту жительства, рекомендовано выполнение психоакустического тестирования после коррекции имеющихся нарушений. Кроме того, еще у 3 детей диагностирована стойкая тугоухость: ребенок 9 лет с впервые выявленной атрезией наружного слухового прохода и кондуктивной тугоухостью III степени справа, хронической сенсоневральной тугоухостью I степени слева; ребенок 11 лет с диагностированным до выполнения настоящего исследования двусторонним хроническим сенсоневральным снижением слуха (II степени справа, IV степени слева) и выполненным год назад слухопротезированием на оба уха; еще у одного ребенка впервые обнаружена сенсоневральная тугоухость (I степени справа, II степени слева).

У 45 детей с отсутствием патологии периферического слуха проведено психоакустическое тестирование. Тест ЧБР успешно выполнили 43 (96%) участника, диапазон зарегистрированных значений — от 70 до 100%, медиана — 95 (квартили 85; 100). Значения ΔЧБР были в диапазоне от 0 до 25%, медиана — 5 (квартили 5; 10).

Тест оценки разборчивости речи в шуме из 45 обследованных детей выполнили в соответствии с нормой всего 3 (7%) участника при тестировании справа и 6 (13%) — при тестировании слева. Диапазон разборчивости слов составил 15–90 и 25–90%, медиана и квартили — 65 (50; 80) и 75 (65; 85) соответственно. Диапазон значений теста обнаружения паузы у 45 обследованных детей независимо от частоты варьировал в диапазоне от 2 до 40 мс, при этом на частоте 500 Гц не справились

с тестом 7 (16%) детей, на частоте 1000 Гц — 5 (11%), 2000 Гц — 12 (27%), 4000 Гц — 8 (18%).

Разброс значений при выполнении дихотического теста «цифра – слово» составил 60–100%, медиана — 60 (квартили 90; 100). При выполнении упрощенной версии дихотического числового теста «цифра – цифра» диапазон составил 85–100%, медиана — 85 (квартили 85; 100). Выполнение стандартного дихотического числового теста с предъявлением двузначных чисел продемонстрировало существенный разброс значений — от 25 до 100%, медиана — 25 (квартили 50; 80). В соответствии с запланированными критериями достоверные ЦСР были установлены у 32 (71,1%) из 45 детей, прошедших психоакустическое тестирование, группу «признаки ЦСР», или пограничную группу, составили 26,7% (12 человек), отсутствие ЦСР отмечено только в одном случае (2,2%).

У детей с ЦСР в сравнении с детьми с отдельными признаками ЦСР и без признаков расстройства отмечены более низкие значения разборчивости речи в шуме как справа, так и слева (см. таблицу). Кроме того, выявлено статистически значимое различие групп по показателю стандартной ДЧТ и, возможно, по показателям теста обнаружения паузы и ΔЧБР (в обоих случаях $p < 0,10$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам настоящего исследования ЦСР среди детей младшего школьного возраста выявлены у 32, что составляет 71,1% от детей, не прошедших скрининговый этап, которым проводилось психоакустическое тестирование. Согласно литературным данным, частота патологии в детской популяции варьирует в диапазоне от 0,2 до 12% [1–4, 10, 11]. Расхождения в данных могут быть обусловлены вариабельностью клинических проявлений, высокой частотой коморбидных нарушений, отсутствием стандартизированных диагностических критериев, применением различных методов тестирования и изучением распространенности ЦСР в разнородных группах пациентов. Так, по результатам ретроспективного скрининга, основанного на рекомендациях Американской академии аудиологии (батарея включает низкоизбыточные речевые тесты в тишине и шуме, тесты бинауральной интеграции и разделения, тесты оценки временной обработки), ЦСР среди 243 детей школьно-

Таблица. Результаты психоакустических тестов у детей с/без ЦСР
Table. Results of psychoacoustic tests in children with/without CADs.

Показатели	Наличие ЦСР, $n = 32$	Пограничная группа и отсутствие ЦСР*, $n = 13$	p
Тест ЧБР, %	95 (85; 100)	95 (92,5; 97,5)	0,480
ΔЧБР, %	7,5 (5; 13,8)	5 (0; 10)	0,091
Монауральная разборчивость речи в шуме справа, %	55 (45; 75)	85 (75; 85)	$< 0,001$
Монауральная разборчивость речи в шуме слева, %	65 (52,5; 80)	85 (75; 90)	$< 0,001$
Стандартный ДЧТ (двузначные числа), %	60 (45; 71,25)	80 (55; 85)	0,029
Упрощенный ДЧТ «цифра – цифра», %	100 (95; 100)	100 (95; 100)	0,511
Дихотический тест «цифра – слово», %	90 (85; 100)	95 (90; 100)	0,842
Тест обнаружения паузы, мс	10 (2,6; 19,6)	8,3 (1,7; 10,0)	0,053

Примечание. <*> — в данной группе объединены дети с отсутствием каких-либо признаков ЦСР и дети из пограничной группы, имеющие единичные признаки ЦСР. ЦСР — центральные слуховые расстройства; ДЧТ — дихотический числовой тест; ЧБР — чередующаяся бинаурально речь. ΔЧБР — разность между моно- и бинауральной разборчивостью. Описание выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили).

Note. <*> — this group includes children with no signs of CADs and children from the borderline group who have single signs of CADs. CADs (ЦСР) — central auditory disorders; DDT (ДЧТ) — dichotic digit test; ABS (ЧБР) — alternating binaural speech. ΔABS — the difference between mono- and binaural intelligibility. The description includes the median (25th; 75th percentile).

го возраста (средний возраст около 10 лет) К. Nagao и соавт. (США, 2016), экстраполируя данные на всю популяцию детей школьного возраста в исследуемом районе, оценили распространенность ЦСР в 0,2% (2 случая на 1000 детей) [2]. P. Skarzynski и соавт. (Польша, 2015), обследовав более 235 тыс. детей в возрасте от 7 до 12 лет, сообщили, что распространенность ЦСР в группе 7-летних детей составила 11,4%, в группе 12-летних — 11,3% [3]. Однако следует отметить, что диагностику ЦСР в этом исследовании проводили только на основании дихотического числового теста. V. Iliadou и соавт. (2017) сообщили о более высокой распространенности ЦСР среди детей, испытывающих трудности в обучении: расстройства (отклонения от нормы результатов по крайней мере двух из шести психоакустических тестов) диагностировали у 43% обследованных [14].

Согласно данным литературы, скрининг ЦСР, включающий специфические диагностические тесты, функциональное наблюдение за слуховым поведением, опросники, должен проводиться до выполнения диагностического психоакустического исследования. При этом скрининг ЦСР может проводиться не только аудиологом, но и логопедом или педагогом [22]. Использованный в данном исследовании опросник выявления слуховых трудностей Фишера (Fisher's Auditory Checklist, в русскоязычном варианте — опросник Фишера) является простым и доступным (как для родителей, так и педагогов) инструментом скрининга ЦСР, результаты которого легко интерпретировать. Указанная анкета включает 25 вопросов, которые оценивают различные компоненты слуховой обработки, среди них — слуховое внимание, понимание речи, восприятие речи в шуме, слухозрительная интеграция [23]. Выполнены русскоязычная адаптация и валидация оригинальной версии опросника Фишера в выборке детей разного возраста без патологии слуха, что, по мнению авторов, является достаточным основанием для использования анкеты Фишера в целях скрининга расстройств слуховой обработки в педиатрической практике [13, 23].

В настоящем исследовании анкета Фишера продемонстрировала высокую способность в отношении выявления ЦСР, что подтверждается тем, что у 92% детей с диагностированными ЦСР результаты анкетирования были ниже установленных пороговых значений. В то же время только у 11,6% детей без ЦСР общий балл по шкале был меньше 72, что согласуется с результатами исследования А.К. Strange и соавт. (2009), в котором было установлено, что дети с низкими показателями опросника Фишера с большей вероятностью имели неудовлетворительные показатели при выполнении психоакустической диагностики («модель Buffalo») [23]. Согласно данным нашего исследования, можно также предположить, что опросник Фишера обладает предикторной способностью в отношении выявления не только случаев ЦСР, но и периферических расстройств слуха, сопровождающихся проблемами в обучении. Эта гипотеза требует проверки.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования относится его проведение в одной школе и только среди детей младшего школьного возраста. Возможно, что расширение когорты обследуемых детей приведет к иным результатам. Авторы не исключают, что двухэтапный дизайн исследования, при котором на первом этапе родители заполняли опросник, а диагностическое обследование проходили только дети с положительным результатом скрининга, способен привести к пропуску детей с ЦСР по сравнению с исследованием, предполагающим диагностику ЦСР для всех детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Положительный результат скрининга, основанного на применении опросника Фишера, получен у 65 (29,3%) детей младшего школьного возраста из 222 обследованных. Из них аудиологическое тестирование проведено у 56 детей, патология периферического отдела слухового анализатора выявлена у 11 (20%) детей. Психоакустическое исследование проведено 45 детям с подозрением на ЦСР. Из них достоверные ЦСР верифицированы у 32 (71,1%), признаки ЦСР (пограничная группа) — у 12 (26,7%) детей, у 1 ребенка (2,2%) ЦСР не подтвердились. Результаты свидетельствуют о высокой распространенности ЦСР среди детей младшего школьного возраста, что диктует важность дополнения программ аудиологического скрининга школьников методами, позволяющими выявлять признаки не только периферических, но и центральных нарушений.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают благодарность администрации и учителям начальных классов МАОУ СОШ № 12 г. Таганрога за помощь и содействие в проведении исследования.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors appreciate the administration and primary school teachers of Secondary School No. 12 in Taganrog for their assistance and support in conducting the research.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.Э. Гребенюк — проведение исследования, организация обследования детей в школе

Е.С. Гарбарук — разработка дизайна исследования, анализ данных литературы

М.Ю. Бобошко — научное руководство исследованием, редактирование рукописи

Г.Ш. Туфатулин — научное руководство исследованием, редактирование рукописи

AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina E. Grebenyuk — conducting the research, organizing the survey of children at school.

Ekaterina S. Garbaruk — developing the research design, analyzing literature data.

Maria Yu. Boboshko — scientific management of the research, editing.

Gaziz Sh. Tufatulin — scientific management of the research, editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

И.Э. Гребенюк

<https://orcid.org/0000-0001-6577-6537>

Е.С. Гарбарук

<https://orcid.org/0000-0002-9535-6063>

М.Ю. Бобошко

<https://orcid.org/0000-0003-2453-523X>

Г.Ш. Туфатулин

<https://orcid.org/0000-0002-6809-7764>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. National Acoustics Laboratory. 2015 NAL position statement on auditory processing disorder. Available online: www.capd.nal.gov.au/capd-position-statement.shtml. Accessed on October 05, 2025.
2. Nagao K, Riegner T, Padilla J, et al. Prevalence of Auditory Processing Disorder in School-Aged Children in the Mid-Atlantic Region. *J Am Acad Audiol*. 2016;27(9):691–700. doi: <https://doi.org/10.3766/jaaa.15020>
3. Skarzynski PH, Wlodarczyk AW, Kochanek K, et al. Central auditory processing disorder (CAPD) tests in a school-age hearing screening programme — analysis of 76,429 children. *Ann Agric Environ Med*. 2015;22(1):90–95. doi: <https://doi.org/10.5604/12321966.1141375>
4. Артюшкин С.А., Королева И.В., Крейсман М.В., Туфатулин Г.Ш. Нарушения слуха у детей — региональные эпидемиологические исследования // *Российская оториноларингология*. — 2021. — Т. 20. — № 2 — С. 21–31. — doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-2-21-31> [Artyushkin SA, Koroleva IV, Kreisman MV, Tufatulin GSh. Hearing impairment in children: regional epidemiologic studies. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(2):21–31. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-2-21-31>]
5. Roth TN. Aging of the auditory system. *Handb Clin Neurol*. 2015;129:357–373. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62630-1.00020-2>
6. Aristidou IL, Hohman MH. Central Auditory Processing Disorder. 2023 Mar 1. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
7. Sardone R, Battista P, Donghia R, et al. Age-Related Central Auditory Processing Disorder, MCI, and Dementia in an Older Population of Southern Italy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(2):348–355. doi: <https://doi.org/10.1177/0194599820913635>
8. Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С., Жилинская Е.В., Салахбеков М.А. Центральные слуховые расстройства (обзор литературы) // *Российская оториноларингология*. — 2014. — № 5 — С. 87–96. [Boboshko MYu, Garbaruk ES, Zhilinskaya EV, Salakhbekov MA. Central Auditory processing disorders (literature review). *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2014;(5):87–96. (In Russ).]
9. Туфатулин Г.Ш., Королева И.В., Мефодовская Е.К. Эпидемиология нарушений слуха у детей: распространенность, структура, аспекты слухопротезирования и социальные факторы // *Вестник оториноларингологии*. — 2021. — Т. 86. — № 3. — С. 28–35. — doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20218603128> [Tufatulin GSh, Koroleva IV, Mefodovskaya EK. Epidemiological study of hearing impairments in children: prevalence, structure, amplification, and social factors. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2021;86(3):28–35. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20218603128>]
10. Musiek FE, Chermak GD. *Handbook of central auditory processing disorder*. Vol. 1. 2nd edn. San Diego: Plural Publishing; 2014. 745 p.
11. Buffone FRRC, Schochat E. Sensory profile of children with Central Auditory Processing Disorder (CAPD). *Codas*. 2022;34(1):e20190282. doi: <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20212019282>
12. Савенко И.В., Гарбарук Е.С., Бобошко М.Ю. Психоакустические методы в диагностике нарушений центральной слуховой обработки у детей, родившихся недоношенными // *Вестник оториноларингологии*. — 2020. — Т. 85. — № 3. — С. 11–17. — doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20208503111> [Savenko IV, Garbaruk ES, Boboshko MYu. Psychoacoustic methods in diagnosis of central auditory processing disorders in prematurely born children. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2020;85(3):11–17. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20208503111>]
13. Гарбарук Е.С., Гойхбург М.В., Важыбок Д. и др. Использование скрининговых анкет для выявления центральных слуховых расстройств в педиатрической практике // *Вестник оториноларингологии*. — 2018. — Т. 83. — № 4. — С. 43–50. [Garbaruk ES, Goykhburg MV, Warzybok A, et al. The application of the screening questionnaires for the diagnostics of the central auditory processing disorders in the pediatric practice. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2018;83(4):43–50. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/otorino201883443>]
14. Iliadou VV, Ptok M, Grech H, et al. A European Perspective on Auditory Processing Disorder-Current Knowledge and Future Research Focus. *Front Neurol*. 2017;8:622. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00622>
15. Бобошко М.Ю., Риехакайнен Е.И. Речевая аудиометрия в клинической практике. — СПб.: Диалог; 2019. [Boboshko MYu, Riekhakainen EI. *Rechevaya audiometriya v klinicheskoi praktike*. St. Petersburg: Dialog; 2019. (In Russ).]
16. Uhler K, Warner-Czyz A, Gifford R. Pediatric Minimum Speech Test Battery. *J Am Acad Audiol*. 2017;28(3):232–247. doi: <https://doi.org/10.3766/jaaa.15123>
17. Гарбарук Е.С., Горкина О.К., Павлов П.В., Бобошко М.Ю. Разборчивость фраз и односложных слов в свободном звуковом поле у нормально слышащих детей 5–17 лет // *Вестник оториноларингологии*. — 2025. — Т. 90. — № 1. — С. 5–9. — doi: <https://doi.org/10.17116/otorino2025900115> [Garbaruk ES, Gorkina OK, Pavlov PV, Boboshko MYu. Speech intelligibility in a free sound field in normally hearing children aged 5–17 years. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2025;90(1):5–9. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/otorino2025900115>]
18. Бобошко М.Ю., Савенко И.В., Гарбарук Е.С. и др. *Практическая сурдология*. — СПб.: Диалог; 2021. — 420 с. [Boboshko MYu, Savenko IV, Garbaruk ES, et al. *Prakticheskaya surdologiya*. St. Petersburg: Dialog; 2021. 420 p. (In Russ).]
19. Heeke P, Vermiglio AJ, Bulla E, et al. The Relationship between Random Gap Detection and Hearing in Noise Test Performances. *J Am Acad Audiol*. 2018;29(10):948–954. doi: <https://doi.org/10.3766/jaaa.18005>
20. Hoover E, Pasquesi L, Souza P. Comparison of Clinical and Traditional Gap Detection Tests. *J Am Acad Audiol*. 2015;26(6):540–546. doi: <https://doi.org/10.3766/jaaa.14088>
21. Таварткиладзе Г.А. *Клиническая аудиология: национальное руководство*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. — 416 с. — doi: <https://doi.org/10.33029/9704-8237-7-CLA-2024-1-416> [Tavartkiladze GA. *Klinicheskaya audiologiya: National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. 416 p. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33029/9704-8237-7-CLA-2024-1-416>]
22. Geffner D, Ross-Swain D. *Auditory Processing Disorders. Assessment, Management, and Treatment*. 3th edn. PluralPlus; 2019.
23. Strange AK, Zalewski TR, Waibel-Duncan MK. Exploring the Usefulness of Fisher's Auditory Problems Checklist as a Screening Tool in Relationship to the Buffalo Model Diagnostic Central Auditory Processing Test Battery. *J Educ Audiol*. 2009;15(1):44–52.

Статья поступила: 20.05.2025, принята к печати: 16.10.2025
The article was submitted 20.05.2025, accepted for publication 16.10.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Гребенюк Ирина Эдуардовна, к.м.н. [Irina E. Grebenuk, MD, PhD]; адрес: 190013, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9 [address: 9, Bronnitskaya Str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation]; телефон: +7 (918) 556-54-65; e-mail: irina5559@yandex.ru; eLibrary SPIN: 1308-7257

Гарбарук Екатерина Сергеевна, к.б.н. [Ekaterina S. Garbaruk, PhD]; e-mail: kgarbaruk@mail.ru; eLibrary SPIN: 5830-6560

Бобошко Мария Юрьевна, д.м.н., профессор [Mariya Yu. Boboshko, MD, PhD, Professor]; e-mail: boboshkom@gmail.com; eLibrary SPIN: 4409-0257

Туфатулин Газиз Шарифович, д.м.н. [Gaziz Sh. Tufatulin, MD, PhD]; e-mail: dr.tufatulin@mail.ru; eLibrary SPIN: 2802-5522

О.А. Клочкова^{1, 2}, А.М. Мамедъяров¹, У.Ш. Ашрафова¹, Е.К. Кармазина¹,
Д.С. Чиркина¹, Л.Х. Ярметова¹

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

² «Внимание и забота», Москва, Российская Федерация

Применение роботизированной механотерапии в комплексной реабилитации детей с церебральным параличом в раннем периоде после селективной дорзальной ризотомии: проспективное нерандомизированное исследование

Автор, ответственный за переписку:

Клочкова Ольга Андреевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом разработки научных подходов к ведению детей с двигательными нарушениями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел. раб.: +7 (499) 137-01-97, тел. моб.: +7 (916) 316-70-08; e-mail: dc.klochkova@gmail.com

Обоснование. Механотерапия является эффективным методом реабилитации пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП), однако потенциал ее использования после селективной дорзальной ризотомии (СДР) малоизучен. **Цель исследования** — оценить возможность применения и влияние на двигательные навыки методов роботизированной механотерапии в комплексной реабилитации пациентов, перенесших СДР, в первые месяцы после операции. **Методы.** Проведено проспективное нерандомизированное неконтролируемое одноцентровое исследование с участием 22 детей с двусторонними спастическими формами ДЦП в возрасте от 3,5 до 16,9 года (медиана — 7,2 года), перенесших СДР за 7–25 дней (медиана — 8 дней) до начала реабилитации. На основании осмотра мультидисциплинарной командой специалистов, помимо физических и физиотерапевтических методов реабилитации, пациенты получили по 10 процедур механотерапии: виброплатформа Galileo — 22 (100%) пациента, сенсорная беговая дорожка с системой поддержки и биологической обратной связью Motek C-mill — 12 (54,5%) детей, экзоскелет в детской модификации EA Bambini — 8 (36,4%) пациентов. **Результаты.** За анализируемый период времени у пациентов, использовавших сенсорную дорожку, отмечались статистически значимые улучшения параметров походки: увеличение длины шага как правой, так и левой ногой, более равномерное распределение веса на конечности, увеличение проходимой дистанции и количества шагов в минуту. У пациентов, получавших тренировки с экзоскелетом, значимо увеличилось время тренировки и проходимое расстояние, скорость ходьбы и общее количество шагов за тренировку, отмечалось нарастание произвольной активности пациентов в тренажере. Основными ограничивающими факторами к применению методов были болевой синдром, когнитивные нарушения и психоэмоциональное состояние детей после операции. **Заключение.** Применение методов роботизированной механотерапии может способствовать улучшению выносливости, функциональных навыков и активности пациентов в раннем периоде после СДР, однако назначение конкретных методов должно учитывать индивидуальные ограничения пациентов и сроки, прошедшие от операции.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, спастичность, селективная дорзальная ризотомия, механотерапия, реабилитация

Для цитирования: Клочкова О.А., Мамедъяров А.М., Ашрафова У.Ш., Кармазина Е.К., Чиркина Д.С., Ярметова Л.Х. Применение роботизированной механотерапии в комплексной реабилитации детей с церебральным параличом в раннем периоде после селективной дорзальной ризотомии: проспективное нерандомизированное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(5):544–552. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2960>

ОБОСНОВАНИЕ

Селективная дорзальная ризотомия (СДР) — нейрохирургический метод коррекции патологического мышечного тонуса (спастичности) в мышцах нижних и реже — верхних конечностей у пациентов с различными неврологическими заболеваниями [1, 2]. Наиболее частой целевой группой для данного вмешательства

служат пациенты с двусторонним спастическим детским церебральным параличом (ДЦП), способные к самостоятельной или ассистированной ходьбе — с уровнями развития больших моторных функций I–III по системе классификации GMFCS (Gross Motor Function Classification System) [3]. Также есть описания применения СДР у пациентов с генетически обусловленными причинами спа-

стичности [4], в частности наследственной спастической параплегией [5, 6], односторонними формами ДЦП [7] и более выраженными двигательными нарушениями (GMFCS IV–V) [8].

СДР подразумевает частичное пересечение задних (чувствительных) корешков спинного мозга на уровне поясничного или (реже) шейного отделов с целью коррекции афферентного звена рефлекторной регуляции мышечного тонуса при сохранении моторной регуляции [2, 3]. Выбор уровня доступа и пересекаемых чувствительных спинномозговых корешков определяют в ходе клинического тестирования спастичности и гониометрии в каждой группе мышц нижних и верхних конечностей по ранее описанным протоколам [9]. Операция проводится после тщательного отбора пациентов мультидисциплинарной командой специалистов с учетом оптимальных критериев для кандидатов на СДР и реабилитационного потенциала ребенка [1, 10].

Одним из ключевых аспектов достижения максимальных функциональных результатов после СДР является своевременное проведение последовательной и преемственной реабилитации [3, 10, 11]. На сегодняшний день не существует единого общепринятого протокола реабилитации после СДР, что обусловлено как техническими особенностями операции в разных центрах (диктующими разные сроки начала вертикализации и интенсивности нагрузки), так и организацией медицинской помощи в разных странах: доступностью амбулаторной и стационарной реабилитации, финансированием системы

здравоохранения, оснащением центров и т.д. [3]. Однако, несмотря на разногласия, в большинстве публикаций можно выделить основные общие принципы двигательной реабилитации в первый год после СДР: начало с первых дней после операции, непрерывность и преемственность между стационарным и амбулаторным этапами, равномерное распределение нагрузки в зависимости от возраста и двигательных возможностей ребенка, технических аспектов операции, постепенное увеличение интенсивности и продолжительности занятий в первые месяцы после операции и переход на привычный поддерживающий режим тренировок через 3–6 мес после вмешательства [10, 12].

Одним из компонентов комплексной функциональной реабилитации пациентов с ДЦП и другими двигательными нарушениями является применение методов механотерапии, подразумевающей использование специальных аппаратов и устройств, способствующих выполнению определенных движений, корректирующих патологический паттерн или, напротив, требующих дополнительных усилий и тренировки для их выполнения [13, 14]. Применение механотерапии у пациентов с ДЦП направлено на профилактику и коррекцию патологического двигательного стереотипа, тренировку мышечной силы и выносливости, снижение патологического тонуса и улучшение селективного контроля за движениями [15–17]. В структуре методов механотерапии выделяют роботизированную механотерапию, подразумевающую использование роботизированных устройств с нали-

Olga A. Klochkova^{1,2}, Ayaz M. Mamedyarov¹, Ulviya Sh. Ashraphova¹, Elena K. Karmazina¹, Darya S. Chirkina¹, Leyla Kh. Yarmetova¹

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

² The school of Home Nursing "Attention and Care", Moscow, Russian Federation

Robotic Mechanotherapy in the Comprehensive Rehabilitation of Children with Cerebral Palsy in the Early Period after Selective Dorsal Rhizotomy: a Prospective Non-Randomized Study

Background. Mechanotherapy is an effective method of rehabilitation for patients with cerebral palsy (CP), but its potential use after selective dorsal rhizotomy (SDR) is poorly understood. **The aim of the study is** to evaluate the feasibility and impact of robotic механотерапия methods on the motor skills of patients with spinal cord injury in the first months after surgery. **Methods.** A prospective, non-randomized, uncontrolled, single-center study was conducted involving 22 children with bilateral spastic forms of cerebral palsy aged 3.5 to 16.9 years (median age: 7.2 years) who had undergone SDR 7 to 25 days (median: 8 days) before the start of rehabilitation. Based on an examination by a multidisciplinary team of specialists, in addition to physical and physiotherapeutic rehabilitation methods, the patients received 10 mechanotherapy procedures: Galileo vibration platform for 22 (100%) patients, Motek C-mill sensory treadmill with support system and biofeedback for 12 (54.5%) children, and EA Bambini exoskeleton for 8 (36.4%) patients. **Results.** During the analyzed period of time, patients who used the sensory track showed statistically significant improvements in their gait parameters: an increase in the length of their steps with both their right and left legs, a more even distribution of weight on their limbs, and an increase in their walking distance and number of steps per minute. Patients who received training with an exoskeleton showed a significant increase in their training time and walking distance, as well as an increase in their walking speed and total number of steps per training session, and an increase in their voluntary activity on the simulator. The main limiting factors for the usage of these methods were pain syndrome, cognitive impairments, and the psychoemotional state of children after surgery. **Conclusion.** The use of robotic механотерапия methods can help improve patients' endurance, functional skills, and activity in the early post-SDR period, but the selection of specific methods should take into account individual patient limitations and the time elapsed since surgery.

Keywords: cerebral palsy, spasticity, selective dorsal rhizotomy, mechanotherapy, rehabilitation

For citation: Klochkova Olga A., Mamedyarov Ayaz M., Ashraphova Ulviya Sh., Karmazina Elena K., Chirkina Darya S., Yarmetova Leyla Kh. Robotic Mechanotherapy in the Comprehensive Rehabilitation of Children with Cerebral Palsy in the Early Period after Selective Dorsal Rhizotomy: a Prospective Non-Randomized Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(5):544–552. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2960>

чением обратной связи и применением игровой или виртуальной среды [17]. В систематических обзорах было установлено положительное влияние применения роботизированных систем у пациентов с ДЦП на функции верхних и нижних конечностей, что не только улучшает параметры движений, но и может способствовать повышению участия пациентов в повседневной и социальной активности, улучшению качества жизни [18, 19].

В найденных иностранных источниках, посвященных реабилитации пациентов после СДР, речь идет, в первую очередь, о характере двигательных нагрузок и интенсивности тренировок, но не приводится подробных рекомендаций о применении тех или иных методов, относящихся к механотерапии [3]. В отечественной литературе в последние годы вопросу реабилитации после СДР стало уделяться все большее внимание [10, 11, 20], но в имеющихся источниках нет подробной информации о возможностях использования механотерапии после СДР. Нам встретились единичные публикации о положительном опыте применения роботизированных систем (тренажера «Локомот» в раннем периоде после ортопедических операций у пациентов с ДЦП [21], а также в группе из 40 детей с различными нейроортопедическими заболеваниями в раннем послеоперационном периоде, в том числе у 6 из них после СДР при ДЦП [22].

Учитывая, что первый этап реабилитации после СДР нередко проходит в условиях стационара [3, 12], на наш взгляд, представляется практически значимым рассмотреть вопрос о расширении возможностей применения имеющихся в арсенале реабилитационных центров методов роботизированной механотерапии для оптимизации ранней послеоперационной реабилитации.

Цель исследования

Оценить возможность применения и влияние на двигательные навыки методов роботизированной механотерапии в комплексной реабилитации пациентов, перенесших СДР, в первые месяцы после операции.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное нерандомизированное неконтролируемое одноцентровое исследование группы пациентов, проходивших реабилитацию в ранние сроки после операции СДР с применением методов обычной и роботизированной механотерапии.

Условия проведения исследования

Отбор пациентов, реабилитация и оценка результатов исследования проводились на базе детского психоневрологического отделения НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Москва).

Операция СДР всем пациентам, включенным в исследование, была проведена на базе Отделения нейрохирургии НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) (Москва) по единому ранее описанному протоколу [23].

Включение пациентов в исследование проводилось в период с мая 2023 по апрель 2025 г.

Все пациенты, включенные в исследование, были госпитализированы в детское психоневрологическое отделение для прохождения комплексного восстановительного лечения после операции СДР. Продолжительность госпитализации составила от 11 до 13 дней.

В первый день госпитализации каждого пациента осматривала мультидисциплинарная бригада врачей-специалистов, включавшая педиатра, невролога, ортопеда, врача лечебной физической культуры и физиотерапевта, оценивались текущее состояние пациента, реабилитационный потенциал, наличие противопоказаний к тем или иным методам реабилитации, определялись индивидуальные цели реабилитации. На основании оценки общего соматического, неврологического и ортопедического статусов пациента, целей реабилитации составлялась индивидуальная программа реабилитации, включавшая занятия индивидуальной лечебной физкультурой, массаж, физиопроцедуры, направленные, в первую очередь, на уменьшение послеоперационного болевого синдрома, поддержание объема движений в конечностях и повышение функциональной активности пациента. В зависимости от индивидуальных показаний занятия дополнялись тренировками с использованием механотерапии, как обычной — виброплатформа Galileo (Novotec Medikal, Германия), так и роботизированной: экзоскелет в детской модификации EA Bambini (ООО «ЭкзоАтлет», Россия), реабилитационный комплекс — сенсорная беговая дорожка с системой поддержки и биологической обратной связью (БОС) Motek C-mill (Motek, Нидерланды). Продолжительность каждой процедуры — 30 мин (могла быть уменьшена в первые дни реабилитации в зависимости от переносимости пациентом), продолжительность курса — 10 дней. Процедуры проводились ежедневно, начиная с первого или второго дня госпитализации.

Оценка исходных параметров и результатов вмешательства проводилась соответственно в первый и последний день запланированного курса реабилитации.

Критерии соответствия

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) возраст пациента от 2 до 17 лет на момент проведения операции СДР;
- 2) срок не менее 7 дней и не более 1 мес от СДР на момент начала комплексной реабилитации с использованием роботизированной механотерапии (минимальный срок обусловлен необходимостью заживления послеоперационной раны и возможностью начала вертикализации пациента);
- 3) наличие у пациента спастической формы ДЦП;
- 4) уровень больших моторных функций GMFCS I–IV до СДР (возможность самостоятельной или ассистированной вертикализации).

Критерии не включения:

- 1) наличие послеоперационных осложнений или противопоказаний к проведению реабилитации;
- 2) несоответствие антропометрических данных пациента техническим возможностям проведения механотерапии на всех имевшихся тренажерах (при возможности проведения хотя бы одного типа процедур пациент включался в исследование);
- 3) наличие тяжелой интеллектуальной недостаточности или нарушений поведения, препятствующих проведению реабилитации.

Критерии исключения:

- 1) отказ пациента или его законных представителей от проведения всех предложенных методов механотерапии в рамках комплексной реабилитации;

- 2) появление серьезных нежелательных явлений или противопоказаний к продолжению комплексной реабилитации.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Изменение параметров самостоятельной или ассистированной ходьбы пациентов после курса комплексной реабилитации с применением роботизированной механотерапии в раннем периоде после СДР.

Дополнительные показатели исследования

Выявление индивидуальных параметров пациентов, потенциально влияющих на выбор, переносимость и эффективность применения методов роботизированной механотерапии после СДР.

Методы измерения целевых показателей

Для оценки влияния проведенной реабилитации на функциональную активность пациента использовали данные аппаратно-программного обеспечения тренажеров для роботизированной механотерапии. В частности, с использованием экзоскелета оценивали изменение комфортной продолжительности тренировки, проходимого расстояния, средней скорости и процента активности (участия ребенка в совершении движения в экзоскелете), общего количества шагов. С использованием данных реабилитационного комплекса Motek C-mill оценивали ширину шага, длину шага и время опоры для каждой конечности, распределение веса и частоту шагов в минуту.

Оценка ходьбы пациентов осуществлялась в рекомендованных ортезах и/или ортопедической обуви. Отсутствие самостоятельной ходьбы не являлось препятствием для проведения реабилитации и оценки результатов, поскольку как в экзоскелете, так и в подвесной системе реабилитационного комплекса Motek C-mill обеспечивается компенсация и поддержка постурального контроля пациента.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel (США), Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Для описания количественных данных указывали медиану, минимальное и максимальное значения ($Me (min-max)$). Качественные показатели описывали в абсолютных значениях и в долях (%) от общего числа. Сравнение зависимых групп проводили с использованием критерия Вилкоксона, сравнение независимых групп — с использованием критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Этическая экспертиза

Законные представители пациентов были проинформированы о целях, задачах и методах исследования, при поступлении в отделение подписывали информированное добровольное согласие на проведение описываемых вмешательств. Исследование является частью научно-исследовательской работы (НИР) «Разработка технологии применения роботизированной механотерапии у детей-инвалидов раннего возраста для формирования правильного паттерна самостоятельных движений» — FURG-2023-0076, выполняемой в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Всего за указанный период времени в отделение были госпитализированы для проведения первичного курса реабилитации после СДР 29 детей. Из них критериям соответствовали и были включены в исследование 22 ребенка. Все пациенты получили запланированные вмешательства и успешно завершили участие в исследовании.

Характеристики выборки (групп) исследования

Из 22 включенных в исследование детей 10 (45,5%) были мальчиками. Возраст участников на момент проведения СДР составил от 3,5 до 16,9 года, медиана — 7,2 года. От СДР до начала реабилитации прошло от 7 до 25 дней, медиана — 8 дней. У всех детей были двусторонние спастические формы ДЦП, из них у 19 (86,4%) человек — спастическая диплегия, у 3 — спастический тетрапарез. По уровням больших моторных функций пациенты распределились следующим образом: GMFCS II — 2 (9,1%), GMFCS III — 14 (63,6%), GMFCS IV — 6 (27,3%) человек.

В анамнезе у 4 пациентов ранее было по 1 мягкотканной ортопедической операции, у 1 пациента 15,7 года с GMFCS IV — 3 мягкотканые ортопедические операции. Ранее проведенные ортопедические операции не являлись противопоказанием для комплексной реабилитации с использованием механотерапии.

На основании осмотра пациентов мультидисциплинарной командой специалистов по индивидуальным показаниям из методов механотерапии были использованы следующие вмешательства:

- 1) виброплатформа Galileo (в положении сидя) — у всех 22 (100%) пациентов;
- 2) сенсорная беговая дорожка с системой поддержки и БОС Motek C-mill — с учетом послеоперационного состояния могла быть применена у 14 пациентов, однако после нескольких пробных тренировок занятия были продолжены только у 12 (54,5%) детей, которые смогли продуктивно выполнять предложенные задания;
- 3) экзоскелет в детской модификации EA Bambini — пробные тренировки проведены у 10 пациентов, соответствовавших по своим антропометрическим данным размерам экзоскелета, из них 8 (36,4%) пациентов смогли пройти полный курс занятий.

Распределение пациентов, прошедших полный курс запланированных занятий с использованием разных методов механотерапии, представлено в табл. 1. У 7 (31,8%) пациентов одновременно применяли все три метода механотерапии, у 6 (27,3%) — два метода — виброплатформу и беговую дорожку или экзоскелет, у 9 пациентов (40,9%) — только один метод реабилитации — виброплатформу.

Основные результаты исследования

Из анализируемых методов механотерапии виброплатформа была использована у всех участников исследования. Процедура хорошо переносилась пациентами, и в 18 (81,8%) случаях удалось постепенно значительно увеличить продолжительность процедуры ($p = 0,0002$) от исходных 1–3 мин (медиана — 3 мин) до 2–9 мин (медиана — 6 мин).

При оценке результатов тренировок 12 пациентов с использованием сенсорной беговой дорожки с системой поддержки и БОС к концу запланированного курса реабилитации были отмечены статистически значимые

Таблица 1. Характеристики пациентов, получавших реабилитацию различными методами механотерапии
Table 1. Characteristics of patients who received rehabilitation using various methods of mechanotherapy

Характеристика		Виброплатформа	Беговая дорожка с БОС	Экзоскелет
Пол	Мальчики	10 (45,5%)	4 (18,2%)	3 (13,6%)
	Девочки	12 (54,5%)	8 (36,4%)	5 (22,7%)
Возраст Med (min-max), лет		7,2 (3,5–16,9)	8,1 (5,9–15,3)	8,1 (5,1–9,9)
Уровень GMFCS	II	2 (9,1%)	2 (9,1%)	
	III	14 (63,6%)	10 (45,4%)	8 (36,4%)
	IV	6 (27,3%)		
Срок, прошедший от операции СДР Med (min-max), дней		8 (7–25)	8 (7–20)	11 (7–20)
Всего человек		22 (100%)	12 (54,5%)	8 (36,4%)

улучшения параметров походки в виде увеличения длины шага как правой, так и левой ногой, более равномерного распределения веса при опоре на конечности, а также увеличения проходимой дистанции и количества шагов в минуту (табл. 2).

Анализ результатов реабилитации 8 пациентов с использованием экзоскелета также показал значимое улучшение выносливости (как времени тренировки, так и проходимого расстояния), увеличение скорости ходьбы и общего количества шагов за тренировку, повышение произвольной активности пациентов в тренажере (табл. 3).

Дополнительные результаты исследования

Возраст пациентов, проходивших занятия на сенсорной беговой дорожке с БОС и в экзоскелете, значимо не отличался от возраста тех, кто не использовал данные методы реабилитации ($p = 0,09$ и $p = 0,51$ соответственно). Также не было найдено значимых различий

в сроке, прошедшем от операции у пациентов, занимавшихся и не занимавшихся на беговой дорожке ($p = 0,62$) или в экзоскелете ($p = 0,11$).

Значимого влияния уровня GMFCS на возможность тренировок на виброплатформе отмечено не было. Беговая дорожка в раннем послеоперационном периоде в нашем исследовании была использована у пациентов с уровнями GMFCS II и III, экзоскелет — только у пациентов с уровнем GMFCS III. У 2 пациентов с уровнем GMFCS II тренировки в экзоскелете после пробных занятий было решено не проводить из-за выраженного страха и болевого синдрома при позиционировании в тренажере. Для пациентов с GMFCS IV в нашем наблюдении экзоскелет не использовался в раннем послеоперационном периоде — как из-за несоответствия антропометрических параметров детей размерам тренажера у 3 из 6 пациентов, так и из-за более выраженных эмоциональных/когнитивных нарушений у остальных 3 пациентов с GMFCS IV.

Таблица 2. Изменения параметров походки на фоне использования сенсорной беговой дорожки с системой поддержки и БОС
Table 2. Changes in gait parameters when using a touch-sensitive treadmill with a support system and BFB

Показатели		Первый день реабилитации	Последний день реабилитации	Значение <i>p</i>
		Me (min-max)		
Длина шага, м	Левая нога	0,29 (0,24–0,45)	0,38 (0,31–0,45)	0,023*
	Правая нога	0,31 (0,27–0,51)	0,37 (0,32–0,54)	0,003*
	Различия между конечностями	0,03 (0–0,19)	0,03 (0,01–0,15)	0,814
Ширина шага, м		0,13 (0,04–0,21)	0,11 (0,03–0,24)	0,646
Время опоры, мин	Левая нога	1,5 (1,3–2,4)	1,6 (1,12–2,12)	0,875
	Правая нога	1,5 (1,21–1,91)	1,62 (1,15–2,25)	0,388
	Различия между конечностями	0,1 (0,05–0,46)	0,05 (0,02–0,38)	0,239
Распределение веса, кг	Левая нога	26,45 (23,1–49,1)	27,0 (22,2–49,0)	0,754
	Правая нога	25,5 (22,4–58,4)	26,95 (23,2–55,4)	0,48
	Различия между конечностями	1,4 (0,2–9,3)	0,85 (0,2–6,4)	0,008*
Проходимая дистанция, м		340,5 (7,77–580,0)	569,0 (25,2–1210,0)	0,002*
Количество шагов в минуту		47,2 (35,2–68,4)	49,35 (38,7–65,3)	0,049*

Примечание. <*> — отмечены параметры со статистически значимыми изменениями ($p \leq 0,05$) после проведенной реабилитации
Note. <*> — parameters with statistically significant changes ($p \leq 0,05$) after rehabilitation

Таблица 3. Изменения функциональных параметров пациентов на фоне тренировок с использованием экзоскелета
Table 3. Changes in patients' functional parameters during exoskeleton training

Показатели	Первый день реабилитации	Последний день реабилитации	Значение <i>p</i>
	Me (min-max)		
Время тренировки, мин	10,23 (7,85–12,43)	22,73 (19,4–28,3)	0,012*
Проходимое расстояние, м	90,57 (54,86–104,86)	223,4 (101,06–357,0)	0,012*
Средняя скорость, м/с	0,09 (0,05–0,3)	0,13 (0,06–1,13)	0,018*
Общее количество шагов за тренировку	167,5 (135–228)	529 (413–817)	0,01*
Произвольная активность в тренажере, %	43,05 (28,4–52,65)	72,16 (52,6–81,2)	0,013*

Примечание. <*> — отмечены параметры со статистически значимыми изменениями ($p \leq 0,05$) после проведенной реабилитации
Note. <*> — parameters with statistically significant changes ($p \leq 0,05$) after rehabilitation

ОБСУЖДЕНИЕ
Резюме основного результата исследования
Применение методов роботизированной механотерапии может способствовать улучшению выносливости, функциональных навыков и активности пациентов в раннем периоде после СДР, однако назначение тех или иных методов должно учитывать индивидуальные ограничения пациентов и сроки, прошедшие от операции.

- Ограничения исследования**
Основные ограничения исследования были связаны с:
- 1) небольшим объемом выборки, состоявшей из 22 пациентов, и представленностью в ней преимущественно пациентов с III уровнем больших моторных функций по классификации GMFCS (14 (63,6%) пациентов), что влияет на возможность экстраполяции полученных выводов на пациентов с другими уровнями моторного развития. Кроме того, небольшой размер выборки не позволил сравнить результаты реабилитации, полученные у пациентов с разными уровнями моторных функций, между собой;
 - 2) фиксированным набором методов роботизированной механотерапии, доступным в отделении, в том числе возможностью использования детской модификации экзоскелета только для пациентов с определенными антропометрическими параметрами. Это привело к ограничению возможности оценки эффективности данного метода у части пациентов, включенных в исследование;
 - 3) одномоментным использованием у пациентов нескольких факторов комплексной реабилитации, что не позволяет в полной мере выделить влияние только одного метода на полученные функциональные результаты.

Интерпретация результатов исследования
Реабилитация пациентов с ДЦП, в том числе после оперативных вмешательств, — комплексный индивидуальный процесс, в котором до сих пор нет единых рекомендаций и методов, подходящих абсолютно всем [3, 24], что диктует необходимость продолжения поиска оптимальных стратегий помощи. В данном исследовании авторами было акцентировано внимание на оценке возможности применения роботизированных методов механотерапии для оптимизации комплексной реабилитации в раннем послеоперационном периоде после СДР, когда пациенты чаще всего проходят стационарную реабилитацию и имеют доступ к различным высокотехнологичным тренажерам.

Так, например, ранее в исследовании Г.А. Икоевой и соавт. отмечалось, что использование роботизированной механотерапии (тренажера «Локомат») в раннем периоде после ортопедических операций значительно сокращает сроки двигательной реабилитации пациентов с ДЦП по сравнению с традиционной лечебной физкультурой [20]. В нашем предыдущем исследовании также продемонстрировано положительное влияние тренировок с использованием сенсорной беговой дорожки с БОС на амплитуду движений в суставах, временные характеристики шагового цикла и постральную устойчивость пациентов дошкольного и младшего школьного возраста с ДЦП [25]. Учитывая полученные данные, а также другие публикации об успешном применении роботизированной механотерапии, в том числе стабилотренинга и тренажеров с БОС, у пациентов с ДЦП и последствиями ишемического инсульта [15, 26, 27], применение данных методов было расширено на пациентов в раннем послеоперационном периоде после СДР.

Для всех использованных тренажеров (виброплатформа, сенсорная беговая дорожка с системой поддержки и БОС и экзоскелет) было показано постепенное повышение переносимости нагрузок и значимое увеличение времени тренировок. К концу запланированного цикла реабилитации оценка параметров ходьбы с использованием сенсорной дорожки показала не только значимое ($p = 0,002$) увеличение проходимой дистанции от 340,5 (7,77–580) до 569 (25,2–1210) метров и количества шагов в минуту, но и улучшение стабильности походки за счет более равномерного распределения веса пациента на обе конечности. В отличие от предыдущего исследования [25], не было отмечено значимых изменений ширины шага, что, возможно, могло быть связано с отсутствием влияния спастичности на паттерн походки в результате проведенной СДР. Другими словами, пациенты, перенесшие СДР, поступали на реабилитацию с уже откорректированным аддукторным синдромом, и проводимые тренировки не влияли значимо на данный параметр походки.

Анализ данных тренировок с применением экзоскелета также показал значимое улучшение по всем учитываемым параметрам. К концу реабилитации пациенты не только смогли значимо дольше находиться в тренажере и проходить большее расстояние, но и продемонстрировали увеличение скорости ходьбы и степени произвольной вовлеченности в совершаемые движения. Последний параметр особенно важен с точки зрения постепенного улучшения произвольного контроля за походкой после перенесенной операции.

Так как не все пациенты, включенные в исследование, получили все три типа механотерапии, были проанализированы факторы, которые потенциально могут влиять на назначение или прекращение использования того или иного метода в послеоперационном периоде. Среди них можно выделить:

- несоответствие антропометрических параметров пациентов размерам конкретного тренажера, что было справедливо, в первую очередь, для экзоскелета;
- непонимание ребенком сути задания и отсутствие должного сотрудничества, что особенно актуально при проведении тренировок с БОС. По этой причине тренировки на сенсорной дорожке были прекращены у 2 из 14 пациентов;
- эмоциональное состояние ребенка в раннем послеоперационном периоде, когда, несмотря на отсутствие хирургических противопоказаний и коррекцию болевого синдрома, пациенты испытывали выраженный страх и отказывались от использования тренажера. По этой причине было прекращено использование экзоскелета у 2 из 10 пациентов.

Таким образом, из предложенных методов механотерапии меньше всего ограничений к использованию было у виброплатформы, занятия на которой были полностью проведены всем пациентам. Использование роботизированных тренажеров требовало более персонализированного подхода в назначении и продолжении тренировок.

В нашем исследовании оказалось, что ни возраст, ни срок, прошедший от операции (составлявший не менее 7 дней), не различались у пациентов, использовавших и не использовавших перечисленные методы механотерапии. Более значимым фактором для переносимости роботизированной механотерапии был индивидуальный уровень когнитивного развития и психоэмоционального состояния ребенка, что должно учитываться при назначении данных методов.

Полученные данные соотносятся с результатами наблюдений А.Г. Баиндурашвили и соавт., в котором на выборке из 40 детей с нейроортопедическими заболеваниями было показано, что в раннем периоде после операции наилучшую переносимость тренировок с использованием роботизированного комплекса «Локомат» демонстрировали либо дети со спинномозговыми грыжами (в силу снижения чувствительности), либо пациенты с ДЦП после СДР — по сравнению с другими пациентами с ДЦП [21]. Снижение спастичности после СДР способствовало лучшей переносимости тренировок и возможности их начала через 2–3 нед от операции.

Таким образом, СДР, проведенная пациентам с ДЦП, может способствовать более эффективному и комфортному использованию методов роботизированной механотерапии в раннем послеоперационном периоде, а данные методы, в свою очередь, могут дополнять традиционную комплексную реабилитацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роботизированные методы механотерапии могут быть эффективным дополнением комплексной реабилитации пациентов с ДЦП в раннем периоде после СДР и способствовать улучшению выносливости, функциональных параметров ходьбы и активности пациентов. Ограничениями к применению конкретных методик могут быть как медицинские противопоказания и болевой синдром, так и уровень когнитивного развития ребенка и его психоэмоциональное состояние в послеоперационном периоде.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.А. Клочкова — определение концепции, разработка методологии, анализ данных, написание черновика рукописи.

А.М. Мамедъяров — анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

У.Ш. Ашрафова — работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи.

Е.К. Кармазина — анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

Д.С. Чиркина — работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи.

Л.Х. Ярметова — работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Olga A. Klochkova — definition of the concept, development of the methodology, data analysis, writing a draft of the manuscript.

Aiaz M. Mamedieiarov — data analysis, revision and editing.

Ulviya Sh. Ashraphova — data processing, revision and editing.

Elena K. Karmazina — data analysis, revision and editing.

Darya S.Chirkina — data processing, revision and editing.

Leyla Kh. Yarmetova — data processing, revision and editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

В статье представлены промежуточные результаты научно-исследовательской работы (НИР) «Разработка технологии применения роботизированной механотерапии у детей-инвалидов раннего возраста для формирования правильного паттерна самостоятельных движений» — FURG-2023-0076, выполняемой в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

FINANCING SOURCE

The article presents the interim results of the research work “Development of technology for the use of robotic mechanotherapy in young disabled children to form the correct pattern of independent movements” — FURG-2023-0076, performed in Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

О.А. Клочкова

<https://orcid.org/0000-0002-4079-3450>

А.М. Мамедъяров

<https://orcid.org/0000-0003-0818-6906>

Л.Ш. Ашрафова

<https://orcid.org/0000-0003-1721-5609>

Е.К. Кармазина

<https://orcid.org/0000-0003-1849-0979>

Д.С. Чиркина

<https://orcid.org/0009-0003-5298-9949>

Л.Х. Ярметова

<https://orcid.org/0009-0004-7500-6471>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Клочкова О.А., Колесникова Е.П., Зиненко Д.Ю. и др. Селективная дорзальная ризотомия в лечении спастичности у пациентов с детским церебральным параличом // Вопросы современной педиатрии. — 2022. — Т. 21. — № 1. — С. 19–28. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1.2382> [Klochkova OA, Kolesnikova EP, Zinenko DYU, et al. Selective Dorsal Rhizotomy in Treatment of Spasticity in Patients with Cerebral Palsy. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(1):19–28. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1.2382>]
2. Graham D, Aquilina K, Mankad K, et al. Selective dorsal rhizotomy: current state of practice and the role of imaging. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(2):209–218. doi: <https://doi.org/10.21037/qims.2018.01.08>
3. Nicolini-Panisson RD, Tedesco AP, Folle MR, et al. Selective dorsal rhizotomy in cerebral palsy: selection criteria and postoperative physical protocols. *Rev Paul Pediatr*. 2018;36(1):9. doi: <https://doi.org/10.1590/1984-0462;2018;36;1;00005>
4. Lohkamp LN, Coulter I, Ibrahim GM. Selective dorsal rhizotomy for spasticity of genetic etiology. *Childs Nerv Syst*. 2020;36(7):1357–1365. doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04601-x>
5. Смолянкина Е.И., Зиненко Д.Ю. Результаты селективной дорзальной ризотомии у детей с наследственной спастической параличом // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. — 2025. — Т. 89. — № 1. — С. 46–51. — doi: <https://doi.org/10.17116/neiro20258901146> [Smolyankina EI, Zinenko DYU. Selective dorsal rhizotomy in children with hereditary spastic paraplegia. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2025;89(1):46–51. (In Russ, In Engl). doi: <https://doi.org/10.17116/neiro20258901146>]
6. Park TS, Joh S, Walter DM, et al. Selective Dorsal Rhizotomy for Treatment of Hereditary Spastic Paraplegia-Associated Spasticity in 37 Patients. *Cureus*. 2021;13(9):e17690. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.17690>
7. Park TS, Joh S, Walter DM, et al. Selective Dorsal Rhizotomy for the Treatment of Spastic Hemiplegic Cerebral Palsy. *Cureus*. 2020;12(8):e9605. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.9605>
8. Gillespie CS, Hall BJ, George AM, et al. Selective dorsal rhizotomy in non-ambulant children with cerebral palsy: a multi-center prospective study. *Childs Nerv Syst*. 2024;40(1):171–180. doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-023-06062-4>
9. Клочкова О.А., Куренков А.Л. Ботулинотерапия при детском церебральном параличе: практические советы и ультразвуковой контроль. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: МЕДпресс-информ; 2023. — 272 с. [Klochkova OA, Kurenkov AL. *Botulinum therapy for cerebral palsy: practical advice and ultrasound monitoring*. 2nd edn., revised and enlarged. Moscow: MEDpress-inform; 2023. 272 p. (In Russ).]
10. Клочкова О.А., Колесникова Е.П., Бердичевская Е.М. и др. Селективная дорзальная ризотомия при ДЦП: практические рекомендации по отбору пациентов и реабилитации. — М.: БФ «Весна»; 2022. — 116 с. — (Церебральный паралич). [Klochkova OA, Kolesnikova EP, Berdichevskaya EM, et al. *Selektivnaya dorsal'naya rizotomiya pri DTsP: prakticheskie rekomendatsii po otboru patsientov i reabilitatsii*. Moscow: BF "Vesna"; 2022. 116 p. (Tserebral'nyi paralich). (In Russ).]
11. Курманова Д.Б., Туруспекова С.Т., Лисник В.С. и др. Селективная дорзальная ризотомия при церебральном параличе: эффективность и особенности реабилитации // Клиническая практика. — 2025. — Т. 16. — № 1. — С. 57–63. — doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract633407> [Kurmanova DB, Turuspekova ST, Lisnic VS, et al. Selective dorsal rhizotomy in cerebral palsy: the efficiency and the specific features of rehabilitation. *Journal of Clinical Practice*. 2025;16(1):57–63. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract633407>]
12. Акижанова И.В., Кожанова А.М., Кариева Э. и др. Анализ эффективности селективной дорзальной ризотомии в сочетании с послеоперационной реабилитацией у пациентов со спастической формой ЦП с позиций МКФ (пилотный проект) // Вестник Казахского национального медицинского университета. — 2021. — № 1. — С. 115–122. — doi: <https://doi.org/10.53065/kaznmu.2021.60.54.027> [Akhizhanova IV, Kozhanova AM, Karieva EK, et al. Analysis of the effectiveness of selective dorsal rhizotomy in combination with postoperative rehabilitation in patients with spastic CP from the standpoint of ICF. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2021;(1):115–22. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.53065/kaznmu.2021.60.54.027>]
13. Ашрафова У.Ш., Куприянова О.С., Кармазина Е.К. и др. Персонализированный подход к применению методов роботизированной механотерапии у детей с церебральным параличом разных возрастных групп: обзор литературы // Педиатрическая фармакология. — 2023. — Т. 20. — № 6. — С. 588–596. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2668> [Ashrafova USh, Kupriyanova OS, Karmazina EK, et al. A personalized approach to application of robotic mechanotherapy methods in children with cerebral palsy of different age groups (review). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(6):588–596. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2668>]
14. Икоева Г.А., Кивоев О.И., Андрущенко Н.В. Роботизированная механотерапия в комплексной двигательной реабилитации детей с церебральным параличом: учебное пособие. — СПб.: ООО «СПб СРП „Павел ВОГ“»; 2016. — 40 с. [Ikoeva GA, Kivoenko OI, Andrushchenko NV. *Robotizirovannaya mekhanoterapiya v kompleksnoi dvigatel'noi reabilitatsii detei s tserebral'nyim paralichom*; Study guide. St. Petersburg: OOO "SPb SRP "Pavel" VOG"; 2016. 40 p. (In Russ).]
15. Ларина Н.В., Павленко В.Б., Корсунская Л.Л. и др. Возможности реабилитации детей с синдромом ДЦП с применением роботизированных устройств и биологической обратной связи // Бюллетень сибирской медицины. — 2020. — Т. 19. — № 3. — С. 156–165. — doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-156-165> [Larina NV, Pavlenko VB, Korsunskaya LL, et al. Rehabilitation possibilities for children with cerebral palsy through the use of robotic devices and biofeedback. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(3):156–165. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-156-165>]
16. Нефедьева Д.Л., Абдрахманова Л.И., Бодрова Р.А. Эффективность применения роботизированного комплекса Walkbot у пациентов с детским церебральным параличом // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. — 2024. — Т. 6. — № 3. — С. 253–262. — doi: <https://doi.org/10.36425/rehab631151> [Nefedeva DL, Abdrakhmanova LI, Bodrova RA. Effectiveness of the Walkbot system in patients with infantile cerebral palsy. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2024;6(3):253–262. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36425/rehab631151>]
17. Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Иванова М.В. и др. Роботизированная механотерапия у детей с двигательными нарушениями различного генеза // Гений ортопедии. — 2014. — № 2. — С. 95–99. [Voitenkov VB, Skripchenko NV, Ivanova MV, et al. Robotic mechanotherapy in children with motor disorders of different genesis. *Geniy ortopedii*. 2014;(2):95–99. (In Russ).]
18. Cardone D, Perpetuini D, Di Nicola M, et al. Robot-assisted upper limb therapy for personalized rehabilitation in children with cerebral palsy: a systematic review. *Front Neurol*. 2025;15:1499249. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1499249>
19. Hunt M, Everaert L, Brown M, et al. Effectiveness of robotic exoskeletons for improving gait in children with cerebral palsy: A systematic review. *Gait Posture*. 2022;98:343–354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2022.09.082>
20. Баду С.К. Селективная дорзальная ризотомия при спастическом церебральном параличе: критерии выбора пациентов и послеоперационное лечение // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. — 2024. — Т. 17. — № 4. — С. 410–426. doi: <https://doi.org/10.33920/med-01-2404-03> [Badu SK. Selective dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy: patient selection criteria and postoperative management. *Vestnik nevrologii psichiatrii i neirohirurgii = Bulletin of Neurology Psychiatry and Neurosurgery*. 2024;17(4):410–426. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33920/med-01-2404-03>]
21. Икоева Г.А., Кивоев О.И. Роботизированная механотерапия в реабилитации детей с церебральным параличом после комплексного ортопедо-хирургического лечения // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. — 2013. — Т. 1. — № 1. — С. 44–47. — doi: <https://doi.org/10.17816/PTORS1144-47> [Ikoeva GA, Kivoenko OI. Robotic mechanotherapy in rehabilitation of children with cerebral palsy after combined orthopedic surgery. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2013;1(1):44–47. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/PTORS1144-47>]

22. Баиндурашвили А.Г., Кенис В.М., Иванов С.В. и др. Реабилитация детей с нейроортопедической патологией на этапах хирургического лечения с применением роботизированной механотерапии // *Вестник восстановительной медицины*. — 2012. — Т. 11. — № 2. — С. 57–60. [Baindurashvili AG, Kenis VM, Ivanov SV, et al. Reabilitatsiya detey s neyroortopedicheskoy patologiei na etapakh khirurgicheskogo lecheniya s primeneniem robotizirovannoy mekhanoterapii. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2012;11(2):57–60. (In Russ).]
23. Зиненко Д.Ю., Смолянкина Е.И. Малоинвазивная техника селективной дорзальной ризотомии с применением интраламнарного оперативного доступа // *Турнеровские чтения: сборник статей Ежегодной научно-практической конференции с международным участием, посвященная актуальным вопросам травматологии и ортопедии детского возраста*. — СПб.; 2024. — С. 92–96. [Zinenko DY, Smolyankina EI. Minimally invasive technique of selective dorsal rhizotomy using intralaminar surgical access. In: *Turner Readings. Collection of articles of the Annual scientific and practical conference with international participation, dedicated to current issues of pediatric traumatology and orthopedics*. St. Petersburg; 2024. pp. 92–96 (In Russ).]
24. Novak I, Morgan C, Fahey M, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(2):3. doi: <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1022-z>
25. Ашрафова У.Ш., Мамедьяров А.М., Кармазина Е.К. и др. Эффективность применения ручного тренажера HandTutor и стабилометрического постурального контроля с использованием метода биологической обратной связи у детей дошкольного и младшего школьного возраста с церебральным параличом // *Педиатрическая фармакология*. — 2024. — Т. 21. — № 6. — С. 481–491. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2839> [Ashrafova USh, Mamedyarov AM, Karmazina EK, et al. The Effectiveness of Using the HandTutor Hand Simulator and Stabilometric Postural Control Using the Biofeedback Tear in Preschool and Primary School Children with Cerebral Palsy. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(6):481–491. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2839>]
26. Суворова Т.Н., Грибова Н.П. Реабилитация пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Опыт применения стабилотренинга с биологической обратной связью // *РМЖ*. — 2024. — № 4. — С. 3–7. [Suvorova TN, Gribova NP. Patient rehabilitation in the early recovery timeline of ischemic stroke. Experience of biofeedback stabilization training. *RMJ*. 2024;(4):3–7. (In Russ).]
27. Liao WC, Lai CL, Hsu PS, et al. Different weight shift trainings can improve the balance performance of patients with a chronic stroke: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(45):132. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013207>

Статья поступила: 21.07.2025, принята к печати: 16.10.2025

The article was submitted 21.07.2025, accepted for publication 16.10.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Клочкова Ольга Андреевна, к.м.н. [Olga A. Klochkova, MD, PhD]; **адрес:** 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1. [address: 10, Fotievoy Str., building 1, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 137-01-97; **e-mail:** dc.klochkova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 2999-4404

Мамедьяров Аяз Магеррамович, к.м.н. [Aiaz M. Mamedieiarov, MD, PhD]; **e-mail:** ayaz.mamedyarov@yandex.ru

Ашрафова Ульвия Шахиновна [Ulviia Sh. Ashraphova, MD]; **e-mail:** doc.ashrafova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 1711-8463

Кармазина Елена Константиновна [Elena K. Karmazina, MD]; **e-mail:** lekarma@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 3248-6333

Чиркина Дарья Сергеевна [Darya S. Chirkina, MD]; **e-mail:** kazanskaya.dasha@mail.ru

Ярметова Лейла Халеддиновна [Leyla Kh. Yarmetova, MD]; **e-mail:** LeiLasha11@mail.ru

С.Г. Губанова¹, А.Н. Сурков^{1, 2}, И.В. Зеленкова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, В.А. Ганковский¹, Н.Л. Алешенко¹, Е.В. Кайтукова^{1, 2}, Е.А. Вишнева^{1, 2}, А.И. Материкин¹, В.В. Иванчиков¹, Е.Е. Бессонов¹, А.А. Ипатова¹, С.Т. Фатуллаев¹, С.Д. Гетманов², Е.В. Комарова^{1, 2}, М.И. Ивардава^{1, 2}

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

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

³ Университет МГУ-ППИ в Шэньчжэне, Шэньчжэнь, Китай

Клинико-иммунологические параметры воспаления у детей с иммуновоспалительными заболеваниями, ассоциированными с патологией верхних дыхательных путей (на примере псориаза и воспалительных заболеваний кишечника, первые результаты исследования)

Автор, ответственный за переписку:

Губанова Светлана Геннадьевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: svetlanagub@gmail.com

Обоснование. Ведение пациентов с мультифакторными иммуновоспалительными заболеваниями (воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), хронические дерматозы) на современном этапе невозможно без учета клинических и биологических фенотипов болезни. Для разработки оптимального контроля над патологическим процессом необходимо изучение факторов, влияющих на манифестацию, течение и рецидивы заболеваний. Кроме этого, требуется понимание фенотипических клинико-иммунологических параметров воспаления, зависящих от основного патологического процесса, терапии и состояния других вовлеченных в основной патологический процесс органов и систем, в том числе верхних дыхательных путей. **Цель исследования** — определить основные фенотипические клинико-иммунологические параметры воспаления у пациентов детского возраста с иммуновоспалительными заболеваниями, ассоциированными с патологией верхних дыхательных путей (на примере псориаза и ВЗК). **Методы.** В исследование включены 60 детей: по 20 пациентов с псориазом и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), а также 20 пациентов группы сравнения (условно здоровые дети) в возрасте от 6 лет до 17 лет 11 мес. Все пациенты исследуемых групп консультированы педиатром, оториноларингологом, сурдологом, а также аллергологом-иммунологом (по показаниям). Пациенты с псориазом осмотрены дерматовенерологом, дети с ВЗК — гастроэнтерологом. Инструментальные методы обследования включали: эндоскопию полости носа и носоглотки, отоскопию, тимпанометрию, тональную пороговую аудиометрию. Лабораторные методы исследования: клинический анализ крови, определение уровней АСЛ-О, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-23, TNF- α в сыворотке крови; определение сывороточных белков MDC/CCL22 и TLSP/калликреина в сыворотке крови. Всем пациентам целевых групп выполнялись экспресс-тест кала на *Helicobacter pylori* и микробиологические исследования (микологическое исследование отделяемого из ротоглотки на грибы рода *Candida albicans*; бактериологическое исследование отделяемого носоглотки на наличие *Staphylococcus aureus*; исследование микробиоты кишечника). **Результаты.** Полученные данные позволяют выделить ведущую сопутствующую патологию верхних дыхательных путей в обеих исследуемых группах — хронический тонзиллит. Анализ состава кишечной микробиоты выявил дисбаланс комменсалов и патобионтов как у детей с ВЗК, так и у пациентов с псориазом. Иммунологически наличие хронического тонзиллита у детей с ВЗК сопровождалось повышением уровней IL-23 и MDC/CCL22, у пациентов с псориазом — IL-18 ($p < 0,05$). Еще одна выявленная для детей с псориазом ассоциация — с аллергическим ринитом — также характеризовалась значимым повышением IL-18 ($p < 0,05$). Иммунофенотип пациентов с ВЗК демонстрировал повышение IL-23 ($p < 0,05$), детей с псориазом — повышение IL-18 ($p < 0,05$). **Заключение.** На данном этапе исследования получены первичные клинико-иммунологические маркеры фенотипов воспаления у детей с иммуновоспалительными заболеваниями (на примере псориаза и ВЗК), показана их взаимосвязь с патологией верхних дыхательных путей. В настоящий момент исследование продолжается; результаты работы позволят усовершенствовать принципы ведения детей с иммуновоспалительной патологией.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), псориаз, дети, фенотип воспаления

Для цитирования: Губанова С.Г., Сурков А.Н., Зеленкова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Ганковский В.А., Алешенко Н.Л., Кайтукова Е.В., Вишнева Е.А., Материкин А.И., Иванчиков В.В., Бессонов Е.Е., Ипатова А.А., Фатуллаев С.Т., Гетманов С.Д., Комарова Е.В., Ивардава М.И. Клинико-иммунологические параметры воспаления у детей с иммуновоспалительными заболеваниями, ассоциированными с патологией верхних дыхательных путей (на примере псориаза и воспалительных заболеваний кишечника, первые результаты исследования). *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(5):553–566. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2961>

ОБОСНОВАНИЕ

Ведение пациентов с мультифакторными иммуновоспалительными заболеваниями (на примере воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и хронических дерматозов), включая диагностику, подбор целевой терапии, тактику динамического наблюдения, профилактику рецидивов и прогрессирования данной патологии, на современном этапе невозможно без учета клинических и биологических фенотипов болезни. На основании принципов персонализированной медицины для разработки оптимального контроля над болезнью необходимо выявить критерии и выделить субпопуляции/кластеры/фенотип/эндотип заболевания для подбора оптимальной терапии конкретному пациенту. Рассматривая современные подходы к ведению пациентов с хроническими дерматозами (в частности, с псориазом) и ВЗК, нельзя не отметить очевидный прогресс в терапии этих заболе-

ваний у детей. Тем не менее, остается много нерешенных проблем, касающихся понимания патогенеза возникновения и обострений хронического иммуновоспалительного процесса. Недостаточно изучены факторы, влияющие на манифестацию, течение и рецидивы заболеваний, нет четкого понимания, какие изменения претерпевает основной патологический процесс при наличии коморбидной патологии, а также на фоне таргетной терапии.

К ВЗК относят болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и недифференцируемый (неопределенный, неуточненный) колит — хронические рецидивирующие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующиеся трансмуральным сегментарным гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений. Основу развития данных состояний составляет взаимодействие генетических факторов, негативного влияния факторов

Svetlana G. Gubanova¹, Andrey N. Surkov^{1, 2}, Irina V. Zelenkova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Viktor A. Gankovskii¹, Natalia L. Aleshchenko¹, Elena V. Kaytukova^{1, 2}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Aleksander I. Materikin¹, Vladislav V. Ivanchikov¹, Evgenij E. Bessonov¹, Anna A. Ipatova¹, Sadig T. Fatullaev¹, Stanislav D. Getmanov², Elena V. Komarova^{1, 2}, Marika I. Ivardava^{1, 2}

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Shenzhen MSU-BIT University, Shenzhen, China

Features of Upper Respiratory Tract Inflammation Phenotypes in Children with Various Skin, Respiratory, and Gastrointestinal Diseases (Preliminary Research Results)

Background. The management of patients with multifactorial autoimmune diseases (inflammatory bowel diseases (IBD) and chronic dermatoses) is currently impossible without taking into account the clinical and biological phenotypes of the disease. To develop optimal disease control, it is necessary to study the factors that influence the manifestation, course, and relapse of the diseases. In addition, it is required to understand the phenotypic clinical and immunological parameters of inflammation, which depend on the underlying pathological process, the therapy, and the condition of other organs and systems involved in the underlying pathological process, including the upper respiratory tract. **The aim of the study** was to determine the main phenotypic clinical and immunological parameters of inflammation in pediatric patients with immune-inflammatory diseases associated with upper respiratory tract pathology (using psoriasis and IBD as an example). **Methods.** The study included 60 children: 20 patients with psoriasis and 20 children IBD, as well as 20 patients in the control group (conditionally healthy children) aged 6 years to 17 years 11 months. All patients in the study groups were consulted by a pediatrician, an otolaryngologist, an audiologist, and an allergist (if indicated). Patients with psoriasis were examined by a dermatologist, and children with IBD were examined by a gastroenterologist. Instrumental examination methods included nasal and nasopharyngeal endoscopy, otoscopy, tympanometry, and tonal threshold audiometry. Laboratory methods of research: clinical blood test, determination of antistreptolysin O, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-23, and TNF- α levels in blood serum; determination of serum proteins (MDC/CCL22) and TLSP/kallikrein in blood serum. All patients in the target groups underwent rapid fecal testing for *Helicobacter pylori* and microbiological studies (mycological examination of oropharyngeal discharge for *Candida albicans* fungi; bacteriological examination of nasopharyngeal discharge for *Staphylococcus aureus*; and examination of intestinal microbiocenosis). **Results.** The obtained data allow us to identify the leading comorbid pathology of the upper respiratory tract in both study groups was chronic tonsillitis. Analysis of the intestinal microbiota composition revealed an imbalance of commensals and pathobionts in both children with IBD and patients with psoriasis. Immunologically, the presence of chronic tonsillitis in children with IBD was accompanied by increased levels of IL-23 and MDC/CCL22, while in patients with psoriasis it was accompanied by increased levels of IL-18 ($p < 0.05$). Another association identified for children with psoriasis — with allergic rhinitis — was also characterized by a significant increase in IL-18 ($p < 0.05$). The immunophenotype of IBD patients demonstrated an increase in IL-23 ($p < 0.05$), while in children with psoriasis, an increase in IL-18 ($p < 0.05$). **Conclusion.** At this stage of the study, the primary clinical and immunological markers of inflammation phenotypes in children with autoimmune diseases (using the example of psoriasis and IBD) and their relationship with the presence of comorbid pathology of the upper respiratory tract have been obtained. The study is currently ongoing; the results of this work will help improve the principles of managing children with immune-inflammatory pathology.

Keywords: inflammatory bowel disease (IBD), psoriasis, children, inflammatory phenotype

For citation: Gubanova Svetlana G., Surkov Andrey N., Zelenkova Irina V., Namazova-Baranova Leyla S., Gankovskiy Viktor A., Aleshchenko Natalia L., Kaytukova Elena V., Vishneva Elena A., Materikin Aleksander I., Ivanchikov Vladislav V., Bessonov Evgenij E., Ipatova Anna A., Fatullaev Sadig T., Getmanov Stanislav D., Komarova Elena V., Ivardava Marina I. Features of Upper Respiratory Tract Inflammation Phenotypes in Children with Various Skin, Respiratory, and Gastrointestinal Diseases (Preliminary Research Results). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(5):553–566. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2961>

окружающей среды, аномального иммунного ответа, в том числе на фоне изменений разнообразия кишечной микробиоты [1].

В течение последних нескольких десятилетий эпидемиологические исследования продемонстрировали, что заболеваемость ВЗК стабилизировалась в Северной Америке и Европе, но быстрыми темпами растет в Азии, а также в некоторых развитых и развивающихся странах [2–4].

На современном этапе внекишечные проявления ВЗК активно изучаются, и есть доказательства, что в отдельных клинических случаях именно эти симптомы чрезвычайно важны, так как могут предшествовать верификации диагноза ВЗК, а в случае обострения основного заболевания могут значительно затруднять достижение контроля над болезнью [5]. Такие симптомы могут включать перемежающуюся лихорадку, артрит, артралгии, увеит, кожные высыпания, фолликулит, отставание в росте. Внекишечные проявления ВЗК в ротовой полости встречаются с частотой от 0,7 до 37% у взрослых [6] и от 7 до 23% — у детей [7]. Наиболее частым внекишечным проявлением ВЗК в полости рта является афтозный стоматит, который встречается у детей с частотой от 3,2 до 41,7% случаев [8]. Нетипичное клиническое течение афтозных стоматитов у детей с ВЗК с тенденцией к рецидивированию требует патоморфологического исследования для подтверждения диагноза [9].

При этом патогенез афтозных изъязвлений у пациентов с ВЗК, которые могут быть как побочным эффектом терапии, так и результатом дефицита нутриентов, витаминов и микроэлементов вследствие кишечной мальабсорбции и ректального кровотечения [10, 11], приводит к задержке роста, проблемам развития и нарушению психологической адаптации [12], до сих пор неясен. Совсем недавно сделаны первые шаги в направлении выявления причинно-следственной связи и потенциальных метаболических механизмов ВЗК, ассоциированных с аллергическими заболеваниями, в том числе с аллергическим ринитом [13–15].

В то же время другая патология рото- и носоглотки у детей с ВЗК, как острая, так и хроническая, пока остается «за кадром» внимания педиатров и других детских специалистов.

Единичные данные говорят о взаимосвязи повышенного риска кариеса у пациентов с ВЗК со снижением всасывания нутриентов, нарушениями функции слюноотделения и изменением состава микробиома полости рта. Исследование, проведенное M.J. Docktor и соавт. [16], продемонстрировало значительное снижение общего разнообразия микробиома полости рта у детей с БК. Учитывая предполагаемое взаимодействие «микроб — хозяин» при ВЗК, дальнейшее изучение микробиома полости рта при таких состояниях имеет потенциальную диагностическую и прогностическую ценность [17].

Важнейшую роль в инициировании и поддержании воспалительного процесса в тканях кишечника пациентов с ВЗК играют кишечные бактерии. Поставляя антигены и другие стимулирующие факторы, представители кишечного микробиома запускают активацию иммунных клеток [18]. Изменения состава микробиома кишечника при ВЗК развиваются как вследствие активности болезни, воздействия лекарственных препаратов, применяемых для терапии ВЗК, и связанного с этим нарушения всасывания нутриентов, так и под влиянием различных факторов внешней среды, диетических привычек и образа жизни (условия жизни, санитарные меры, уровень урбанизации, уровень стресса, антибиотики, используе-

мые в животноводстве, и т.д.) [19]. Безусловно, обсуждаемая проблема бактериального взаимодействия представителей кишечного микробиома, особенно на фоне сопутствующей инфекции *Clostridium difficile* [20], была и остается актуальной.

В результате хронического воспаления кишечника высвобождается множество цитокинов и факторов роста, способствующих интенсивному ремоделированию слизистой оболочки кишечника с замещением ее соединительной тканью, что приводит к деформации и сужению просвета кишки с формированием стриктур и потенциальному развитию кишечной непроходимости, являющейся показанием к хирургическому вмешательству [21, 22].

В последнее время отмечается тенденция к увеличению количества пациентов, не отвечающих на традиционную терапию ВЗК, в связи с чем требуется назначение генно-инженерных биологических препаратов, в частности из группы антител к фактору некроза опухоли альфа (TNF- α). Агенты против TNF- α играют противовоспалительную роль, специфически блокируя связывание TNF- α с рецепторами, ингибируя выработку интерферона гамма (IFN- γ) в толстой кишке и стимулируя Т-лимфоциты [23], что может эффективно облегчить воспаление кишечника и снизить частоту госпитализаций и хирургических вмешательств у пациентов с ВЗК. При определенных обстоятельствах препараты против TNF- α могут быть рекомендованы в качестве биологической терапии первой линии [24]. Поэтому особенно важно учитывать специфику эндотипа/фенотипа болезни для выработки индивидуального подхода к ведению детей с ВЗК и определения прогноза, выбора наиболее эффективной терапии, что будет способствовать улучшению качества жизни пациентов и предупреждению тяжелых последствий ВЗК, таких, например, как рак толстого кишечника.

Еще одну важную проблему в педиатрии представляют хронические дерматозы, в частности псориаз. Несмотря на то, что псориаз является вторым после атопического дерматита наиболее частым заболеванием кожи у детей [25, 26], это заболевание часто недооценивается, вовремя не диагностируется и несвоевременно лечится, представляя собой тяжелую терапевтическую проблему [27].

Как и ВЗК, псориаз является мультифакторным заболеванием, вызванным взаимодействием между множественными аллелями генов и факторами окружающей среды [28, 29]. Воспалительный процесс при псориазе, характеризующийся развитием аутовоспалительных и аутоиммунных реакций, также обусловлен взаимодействием пролиферирующих кератиноцитов, дендритных клеток, нейтрофилов, тучных клеток и Т-лимфоцитов. В дебюте псориаза происходит активация toll-подобных рецепторов дендритных клеток различными триггерами [30]. Активированные дендритные клетки перемещаются в лимфатические узлы и секретируют провоспалительные цитокины — TNF- α , интерлейкины (IL) 23 и 12. Последние два индуцируют деление и дифференцировку Т-хелперов Th17 и Th1 [31]. Цитокины Th17-лимфоцитов, а именно IL-17, IL-21 и IL-22, активируют избыточную пролиферацию кератиноцитов в эпидермисе [32]. Воспалительный путь TNF- α /IL-23/Th17 является ключевым для бляшечного псориаза и, соответственно, мишенью для лекарственной терапии болезни.

Научные публикации демонстрируют взаимосвязь псориаза с некоторыми другими состояниями, в частности гиперлипидемией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, ревматоидным артритом, БК

и психическими расстройствами [33]. Особое внимание уделяется сочетанию псориаза с ожирением у детей. Выявлено, что такие пациенты чаще имеют тяжелую форму болезни по сравнению с пациентами с псориазом и нормальной массой тела [34]. При изучении метаболического синдрома у пациентов с псориазом показано, что лептин и адипонектин, опосредованно увеличивая продукцию провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β , IL-12, TNF- α и IL-17 [35], выступают драйверами псориазического воспаления.

Одним из важнейших факторов, предрасполагающих к развитию псориаза у детей, являются инфекции, вызванные β -гемолитическим стрептококком [36, 37]. Антигенное сходство стрептококковых протеинов и антигенов кератиноцитов является основой для реализации роли триггера псориазического воспаления. Высокий риск манифестации каплевидного псориаза, ассоциированного с наличием стрептококковой инфекции лимфоглоточного кольца, отмечается у носителей аллеля HLA-Cw6 [38]. Однако состояние носо- и ротоглотки у пациентов с псориазом остается неизученным. В дальнейшем перспективы молекулярно-генетических исследований могут стать основой определения эндотипов псориаза у пациентов с различными вариантами течения болезни.

Помимо бактериальных патогенов, в качестве триггера псориаза рассматривается роль *Malassezia* spp. [39]. При избыточной колонизации кожи грибами рода *Malassezia* вырабатываются IL-17 и другие цитокины, что приводит к воспалению кожи вследствие разрушения кожного барьера, активного локального иммунного ответа, а также за счет развития сенсибилизации к аллергенам грибов рода *Malassezia* [40].

Обсуждается роль *Helicobacter pylori* в клиническом течении псориаза. Так, в недавнем систематическом обзоре подтверждается роль инфекции *H. pylori* в патогенезе псориаза: пациенты с сопутствующей инфекцией *H. pylori* демонстрируют более высокие показатели PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и уровни цитокинов, связанных с псориазом, — IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α [41].

Таким образом, изучение клинко-лабораторных и функциональных параметров иммунновоспалительных заболеваний на примере псориаза и ВЗК является актуальным и позволит получить новые данные о патогенезе этих нозологических групп, выявить основные маркеры патологических фенотипов воспаления и их возможную взаимосвязь с патологией верхних дыхательных путей у детей, изучить данные показатели на фоне терапии таргетными препаратами и в конечном итоге усовершенствовать подходы к ведению таких пациентов.

Цель исследования

Определить основные фенотипические клинко-иммунологические параметры воспаления у пациентов детского возраста с иммунновоспалительными заболеваниями (на примере псориаза и ВЗК), ассоциированными с патологией верхних дыхательных путей. На основании выявленных особенностей фенотипов воспаления усовершенствовать принципы ведения детей с данной патологией.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В исследование включены 60 детей: 40 пациентов в возрасте от 6 лет до 17 лет 11 мес (20 пациентов с ВЗК

и 20 пациентов с псориазом) и 20 условно здоровых детей (группа сравнения). Группа сравнения включена в исследование с целью сопоставления уровней цитокинов у здоровых детей, сравнимых по полу, возрасту и ИМТ, с результатами пациентов целевых групп.

Критерии соответствия

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст от 6 лет до 17 лет 11 мес;
- пациенты с подтвержденным диагнозом хронического дерматоза (псориаза) или ВЗК (в том числе БК, ЯК), установленным в соответствии с клиническими рекомендациями; получающие терапию согласно соответствующим клиническим рекомендациям;
- подписанное родителем (законным представителем) и участником, достигшим возраста 15 лет, информированное добровольное согласие.

Критерии включения в группу сравнения:

- возраст от 6 лет до 17 лет 11 мес;
- отсутствие у пациентов подтвержденных диагнозов хронического дерматоза (псориаза) или ВЗК;
- подписанное родителем (законным представителем) и участником, достигшим возраста 15 лет, информированное добровольное согласие.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- отказ от продолжения исследования по причине технических сложностей (например, обстоятельств, не позволяющих родителям сопровождать ребенка в исследовательский центр).

Комплексное мультидисциплинарное обследование включало:

- консультации:
 - оториноларинголога;
 - сурдолога-оториноларинголога;
 - аллерголога;
 - педиатра;
 - гастроэнтеролога;
 - дерматолога;
- инструментальные методы диагностики:
 - диагностическую эндоскопию полости носа и носоглотки;
 - отоскопию;
 - тимпанометрию;
 - тональную пороговую аудиометрию;
- лабораторные методы диагностики:
 - общий клинический анализ крови;
 - определение уровня антистрептолизина О (АСЛ-О) в сыворотке крови;
 - определение уровней IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-23, TNF- α в сыворотке крови;
 - определение сывороточных белков (MDC/CCL22);
 - определение уровня TLSP/калликреина в сыворотке крови;
 - иммуноферментный экспресс-тест кала на *H. pylori*;
 - микробиологическое исследование:
 - микологическое исследование отделяемого из ротоглотки на грибы рода *Candida albicans*;
 - бактериологическое исследование отделяемого носоглотки на наличие *Staphylococcus aureus*;
 - исследование микробиоценоза кишечника.

Условия проведения

Работа проводится в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», сроки — с 2024 по 2026 г. В статье представлены промежуточные результаты наблюдения.

Основной исход исследования:

- выявление характеристик иммунофенотипов воспаления у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями и персонализация подходов к ведению (на примере ВЗК и псориаза).

Дополнительные исходы:

- оценка состояния мукозального иммунитета верхних дыхательных путей на фоне таргетной терапии у детей с ВЗК и псориазом;
- обоснование гипотезы амбивалентности взаимовлияния патогенетических механизмов воспаления у пациентов с псориазом и ВЗК в зависимости от выявленных особенностей клинико-лабораторных и функциональных параметров;
- определение основных иммунофенотипов воспаления у пациентов целевых групп в зависимости от степени тяжести, активности и длительности основного заболевания, вида терапии и выявленных ассоциированных патологических состояний.

Этическая экспертиза

Тема научно-исследовательской работы одобрена Локальным этическим комитетом ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (протокол № 7 от 13.09.2024).

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен в программе Statistica 12. Соответствие распределения количественных переменных оценивалось с использованием *W*-критерия Шапиро – Уилка. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала (IQR — Interquartile Range). Различия между группами по возрасту и ИМТ оценивались с использованием *U*-критерия Манна – Уитни. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных частот и относительных долей. Различия в таблицах сопряженности оценивались с помощью критерия χ^2 Пирсона. Пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки исследования

Всего обследованы 60 детей. В основные группы исследования были включены 40 пациентов в возрасте от 6 лет до 17 лет 11 мес с установленными на основании критериев соответствующих клинических рекомендаций диагнозами ВЗК (группа I) или псориаза (группа II). Распределение по полу и возрасту представлено в табл. 1. В группу сравнения (условно здоровые) вошли 20 детей (группа III). Распределение по полу и возрасту представлено в табл. 2.

Сравнительный анализ исследуемых групп по полу, возрасту и ИМТ не выявил значимых различий как между целевыми группами (табл. 3), так и между участниками исследования в целом и группой сравнения (табл. 4). В дальнейшем, при окончательном анализе всей выбор-

Таблица 1. Характеристика участников основных групп (I и II) исследования

Table 1. Characteristics of participants in the main groups (I and II) of the study

Участники	Количество	%	Возраст, лет
Мальчики	23	57,5	12,40 ± 3,4
Девочки	17	42,5	13,75 ± 3,2
Всего	40	100	12,50 ± 3,6

Примечание. Группа I — пациенты с ВЗК, группа II — пациенты с псориазом.

Note. Group I — patients with inflammatory bowel diseases, group II — patients with psoriasis.

Таблица 2. Характеристика участников группы сравнения (III)

Table 2. Characteristics of the participants of the control group (III)

Участники	Количество	%	Возраст, лет
Мальчики	11	55	12,70 ± 3,1
Девочки	9	45	13,65 ± 3,4
Всего	20	100	12,75 ± 3,2

Примечание. Группа III — группа сравнения (условно здоровые дети).

Note. Group III — patients with a control group (conditionally healthy children).

Таблица 3. Сравнительный анализ исследуемых групп по полу, возрасту и ИМТ

Table 3. Comparative analysis of the studied groups by gender, age, and BMI

Показатель/характеристика	Группа I	Группа II	<i>p</i>
Мужской пол, абс. (%)	11 (55)	12 (60)	0,749
Женский пол, абс. (%)	9 (45)	8 (40)	
Возраст (лет), <i>Me</i> (IQR)	13,5 (9,5; 16)	13 (9,5; 15)	0,797
ИМТ, <i>Me</i> (IQR)	17,5 (16; 19)	18 (16; 22,5)	0,323

Примечание. Группа I — пациенты с ВЗК, группа II — пациенты с псориазом; ИМТ — индекс массы тела.

Note. Group I — patients with inflammatory bowel diseases, group II — patients with psoriasis; BMI (ИМТ) — body mass index.

Таблица 4. Сравнительный анализ участников исследования по полу, возрасту и ИМТ
Table 4. Comparative analysis of study participants and the control group by gender, age, and BMI

Показатель/характеристика	Группа III	Группы I и II	p
Мужской пол, абс. (%)	10 (50)	23 (57)	0,631
Женский пол, абс. (%)	10 (50)	17 (42,5)	
Возраст (лет), Ме (IQR)	13 (9,5; 16)	12,5 (9; 16)	0,692
ИМТ, Ме (IQR)	18,5 (16,5; 22,5)	17,5 (16; 19)	0,354

Примечание. Группа I — пациенты с ВЗК, группа II — пациенты с псориазом, группа III — группа сравнения (условно здоровые дети). ИМТ — индекс массы тела.
Note. Group I — patients with inflammatory bowel diseases, group II — patients with psoriasis, group III — patients with a control group (conditionally healthy children). BMI (ИМТ) — body mass index.

ки исследования, будет проведено детальное изучение ИМТ, а также соотношений масса тела / возраст, масса тела / рост, ИМТ/возраст — для уточнения вклада фактора измененного пищевого статуса в иммунофенотип воспаления при исследуемых нозологических формах.

В табл. 5 представлен сравнительный анализ распределения степени гипертрофии аденоидов в исследуемых группах. Установлено, что 0-я степень в группе ВЗК наблюдается чаще, чем в группе псориаза, различия между группами близки к значимым ($p = 0,053$). Учитывая зависимость степени гипертрофии аденоидов от возраста и отсутствие статистически значимой разницы в возрасте исследуемых групп, превалирование отсутствия аденоидных вегетаций в группе детей с ВЗК требует дальнейшего исследования возможного влияния других факторов, в том числе терапии и иммунологических показателей (при увеличении объема выборки данной категории пациентов). Распределение по остальным степеням гипертрофии аденоидов значимо не отличалось между группами.

В табл. 6 представлена частота сопутствующих заболеваний верхних дыхательных путей у пациентов целевых групп. В структуре выявленной сопутствующей патологии ЛОР-органов в обеих группах детей преобладал хронический тонзиллит: 40% (8) пациентов в группе детей с псориазом и 30% (6) — в группе ВЗК. Установлено, что аллергический ринит в группе псориаза встречается статистически значимо чаще, чем в группе ВЗК ($p = 0,035$). Частота встречаемости остальных заболеваний сопоставима в группах сравнения ($p > 0,05$).

Таким образом, анализ мультиморбидности выявил преобладание изменений небных миндалин — хронический тонзиллит как у детей с псориазом, так и в группе ВЗК (40 и 30% соответственно). Аллергическая патология в виде аллергического ринита была выявлена только в группе пациентов с псориазом ($p < 0,05$).

При анализе результатов микологического исследования отделяемого ротоглотки на наличие грибов рода *Candida albicans* значимых отличий между группами не выявлено — как по частоте наличия, так и по степени

Таблица 5. Степень гипертрофии аденоидов в исследуемых группах
Table 5. The degree of adenoid hypertrophy in the studied groups

Степень гипертрофии аденоидов	Группа I, абс. (%)	Группа II, абс. (%)	p
0 степень	15 (75)	9 (45)	0,053
I степень	2 (10)	6 (30)	0,114
I–II степень	3 (15)	2 (10)	0,633
II степень	0	1 (5)	0,311
II–III степень	0	2 (10)	0,147

Примечание. Группа I — пациенты с ВЗК, группа II — пациенты с псориазом.
Note. Group I — patients with inflammatory bowel diseases, group II — patients with psoriasis.

Таблица 6. Частота сопутствующей патологии верхних дыхательных путей в исследуемых группах
Table 6. Frequency of concomitant upper respiratory tract pathology in the study groups

Патология верхних дыхательных путей	Группа I	Группа II	p
Острый аденоидит, абс. (%)	1 (5)	2 (10)	0,548
Острый ринофарингит, абс. (%)	2 (10)	0	0,147
Гипертрофия небных миндалин, абс. (%)	0	2 (10)	0,147
Хронический тонзиллит, абс. (%)	6 (30)	8 (40)	0,507
Острый ларингит, абс. (%)	1 (5)	1 (5)	1
Аллергический ринит, абс. (%)	0	4 (20)	0,035

Примечание. Группа I — пациенты с ВЗК, группа II — пациенты с псориазом.
Note. Group I — patients with inflammatory bowel diseases, group II — patients with psoriasis.

роста. Однако на данном этапе исследования этот результат не может быть определяющим в отношении значения наличия *Candida albicans* в отделяемом ротоглотки пациентов изучаемых групп; требуется увеличение выборки для уточнения роли данного клинического параметра в фенотипе воспаления исследуемых нозологий.

При анализе результатов бактериологического исследования отделяемого из носа рост *Staphylococcus aureus* в группе пациентов с псориазом наблюдался чаще, чем у пациентов с ВЗК. Различия статистически значимы на уровне $p = 0,037$, что теоретически может свидетельствовать о значении данного патогена в клиническом течении псориаза, хотя при сравнении по степени роста среди положительных результатов на *S. aureus* достоверных различий не выявлено ($p = 0,093$) (табл. 7), в связи с чем требуется подтверждение выявленной тенденции на большем объеме выборки в продолжении нашего исследования.

По результатам иммуноферментного экспресс-теста кала на *H. pylori* положительный результат выявлен у одного пациента в группе псориаза (5%). В группе пациентов с ВЗК положительных тестов не было; различия статистически недостоверны ($p = 0,311$).

Также выполнен сравнительный анализ состава микробиоты кишечника исследуемых групп пациентов. Повышенный рост лактозонегативных *Escherichia coli* статистически значимо чаще наблюдался в группе пациентов с псориазом ($p = 0,022$). Распределение роста других представителей кишечного пейзажа в исследуемых группах не отличалось (табл. 8).

Сравнительный анализ данных анамнеза о частоте острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в год у детей групп I, II и III не выявил статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$). Тем не менее, отмечается тенденция к более частым ОРВИ (> 5 раз в год) у пациентов с псориазом по сравнению с детьми с ВЗК. Из 20 пациентов группы сравнения лишь 30% (6) болели ОРВИ с частотой до 3 раз в год, остальные 70% не болели вовсе. В то же время 3–4 раза в год и более 5 раз в год болели 15 и 20% детей с псориазом и 20 и 15% пациентов с ВЗК соответственно (см. рисунок).

В группе детей с ВЗК в 79% случаев, по данным анамнеза, осложнений ОРВИ отмечено не было. У 10% (2) пациентов была выполнена аденотомия, у 5% (1) — тонзиллэктомия.

Таблица 7. Результаты микробиологического исследования отделяемого из носа на *Staphylococcus aureus*
Table 7. Results of microbiological examination of nasal discharge for *Staphylococcus aureus*

Исследование на <i>Staphylococcus aureus</i>	Категория	Группа I, абс. (%)	Группа II, абс. (%)	p
	Есть рост	8 (42)	15 (75)	0,037
Степень роста	10^2	3 (38)	4 (27)	0,093
	10^3	2 (25)	3 (20)	
	10^4	0	7 (47)	
	10^5	1 (13)	1 (7)	
	10^7	2 (25)	0	

Примечание. Группа I — пациенты с ВЗК, группа II — пациенты с псориазом.

Note. Group I — patients with inflammatory bowel diseases, group II — patients with psoriasis.

Таблица 8. Сравнительный анализ состава микробиоты кишечника в исследуемых группах
Table 8. Comparative analysis of the composition of the intestinal microbiota in the study groups

Представители микробиоты	Категория	Группа I, абс. (%)	Группа II, абс. (%)	p
<i>Clostridium</i>	Норма	15 (79)	18 (90)	0,339
	Выше нормы	4 (21)	2 (10)	
<i>Lactobacillus</i>	Ниже нормы	9 (47)	7 (35)	0,433
	Норма	10 (53)	13 (65)	
<i>Bifidobacterium</i>	Ниже нормы	4 (21)	3 (15)	0,623
	Норма	15 (79)	17 (85)	
<i>Enterococcus</i>	Ниже нормы	7 (37)	12 (60)	0,148
	Норма	12 (63)	8 (40)	
<i>Escherichia coli</i> типичная	Ниже нормы	5 (26)	11 (55)	0,069
	Норма	14 (74)	9 (45)	
<i>Escherichia coli</i> лактозонегативная	Норма	18 (95)	13 (65)	0,022
	Выше нормы	1 (5)	7 (35)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Норма	18 (95)	19 (95)	0,970
	Выше нормы	1 (5)	1 (5)	

Примечание. Группа I — пациенты с ВЗК, группа II — пациенты с псориазом.

Note. Group I — patients with inflammatory bowel diseases, group II — patients with psoriasis.

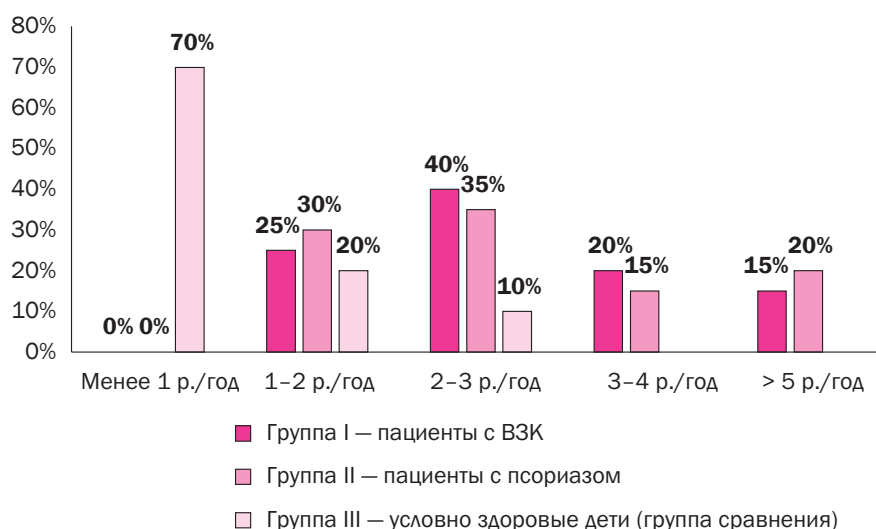


Рисунок. Сравнительный анализ частоты острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в год у пациентов целевых (I и II) и группы сравнения (III)

Примечание. ВЗК — воспалительные заболевания кишечника.

Figure. Comparative analysis of the frequency of acute respiratory viral infections (ARVI) per year in patients from target groups (I and II) and a control group (III)

Note. IBD (VЗK) — inflammatory bowel diseases.

Осложнения ОРВИ в группе детей с псориазом также диагностировались редко (по 1 (5%) ребенку перенесли пневмонию и фарингит). В отличие от пациентов группы ВЗК, в данной группе отмечались частые обострения хронического тонзиллита (15% (3) случаев) с частотой от 2 до 10 раз в год. Этим пациентам была выполнена тонзиллэктомия, у 2 из них сочетавшаяся с аденотомией. В группе сравнения осложнений ОРВИ не отмечалось.

Проанализирован вакцинальный статус детей с ВЗК: 5% детей не были вакцинированы, сведения о еще 5% пациентов не были представлены родителями. Лишь 20% пациентов группы ВЗК были вакцинированы от *Streptococcus pneumoniae* — патогена, вызывающего значимую долю острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей, в том числе осложнений. Привиты от *Haemophilus influenzae* были лишь 5% (1); регулярно вакцинировались от гриппа только 10% (2) детей.

При анализе вакцинального статуса детей с псориазом выявлено, что из 20 пациентов лишь 20% (4) детей привиты от *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*; от гриппа дети этой группы защищены не были.

Вакцинальный анамнез группы сравнения показал, что все дети были вакцинированы в соответствии с национальным календарем прививок и ежегодно вакцинировались от гриппа, что обеспечивало им лучшую защиту от ОРВИ в сравнении с непривитыми пациентами с псориазом и ВЗК.

Проведен анализ корреляции ИМТ с длительностью заболевания и показателем активности ВЗК по баллам PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) для БК и PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) для ЯК. Для оценки связи между переменными использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (табл. 9).

По результатам нашего исследования, средние показатели ИМТ пациентов с ВЗК не имели достоверных различий с ИМТ детей группы сравнения и пациентов с псориазом ($p > 0,05$). На данном объеме выборки не установлено статистически значимой связи ИМТ, клинической активности ВЗК (по баллам PCDAI и PUCAI) и длительности заболевания ВЗК ($p > 0,05$). Однако между ИМТ и длительностью заболевания ВЗК наблюдается положительная корреляция умеренной силы ($r = 0,41$). Уровень статистической значимости коэффициента корреляции близок к пороговому значению ($p = 0,073$). При анализе корреляции ИМТ с длительностью заболевания и степенью клинической активности ЯК прослеживается положительная тенденция ($r = 0,34$). Для окончательного вывода о наличии тенденции к повышению ИМТ по мере увеличения длительности заболевания требуется увеличение выборки исследования.

Проведен анализ средних значений иммунных маркеров воспаления в группе пациентов с ВЗК и детей группы сравнения (табл. 10).

Таблица 9. Результаты корреляционного анализа ИМТ с длительностью заболевания и показателем активности воспалительного заболевания кишечника

Table 9. Results of the correlation analysis of BMI with the duration of the disease and the activity index of inflammatory bowel disease

Показатель	r	p
Длительность заболевания, годы	0,41	0,073
Степень клинической активности БК, баллы PCDAI	–0,16	0,706
Степень клинической активности ЯК, баллы PUCAI	0,34	0,374

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; БК — болезнь Крона; ЯК — язвенный колит.

Note. BMI (ИМТ) — body mass index; CD (БК) — Crohn's disease; UC (ЯК) — ulcerative colitis.

Таблица 10. Значения иммунных маркеров воспаления в сыворотке крови в группе пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и в группе сравнения*¹

Table 10. Mean values of immune markers of inflammation in the group with inflammatory bowel diseases and the control group*

Показатель	Тест	Группа I, пг/мл	Группа III, пг/мл	p
IL-1α	t-тест Стьюдента	0,0500	0,049	0,68
IL-7	U-тест Манна – Уитни	0,59	0,45	0,10
IL-12	U-тест Манна – Уитни	2,064	0,515	0,0355
IL-15	U-тест Манна – Уитни	5,53	6,36	0,17
IL-18	t-тест Стьюдента	244,44	164,98	0,0178
IL-19	U-тест Манна – Уитни	3,07	2,95	0,85
IL-20	U-тест Манна – Уитни	45,69	32,50	0,03
IL-23	U-тест Манна – Уитни	2,417	0,955	0,0013
MDC/CCL22	t-тест Стьюдента	0,963	0,827	0,1294
TLSP/калликреин	t-тест Стьюдента	0,158	0,126	0,4631

Примечание. <*> — если данные обеих групп распределены нормально и дисперсии равны, использовался параметрический t-тест Стьюдента для независимых выборок. Если данные распределены нормально, но дисперсии неравны, применялся t-тест Стьюдента с учетом неравенства дисперсий. Если данные не соответствовали нормальному распределению, применялся непараметрический тест Манна – Уитни. IL — интерлейкин. Группа I — пациенты с ВЗК, группа III — группа сравнения (условно здоровые дети).

Note. <*> — if the data of both groups are normally distributed and the variances are equal, a parametric Student's t-test for independent samples was used. If the data are normally distributed but the variances are unequal, a Student's t-test was used with the unequal variances correction. If the data did not follow a normal distribution, a nonparametric Mann – Whitney test was used. IL — interleukin. Group I — patients with inflammatory bowel diseases, group III — patients with a control group (conditionally healthy children).

Анализ показателей иммунных маркеров воспаления в группе пациентов с ВЗК показал, что различия средних значений IL-7, IL-15, IL-19 у пациентов с ВЗК и детей группы сравнения статистически недостоверны, как и различия средних значений MDC/CCL22 и TLSP/калликреин. Значимое повышение средних значений показателей иммунных маркеров воспаления у детей с ВЗК было определено для IL-12, IL-18, IL-20 и IL-23 ($p < 0,05$).

При анализе данных показателей в отношении возможной взаимосвязи с наличием патологии верхних дыхательных путей у детей в группе ВЗК выявлена статистически значимая разница в уровнях IL-7, IL-12, IL-18, IL-20 и IL-23. Эти маркеры воспаления в группе пациентов с ВЗК достоверно превышали значения группы сравнения для всех рассмотренных патологий, что может свидетельствовать о выраженной воспалительной активности и вкладе данных маркеров в иммунофенотип воспаления при ВЗК, ассоциированном с патологией верхних дыхательных путей. Наличие хронического тонзиллита у пациентов с ВЗК, помимо повышения IL-23, демонстрирует статистически значимое повышение показателя MDC/CCL22 (1,182 против 0,827 в группе сравнения; $p = 0,0331$).

Необходимо отметить, что все участники исследования получали различные виды таргетной терапии. В группе пациентов с ВЗК распределение по видам терапии было следующим:

- комбинированная терапия (препараты аминосалициловой кислоты + иммунодепрессант) — 20% (4) пациентов;
- ингибиторы TNF-α — 10 пациентов, среди которых:
 - инфликсимаб в качестве препарата первой линии биологической терапии получали 30% (6) детей;

— адалимумаб в качестве препарата второй линии биологической терапии — 20% (4) пациентов;

- препарат третьей линии биологической терапии — ведолизумаб (селективный блокатор α₄β₇-интегрин) — 30% (6) детей.

У всех пациентов с ВЗК, находящихся на терапии, было выявлено значимое повышение уровней сывороточных IL-12, IL-18, IL-20 и IL-23 ($p < 0,05$), что позволяет рассматривать эти маркеры в качестве характеристик иммунофенотипа воспаления у пациентов с ВЗК.

Проведен анализ связи между степенью тяжести течения псориаза, наличием хронического тонзиллита и уровнем АСЛ-О. Среди пациентов с псориазом в 50% случаев (10 человек) наблюдалось среднетяжелое течение заболевания, у другой половины (10 человек) было тяжелое течение. Результат лабораторного исследования уровня АСЛ-О был оценен как «норма» или «выше нормы». Для анализа связи между переменными был оценен критерий χ² Пирсона. Значение уровня АСЛ-О в сыворотке крови, не превышающее референсных значений, было у 12 (60%) пациентов. У остальных пациентов среднее значение АСЛ-О составило 536 ± 218 МЕ/мл (табл. 11).

Как видно из таблицы, на данном этапе исследования не установлено статистически значимой связи наличия хронического тонзиллита и уровня АСЛ-О в сыворотке крови у пациентов с различной степенью тяжести течения псориаза.

Проведен сравнительный анализ средних значений иммунных маркеров воспаления между группой пациентов с псориазом и группой сравнения (табл. 12).

Как следует из данных табл. 12, пациенты с псориазом демонстрировали более высокие уровни IL-18,

¹ TNF-α в связи с техническими трудностями будет проанализирован при окончательном анализе результатов во всей выборке пациентов.

что может быть связано с активностью воспалительного процесса, а также сниженные уровни IL-15, что может указывать на нарушения в системе иммунной регуляции либо быть признаком подавления иммунной активности на фоне таргетной терапии.

Для большинства иммунных маркеров воспаления различия между пациентами с заболеваниями ЛОР-органов в группах II и III были статистически незначимы, за исключением повышения уровня IL-18 у детей с псориазом и хроническим тонзиллитом (средние значения 228,70 в II группе и 164,98 — в группе сравнения; $p = 0,031$) и тенденции к повышению IL-23.

У пациентов с псориазом и аллергическим ринитом выявлены достоверное повышение уровней IL-18, IL-19 ($p < 0,05$) и тенденция к повышению IL-23. Остальные показатели не отличались от уровней группы сравнения.

Все участники исследования группы псориаза кроме наружной терапии получали следующее лечение:

- фототерапию — 35% (7) пациентов;
- системную терапию:
 - первой линии (метотрексат) — 15% (3) пациентов;
 - второй линии — биологические препараты:
 - ингибитор TNF- α этанерцепт — 5% (1);
 - ингибитор IL-12 и IL-23 устекинумаб — 30% (6) пациентов;
 - дополнительные средства системной терапии:
 - ингибитор TNF- α адалимумаб — 10% (2);
 - ингибитор IL-17A секукинумаб — 5% (1) пациентов.

При сравнении показателей иммунного статуса пациентов с псориазом с показателями группы сравнения выявлено значимое повышение IL-18 и снижение IL-15 ($p < 0,05$).

Анализируя полученные результаты на данном этапе исследования, можно дать первичные характеристики основным фенотипическим клинко-иммунологическим параметрам у детей с ВЗК:

- 15% пациентов данной категории болеют ОРВИ больше 5 раз в год, хотя в 79% случаев ОРВИ протекают без осложнений;
- преимущественное большинство пациентов с ВЗК не вакцинированы от пневмококковой (в 75% случаев) и гемофильной инфекций (в 90% случаев), не защищены от гриппа;
- при оценке доступных в исследовании факторов мукозального иммунитета в группе пациентов с ВЗК в микробиоте носоглотки выявлен рост *S. aureus* у 42% (8) пациентов и подтверждено наличие грибов рода *Candida albicans* при исследовании отделяемого ротоглотки у 21% (4) детей;
- изменения микробиоты кишечника выявлены преимущественно в виде снижения количества основных представителей, включая *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, и повышения количества *Clostridium* (у 21% (4) пациентов). Таким образом, пациенты с ВЗК демонстрируют дисбиоз в виде несбалансированного бактериального состава кишечного микробиома;

Таблица 11. Соотношение степени тяжести течения псориаза, наличия хронического тонзиллита и уровня АСЛ-О

Table 11. The relationship between the severity of psoriasis, the presence of chronic tonsillitis, and the level of ASL-O

Характеристика	Категория	Среднетяжелое течение, абс. (%)	Тяжелое течение, абс. (%)
АСЛ-О	Норма	6 (60)	6 (60)
	Выше нормы	4 (40)	4 (40)
Хронический тонзиллит	Отсутствие заболевания	6 (60)	6 (60)
	Наличие заболевания	4 (40)	4 (40)

Примечание. АСЛ-О — антистрептолизин О.

Note. ASL-O (АСЛ-О) — antistreptolysin O.

Таблица 12. Иммунные маркеры воспаления в сыворотке крови в группе пациентов с псориазом и в группе сравнения*

Table 12. Mean values of immune markers of inflammation in the group of patients with psoriasis and in the control group*

Показатель	Тест	Группа II, пг/мл	Группа III, пг/мл	p
IL-1 α	t -тест Стьюдента	0,050	0,049	0,68
IL-7	U -тест Манна – Уитни	0,62	0,45	0,86
IL-12	U -тест Манна – Уитни	0,557	0,515	0,71
IL-15	U -тест Манна – Уитни	0,054	6,36	0,04
IL-18	t -тест Стьюдента	269,275	164,98	0,031
IL-19	U -тест Манна – Уитни	2,704	2,95	0,224
IL-20	U -тест Манна – Уитни	29,786	32,50	0,634
IL-23	U -тест Манна – Уитни	0,998	0,955	0,74

Примечание. <*> — если данные обеих групп распределены нормально и дисперсии равны, использовался параметрический t -тест Стьюдента для независимых выборок. Если данные распределены нормально, но дисперсии неравны, применялся t -тест Стьюдента с учетом неравенства дисперсий. Если данные не соответствовали нормальному распределению, применялся непараметрический тест Манна – Уитни. IL — интерлейкин. Группа II — пациенты с псориазом, группа III — группа сравнения (условно здоровые дети).

Note. <*> — if the data of both groups are normally distributed and the variances are equal, a parametric Student's t -test for independent samples was used. If the data are normally distributed but the variances are unequal, a Student's t -test was used with the unequal variances correction. If the data did not follow a normal distribution, a nonparametric Mann – Whitney test was used. IL — interleukin. Group II — patients with psoriasis, group III — a control group (conditionally healthy children).

- наиболее часто (в 30% случаев) у пациентов с ВЗК выявлена патология верхних дыхательных путей в виде хронического тонзиллита. При этом наличие хронического тонзиллита сочеталось со статистически достоверно повышенными уровнями IL-23 и MDC/CCL22;
- в целом наличие патологии верхних дыхательных путей у детей с ВЗК ассоциировано с повышением IL-7, IL-12, IL-18, IL-20, IL-23;
- статистически достоверное повышение IL-23 свидетельствует о вероятной роли данного маркера в развитии иммунного воспаления у таких пациентов.

Более детально взаимосвязь изменений иммунных показателей у пациентов с ВЗК на фоне сопутствующей патологии верхних дыхательных путей будет возможно оценить при увеличении выборки, что запланировано на следующем этапе исследования.

При анализе промежуточных данных в группе пациентов с псориазом фенотип воспаления можно охарактеризовать следующими клинико-иммунологическими параметрами:

- каждый пятый пациент с псориазом болеет ОРВИ более 5 раз в год, тем не менее, осложнения ОРВИ диагностируются редко;
- наиболее часто диагностирована патология верхних дыхательных путей в виде аллергического ринита (20% случаев) и хронического тонзиллита (40% случаев);
- в 15% случаев отмечены частые (до 10 раз в год) обострения хронического тонзиллита, в связи с чем этим пациентам выполнена тонзиллэктомия;
- пациенты с псориазом лишь в 20% случаев защищены от *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, не вакцинированы от гриппа;
- изменения микробиоты носо- и ротоглотки у пациентов с псориазом характеризуются в 75% (15) случаев ростом *S. aureus* (в мазке из носоглотки), у 25% (5) детей — наличием грибов рода *Candida albicans* в ротоглотке;
- более чем в трети случаев (35% (7) пациентов) в кишечной микробиоте повышена лактозонегативная *Escherichia coli*, что способствует провоспалительному иммунному статусу;
- у пациентов с псориазом, сопровождаемым хроническим тонзиллитом и/или аллергическим ринитом, отмечено значимое повышение уровня IL-18 ($p < 0,05$);
- повышение провоспалительного цитокина IL-18 при наличии сопутствующей патологии верхних дыхательных путей дает основание предполагать, что экспрессия IL-18 является одним из важных показателей иммунотипа воспаления у детей с псориазом.

На следующем этапе исследования планируется на большем объеме выборки проанализировать и подтвердить выявленные тенденции, а также оценить клинико-иммунологические паттерны воспаления у детей целевых групп и проанализировать обнаруженные изменения на фоне терапии таргетными препаратами.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние два десятилетия роль регуляторных цитокинов в манифестации и прогрессировании заболевания при ВЗК становится все более очевидным фактом [42–44]. Цитокины участвуют в системном и локальном воспалении, обеспечивая хемотаксис и миграцию иммунных клеток к воспаленным и поврежденным тканям. Они являются основными медиаторами нормального иммунного ответа и обеспечивают взаимодействие клеток в кишечнике как в физиологических, так и в пато-

логических условиях. Анализ новых данных поможет уточнить патогенез развития ВЗК, тем более что исследований, касающихся уровней цитокинов у педиатрических пациентов с ВЗК, все еще мало [45], а их результаты противоречивы. Учитывая широкий спектр вариантов ассоциированной патологии, трудности достижения контроля над заболеванием у детей с ВЗК, актуальным является выявление иммунотипа воспаления, первичные характеристики которого получены на данном этапе исследования. Так, ассоциация ВЗК с хроническим тонзиллитом сопровождается повышением уровней IL-23 и MDC/CCL22 ($p < 0,05$). Выявленное значимое повышение IL-23 позволяет предположить роль данного маркера в иммунотипе воспаления при ВЗК.

В исследованиях, проведенных ранее, показаны взаимосвязи изменений ИМТ у детей с ВЗК [46]: так, низкий ИМТ и недостаточность питания характерны для тяжелого, торпидного к терапии течения, в то же время высокий ИМТ может быть выявлен у пациентов с недавно диагностированным заболеванием и рассматривается некоторыми авторами как прогностический маркер болезни и фактор риска слабого ответа на таргетную терапию [47, 48]. Первичные результаты, полученные в исследовании, не показали различий в значениях ИМТ у пациентов с ВЗК в сравнении как с условно здоровыми детьми, так и с пациентами с таким хроническим иммуновоспалительным заболеванием, как псориаз. В дальнейшем после завершения набора пациентов запланировано проведение углубленного анализа в группах.

Показано, что изменения микробиоты и метаболической среды кишечника при ВЗК играют первостепенную роль в персистенции воспаления, вызывая индукцию выработки цитокинов [49]. Полученные в исследовании результаты также продемонстрировали изменения кишечной микробиоты у пациентов с ВЗК: увеличение патобионтов (*Clostridium* — у 21% (4) пациентов) и снижение комменсалов (*Lactobacillus* — у 47% (9) пациентов, *Bifidobacterium* — у 21% (4) детей и *Escherichia coli* (типичная) — у каждого четвертого (26%)).

Роль микробиома подтверждена и в патогенезе псориаза [50–52]: по результатам наблюдений некоторых авторов, нарушения профилей микробиоты кишечника, низкое разнообразие бактерий положительно коррелируют со шкалой PASI [53]. Полученные промежуточные результаты в группе пациентов с псориазом свидетельствуют о провоспалительной иммунной активности микробиоты, выражающейся в снижении количества комменсалов: *Lactobacillus* — у каждого третьего пациента (35%), *Enterococcus* — у двух третей (60%), *Escherichia coli* (типичной) — у каждого второго (55%) ребенка, а также о повышенном росте лактозонегативных *Escherichia coli* — у 11 (55%) детей.

В настоящее время в иммунопатогенезе псориаза большое значение уделяется изучению различных факторов риска, способствующих развитию аутоиммунного воспаления и влияющих на тяжесть клинического течения и частоту обострений. Есть данные о значимой корреляции псориаза у детей 10–11 лет с рецидивирующим тонзиллитом [54]. Анализ мультиморбидности у пациентов в исследовании выявил преобладание изменений небных миндалин — хронический тонзиллит как у детей с псориазом, так и в группе ВЗК (40 и 30% соответственно). Наличие хронического тонзиллита у пациентов с псориазом сопровождалось статистически достоверным повышением провоспалительного цитокина IL-18 ($p < 0,05$), что позволяет рассматривать ассоциацию с патологией верхних дыхательных путей как характер-

ристику иммунофенотипа псориаза тяжелого течения. Пациенты с псориазом продемонстрировали и наличие аллергической патологии — аллергический ринит был выявлен только у детей с псориазом ($p < 0,05$). Полученные результаты коррелируют с наблюдениями, показавшими ассоциации псориаза с аллергическими болезнями [55, 56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование клинико-иммунологических паттернов воспаления и роли триггеров в патогенезе мультифакторных иммуновоспалительных заболеваний (на примере ВЗК и псориаза) может способствовать разработке рекомендаций по оценке потенциальных факторов риска, методов профилактики прогрессирования основного заболевания и развития обострений, что поможет внедрению персонализированного подхода к ведению пациентов с хронической иммуновоспалительной патологией и позволит повысить качество предоставляемой медицинской помощи детям.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.Г. Губанова — разработка дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста, анализ литературы, формулирование выводов, окончательное редактирование.

А.Н. Сурков — разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала.

И.В. Зеленкова — разработка дизайна исследования, сбор материала, работа со списком литературы.

Л.С. Намазова-Баранова — разработка концепции и дизайна исследования, формирование идеи, анализ литературы, окончательное редактирование.

В.А. Ганковский — сбор и обработка материала, работа со списком литературы.

Н. Л. Алешенко — сбор материала, работа со списком литературы.

Е.В. Кайтукова — обзор научных публикаций по теме статьи, работа со списком литературы.

Е.А. Вишнева — разработка концепции и дизайна исследования, формирование идеи, формулирование выводов, окончательное редактирование.

А.И. Материкин — обзор научных публикаций по теме статьи, работа со списком литературы.

В.В. Иванчиков — обзор научных публикаций по теме статьи, работа со списком литературы.

В.В. Бессонов — работа со списком литературы.

А.А. Ипатова — сбор материала, работа со списком литературы.

С.Т. Фатуллаев — работа со списком литературы.

С.Д. Гетманов — работа со списком литературы.

Е. В. Комарова — обзор научных публикаций по теме статьи, работа со списком литературы.

М. И. Ивардава — обзор научных публикаций по теме статьи, работа со списком литературы.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Svetlana G. Gubanova — development of research design, collection and processing of material, writing, analysis of literature, drawing conclusions, final editing.

Andrey N. Surkov — development of research concept and design, collection of material.

Irina V. Zelenkova — development of research design, collection of material, work with the list of literature.

Leyla S. Namazova-Baranova — development of research concept and design, formation of idea, analysis of literature, final editing.

Viktor A. Gankovskiy — collection and processing of material, work with the list of literature.

Natalia L. Aleshenko — collection of material, work with the list of literature.

Elena V. Kaytukova — review of scientific publications on the topic of the article, work with the list of literature.

Elena A. Vishneva — development of research concept and design, formation of idea, drawing conclusions, final editing.

Aleksander I. Materikin — review of scientific publications on the topic of the article, work with the list of literature.

Vladislav V. Ivanchikov — review of scientific publications on the topic of the article, work with the list of literature.

Evgeniy E. Bessonov — work with the list of literature.

Anna A. Ipatova — collection of material, work with the list of literature.

Sadig T. Fatullaev — work with the list of literature.

Stanislav D. Getmanov — work with the list of literature.

Elena V. Komarova — review of scientific publications on the topic of the article, work with the list of literature.

Marika I. Ivardava — review of scientific publications on the topic of the article, work with the list of literature.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

С.Г. Губанова

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

А.Н. Сурков

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

И.В. Зеленкова

<https://orcid.org/0000-0001-6158-9064>

Л.С. Намазова-Баранова

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

В.А. Ганковский

<https://orcid.org/0000-0003-4962-6998>

Н.Л. Алешенко

<https://orcid.org/0000-0003-4891-9959>

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

А.И. Материкин

<https://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

В.В. Иванчиков

<https://orcid.org/0000-0002-6760-3119>

Е.Е. Бессонов

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

А.А. Ипатова

<https://orcid.org/0000-0001-6781-9318>

С.Т. Фатуллаев

<https://orcid.org/0009-0008-0449-2053>

С.Д. Гетманов

<https://orcid.org/0009-0004-1751-1293>

Е.В. Комарова

<https://orcid.org/0000-0001-6000-5418>

М.И. Ивардава

<https://orcid.org/0000-0002-4669-9510>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018;53(3):305–353. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1439-1>
2. Lee JW, Eun CS. Inflammatory bowel disease in Korea: epidemiology and pathophysiology. *Korean J Intern Med*. 2022;37(5):885–894. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2022.138>
3. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(3):380–389. doi: <https://doi.org/10.1111/jgh.14872>
4. Agrawal M, Jess T. Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(10):1113–1120. doi: <https://doi.org/10.1002/ueg2.12317>
5. Zippi M, Corrado C, Pica R, et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20(46):17463–17467. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i46.17463>
6. Oviedo C, Yañez M, Pennacchiotti V. Frequency of oral manifestation in patients with inflammatory bowel disease in Chile. *Int J Odontostomat*. 2017;11(3):267–271. doi: <https://doi.org/10.4067/S0718-381X2017000300267>
7. Mohan Kumar KP, Nachiammai N, Madhushankari GS. Association of oral manifestations in ulcerative colitis: A pilot study. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018;22(2):199–203. doi: https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_223_16
8. Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease: Prevalence, presentation and anti-TNF treatment. *J Pediatric Gastroenterol*. 2017;65(2):200–206. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001455>
9. Kumar KM, Nachiammai N, Madhushankari GS. Association of oral manifestations in ulcerative colitis: A pilot study. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018;22(2):199–203. doi: https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_223_16
10. Salgado-Peralvo AO, Montero-Alonso M, Kewalramani N, et al. Prevalence of aphthous stomatitis in patients with inflammatory bowel disease after the treatment with monoclonal antibodies: a systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2022;27(6):e588–e599. doi: <https://doi.org/10.4317/medoral.25528>
11. Sbeit W, Kadah A, Mahamid M, et al. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: the neglected piece of the puzzle. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(11):1422–1431. doi: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001918>
12. Shazib MA, Byrd KM, Gulati AS. Diagnosis and Management of Oral Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(1):7–12. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003302>
13. Zheng D, Xu Q, Liu Y. Atopic disease and inflammatory bowel disease: A bidirectional Mendelian randomization study. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(42):e40143. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000040143>
14. Li J, Wang L, Ma Y, Liu Y. Inflammatory bowel disease and allergic diseases: A Mendelian randomization study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2024;35(5):e14147. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.14147>
15. Zhang J, Xie H, Huang Y. Metabolic mediators of the causal relationship between inflammatory bowel disease and allergic rhinitis: insights from Mendelian randomization. *J Clin Biochem Nutr*. 2025;76(2):187–194. doi: <https://doi.org/10.3164/jcbrn.24>
16. Docktor MJ, Paster BJ, Abramowicz S, et al. Alterations in diversity of the oral microbiome in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(5):935–942. doi: <https://doi.org/10.1002/ibd.21874>
17. Cappello F, Rappa F, Canepa F, et al. Probiotics Can Cure Oral Aphthous-Like Ulcers in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Review of the Literature and a Working Hypothesis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5026. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20205026>
18. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(1):1–10. doi: <https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>
19. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756–1770. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2)
20. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):345–351. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.12.028>
21. Latella G, Sferra R, Specia S, et al. Can we prevent, reduce or reverse intestinal fibrosis in IBD? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(10):1283–1304.
22. Gasparetto M, Angriman I, Guariso G. The multidisciplinary health care team in the management of stenosis in Crohn's disease. *J Multidiscip Healthc*. 2015;8:167–179. doi: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S38729>
23. Jang DI, Lee AH, Shin HY, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF-α) in autoimmune disease and current TNF-α inhibitors in therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2719. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22052719>
24. Atraya R, Neurath MF. IL-23 blockade in anti-TNF refractory IBD: from mechanisms to clinical reality. *J Crohns Colitis*. 2022;16(Suppl 2):ii54–ii63. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac007>
25. Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):161–201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.049>
26. Tkach VY, Voloshynovych MS, Girnyk GY, Kozak NV. Clinical features and the course of psoriasis in children. *Dermatology Review*. 2020;107(5):476–480. doi: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.101677>
27. Tangatco JAA, Lara-Corrales I. Update in the management of pediatric psoriasis. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(4):434–442. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000517>
28. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet*. 1997;6(5):813–820. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/6.5.813>
29. Strange A, Capon F, Spencer CC, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA and ERAP1. *Nat Genet*. 2010;42(11):985–990. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.69>
30. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: A mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:1–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.07.007>
31. Kamata M, Tada Y. Dendritic Cells and Macrophages in the Pathogenesis of Psoriasis. *Front Immunol*. 2022;13:941071. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.941071>
32. Campanati A, Ganzetti G, Di Sario A, et al. The effect of etanercept on hepatic fibrosis risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and psoriasis. *J Gastroenterol*. 2013;48(7):839–846. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0678-9>
33. Bronckers IMGJ, Paller AS, Van Geel MJ, et al. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. *Pediatr Drugs*. 2015;17(5):373–384. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-015-0137-1>
34. Becker L, Tom WL, Eshagh K, et al. Excess adiposity preceding pediatric psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2014;150(5):573–574. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.324>
35. Thomas J, Parimalam K. Treating pediatric plaque psoriasis: Challenges and solutions. *Pediatric Health Med Ther*. 2016;7:25–28. doi: <https://doi.org/10.2147/PHMT.S75834>
36. van de Kerkhof PCM, Nestlé FO. Psoriasis. In: *Dermatology*. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. 4th edn. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. pp. 138–160.
37. Tollefson MM. Diagnosis and management of Psoriasis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(2):261–277. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.11.003>
38. Хайрутдинов В.Р. Генетический паспорт больного псориазом // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2011. — № 4. — С. 14–19. [Khairutdinov VR. Genetic profile of psoriasis patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2011;(4):14–19. (In Russ)].

39. Chang CH, Stein SL. Malassezia-associated skin diseases in the pediatric population. *Pediatr Dermatol.* 2024;41(5):769–779. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.15603>
40. Liu X, Cai Q, Yang H, et al. Distribution of Malassezia species on the skin of patients with psoriasis. *J Mycol Med.* 2021;31(2):101111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2021.101111>
41. Magen E, Delgado JS. Helicobacter pylori and skin autoimmune diseases. *World J Gastroenterol.* 2014;20(6):1510–1516. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i6.1510>
42. McCormack G, Moriarty D, O'Donoghue DP, et al. Tissue cytokine and chemokine expression in inflammatory bowel disease. *Inflammation Research.* 2001;50(10):491–495. doi: <https://doi.org/10.1007/PL00000223>
43. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:329–342. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3661>
44. Tatsuki M, Hatori R, Nakazawa T, et al. Serological cytokine signature in paediatric patients with inflammatory bowel disease impacts diagnosis. *Sci Rep.* 2020;10(1):14638. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71503-y>
45. Leppkes M, Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel diseases — Update 2020. *Pharmacol Res.* 2020;158:104835. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104835>
46. Medina Carbonell FR, Choyudhry Chandan O. Body Mass Index at Presentation of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;23(5):439–446. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.5.439>
47. Yerushalmy-Feler A, Ben-Tov A, Weintraub Y, et al. High and low body mass index may predict severe disease course in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(6):708–713. doi: <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1464595>
48. Vernon-Roberts A, Day AS. Promoting early testing and appropriate referral to reduce diagnostic delay for children with suspected inflammatory bowel disease, a narrative review. *Transl Pediatr.* 2023;12(7):1416–1430. doi: <https://doi.org/10.21037/tp-23-35>
49. Serrano-Gómez G, Mayorga L, Oyarzun I, et al. Dysbiosis and relapse-related microbiome in inflammatory bowel disease: A shotgun metagenomic approach. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:6481–6489. doi: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.11.037>
50. Le ST, Toussi A, Mavarakis N, et al. The cutaneous and intestinal microbiome in psoriatic disease. *Clin Immunol.* 2020;218:108537. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108537>
51. De Pessemier B, Grine L, Debaere M, et al. Gut-skin axis: current knowledge of the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions. *Microorganisms.* 2021;9(2):353. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020353>
52. Polak K, Bergler-Czop B, Szczepanek M, et al. Psoriasis and Gut Microbiome-Current State of Art. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4529. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22094529>
53. Hidalgo-Cantabrana C, Gómez J, Delgado S, et al. Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2019;181(6):1287–1295. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.17931>
54. Groot J, Blegvad C, Nybo Andersen AM, et al. Tonsillitis and pediatric psoriasis: Cohort and cross-sectional analyses of offspring from the Danish National Birth Cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(3):666–674. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.010>
55. Untaaveesup S, Amnartpanich T, Leelakanok N, et al. The prevalence and risk of allergic rhinitis in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2025;15(1):9009. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-86779-1>
56. Joel MZ, Fan R, Damsky W, Cohen JM. Psoriasis associated with asthma and allergic rhinitis: a US-based cross-sectional study using the All of US Research Program. *Arch Dermatol Res.* 2023;315(6):1823–1826. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-023-02539-z>

Статья поступила: 05.08.2025, принята к печати: 16.10.2025

The article was submitted 05.08.2025, accepted for publication 16.10.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Губанова Светлана Геннадьевна, к.м.н. [**Svetlana G. Gubanova**, MD, PhD]; **адрес:** 113999, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [**address:** 10, Fotievoy Str., building 1, Moscow, 113999, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** svetlanagub@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 8275-0163

Сурков Андрей Николаевич, д.м.н., профессор [**Andrey N. Surkov**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** dr_sura@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4363-0200

Зеленкова Ирина Валерьевна, к.м.н. [**Irina V. Zelenkova**, MD, PhD]; **e-mail:** izelen@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6206-6040

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

Ганковский Виктор Анатольевич, к.м.н. [**Viktor A. Gankovskii**, MD, PhD]; **e-mail:** s.slom2012@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2745-7739

Алешенко Наталья Леонидовна [**Natalia L. Aleshenko**, MD]; **e-mail:** nl.aleshenko@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 7387-8709

Кайтукова Елена Владимировна, к.м.н. [**Elena V. Kaytukova**, MD, PhD]; **e-mail:** sunrise_ok@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1272-7036

Вишнева Елена Александровна, д.м.н., профессор [**Elena A. Vishneva**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** vishneva.e@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1109-2810

Материкин Александр Игоревич, к.м.н. [**Alexandr I. Materikin**, MD, PhD]; **e-mail:** al_m86@bk.ru; **eLibrary SPIN:** 5935-8090

Иванчиков Владислав Владимирович [**Vladislav V. Ivanchikov**, MD]; **e-mail:** awdawd22@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1078-5850

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

Ипатова Анна Алексеевна [**Anna A. Ipatova**, MD]; **e-mail:** ane4ka-ipatova@mail.ru

Фатуллаев Садиг Талех Оглы [**Sadig T. Fatullaev**, MD]; **e-mail:** dr.sadig@gastrockb.ru; **eLibrary SPIN:** 8130-3344

Гетманов Станислав Дмитриевич [**Stanislav D. Getmanov**, MD]; **e-mail:** stas.getmanoff@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 5681-3650

Комарова Елена Владимировна [**Elena V. Komarova**, MD, PhD]; **e-mail:** dr.klv-27@rambler.ru; **eLibrary SPIN:** 2581-8021

Ивардава Марика Индикоевна [**Marika I. Ivardava**, MD, PhD]; **e-mail:** makussa@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4865-4688

А.И. Материкин, В.В. Иванчиков, А.Д. Алексеева

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

Сравнительная оценка эффективности терапии гнездной алопеции у детей с применением ингибиторов янус-киназ: ретроспективное когортное исследование

Автор, ответственный за переписку:

Александр Игоревич Материкин, кандидат медицинских наук, заведующий отделением дерматологии стационара для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1а, тел. (моб.): +7 (918) 699-85-84, тел. (раб.): +7 (929) 840-00-02, e-mail: al_m86@bk.ru

Обоснование. Гнездная алопеция (ГА) — распространенное аутоиммунное заболевание, поражающее до 2% от общей популяции и значительно влияющее на качество жизни. Внедрение в практику новых препаратов из группы ингибиторов янус-киназ расширило терапевтические возможности в лечении тяжелых форм ГА. Современные методики терапии обладают большим потенциалом улучшения терапевтического ответа на проводимое лечение и повышения дерматологического индекса качества жизни пациентов. **Цель исследования** — изучить эффективность терапии и динамику качества жизни у пациентов детского возраста с тяжелыми формами ГА, которые получали терапию ингибиторами янус-киназ и сочетание наружной терапии с локальной узкополосной фототерапией. Был проведен ретроспективный отбор историй болезней пациентов, проходивших лечение в отделении дерматологии с января 2024 по июнь 2025 г. с диагнозом «алопеция универсальная», которые получали терапию ингибитором янус-киназ тофацитинибом в дозе 10 мг/сут, а также сочетанием наружной терапии с применением глюкокортикоидов и локальной узкополосной фототерапии 311 нм с последующей оценкой эффективности терапии через 16 нед. В качестве основной контрольной точки исследования было выбрано улучшение параметра оценки тяжести течения алопеции (SALT) на ≥ 15 баллов от изначальных значений, вторичная точка заключалась в улучшении показателя индекса качества жизни (CDLQI) на ≥ 3 . **Результаты.** Было сформировано две группы. Участники первой группы получали терапию тофацитинибом, средний возраст составил $10,07 \pm 2,14$ года (ДИ 95%); среднее значение SALT — $70,4 \pm 17,2$ балла (ДИ 95%); среднее значение CDLQI — $6,93 \pm 2,23$ балла (ДИ 95%). Участники второй группы, родители которых отказались от применения терапии тофацитинибом или имевшие противопоказания к данному препарату, в том числе возраст младше 2 лет, и получавшие сочетание наружной терапии и локальной узкополосной фототерапии, имели среднее значение возраста $8,87 \pm 1,92$ года (ДИ 95%), среднее значение SALT составило $65,5 \pm 13,7$ балла (ДИ 95%), а среднее значение показателя CDLQI — $8 \pm 1,92$ балла (ДИ 95%). В первой группе через 16 нед показатель SALT составил $36,33 \pm 11,14$ балла ($p = 0,0212$). Во второй группе показатель SALT через 16 нед составил $55,07 \pm 14,71$ балла ($p = 0,1978$). Показатель CDLQI на 16-й нед в первой группе составил $3,13 \pm 1,65$ балла ($p = 0,0334$). При оценке показателя CDLQI у пациентов второй группы на 16-й нед было получено значение индекса, равное $4 \pm 1,31$ балла ($p = 0,0035$). **Заключение.** Применение ингибитора янус-киназ тофацитиниба в дозе 10 мг/сут приводит к статистически значимому уменьшению показателя SALT в течение 16 нед терапии, а также демонстрирует большую эффективность в сравнении с традиционными методами терапии. В обеих группах отмечалось улучшение показателя дерматологического индекса качества жизни, однако лучшие результаты продемонстрировали пациенты из первой группы. Ограничением выступала сравнительно небольшая выборка участников исследования.

Ключевые слова: гнездная алопеция, дети, янус-киназы, тофацитиниб, педиатрия

Для цитирования: Материкин А.И., Иванчиков В.В., Алексеева А.Д. Сравнительная оценка эффективности терапии гнездной алопеции у детей с применением ингибиторов янус-киназ: ретроспективное когортное исследование. Педиатрическая фармакология. 2025;22(5):567–572. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2962>

ОБОСНОВАНИЕ

Гнездная алопеция (ГА) — аутоиммунное заболевание, которое приводит к нерубцовому выпадению волос из-за нарушения иммунной привилегии волосяного фолликула [1]. Заболеваемость ГА составляет 20,9 на 100 тыс. человеко-лет с кумулятивной заболеваемостью в течение жизни 2,1% [2]. Заболевание развивается во всех возрастных группах, при этом у 31–48% всех пациентов ГА начинается в возрасте до 20 лет [3, 4].

ГА дебютирует с появления одиночных или множественных округлых очагов потери волос [5]. Реже манифестация происходит с тотального поражения, характеризующегося полной потерей волос на голове, или универсальной алопеции — с потерей всех терминальных волос на кожном покрове. Часто ГА протекает с выпадением бровей, ресниц или волос в зоне роста бороды, что иногда является единственным признаком заболевания [6].

Топические и внутриочаговые глюкокортикоиды являются первой линией терапии при ГА [7]. Их эффект основан на подавлении иммунологического воспаления с участием CD8⁺ Т-клеток, атакующих волосяные фолликулы [8]. Внутриочаговое введение стероидов обеспечивает большую эффективность терапии из-за возможности проникновения действующего агента в дерму и воздействия непосредственно на волосяной фолликул [9]. Другим применяемым способом терапии является фототерапия. Имеются данные об эффективном применении ультрафиолета А с фотосенсибилизаторами [10] и изолированном применении локальной узкополосной фототерапии [11], однако их эффективность варьировала в разных исследованиях.

В настоящее время для терапии тяжелых форм ГА активно применяются ингибиторы янус-киназ, эффективность которых при ГА была случайно выявлена в 2014 г. при назначении тофацитиниба пациенту с псориатическим артритом и универсальной алопецией [12]. Неожданная эффективность тофацитиниба открыла эру применения ингибиторов янус-киназ в терапии ГА, и в настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения ГА одобрен для использования ритлцитиниб [13], а ранее был одобрен барицитиниб [14]. Тофацитиниб, несмотря на то, что являлся первым препаратом, продемонстрировавшим свою эффективность, до настоящего времени так и не был официально одобрен для лечения ГА.

В литературе имеется достаточно публикаций об эффективности и безопасности тофацитиниба при лечении детей [15]. По данным метаанализа исследований применения тофацитиниба в терапии ГА, ответ на лечение отмечен

у 49% пациентов [16]. В исследовании серии случаев сообщается о хорошей переносимости терапии тофацитинибом [17]. Данные российского регистра ГА у детей также подтверждают безопасность тофацитиниба — зафиксированы легкие инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей, случаи опоясывающего герпеса, фолликулиты и конъюнктивиты, однако подобные нежелательные явления не приводили к серьезным осложнениям и не требовали отмены терапии [18]. Другим важным аспектом является разработка комфортных для пациентов схем лечения. Наружная терапия ГА часто сопровождается низкой приверженностью из-за необходимости нанесения наружных препаратов на кожу скальпа и лица, а также частым развитием фолликулитов из-за окклюзионных свойств кремов и мазей [19]. Ингибиторы янус-киназ применяются в таблетированной форме, которая удобна для использования, и прием не сопровождается субъективно неприятными ощущениями, что повышает приверженность терапии и важно в детской практике. Разработка новых схем лечения, подразумевающих отказ от наружной терапии, когда ее применение не является комфортным для пациентов, является актуальной клинической задачей, стоящей перед специалистами. Изучение использования тофацитиниба у детей в качестве монотерапии ГА является перспективным направлением, которое позволит реализовать пациент-ориентированный подход в выборе алгоритмов терапии.

Цель исследования

Провести сравнительную оценку индексов SALT и CDLQI у пациентов детского возраста с ГА, получавших монотерапию с применением тофацитиниба, и у пациен-

Alexandr I. Materikin, Vladislav V. Ivanchikov, Anastasiya D. Alekseeva

Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Comparative Efficacy Evaluation of Alopecia Areata Management with Janus Kinase Inhibitors in Children: Retrospective Cohort Study

Background. Alopecia areata (AA) is common autoimmune disease affecting up to 2% of general population and significantly affecting quality of life. The implementation of new medications from the group of Janus kinase inhibitors into practice has expanded therapeutic possibilities in the management of severe AA forms. Current methods have big potential in improving therapeutic response and patients' dermatology life quality index. **Objective.** The aim of the study is to evaluate treatment efficacy and quality of life dynamics in pediatric patients with severe AA forms who were administered with Janus kinase inhibitors and combination of external therapy with local narrow-band phototherapy. **Methods.** Retrospective selection of medical histories of patients received treatment in the dermatology department from January 2024 to June 2025 was carried out. All of them had diagnosis "alopecia universalis" and were administered with Janus kinase inhibitor, tofacitinib, at a dose of 10 mg/day, as well as with combination of external therapy with corticosteroids and local narrow-band phototherapy (311 nm) with follow-up and treatment efficacy estimation after 16 weeks. The primary endpoint in the study was improvement in alopecia severity score (SALT) ≥ 15 points from baseline, the secondary endpoint was improvement in quality of life index (CDLQI) score ≥ 3 points. **Results.** Two groups were formed. First group included patients administered with tofacitinib, mean age was 10.07 ± 2.14 years (95% CI), mean SALT score — 70.4 ± 17.2 points (95% CI), mean CDLQI score — 6.93 ± 2.23 points (95% CI). Second group included patients whose parents refused to use tofacitinib therapy or who had contraindications to this drug, including those under 2 years of age, and who received a combination of external therapy and local narrow-band phototherapy, mean age was 8.87 ± 1.92 years (95% CI), mean SALT score — 65.5 ± 13.7 points (95% CI), mean CDLQI score — 8 ± 1.92 points (95% CI). SALT score was 36.33 ± 11.14 points ($p = 0.0212$) in the first group and 55.07 ± 14.71 points ($p = 0.1978$) in the second group after 16 weeks of treatment. CDLQI score at week 16 was 3.13 ± 1.65 points ($p = 0.0334$) in the first group and 4 ± 1.31 points ($p = 0.0035$) in the second group. **Conclusion.** Administration of tofacitinib, Janus kinase inhibitor, in a dose of 10 mg/day leads to statistically significant decrease in SALT score over 16 weeks of treatment, and shows greater efficacy compared to traditional methods. There were improvements in dermatology life quality index in both groups, however, patients from the first group showed better results. The only limitation was relatively small sample of study participants.

Keywords: alopecia areata, children, Janus kinase, tofacitinib, pediatrics

For citation: Materikin Alexandr I., Ivanchikov Vladislav V., Alekseeva Anastasiya D. Comparative Efficacy Evaluation of Alopecia Areata Management with Janus Kinase Inhibitors in Children: Retrospective Cohort Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(5):567–572. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2962>

тов, получавших топическую терапию глюкокортикоидами и локальную узкополосную фототерапию 311 нм.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное одноцентровое когортное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось в период с января 2024 до июня 2025 г. на базе многопрофильного отделения дерматологии Научно-клинического центра №2 Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского (г. Москва).

Критерии соответствия

Критериями включения были:

- наличие ГА с тяжестью поражения, оцениваемой по шкале SALT ≥ 20 баллов;
- возраст от 2 до 17 лет;
- отсутствие противопоказаний к проведению терапии ингибиторами янус-киназ.

Критериями невключения были:

- наличие противопоказаний к проведению терапии ингибиторами янус-киназ;
- возраст менее 2 лет.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Участник исследования на момент включения должен был иметь тяжесть течения заболевания не ниже 20 баллов по шкале SALT, а также не иметь противопоказаний к проведению терапии ингибиторами янус-киназ.

Подбор участников в группы

Было сформировано две группы участников исследования — получавшие монотерапию тофацитинибом в дозе 10 мг/сут и получавшие лечение топическими препаратами и локальной узкополосной фототерапией 311 нм. Во вторую группу вошли дети, родители которых отказались от применения терапии тофацитинибом или имевшие противопоказания к данному препарату, в том числе возраст младше 2 лет. Группы формировались ретроспективно, на основании анализа историй болезни пациентов, находившихся на лечении в отделении дерматологии в указанный период времени.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Улучшение показателя индекса SALT на ≥ 15 баллов от исходного значения.

Дополнительные показатели исследования

Улучшение показателя индекса CDLQI на ≥ 3 балла от исходного значения.

Методы измерения целевых показателей

Для оценки тяжести ГА использовался индекс SALT — Severity of Alopecia Tool (инструмент оценки тяжести алопеции), который имеет значения от 0 до 100 баллов и отображает процентное поражение алопецией кожи скальпа. В качестве дополнительного критерия использовался индекс CDLQI — Children's Dermatology Life Quality Index (детский дерматологический индекс качества жизни), представляющий собой опросник, используемый при оценке качества жизни у детей, страдающих

дерматологическими заболеваниями. Оценка показателей проводилась на 0-й и 16-й нед.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Не использовались.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Для обработки статистической информации использовался пакет программ Microsoft Office Excel (США). Группы пациентов были однородны по полу, длительности заболевания, степени тяжести ГА, оцениваемой по шкале SALT, а также имели схожие показатели CDLQI с расчетом медианных значений. Сравнительная оценка средних значений показателей проводилась на 16-й нед. Результаты за период наблюдения сравнивались между собой с использованием *T*-критерия Уилкоксона и считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Этическая экспертиза

Все данные пациентов были анонимизированы, доступ к исходным табличным данным ограничен (полный доступ к этой информации имеют соавторы публикации). Исследование проведено в рамках ПНИ «Механизмы иммунной привилегии в обосновании новой концепции ведения детей с гнездовой алопецией». От всех участников было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Для участия в исследовании было отобрано 30 историй болезни пациентов, которые находились на лечении в отделении дерматологии в 2024–2025 гг. с диагнозом ГА, с последующим формированием двух групп. Участники из первой группы ($n = 15$) получали монотерапию тофацитинибом, участники второй группы ($n = 15$) придерживались только топической терапии с применением глюкокортикоидов и локальной узкополосной средневолновой фототерапии 311 нм.

Характеристики выборки (групп) исследования

Медиана возраста участников первой группы составила 9 лет (Q_1 – Q_3 : 8–14), среднее значение — $10,07 \pm 2,14$ (ДИ 95%). Участники первой группы перед началом терапии имели медиану SALT 53 балла (Q_1 – Q_3 : 35–92), среднее значение — $70,4 \pm 17,2$ (ДИ 95%). Медиана CDLQI составила 4 балла (Q_1 – Q_3 : 2–8), среднее значение — $6,93 \pm 2,23$ (ДИ 95%).

Участники второй группы показали медиану возраста 9 лет (Q_1 – Q_3 : 6–11), среднее значение возраста — $8,87 \pm 1,92$ (ДИ 95%). Медиана SALT составила 53 балла (Q_1 – Q_3 : 35–90), среднее значение — $65,5 \pm 13,7$ (ДИ 95%). Медиана CDLQI составила 8 баллов (Q_1 – Q_3 : 5–11), среднее значение — $8 \pm 1,92$ (ДИ 95%) (см. таблицу).

При сравнении показателей групп между собой не было выявлено статистически значимой разницы ($p > 0,05$) в показателях возраста, а также SALT и CDLQI.

Основные результаты исследования

В первой группе через 16 нед терапии отмечались следующие изменения. Показатель SALT соста-

Таблица. Сравнение средних значений изучаемых параметров в исследуемых группах перед началом терапии
Table. Mean values of parameters in study groups before treatment initiation

Группа	Возраст	SALT	CDLQI	P-value
1-я группа	10,07 ± 2,14	70,4 ± 17,2	6,93 ± 2,23	$p > 0,05$
2-я группа	8,87 ± 1,92	65,5 ± 13,7	8 ± 1,92	$p > 0,05$

вил $36,33 \pm 11,14$ балла. При сравнении показателей с использованием Т-критерия Уилкоксона были выявлены значимые различия ($p = 0,0212$). Только 13,3% не достигли контрольной точки. Во второй группе показатель SALT через 16 нед составил $55,07 \pm 14,71$ балла. При сравнении показателей с 0-й нед не было выявлено значимых различий ($p = 0,1978$). При этом 40% участников второй группы не достигли контрольной точки. Данные представлены на рис. 1.

Дополнительные результаты исследования

Показатель CDLQI на 16-й нед в первой группе составил $3,13 \pm 1,65$ балла. При сравнении показателя с 0-й нед установлены значимые различия ($p = 0,0334$). 100% пациентов достигли вторичной конечной точки исследования. При оценке показателя CDLQI у пациентов второй группы на 16-й нед получено значение, равное $4 \pm 1,31$ балла, которое также продемонстрировало значимое улучшение индекса качества жизни ($p = 0,0035$), при этом 93,3% достигли вторичной конечной точки (рис. 2).

За время проведения исследования не было зафиксировано нежелательных явлений, которые бы привели к отмене терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Оценивая и сравнивая полученные данные, можно констатировать, что наблюдаются статистически значимые отличия через 16 нед терапии с лучшими значениями при оценке индекса SALT у пациентов первой группы. Однако при оценке индекса качества жизни отмечаются практически сопоставимые результаты в обеих группах.

Ограничения исследования

Ограничивающим фактором служит малый объем выборки пациентов.

Интерпретация результатов исследования

Терапия тяжелых форм ГА до недавнего времени была сложной терапевтической задачей, так как наружные методы лечения и физиотерапевтического воздействия зачастую не могли продемонстрировать достаточного ответа, что было показано в нашем исследовании. В то же время применение системных агентов, включая такие препараты, как метотрексат и циклоспорин, было ограниченным из-за потребности в длительных терапевтических циклах и наличия сопряженных нежелательных

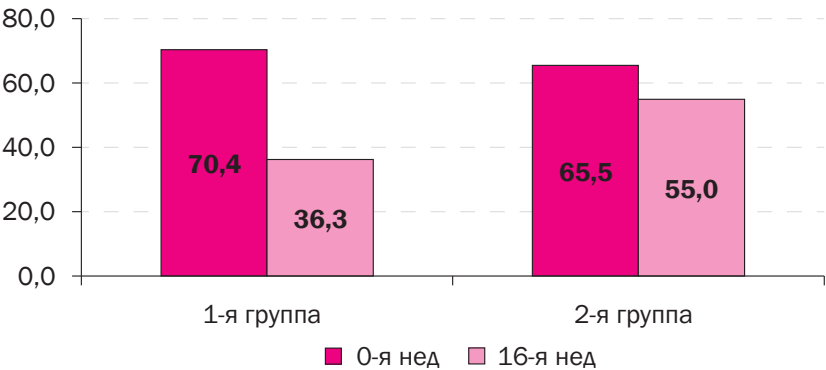


Рис. 1. Динамика SALT в группах, баллы
Fig. 1. SALT dynamics in groups, points

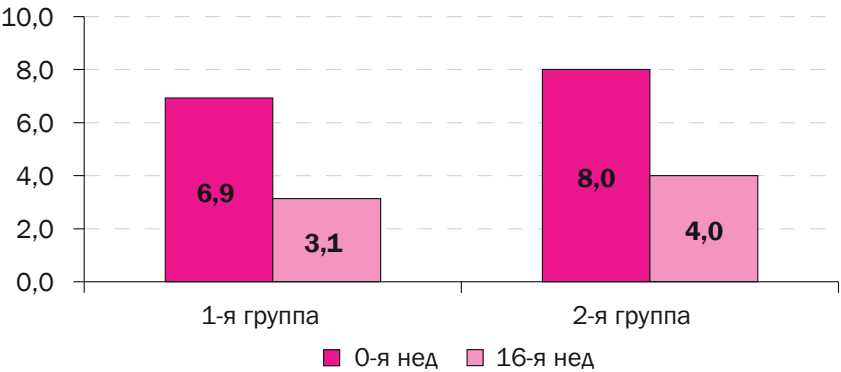


Рис. 2. Динамика CDLQI, баллы
Fig. 2. CDLQI dynamics, points

явлений [20]. Другим аспектом проблем терапии ГА была низкая приверженность наружной терапии у пациентов из-за сопутствующих нежелательных косметических эффектов, связанных с особенностью локализации патологического процесса и формой препаратов, а также частым развитием фолликулитов из-за окклюзионных свойств кремов и мазей [19]. Учитывая совокупные факторы, неудивительно, что успешный опыт применения ингибиторов янус-киназ в 2014 г. привел к бурному интересу клиницистов к этой группе препаратов [12]. Потенциальное применение ингибиторов янус-киназ в качестве монотерапии может быть допустимой опцией у пациентов, которые страдают от сопутствующего дискомфорта, вызванного наружным лечением. При работе с детьми подобные аспекты приобретают особую значимость, и подбор комфортной для ребенка терапевтической стратегии позволит повысить приверженность лечению и улучшить итоговый результат.

Полученные данные подтверждают высокую эффективность монотерапии тофацитинибом в дозе 10 мг/сут в детском возрасте — только 13,3% пациентов не смогли достигнуть первичной контрольной точки, тогда как участники исследования второй группы в 40% случаев не достигли заданных показателей. Также не было зафиксировано нежелательных явлений на фоне проводимой терапии, которые послужили бы поводом для отмены лечения. Учитывая полученные данные, монотерапия тофацитинибом является допустимой опцией в случаях, когда сопутствующая наружная терапия сопровождается частым развитием нежелательных явлений или является некомфортной из-за субъективно неприятных ощущений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГА является распространенным заболеванием со значительным влиянием на качество жизни. Активное применение современных методов терапии с использованием селективных иммуносупрессантов из группы ингибиторов янус-киназ способствует развитию эффективного терапевтического ответа и обладает достаточ-

ной безопасностью для пациентов детского возраста. Монотерапия тофацитинибом является возможной опцией, когда применение наружных агентов ограничено из-за нежелательных явлений или субъективно неприятных ощущений пациента.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Материкин — анализ данных, работа с данными, написание черновика рукописи.

В.В. Иванчиков — определение концепции, работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

А.Д. Алексеева — анализ данных, работа с данными, написание черновика рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Alexandr I. Materikin — data analysis, data processing, manuscript draft writing.

Vladislav V. Ivanchikov — study concept, data processing, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Anastasiya D. Alekseeva — data analysis, data processing, manuscript draft writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.И. Материкин

<https://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

В.В. Иванчиков

<https://orcid.org/0000-0002-6760-3119>

А.Д. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0003-3003-9398>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Passeron T, King B, Seneschal J, et al. Inhibition of T-cell activity in alopecia areata: recent developments and new directions. *Front Immunol*. 2023;14:1243556. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1243556>
- Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MDP, Torgerson RR. Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009. *J Invest Dermatol*. 2014;134(4):1141–1142. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2013.464>
- Tan E, Tay YK, Goh CL, Chin Giam Y. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore — a study of 219 Asians. *Int J Dermatol*. 2002;41(11):748–753. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01357.x>
- Shellow WV, Edwards JE, Koo JY. Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patient and family. *Int J Dermatol*. 1992;31(3):186–189. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1992.tb03932.x>
- Afford R, Leung AKC, Lam JM. Pediatric Alopecia Areata. *Curr Pediatr Rev*. 2021;17(1):45–54. doi: <https://doi.org/10.2174/1573396316666200430084825>
- Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):403–423. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08883-0>
- Lee H, Huang KP, Mostaghimi A, Choudhry NK. Treatment patterns for alopecia areata in the US. *JAMA Dermatol*. 2023;159(11):1253–1257. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.3109>
- Pratt CH, King LE, Messenger AG, et al. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3:17011. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.11>
- Harries MJ, Ascott A, Asfour L, et al. British Association of Dermatologists living guideline for managing people with alopecia areata 2024. *Br J Dermatol*. 2024;192(2):190–205. doi: <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae385>
- Lux-Battistelli C. Combination therapy with zinc gluconate and PUVA for alopecia areata totalis: an adjunctive but crucial role of zinc supplementation. *Dermatol Ther*. 2015;28(4):235–238. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.12215>
- Shapiro J. Current treatment of alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2013;16(1):S42–S44. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00702-4>
- Craiglow BG, King BA. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(12):2988–2990. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2014.260>
- Tziotzios C, Sinclair R, Lesiak A, et al. Long-term safety and efficacy of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata and at least 25% scalp hair loss: Results from the ALLEGRO-LT phase 3, open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025;39(6):1152–1162. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.20526>
- Kwon O, Senna MM, Sinclair R, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Severe Alopecia Areata over 52 Weeks of Continuous Therapy in Two Phase III Trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(3):443–451. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00764-w>

15. Honap S, Cookson H, Sharma E, et al. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis, alopecia universalis, and atopic dermatitis: One drug, three diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(2):e13–e14. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa243>
16. Behrangi E, Barough MS, Khoramdad M, et al. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of alopecia areata in children: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(12):6644–6652. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.15425>
17. Scheinberg M, de Lucena Couto Oc  a RA, Cruz BA, Ferreira SB. Brazilian Experience of the Treatment of Alopecia Universalis with the Novel Antirheumatic Therapy Tofacitinib: A Case Series. *Rheumatol Ther*. 2017;4(2):503–508. doi: <https://doi.org/10.1007/s40744-017-0069-z>
18. Murashkin NN, Ambarchian ET, Epishev RV. The National Paediatric Alopecia Areata Registry in Russia: An overview. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(3 Suppl):AB119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.06.509>
19. Mateos-Haro M, Novoa-Candia M, Sánchez Vanegas G, et al. Treatments for alopecia areata: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;10(10):CD013719. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013719.pub2>
20. Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В., Алексеева А.Д. и др. Современные возможности терапии гнездной алопеции // *Вопросы современной педиатрии*. — 2024. — Т. 23. — № 6. — С. 516–522. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2825> [Ambarchyan ET, Ivanchikov VV, Alekseeva AD, et al. Modern Management Approaches for Alopecia Areata. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(6):516–522. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2825>]

Статья поступила: 07.08.2025, принята к печати: 16.10.2025

The article was submitted 07.08.2025, accepted for publication 16.10.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Материкин Александр Игоревич, к.м.н. [Alexandr I. Materikin, MD, PhD]; **адрес:** 117593, г. Москва, Литовский бульвар, д. 1а [1a, Litovsky bulvar, Moscow, 111793, Russian Federation]; **телефон:** +7 (929) 840-00-02; **e-mail:** al_m86@bk.ru; **eLibrary SPIN:** 5935-8090

Иванчиков Владислав Владимирович [Vladislav V. Ivanchikov, MD]; **e-mail:** awdawd22@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1078-5850

Алексеева Анастасия Дмитриевна [Anastasiya D. Alekseeva, MD]; **e-mail:** kuzminova_derma@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 7014-2239

Н.С. Шилко¹, Г.А. Каркашадзе¹, М.В. Федосеенко^{1, 2}, А.Н. Дудина¹, Т.А. Калюжная^{1, 2},
С.В. Толстова¹, А.М. Сельвян¹, Т.Е. Привалова², Е.В. Кайтукова^{1, 2}, Е.А. Вишнева^{1, 2},
Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}

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

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

³ Университет МГУ-ППИ в Шэньчжэне, Шэньчжэнь, Китай

Разработка системы поддержки принятия врачебных решений

Автор, ответственный за переписку:

Шилко Никита Сергеевич, младший научный сотрудник, отдел развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

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

Статья посвящена разработке интеллектуальной системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР), предназначенной для снижения нагрузки на врачей и повышения точности дифференциальной диагностики. В качестве ключевой особенности предлагается гибридная модель, которая способна анализировать неструктурированный клинический анамнез на русском языке. Описываются архитектура системы, включая структуру базы знаний, модуль предобработки текста и гибридный механизм извлечения симптомов, сочетающий лингвистические правила и семантический анализ на основе нейросетевой модели BERT.

Ключевые слова: искусственный интеллект в медицине, система поддержки принятия врачебных решений, цифровая медицина, дифференциальная диагностика, нейронные сети

Для цитирования: Шилко Н.С., Каркашадзе Г.А., Федосеенко М.В., Дудина А.Н., Калюжная Т.А., Толстова С.В., Сельвян А.М., Привалова Т.Е., Кайтукова Е.В., Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Разработка системы поддержки принятия врачебных решений. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(5):573–579. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2958>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Современная медицина переживает этап фундаментальной трансформации, обусловленный повсеместным внедрением цифровых технологий. Этот процесс, получивший название «цифровизация системы здравоохранения», является не просто техниче-

ской модернизацией, а формирует долгосрочные ориентиры развития здравоохранения [1]. В Российской Федерации данный вектор развития закреплён на высшем государственном уровне и является неотъемлемой частью национальных целей, утвержденных Указом Президента № 309 от 7 мая 2024 г. [2], где в качестве

Nikita S. Shilko¹, George A. Karkashadze¹, Marina V. Fedoseenko^{1, 2}, Anastasiya N. Dudina¹,
Tatiana A. Kaliuzhnaia^{1, 2}, Svetlana V. Tolstova¹, Arevaluis M. Selvyan¹, Tatiana E. Privalova²,
Elena V. Kaytukova^{1, 2}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1,2,3}

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Shenzhen MSU-BIT University, Shenzhen, China

Development of Medical Decision Making Support System

This article is devoted to the development of an intelligence system for medical decision making support (MDMSS) designed for reducing the burden on doctors and increase the differential diagnosis accuracy. Hybrid model, as a key feature, is suggested to be capable to analyse unstructured clinical history in Russian language. The system architecture, including data base structure, text preprocessing module, hybrid symptom extraction mechanism (with linguistic rules and semantic analysis based on BERT neural network model), is described.

Keywords: artificial intelligence in medicine, medical decision making support system, digital medicine, differential diagnosis, neural networks

For citation: Shilko Nikita S., Karkashadze George A., Fedoseenko Marina V., Dudina Anastasiya N., Kaliuzhnaia Tatiana A., Tolstova Svetlana V., Selvyan Arevaluis M., Privalova Tatiana E., Kaytukova Elena V., Vishneva Elena A., Namazova-Baranova Leyla S. Development of Medical Decision Making Support System. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(5):573–579. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2958>

стратегических приоритетов обозначены как сохранение здоровья нации, так и «цифровая трансформация экономики и социальной сферы».

За последнее десятилетие во врачебную практику все более активно входят новые достижения в области цифровых технологий, расширяются сферы их применения в диагностике, лечении, хранении индивидуальных данных, систематизации методических материалов, организации работы медицинских учреждений и т.д. В настоящее время одной из основных задач развития системы отечественного здравоохранения является повышение качества предоставляемых услуг за счет внедрения в работу медицинских организаций средств автоматизированного анализа данных пациентов и систем поддержки принятия решений врача (СППВР). В Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года [3] особое внимание уделяется использованию современных интеллектуальных технологий обработки и интерпретации собранной о пациенте информации, позволяющих в условиях неполноты и неопределенности данных своевременно диагностировать заболевания.

Одной из ключевых проблем первичного звена здравоохранения является высокий риск диагностических ошибок, обусловленный сочетанием повышенной нагрузки на врачей и широкого спектра патологий [4]. Последствия таких ошибок, с которыми пациенты рискуют столкнуться хотя бы раз в течение жизни [5], крайне серьезны. Это может привести к задержке в постановке корректного диагноза, что снижает эффективность лечения и негативно сказывается на течении заболевания. Именно поэтому применение технологий искусственного интеллекта (ИИ) для поддержки принятия решений становится критически важным, поскольку позволяет сократить время на диагностику и повысить ее точность, что соответствует стратегическим целям персонализации медицины и оптимизации первичной медико-санитарной помощи и ее амбулаторного этапа [6].

Мировой опыт подтверждает огромный потенциал ИИ в медицине. Так, в Японии применение этой системы позволило своевременно идентифицировать у пациента вторичный лейкоз, развившийся на фоне миелодиспластического синдрома [7]. А нейросетевая модель CHIEF (*A pathology foundation model for cancer diagnosis and prognosis prediction*) продемонстрировала высокую точность в диагностике и прогнозировании онкологических заболеваний [8]. В США разработана нейронная сеть IBM Watson, которая была внедрена в онкологическую практику и показала хорошие результаты в 2020 г. — в 73% случаев рекомендации по лечению онкологических заболеваний от системы Watson совпадали с рекомендациями врачей [9]. В недавнем исследовании было описано использование ИИ для прогнозирования детской астмы с использованием данных электронных медицинских карт детей [10]. В 2024 г. в *npj Digital Medicine* был опубликован обзор, который показал, что методы обучения с подкреплением (RL) позволяют оптимизировать пошаговые клинические решения и снизить диагностическую затратность на 7–12% без потери качества [11].

Одновременно с этим в Российской Федерации уже активно ведутся разработки программных решений, направленных на использование ИИ. Так, в отдельных информационных системах медицинских организаций страны была внедрена программная платформа для анализа рентгенологических исследований с помощью технологий ИИ, что позволило, снизив нагрузку на рентгенологов, повысить эффективность работы

специалиста [12]. С целью скрининга новообразований кожи в России был разработан программный комплекс «ПроРодинки», анализирующий кожные изменения и факторы риска по данным, предоставленным пациентами. Фотографии, сделанные пациентами, проходят контроль с помощью компьютерных алгоритмов, определяющих качество снимка, а также наличие и размеры новообразования. Анализ выполняется с применением нейронной сети, обученной на верифицированном банке изображений, факторах риска и динамике новообразований [13]. Однако большинство существующих решений либо узкоспециализированы, либо ориентированы на иностранные языки, что существенно ограничивает их применимость в отечественной клинической практике.

Таким образом, разработка отечественной интеллектуальной СППВР, способной работать с неструктурированным текстом на русском языке, является актуальной научной и практической задачей.

Цель настоящей работы — представить архитектуру программного обеспечения с использованием нейронных сетей, способного проводить анализ неструктурированного анамнеза пациента на русском языке, извлекать клинически значимые данные и формировать дифференциально-диагностический ряд вероятных заболеваний (рис. 1) [14].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработка СППВР требует комплексного подхода, сочетающего инженериию знаний, обработку естественного языка и методы машинного обучения (см. рис. 1) [14]. Предлагаемая система представляет собой многокомпонентную программную платформу, реализованную на языке Python (версия 3.12) с использованием фреймворка Django (версия 5.0). Архитектура включает три ключевых блока: базу знаний, конвейер обработки текста и алгоритм диагностического вывода.

1. База знаний

Основой системы является реляционная база данных (PostgreSQL), реализованная с помощью Django ORM. Данная модель позволяет хранить медицинские знания в структурированном и взаимосвязанном виде (рис. 2) [14].

База знаний содержит в себе следующие компоненты.

- **Сущности «Диагноз» и «Симптом»** являются центральными объектами. Для каждого диагноза хранятся его наименования, коды по международным классификаторам (МКБ-10, DSM-5, SNOMED-CT, если таковые имеются). Для симптомов предусмотрены синонимы, категории и их детальные описания.
- **Весовые коэффициенты и связи.** Ключевым элементом является модель, описывающая связь между диагнозом и симптомом, которая представляет собой взвешенный граф, где каждое ребро (связь) имеет атрибуты: частота встречаемости, чувствительность, специфичность и флаг патогномичности. Такая детализация позволяет реализовать более точный диагностический алгоритм.
- **Демографические модификаторы.** Для каждого диагноза определены вероятностные коэффициенты его возникновения в зависимости от возраста и пола пациента.
- **Лабораторные данные.** Система также включает модели для учета результатов анализов, где для каждого теста указаны его вес и референсные значения для конкретного диагноза.

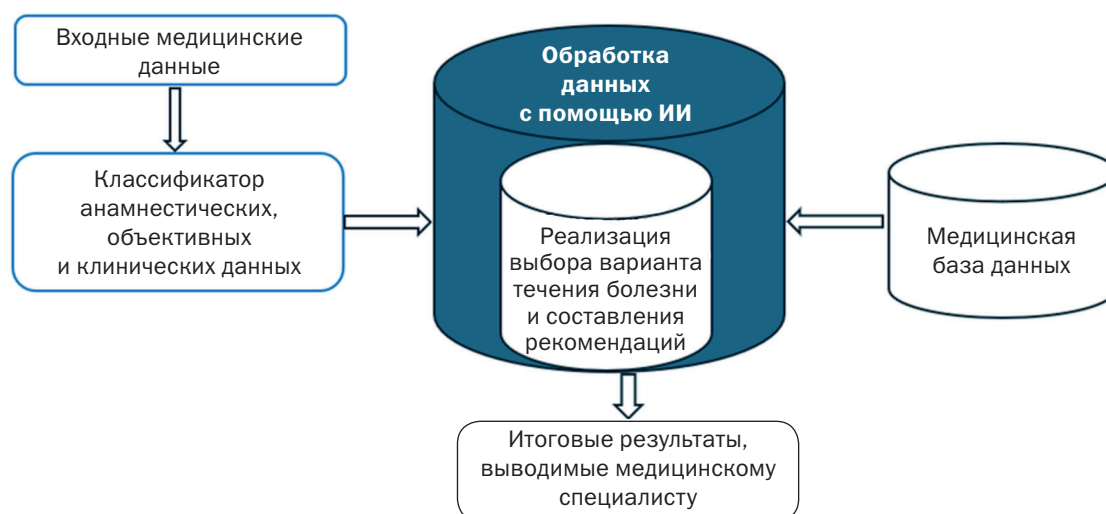


Рис. 1. Структура программного обеспечения системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР)
Fig. 1. Software structure of the medical decision making support system (MDMSS)

Первичное наполнение атрибутов (частота встречаемости, чувствительность, специфичность, патогномичность) осуществляется с помощью методологии гибридного анализа. На первом этапе проводится сбор данных из анализа литературных источников и клинических рекомендаций. На втором этапе используются большие языковые модели (LLM): ChatGPT o3, Claude 4 Sonnet, Gemini 2.5-Pro и Perplexity Deep Research. Применение нескольких моделей позволяет перекрестно проверять информацию и значительно снизить вероятность «галлюцинаций», свойственных им. Все полученные данные проходят обязательную верификацию группой практикующих врачей-экспертов, что является крайне важным для обеспечения клинической достоверности и безопасности базы знаний.

Помимо этого, в базу знаний закладываются коды по международным классификаторам, включая SNOMED-CT. Параллельно с разработкой СППВР ведется работа по переводу и адаптации на русский язык соответствующих терминов SNOMED-CT. Это не только

обеспечивает соответствие международным стандартам, но и создает фундамент для будущей интероперабельности системы с другими медицинскими информационными системами и Единой государственной информационной системой в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) [15], а также позволяет в перспективе обучать нейронные сети на открытых международных наборах данных [16].

2. NLP-конвейер обработки текста

Входящий неструктурированный текст (жалобы, анамнез) проходит через последовательный конвейер обработки. NLP — это подход, который используется для решения сложных задач в области обработки естественного языка (Natural Language Processing).

Шаг 1. Предобработка текста проводится с применением модуля, основанного на библиотеках Natasha и rutmorphu3, который выполняет:

- **нормализацию:** текст приводится к нижнему регистру, удаляются лишние пробелы и специальные символы;



Рис. 2. Этапы построения архитектуры базы данных
Fig. 2. Stages of database architecture development

- **коррекцию орфографии и расшифровку аббревиатур:** используются словари и алгоритмы нечеткого поиска (rapidfuzz [17]) для исправления опечаток и замены медицинских сокращений (например, «ЧСС» на «частота сердечных сокращений»);
- **обработку отрицаний:** выполняется маркировка слов, следующих за отрицательными частицами («не», «нет», «без»), что критически важно для корректного различения наличия и отсутствия симптома;
- **лингвистический анализ:** включает токенизацию, лемматизацию и морфологический разбор для приведения слов к их канонической форме.

Шаг 2. Гибридное извлечение симптомов. Для повышения точности и полноты используется гибридный подход, комбинирующий несколько методов:

- **лингвистические правила:** поиск точных совпадений симптомов и их синонимов, а также анализ контекстных фраз и грамматических трансформаций (например, «пациент тревожен» → симптом «тревожность»);
- **семантический поиск:** для анализа предложений, не содержащих прямых совпадений, применяется нейросетевая модель distilrubert-base-cased-conversational [18]. Модель преобразует текст и симптомы из базы знаний в векторные представления (эмбединги) и вычисляет косинусную близость между ними. Это позволяет идентифицировать симптомы, описанные синонимично или косвенно;
- **дедупликация и приоритизация:** результаты всех методов объединяются, а дубликаты удаляются (дубликатом считается пара с коэффициентом сходства Жаккара > 0,8). Система отдает предпочтение более точным методам (например, прямое совпадение имеет больший вес, чем семантическое), что позволяет сформировать итоговый, наиболее релевантный список симптомов.

Шаг 3. Извлечение личностных характеристик пациента. Специальный модуль извлекает из текста возраст, пол и другие релевантные характеристики пациента для использования в качестве модификаторов.

3. Алгоритм диагностического вывода (RL)

На заключительном этапе система рассчитывает вероятность каждого диагноза из базы знаний на основе извлеченного списка симптомов. Алгоритм является многофакторным и учитывает:

- **базовую вероятность:** рассчитывается как отношение суммы весов совпавших симптомов к общей сумме весов всех симптомов, характерных для данного диагноза. Вес каждого симптома, в свою очередь, зависит от его частоты, чувствительности и специфичности;
- **бонус за количество симптомов:** диагнозы, для которых совпало большее количество симптомов, получают дополнительный вес;
- **возрастно-половой модификатор:** итоговая вероятность корректируется с учетом вероятности возникновения диагноза в конкретной демографической группе;
- **патогномоничные симптомы:** наличие таких симптомов резко повышает итоговую вероятность диагноза. Формула расчета:

$$\text{Score}(D) = \text{Score}(P) \times M_{\text{age_gender}} \times (1 + B_{\text{patho}}) \times (1 + B_{\text{count}});$$

формула базовой вероятности:

$$\text{Score}(P) = \frac{\sum_{i=1}^n (w_i \times f_i \times \text{sens}_i \times \text{spec}_i)}{\sum_{j=1}^m (w_j \times f_j \times \text{sens}_j \times \text{spec}_j)},$$

где $\text{Score}(D)$ — итоговая (апостериорная) вероятность наличия диагноза D при наблюдаемых симптомах S_{obs} ; $\text{Score}(P)$ — базовая вероятность, рассчитанная как взвешенная сумма характеристик наблюдаемых симптомов; $M_{\text{age_gender}}$ — демографический модификатор (коэффициент от 0 до ~1.5), который корректирует вероятность на основе возраста и пола пациента; B_{patho} — бонусный коэффициент за наличие патогномоничных симптомов (симптомов, однозначно указывающих на болезнь); B_{count} — бонус за количество симптомов, которые наблюдаются у диагноза D ; n — количество наблюдаемых у пациента симптомов, релевантных для диагноза D ; m — общее количество симптомов, характерных для диагноза D ; w — вес или важность симптома для диагностики; f — частота встречаемости симптома при данном диагнозе; sens — чувствительность (sensitivity) теста или симптома, то есть доля истинно положительных результатов.

В результате формируется ранжированный список из 5 наиболее вероятных диагнозов, который и предоставляется врачу в качестве результата работы системы. Весь процесс от получения запроса до выдачи результата записывается для последующего анализа и отладки.

Программное окружение: Intel Core i5-8400 (6 × 2,8 ГГц), 16 ГБ RAM, ОС Ubuntu 22.04 LTS.

Используемые библиотеки и версии представлены в таблице.

Время отклика прототипа ($N = 200$ случаев): медиана 14,2 с (IQR 10–30 с) при среднем объеме текста 1000–1300 символов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования был разработан и протестирован функциональный прототип системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР). Данный прото-

Таблица. Используемые библиотеки и версии
Table. Used libraries and versions

Категория	Библиотека	Версия
Web-/API	Django	5.2
	djangorestframework	3.16.0
ORM-админ	django-nested-admin	4.1.1
NLP / русская морфология	natasha	1.6.0
	pymorphy3	2.0.3
	razdel	0.5.0
	yargy	0.16.0
Орфография / fuzzy-поиск	RapidFuzz	3.12.2
ML / DL	transformers	4.49.0
	torch	2.7.0
	tokenizers	0.21.0
	sentencepiece	0.2.0
Математика / графы	numpy	2.2.3
	networkx	3.4.2
HF Hub	huggingface-hub	0.29.2

тип продемонстрировал способность выполнять полный цикл анализа предоставляемого врачом клинического случая: от обработки неструктурированного текста до формирования ранжированного списка диагностических гипотез.

Для демонстрации работы прототипа были проанализированы два обезличенных клинических случая.

Случай 1:

«Девочка 4 лет. Жалобы на боль и припухлость в коленных и голеностопных суставах в течение нескольких месяцев. Отмечается утренняя скованность, проходящая в течение часа после начала движения. Наблюдается периодическое повышение температуры до субфебрильных значений. Наличие травм отрицается».

При анализе данного клинического случая система продемонстрировала высокую точность в распознавании ключевых симптомов. NLP-модуль успешно идентифицировал 10 клинических признаков, характерных для суставного синдрома. Для выявления таких специфичных симптомов, как «Утренняя скованность» и «Лихорадка», были применены как методы прямого совпадения, так и семантический поиск, позволивший выявить неявно описанные симптомы. Одновременно с этим модуль обработки персональных данных корректно извлек из текста возраст пациента («4 года (48 месяцев)») и пол («Женский»).

Наиболее значимым результатом стала работа алгоритма дифференциальной диагностики. На основе совокупности клинических и демографических данных система сформировала список из 5 наиболее вероятных диагнозов: «Ювенильный идиопатический артрит (M08.0) — высокая вероятность»; «Олигоартикулярный юношеский идиопатический артрит (M08.4) — средняя вероятность»; «Другие юношеские артриты (M08.8) — низкая вероятность»; «Юношеский артрит с системным началом (M08.2) — низкая вероятность»; «Артрит при системной красной волчанке (M32.1) — низкая вероятность». Важно отметить, что все предложенные гипотезы относятся к единой нозологической группе заболеваний соединительной ткани. Это свидетельствует о способности системы определять основной диагностический вектор и правильно классифицировать патологию в соответствии с международными стандартами. После этого из представленного списка возможных диагнозов врач выбирает наиболее вероятную гипотезу и переходит к этапу ее верификации, при необходимости назначая дополнительные лабораторно-инструментальные исследования.

Технические аспекты. Обработка входного текста, состоящего из 36 токенов, заняла 3477 мс (0,05795 мин или 3,5 с). В ходе предобработки была выполнена одна орфографическая коррекция, что подтверждает устойчивость конвейера к незначительным неточностям во входных данных.

Случай 2:

«Мальчик, 14 лет. Ежегодно в весенне-летний период беспокоят заложенность носа, обильные водянистые выделения и многократное чихание. Одновременно отмечаются зуд в носу, покраснение и зуд глаз, слезотечение. Отмечаются ухудшение состояния на улице в сухую погоду и улучшение после дождя или в помещении».

В ходе обработки данного клинического случая, описывающего классическую картину поллиноза, система продемонстрировала эффективную работу по распознаванию симптомов аллергического профиля.

NLP-конвейер выявил 7 релевантных клинических признаков. Система корректно извлекла демографические данные пациента.

Диагностический модуль показал высокую релевантность результатов. На основе 4 совпавших ключевых симптомов система с уверенностью вывела на первое место диагноз «Аллергический ринит, вызванный пыльцой растений» (код по МКБ-10: J30.1) с вероятностью полного соответствия представленному анамнезу. Помимо этого, система предложила следующие варианты: «Вазомоторный ринит (J30.0) — средняя вероятность»; «Круглогодичный аллергический ринит (J30.3) — низкая вероятность»; «Острый назофарингит (насморк) (J00) — низкая вероятность».

Технические аспекты. Полный цикл обработки входного текста, содержащего 43 токена, занял 3334,5 мс (0,055575 мин или 3,3 с).

Общая техническая производительность. Тестирование прототипа на серии из 200 клинических случаев показало, что медианное время отклика системы составляет в среднем 14,2 с (при среднем объеме текста 1000–1300 символов) на используемом оборудовании.

ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанный прототип СППВР успешно справляется с поставленной задачей — преобразованием неструктурированного анамнеза в структурированный набор клинических признаков и формированием на их основе релевантных диагностических гипотез.

Ключевым преимуществом разработанной системы является гибридный механизм извлечения симптомов. Сочетание лингвистических правил, обеспечивающих скорость и точность для стандартных формулировок, и семантического поиска на основе нейросети BERT, который позволяет улавливать синонимичные и описательные конструкции, обеспечивает высокую полноту и точность анализа.

Разработанная программа не ставит окончательный диагноз, а формирует ранжированный список гипотез. Кроме того, алгоритм работы системы прозрачен: он демонстрирует вклад каждого компонента (симптомов, демографии) в итоговый балл. В результате разработанное программное обеспечение не замещает полностью специалиста, а способствует повышению качества диагностики. Таким образом, СППВР позволяет сократить путь пациента к корректному диагнозу и необходимой терапии, потенциально избавляя его от лишних обследований и неверного медикаментозного лечения.

Вместе с тем, на этапе прототипирования был выявлен ряд ограничений и направлений для дальнейшей работы:

- **семантическая избыточность:** программа может выделить два семантически близких симптома, что не приводит к ошибке, так как оба «симптома» указывают на один и тот же диагностический кластер. Однако в будущем требуется внедрение модуля семантической кластеризации для объединения подобных синонимичных признаков в одну сущность;
- **ограниченность базы знаний:** на данный момент в базе знаний разработанной программы имеется ограниченное количество поддерживаемых диагнозов. Дальнейшее развитие предполагает ее масштабирование;
- **зависимость от качества данных.** Эффективность системы напрямую зависит от полноты и достоверности ее базы знаний.

Перспективами дальнейшего развития должны стать следующие направления.

1. Расширение базы знаний и тонкая настройка нейросетевой модели на большом корпусе обезличенных медицинских текстов.
2. Интеграция с федеральными и региональными медицинскими информационными системами (МИС) и ЕГИСЗ с использованием кодов SNOMED-CT.
3. Дальнейшее развитие СППВР с помощью обучения с подкреплением (*Reinforcement Learning*). Такая модель сможет не просто предлагать диагнозы, но и рекомендовать оптимальную последовательность дальнейших диагностических шагов (например, какие анализы назначить или какие уточняющие вопросы задать пациенту).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный прототип интеллектуальной системы поддержки принятия врачебных решений доказал жизнеспособность концепции гибридного анализа неструктурированных русскоязычных анамнестических данных. Система выделяет клинические признаки из свободного текста, комбинируя лингвистические правила и семантическое сходство BERT-эмбедингов. Она выстраивает прозрачный диагностический ряд, где каждый балл можно «разложить» на вклад симптомов, демографических факторов и патогномичных признаков. Также данная модель масштабируема, так как опирается на стандартные для отрасли технологии и содержит коды SNOMED-CT, что создает возможность для последующей интеграции с ЕГИСЗ. В результате дальнейшее развитие системы и ее интеграция в клиническую практику способны не только оптимизировать работу врача, но и снизить риск диагностических ошибок.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.С. Шилко — разработка концепции, формирование идеи, анализ литературы, сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

Г.А. Каркашадзе — планирование и контроль проведения исследования, анализ данных.

М.В. Федосеенко — разработка концепции, формирование идеи, анализ литературы, окончательное редактирование.

А.Н. Дудина — разработка концепции, формирование идеи, сбор материала и анализ полученных данных.

Т.А. Калюжная — сбор материала, анализ полученных данных.

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

А.М. Сельвян — сбор материала, анализ полученных данных.

Т.Е. Привалова — анализ источников литературы по направлениям.

Е.В. Кайтукова — формирование идеи, планирование и контроль проведения исследования.

Е.А. Вишнева — разработка концепции, формирование идеи, анализ литературы, подготовка и написание, окончательное редактирование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Смышляев А.В., Мельников Ю.Ю., Садовская М.А. Нормативно-правовое регулирование развития цифровых технологий в здравоохранении в Российской Федерации // *Главный врач Юга России*. — 2020. — № 2. —

Л.С. Намазова-Баранова — разработка концепции, формирование идеи, планирование исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nikita S. Shilko — study concept, idea development, literature analysis, data collection, data analysis, manuscript writing.

George A. Karkashadze — study planning and monitoring, data analysis.

Marina V. Fedoseenko — study concept, idea development, literature analysis, final editing.

Anastasiya N. Dudina — study concept, idea development, data collection, data analysis.

Tatiana A. Kaliuzhnaia — data collection, data analysis.

Svetlana V. Tolstova — data collection, data analysis.

Arevaluis M. Selvyan — data collection, data analysis.

Tatiana E. Privalova — literature analysis.

Elena V. Kaytukova — idea development, study planning and monitoring.

Elena A. Vishneva — study concept, idea development, literature analysis, manuscript preparation and writing, final editing.

Leyla S. Namazova-Baranova — study concept, idea development, study planning, manuscript final version approval.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Н.С. Шилко

<https://orcid.org/0009-0008-7131-0993>

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

М.В. Федосеенко

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

А.Н. Дудина

<https://orcid.org/0000-0003-3778-4067>

Т.А. Калюжная

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

С.В. Толстова

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

А.М. Сельвян

<https://orcid.org/0000-0002-8590-4783>

Т.Е. Привалова

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

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Л.С. Намазова-Баранова

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

C. 15–18. [Smyshlyayev AV, Melnikov YuYu, Sadovskaya MA. The results of the project on the introduction of lean-technologies and a process-oriented approach in the management of a medical organization that provides primary healthcare in the

Russian Federation. *Glavnyi vrach Uga Russia*. 2020;(2):15–18. (In Russ).]

2. Указ Президента Российской Федерации от 07 мая 2024 г. № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года». [Decree of the President of the Russian Federation dated May 07, 2024 No. 309 “O natsional'nykh tselyakh razvitiya Rossiiskoi Federatsii na period do 2030 goda i na perspektivu do 2036 goda”. (In Russ).] Доступно по: <http://kremlin.ru/events/president/news/73986>. Ссылка активна на 30.08.2025.

3. Указ Президента Российской Федерации от 06 июня 2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года». [Decree of the President of the Russian Federation dated June 06, 2019 No. 254 “O Strategii razvitiya zdoravookhraneniya v Rossiiskoi Federatsii na period do 2025 goda”. (In Russ).] Доступно по: <http://kremlin.ru/acts/bank/44326>. Ссылка активна на 30.08.2025.

4. *Improving Diagnosis in Health Care*. Balogh EP, Miller BT, Ball JR, eds. Washington (DC): National Academies Press (US); 2015. 472 p. doi: <https://doi.org/10.17226/21794>

5. Махамбетчин М.М., Лохвицкий С.В., Тургунов Е.М., Шакеев К.Т. Врачебные ошибки — причины и противоречия // *Клиническая медицина*. — 2021. — Т. 99. — № 7-8 — С. 469–475. — doi: <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-7-8-469-475> [Makhambetchin MM, Lokhvitskiy SV, Turgunov YM, Shakeyev KT. Medical errors — causes and contradictions. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(7-8):469–475. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-7-8-469-475>]

6. Kwan JL, Lo L, Ferguson J, et al. Computerised clinical decision support systems and absolute improvements in care: meta-analysis of controlled clinical trials. *BMJ*. 2020;370:m3216. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3216>

7. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2(4):230–243. doi: <https://doi.org/10.1136/svn-2017-000101>

8. Wang X, Zhao J, Marostica E, et al. A pathology foundation model for cancer diagnosis and prognosis prediction. *Nature*. 2024;634(8035):970–978. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07894-z>

9. Yao S, Wang R, Qian K, Zhang Y. Real world study for the concordance between IBM Watson for Oncology and clinical

practice in advanced non-small cell lung cancer patients at a lung cancer center in China. *Thoracic Cancer*. 2020;11(5):1265–1270. doi: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13391>

10. Sagheb E, Wi CI, King KS, et al. AI model for predicting asthma prognosis in children. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2025;4(2):100429. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2025.100429>

11. Jayaraman P, Desman J, Sabounchi M, et al. A Primer on Reinforcement Learning in Medicine for Clinicians. *NPJ Digital Medicine*. 2024;7(1):337. doi: <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01316-0>

12. Gogoberidze YT, Klassen VI, Natenzon MY, et al. PhthisisBioMed artificial medical intelligence: software for automated analysis of digital chest x-ray/fluorograms. *Sovrem Tehnologii Med*. 2023;15(4):5. doi: <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.4.01>

13. Ускова К.А., Гаранина О.Е., Ухаров А.О. и др. Возможности оптимизации скрининга новообразований кожи // *Медицинский альманах*. — 2024. — № 1. — С. 69–75. [Uskova KA, Garanina OE, Ukharov AO, et al. Opportunities for optimizing skin tumor screening. *Meditsinskiy almanakh*. 2024;(1):69–75. (In Russ).]

14. Доан Дык Ха. Алгоритмы анализа информации и поддержки принятия решений в медицинских технологических процессах: автореф. дис. ... канд. тех. наук. — Рязань; 2018. — 24 с. [Doan Dyk Kha. *Algoritmy analiza informatsii i podderzhki prinyatiya reshenii v meditsinskikh tekhnologicheskikh protsessakh*. [abstract of dissertation]. Ryazan; 2018. 24 p. (In Russ).]

15. Зарубина Т.В., Пашкина Е.С. Перспективы использования систематизированной номенклатуры медицинских терминов (SNOMED CT) в России // *Врач и информационные технологии*. — 2012. — № 4. — С. 4–14. [Zarubina TV, Pashkina ES. Prospects of use of the systematized nomenclature of medical terms (SNOMED CT) in Russia. *Medical Doctor and IT*. 2012;(4):4–14. (In Russ).]

16. Lin C, Hsu CJ, Lou YS, et al. Artificial Intelligence Learning Semantics via External Resources for Classifying Diagnosis Codes in Discharge Notes. *J Med Internet Res*. 2017;19(11):380. doi: <https://doi.org/10.2196/jmir.8344>

17. Bechman M. rapidfuzz/RapidFuzz: Release 3.13.0. *Zenodo*. 2025. doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.15133267>

18. Kolesnikova A, Kuratov Y, Kononov V, Burtsev M. Knowledge Distillation of Russian Language Models with Reduction of Vocabulary. *arXiv*. 2022. doi: <https://doi.org/10.48550/ARXIV.2205.02340>

Статья поступила: 04.09.2025, принята к печати: 16.10.2025

The article was submitted 04.09.2025, accepted for publication 16.10.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Шилко Никита Сергеевич [Nikita S. Shilko, MD]; адрес: 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [address: 10, Fotievoy Str., building 1, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 137-01-97; **e-mail:** nikita@shilko.ru; **eLibrary SPIN:** 5655-5642

Каркашадзе Георгий Арчилович, к.м.н. [George A. Karkashadze, MD, PhD]; e-mail: karkga@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6248-0970

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

Дудина Анастасия Николаевна [Anastasiya N. Dudina, MD]; e-mail: dudina97@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5687-0120

Калюжная Татьяна Анатольевна, к.м.н. [Tatiana A. Kaliuzhnaia, MD, PhD]; e-mail: kaliuzhnaiatatiana83@gmail.com; **e-Library SPIN:** 5155-8995

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

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

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

Кайтукова Елена Владимировна, к.м.н., доцент [Elena V. Kaytukova, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: dr.gastro@bk.ru; **eLibrary SPIN:** 1272-7036

Вишнева Елена Александровна, д.м.н., профессор [Elena A. Vishneva, MD, PhD, Professor]; e-mail: vishneva.e@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1109-2810

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

Н.Е. Сергеева¹, Г.А. Каркашадзе¹, Т.Ю. Гогберашвили¹, Т.А. Константиныди¹, С.Х. Садилллова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Е.А. Вишнева^{1, 2}, Е.В. Кайтукова^{1, 2}, Т.А. Салимгареева¹, Н.С. Сергиенко¹, Ю.В. Нестерова¹, Л.М. Яцык¹, Н.А. Ульякина¹, М.А. Куракина¹, С.Г. Никитина¹, Е.С. Зиброва¹, Н.С. Шилко¹

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

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

³ Университет МГУ-ППИ в Шэньчжэне, Шэньчжэнь, Китай

Диагностическое исследование чувствительности методики популяционного скрининга когнитивных функций детей младшего школьного возраста (ИСКОН-78)

Автор, ответственный за переписку:

Сергеева Наталья Евгеньевна, медицинский психолог, отдел развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (926) 708-07-35, e-mail: natalia_023@mail.ru

Обоснование. Трудности в обучении являются распространенной проблемой в младшем школьном возрасте, затрагивая до 30–40% учащихся. Они часто связаны с легкими когнитивными нарушениями, однако существующие методы их диагностики трудоемки и не подходят для массовых обследований. Это создает потребность в быстрых и доступных скрининговых инструментах для своевременного выявления детей из группы риска. **Цель исследования** — провести психометрическую проверку валидности разработанной скрининг-методики ИСКОН-78 для оценки когнитивных функций у детей младшего школьного возраста путем сопоставления ее результатов с общепризнанными психодиагностическими инструментами. **Методы.** В наблюдательном одномоментном проспективном исследовании приняли участие 102 ребенка в возрасте от 7 до 8 лет 11 мес. Проводилось тестирование с использованием разработанной скрининг-методики, оценивающей слухоречевую память, вербально-логическое мышление, конструктивный праксис, аналитико-синтетические способности понимания сюжета и произвольное внимание. Для оценки конструктивной валидности применялись тест Векслера (WISC), нейропсихологическое обследование по методу А.Р. Лурии и тест Тулуза – Пьерона. Связь между показателями оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. **Результаты.** Установлены статистически значимые корреляции между показателями всех субтестов скрининговой методики ИСКОН-78 и аналогичными по содержанию показателями валидирующих инструментов. В частности, результаты субтеста «Слухоречевая память» коррелировали с показателями пробы «10 слов» и состоянием фонематического слуха; субтест «Кубики Коса» показал высокую согласованность с классической версией из теста Векслера ($r = 0,736, p < 0,0001$); «Сюжетные картинки» — с выполнением задания «Интерпретация сюжетных картин» ($r = 0,587, p < 0,0001$); эффективность выполнения «Корректирующей пробы» — с устойчивостью внимания Тулуза – Пьерона ($r = 0,556, p < 0,0001$). **Заключение.** Разработанная скрининг-методика продемонстрировала достаточную конструктивную валидность. Данный инструмент может быть рекомендован для скрининг-оценки когнитивных функций с целью выявления детей младшего школьного возраста из группы риска по развитию трудностей в обучении для их последующей углубленной диагностики.

Ключевые слова: диагностика, когнитивные функции, легкие когнитивные нарушения, трудности обучения, младшие школьники, скрининг

Для цитирования: Сергеева Н.Е., Каркашадзе Г.А., Гогберашвили Т.Ю., Константиныди Т.А., Садилллова С.Х., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В., Салимгареева Т.А., Сергиенко Н.С., Нестерова Ю.В., Яцык Л.М., Ульякина Н.А., Куракина М.А., Никитина С.Г., Зиброва Е.С., Шилко Н.С. Диагностическое исследование чувствительности методики популяционного скрининга когнитивных функций детей младшего школьного возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(5):580–591. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2963>

ОБОСНОВАНИЕ

Трудности в обучении являются одной из наиболее распространенных проблем в младшем школьном возрасте. По данным Института возрастной физиологии РАО, они наблюдаются у 30–40% учащихся начальных классов [1]. В основе этой проблемы зачастую лежат легкие когнитивные нарушения (ЛКН), к которым отно-

сят дисфазии развития, дислексию (специфическое расстройство навыков чтения), дисграфию (расстройство навыков письма), дискалькулию (расстройство счетных навыков), диспраксию (расстройство координации движений) и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), легкое когнитивное расстройство, смешанные специфические расстройства психологического

развития [2]. Важно отметить, что когнитивные дефициты в школьном возрасте могут не только обуславливать школьную неуспеваемость, но и приводить к вторичным эмоциональным и поведенческим расстройствам, а также к школьной дезадаптации [3–5].

Масштаб проблемы подтверждается как международными, так и отечественными исследованиями. Распространенность отдельных нарушений в детской популяции составляет: для специфических расстройств речи — 3,7–7,6% [6–8], дислексии — 5,3–7% [9, 10], дискалькулии — 3–6,5% [11], СДВГ — 4–6% [12, 13], моторно-координационных расстройств — около 5% [14]. Исследования на российских выборках показывают, что у 20–25% детей 6–8 лет наблюдается незрелость регуляторных функций, а у 10–15% — специфические нарушения школьных навыков [1]. На выборке 11-летних школьников была показана распространенность сочетанных случаев ЛКН (у 7,5% детей) [15].

Высокая распространенность данных нарушений и тяжесть их последствий определяют социальную значимость проблемы. Существующие методы диагностики являются трудоемкими, продолжительными по времени, преимущественно доступными в клинических условиях, в индивидуальном порядке. Это создает потребность в разработке и валидации скрининговых инструментов, отличающихся быстротой проведения и доступностью для популяционного обследования. Внедрение таких методик позволит увеличить охват детской популяции, своевременно выявлять детей из группы риска и оказы-

вать им своевременное лечение, снижая риск негативных последствий.

Предлагаемая в данном исследовании скрининг-методика направлена на оценку когнитивных сфер, которые связаны с риском возникновения трудностей в обучении: слухоречевая память, вербально-логическое мышление, зрительно-пространственные функции (конструктивный праксис), наглядно-образное мышление и понимание причинно-следственных связей, произвольное внимание. Таким образом, психометрическая проверка и подтверждение валидности данного инструмента является актуальной задачей, решение которой будет способствовать совершенствованию системы ранней диагностики и профилактики школьной неуспеваемости.

Цель исследования

Цель настоящего исследования заключается в психометрической проверке валидности разработанной скрининг-методики ИСКОН-78 на основании оценки конструктивной валидности с общепризнанными психодиагностическими инструментами.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование является наблюдательным одномоментным проспективным. Выборка формировалась из числа обратившихся в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад.

Natalia E. Sergeeva¹, George A. Karkashadze¹, Tinatin Yu. Gogberashvili¹, Tatiana A. Konstantinidi¹, Safarbegim Kh. Sadilloeva¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Elena V. Kaytukova^{1, 2}, Tatiana A. Salimgareeva¹, Natalia S. Sergeenko¹, Yulia V. Nesterova¹, Leonid M. Yatsyk¹, Nadezhda A. Ulkina¹, Marina A. Kurakina¹, Svetlana G. Nikitina¹, Elena S. Zibrova¹, Nikita S. Shilko¹

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Shenzhen MSU-BIT University, Shenzhen, China

Diagnostic Study of the Sensitivity of the Population Screening Method for Cognitive Functions in Primary School Children

Background. Learning difficulties are a common problem in primary school, affecting up to 30–40% of students. They are often associated with mild cognitive impairments, but existing methods for diagnosing them are time-consuming and not suitable for large-scale surveys. This creates a need for quick and accessible screening tools to identify at-risk children in a timely manner.

The aim of the study is to conduct a psychometric validation of the developed screening method for assessing cognitive functions in primary school-aged children by comparing its results with generally accepted psychodiagnostic tools. **Methods.** A one-time observational prospective study involved 102 children aged 7 to 8 years and 11 months. The study used a developed screening method to assess auditory-verbal memory, verbal-logical thinking, constructive praxis, analytical-synthetic abilities for understanding the plot, and voluntary attention. To assess the construct validity, the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC), the A.R. Luria neuropsychological examination, and the Tuloz – Pieron test were used. The relationship between the indicators was assessed using the Spearman rank correlation coefficient. **Results.** Statistically significant correlations were established between the indicators of all subtests of the screening methodology and similar indicators of validating instruments. In particular, the results of the “Auditory — speech memory” subtest correlated with the indicators of the “10 words” test and the state of phonemic hearing; the “Kohs Block Design” subtest showed high consistency with the classical version of the Wexler test ($P = 0.736$, $P < 0.0001$); “Story pictures” — with the performance of the task “Interpretation of plot pictures” ($P = 0.587$, $P < 0.0001$); the effectiveness of the Dot cancellation test is associated with the stability of the Toulouse – Pieron attention ($P = 0.556$, $P < 0.0001$). **Conclusion.** The developed screening method demonstrated sufficient construct validity. This tool can be recommended for screening assessment of cognitive functions in order to identify children of primary school age from the risk group for the development of learning difficulties for their subsequent in-depth diagnostics.

Keywords: diagnosis, cognitive functions, mild cognitive impairment, learning difficulties, primary school students, screening

For citation: Sergeeva Natalia E., Karkashadze George A., Gogberashvili Tinatin Yu., Konstantinidi Tatiana A., Sadilloeva Safarbegim Kh., Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Kaytukova Elena V., Salimgareeva Tatiana A., Sergeenko Natalia S., Nesterova Yulia V., Yatsyk Leonid M., Ulkina Nadezhda A., Kurakina Marina A., Nikitina Svetlana G., Zibrova Elena S., Shilko Nikita S. Diagnostic Study of the Sensitivity of the Population Screening Method for Cognitive Functions in Primary School Children. *Pediatric pharmacology*. 2025;22(5):580–591. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2963>

Б.В. Петровского» (г. Москва) для прохождения вакцинации и согласившихся принять участие в исследовании. Окончательное решение о включении в исследование принималось на основании неврологического осмотра.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 7 лет до 8 лет 11 мес 29 дней в интервале от момента включения до завершения включительно; проживание в Москве и Московской области; наличие заполненного и подписанного законными представителями ребенка информированного добровольного согласия в бумажной форме; отсутствие жалоб родителей/учителей/воспитателей на трудности учебной/познавательной деятельности; отсутствие резидуальных неврологических симптомов при исследовании неврологического статуса неврологом; отсутствие органических и функциональных неврологических заболеваний (включая тики, энурез, изолированные дизартрии, дислалии, регулярные головные боли, нарушения сна, пароксизмальные состояния и другие патологические состояния), умственной отсталости, расстройств аутистического спектра, других психических расстройств; отсутствие хронических инвалидирующих соматических заболеваний.

Критерии не включения: наличие органических и функциональных неврологических заболеваний (включая тики, энурез, изолированные дизартрии, дислалии, регулярные головные боли, нарушения сна, пароксизмальные состояния и другие патологические состояния), умственной отсталости, расстройств аутистического спектра, других психических расстройств; хронических инвалидирующих соматических заболеваний; жалобы родителей/учителей/воспитателей на трудности учебной/познавательной деятельности.

Условия проведения

Исследование проведено на базе НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с января 2023 по декабрь 2024 года. Обследование участников проводилось в несколько этапов (3 посещения длительностью до 60 мин) с целью исключения влияния фактора утомления на результаты в промежутке от 3 дней до 3 нед.

Тестируемые диагностические методы

Исследуемый (экспериментальный)

диагностический метод ИСКОН-78

Первый этап исследования заключался в проведении тестирования скрининг-методикой медицинским психологом. Разработанный инструмент скрининговой оценки ИСКОН-78 состоит из пяти субтестов.

1. *Оценка слухоречевой памяти с помощью методики из диагностического комплекса ДИАКОР [16].* В ходе выполнения субтеста исследователь называет три слова, испытуемый должен их запомнить и повторить, далее называются следующие три слова, и испытуемый должен их запомнить и повторить. Далее испытуемый должен вспомнить и назвать три слова из первой группы, после этого — три слова из второй группы. В случае хотя бы одной ошибки процедура повторяется в том же виде еще раз. При точном выполнении субтест считается завершенным, но максимальное количество попыток — пять. Исследователь протоколирует все ответы, а также

записывает все неправильные ответы и неправильно произнесенные звуки в словах (например, вместо «мина» — «мена»). Через 5 мин испытуемому предлагается вернуться к заданию и еще раз повторить слова из первой и второй групп. По окончании выполнения подсчитываются результаты. Чем меньше попыток уходит на достижение результата, тем выше оценка в баллах за краткосрочное запоминание: максимум 6 (правильные повторы с первой попытки) — минимум 0 (не удалось точно воспроизвести слова ни в одной из 5 попыток). Дополнительно оценивался объем максимально точно воспроизведенных ребенком слов при краткосрочном запоминании (от 0 до 6 слов). Долгосрочное запоминание оценивается также шестибальной шкалой по количеству точно воспроизведенных слов: 6 баллов — шесть точно воспроизведенных слов, 0 баллов — ни одного точно воспроизведенного слова. Используются группы слов из раздела сходных по звучанию, ритмически сгруппированных («рана-пена-тина» — «мина-сено-шина»). Субтест уже валидирован в методике ДИАКОР [16], тем не менее, с целью подтверждения валидности использования данного диагностического инструмента в рамках разработанной скрининг-методики был проведен дополнительный анализ конструктивной валидности.

2. *Второй субтест оценивает вербально-логическое мышление и состоит из двух частей-субтестов. Первая — решение трех логических задач («Логические задачи»).* Две из них требуют от ребенка логического рассуждения на доступном его возрасту уровне с сопровождением зрительной подсказки для помощи в удержании содержания задачи и исключения влияния фактора внимания. Вторая основана на понимании сравнительных конструкций: «больше», «дальше» и т.п. За каждую решенную задачу ребенок получал балл, таким образом, за задание можно набрать от 0 до 3 баллов. Вторая часть заключалась в построении аналогий — классическом задании на оценку одной из способностей вербально-логического мышления (субтест «Аналогии»). Задания предъявлялись на карточках, всего 6 предъявлений, первое из которых являлось одновременно обучающим. На левой стороне карточки расположены две картинки, ребенку необходимо понять, что связывает их между собой. Затем он должен для рисунка справа выбрать один из четырех предложенных вариантов, который будет аналогичным образом связан со стимулом, как и пара слева. При обучающем предъявлении психолог проговаривает названия изображенных объектов и обращается к ребенку: «Посмотри, здесь нарисованы две картинки, между ними есть какая-то связь, что их связывает между собой?» Если ребенок затрудняется озвучить связь, то психолог ее проговаривает. Далее обращается внимание на правую часть карточки и проговаривается инструкция: «Теперь подбери к этой картинке [название изображения] такую из [перечисление изображений под стимульной картинкой], которая будет связана таким же образом, как и эти две [указывается на левую пару]». Если после этого ребенок сам понимает, какая картинка будет правильным выбором, то психолог подтверждает верный ход рассуждения и засчитывает балл за задание. Если нет, то специалист называет правильный ответ, объясняет его, и балл не засчитывается. В оставшихся заданиях психолог только проговаривает картинки для фокусировки внимания

на всех предложенных ответах, но не оказывает иной помощи. За субтест «Аналогии» ребенок может получить от 0 до 6 баллов, по 1 баллу ставится за каждое верно выполненное задание.

3. *Оценка конструктивного праксиса (субтест «Кубики Коса»)*. При выполнении субтеста «Кубики Коса» обследуемый должен выложить из специальных кубиков Коса узор как на предъявленной ему карточке. Время выполнения ограничено в зависимости от уровня трудности заданий: для более легких узоров из 4 кубиков — 75 секунд, для узора из 9 кубиков — 150 секунд. Первое предъявление является обучающим и не учитывается в итоговых результатах; тестовых заданий — три. Результаты выполнения суммируются, и выводится общий балл: от 0 до 3 баллов.
4. *Оценка способности к аналитико-синтетической оценке сюжетных изображений (субтест «Сюжетные картинки»)*. Обследуемому предъявляется серия из четырех картинок, рассказывающих единую историю. Ребенку нужно выложить их в верной последовательности и рассказать, какая история изображена. Психолог оценивает корректность последовательности и понимание основного сюжета истории в 2 балла за каждый из двух параметров. Если с первой попытки ребенок не справляется с одним из параметров, то ему предъявляется дополнительная карточка-подсказка, однако в таком случае получаемый балл за выполнение снижается до 1. Итоговый балл за выполнение последовательности начисляется в соответствии с табл. 1. Всего ребенку предъявляется 4 последовательности, полученные итоговые баллы за них суммируются, и, таким образом, ребенок может набрать за субтест от 0 до 12 баллов.
5. *Оценка произвольного внимания (субтест «Корректирующая проба»)*. Субтест «Корректирующая проба» является модификацией классического диагностического инструмента — пробы Бурдона с добавлением условий, позволяющих оценить переключение внимания. Ребенку предъявлялся лист с цифрами, которые посередине разделены черной вертикальной линией. Требовалось в течение 5 минут выделять цифры «2» и «6» определенным образом: слева от черной линии все «2» вычеркивать, а «6» обводить в кружочек; после черной линии, справа, делать наоборот: все «2» обводить, а «6» зачеркивать. Обследуемый должен выполнять задание последовательно, построчно. Перед началом выполнения ребенка обучали на тренировочных строчках до усвоения инструкции.

Результат оценивали по трем параметрам: скорость (объем обработанных символов); точность (количество общих ошибок при выполнении: пропуски, неверное обведение, а также исправленные ошибки) и эффективность — интегративный показатель, рассчитываемый по формуле: «скорость / точность». Введенный показатель эффективности необходим для оценки общей успешности детей, их способности справляться с заданием в хорошем темпе и с высокой точностью.

На втором этапе проводилось обследование классическими методиками психологической диагностики, используемыми для оценки когнитивных особенностей, медицинскими психологами.

1. *Тест интеллекта Векслера для детей (WISC, первая версия, русскоязычная адаптация)* [17]. Использовались вербальная и невербальная шкалы для расчета показателей вербального (ВИ), невербального (НИ) и общего интеллекта (IQ), а также отдельные субтесты, которые измеряют схожие с субтестами скрининга характеристики:
 - субтест «Арифметический» для валидации задания «Логические задачи» и субтеста «Интегральный показатель вербально-логического мышления». Субтест из теста Векслера состоит преимущественно из арифметических задач, которые требуют осмысления вербально сформулированных условий. Несмотря на то, что субтесты опираются на разные типы задач, сравнение результатов их выполнения оправданно, так как в основе их выполнения лежат общие способности: вербальные способности и флюидный интеллект;
 - субтест «Сходство» для валидации субтеста «Аналогии». Субтест «Сходство» оценивает способность к выявлению связей между понятиями, что является одним из показателей вербального мышления;
 - субтест «Последовательные картинки» для валидации субтеста «Сюжетные картинки». Суть задания заключается в том, что ребенку необходимо в верной последовательности выложить картинки, которые представляют собой части единого сюжета. Содержательно субтесты имеют принципиальные отличия: для выполнения субтеста Векслера достаточно продемонстрировать правильный порядок картинок, даже если смысл происходящего оценен обследуемым неверно, в то время как для выполнения «Сюжетных картинок» необходимо не только правильно расположить последовательность, но и корректно описать сюжет происходящего, раскрывая его

Таблица 1. Начисление баллов за выполнение серии из субтеста «Сюжетные картинки»
Table 1. Scoring for the “Story Pictures” subtest

Оценка за последовательность	Оценка за понимание сюжета	Итоговый балл
2	2	4
1	2	4
0	2	3
2	1	2
1	1	2
0	1	1
2	0	0
1	0	0
0	0	0

содержание и вербализуя ключевые детали истории (например, в последовательности «Джем» указать, что мальчик взял с полки варенье без спроса). Таким образом, инструкция задания ИСКОН-78 является более требовательной к ребенку;

- субтест «Кубики Коса» для валидации субтеста «Кубики Коса». Задания не отличаются инструкцией, имеют различия только в предъявляемых стимулах и в системе начисления баллов, направлены на изучение общего конструкта;
- субтест «Шифровка» для валидации субтеста «Корректирующая проба». Субтест измеряет общие характеристики внимания (концентрацию, распределение, переключение).

Также анализировалась связь показателя вербального интеллекта и интегрально-вербального показателя и входящих в него заданий, а кроме того, связь невербального показателя интеллектуальных способностей с субтестом «Кубики Коса», так как невербальный интеллект лежит в основе способности к выполнению интеллектуальных операций с наглядно-образным материалом.

Субтесты оценивались в баллах по шкале от 0 до 20 в соответствии с возрастными нормативами теста. Показатели вербального, невербального и общего интеллекта — в баллах IQ.

2. *Нейропсихологическое обследование по методу А.Р. Лурии в адаптации для детского возраста Ж.М. Глозман, А.Е. Соболевой [18].* Применялись пробы:

- субтест «10 слов» — для валидации субтеста на слухоречевую память из «ДИАКОР»;
- субтест «Зрительная память» — для оценки связи между параметрами мнестической деятельности разной модальности — зрительной и слухоречевой (методика из «ДИАКОР»);
- субтест «Фонематический слух» — для оценки связи между способностью к запоминанию и сформированностью фонематического слуха, так как в данном возрастном периоде у части детей еще могут наблюдаться трудности дифференциации фонематически сходных слов;
- субтест «Задачи» — для валидации задания «Логические задачи» и субтеста «Интегральный показатель вербально-логического мышления». Выбор субтеста «Задачи» из нейропсихологического обследования объясняется содержательной общностью: одна из задач батареи А.Р. Лурии относится к типу логических, вторая — арифметическая, которая при этом опирается на понимание логико-грамматических конструкций. Способность к решению логических задач, сформулированных через вербальную ситуативную инструкцию, опирается на возможности вербального интеллекта в виде построения и проверки ментальных моделей;
- субтест «Аналогии» — для валидации задания «Аналогии» и субтеста «Интегральный показатель вербально-логического мышления». Субтест «Аналогии» из батареи А.Р. Лурии содержательно аналогичен заданию из скрининга: они имеют схожую инструкцию и ставят одинаковую задачу перед обследуемым;
- субтест «Зрительно-пространственный гнозис» для валидации субтеста «Кубики Коса», так как выполнение субтеста «Кубики Коса» опирается на зрительно-пространственные представления;
- субтест «Интерпретация сюжетных картин» — для валидации субтеста «Сюжетные картинки». Оба

задания требуют объяснения содержания предъявленной последовательности событий, раскрытия сюжета, однако в задании из батареи А.Р. Лурии нет необходимости восстановления порядка изображений;

- субтест «Динамический праксис» — для валидации корректирующей пробы. Задание нейропсихологического тестирования заключается в усвоении двигательной программы «Кулак — ребро — ладонь».

Каждый субтест оценивался по шкале от 0 до 3 в соответствии с методическими указаниями методики, где чем меньше балл, тем лучше показатель функции. Шкала: 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3. Для каждого балла субтеста в методике описаны критерии соответствия.

3. *Тест внимания Тулуза — Пьерона* является одной из модификаций классической методики корректирующей пробы Бурдона и использовался для оценки характеристик внимания и работоспособности: скорости, точности и устойчивости внимания, устойчивости скорости [19]. Вычисляемые показатели методики используются для валидации субтеста «Корректирующая проба». Отличие между методиками заключается в особенностях инструкции. Тест Тулуза — Пьерона требует зрительно-пространственной ориентировки между схожими стимулами, в то время как в методике ИСКОН-78 стимулы более легкие для дифференцирования (цифры) и используется инструкция на переключение между способами выполнения.

Регистрация результатов применения диагностических тестов

Анализ результатов проведен специалистами, проводившими процедуру диагностики: Т.Ю. Гогберашвили, Т.А. Константиныди, С.Х. Садилловой, Н.Е. Сергеевой. Неопределенные результаты не учитывались. Если неопределенные результаты были получены по скрининг-методике, участник исключался, если по валидирующим методикам — результат игнорировался, а участник не исключался из обследования. Часть участников не прошли все диагностические процедуры по валидирующим методикам ввиду организационных сложностей, такие участники не исключались.

Этическая экспертиза

Включение в исследование осуществляли на основании подписанного информированного добровольного согласия на участие в обследовании от законного представителя.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ данных проведен с использованием IBM SPSS Statistics version 26 (Нью-Йорк, США). Показатели, не соответствующие нормальному распределению, описывались на основании медианы межквартильного размаха (1-м и 3-м квартилями), соответствующие — среднего и стандартного отклонения. Анализ нормальности распределения оцениваемых параметров проводился по одновыборочному критерию нормальности Колмогорова — Смирнова. Большинство данных оказалось ненормально распределено, по этой причине для оценки связи между показателями скрининговой методики ИСКОН-78 и валидирующих тестов использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Итоговая выборка — 102 ребенка, из них 47 (46,1%) — девочки. Средний возраст — $7,93 \pm 0,71$. Скрининговое обследование завершили 102 человека; тест Векслера — 102, нейропсихологическое — 84, Тулуза – Пьерона — 96. Характеристики выборки представлены в табл. 2.

Результаты диагностических тестов

Субтест «Слухоречевая память»

Полученные результаты представлены в табл. 3. Наибольшие корреляции обнаружены между показателями долгосрочного запоминания и зрительной памяти ($r = 0,725$, $p < 0,0001$), кратковременной памяти и уровнем выполнения задания на фонематический слух ($r = 0,550$, $p < 0,0001$). Количество воспроизведенных

Таблица 2. Общая характеристика участников
Table 2. General characteristics of the participants

Показатель	Значение
<i>Общие характеристики</i>	
Число участников, <i>n</i>	102
Пол, <i>n</i> (%)	
• Мальчики	55 (53,9%)
• Девочки	47 (46,1%)
Возраст, лет	$7,93 \pm 0,71$
<i>Результаты скрининговой методики ИСКОН-78</i>	
Объем выполнения (корректирующая проба), знаков	$304,45 \pm 95,43$
Неисправленные ошибки	6,00 [3,00; 12,00]
Точность выполнения, %	95,95 [97,90; 99,70]
Эффективность	5,50 [3,67; 8,49]
Краткосрочная память, баллы	1,0 [0,00; 2,00]
Краткосрочное запоминание — количество воспроизведенных слов	5,00 [3,00; 6,00]
Долгосрочное запоминание, баллы	4,00 [3,00; 5,00]
Фонематические парафазии	2,00 [0,00; 5,00]
Логические задачи, баллы	3,00 [2,00; 3,00]
Аналогии, баллы	3,00 [2,00; 4,00]
Интегративный показатель вербально-логического мышления, баллы	5,00 [4,00; 7,00]
Субтест «Кубики Коса», баллы	2,00 [2,00; 3,00]
Субтест «Сюжетные картинки», баллы	8,00 [4,00; 11,00]
<i>Результаты теста интеллекта Векслера (WISC)</i>	
Вербальный интеллект	$109,06 \pm 14,15$
Невербальный интеллект	$107,43 \pm 13,05$
Общий интеллект	$108,91 \pm 12,76$
Субтест «Арифметический», баллы	12,00 [9,00; 14,00]
Субтест «Сходство», баллы	13,00 [11,00; 15,00]
Субтест «Последовательные картинки», баллы	12,00 [10,00; 15,00]
Субтест «Кубики Коса», баллы	15,00 [13,00; 17,00]
Субтест «Шифровка», баллы	9,00 [6,00; 11,00]
<i>Результаты теста внимания Тулуза – Пьерона</i>	
Скорость	$32,81 \pm 10,08$
Точность	0,93 [0,89; 0,96]
Устойчивость скорости	4,99 [3,71; 6,63]
Устойчивость внимания	1,34 [0,97; 1,97]
<i>Результаты нейропсихологического обследования</i>	
Краткосрочное запоминание (10 слов), баллы	0,50 [0,00; 1,00]
Долгосрочное запоминание (10 слов), баллы	0,50 [0,00; 1,00]
Фонематический слух, баллы	0,75 [0,00; 1,00]
Зрительная память, баллы	0,75 [0,00; 1,50]
Задачи, баллы	0,50 [0,00; 1,50]
Аналогии, баллы	0,00 [0,00; 1,00]
Зрительно-пространственный гнозис, баллы	0,00 [0,00; 1,00]
Интерпретация сюжетных картин, баллы	0,00 [0,00; 1,00]
Динамический праксис, баллы	1,00 [0,00; 1,00]

Таблица 3. Корреляция показателей субтеста на слухоречевую память с параметрами валидирующих методик, $n = 84$
Table 3. Correlation of subtest scores for auditory-verbal memory with parameters of validating methods, $n = 84$

Показатель (скрининг)		Краткосрочное запоминание 10 слов	Долгосрочное запоминание 10 слов (нейropsychологическое обследование)	Фонематический слух	Зрительная память
Краткосрочная память	r	0,405	0,262	0,550	–
	p	< 0,0001	0,016	< 0,0001	–
Краткосрочное запоминание — количество воспроизведенных слов	r	0,439	0,305	0,335	0,229
	p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Долгосрочное запоминание	r	0,435	0,476	0,250	0,725
	p	< 0,0001	< 0,0001	0,034	< 0,0001
Фонематические парафазии	r	–	–	0,432	–
	p	–	–	< 0,0001	–

слов при краткосрочном запоминании показало значимые связи со всеми валидирующими методиками: с кратковременным ($r = 0,439$, $p < 0,0001$) и долговременным ($r = 0,305$, $p < 0,0001$) запоминанием, а также с фонематическим слухом ($r = 0,335$, $p < 0,0001$) и зрительной памятью ($r = 0,229$, $p < 0,0001$). Показатель кратковременного запоминания статистически значимо связан с объемом краткосрочного запоминания «10 слов» ($r = 0,405$, $p < 0,0001$) и с объемом долгосрочного запоминания ($r = 0,262$, $p = 0,016$) в нейропсихологическом обследовании. Объем сохраняемой информации при долговременном запоминании значимо коррелирует с аналогичным показателем нейропсихологического обследования ($r = 0,476$, $p < 0,0001$).

Субтест «Вербально-логическое мышление»
«Логические задачи»

Успешность решения логических задач из скрининг-методики коррелирует с лучшим выполнением «Арифметического» субтеста Векслера ($r = 0,590$, $p < 0,0001$) и решением задач из нейропсихологической батареи А.Р. Лурии ($r = 0,559$, $p < 0,0001$) (табл. 4). Уровень вербального интеллекта тоже демонстрирует положительную корреляцию с выполнением логических задач скрининга ($r = 0,491$, $p < 0,0001$).

«Аналогии»

Более высокие баллы за выполнение субтеста «Аналогии» (табл. 5) тесно связаны с результатами субтеста «Сходство» из теста Векслера ($r = 0,548$, $p < 0,0001$) и выполнением пробы «Аналогии» из батареи Лурии ($r = 0,525$, $p < 0,0001$). Выявлена значимая положительная корреляция с вербальным интеллектом ($r = 0,488$, $p < 0,0001$).

Общий интегративный показатель вербально-логического мышления ИСКОН-78 также коррелирует с измеряемыми показателями (табл. 6): вербальным интеллектом ($r = 0,494$, $p < 0,0001$), уровнем выполнения заданий «Аналогии» ($r = 0,518$, $p < 0,0001$) и «Задачи» ($r = 0,526$, $p < 0,0001$) из нейропсихологического тестирования.

Субтест «Кубики Коса»

Результаты выполнения субтеста, направленного на оценку конструктивного праксиса, показали высокую степень согласованности с классической версией ($r = 0,736$, $p < 0,0001$) (табл. 7). Кроме того, показатель выполнения исследуемого авторского субтеста значимо связан с уровнем невербального интеллекта ($r = 0,489$, $p < 0,01$) и более слабо — с показателем зрительно-пространственного гнозиса ($r = 0,291$, $p = 0,007$).

Таблица 4. Корреляция субтеста «Логические задачи» с параметрами валидирующих методик
Table 4. Correlation of the “Logic Tasks” subtest with the parameters of validating methods

Логические задачи (скрининг)	Арифметический субтест (тест Векслера)	Задачи (нейropsychологическое тестирование)	Вербальный интеллект (тест Векслера)
r	0,590	0,559	0,491
p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
n	102	84	102

Таблица 5. Корреляция субтеста «Аналогии» с параметрами валидирующих методик
Table 5. Correlation of the “Analogies” subtest with the parameters of validating methods

Аналогии (скрининг)	Сходство (тест Векслера)	Аналогии (нейropsychологическое обследование)	Вербальный интеллект (тест Векслера)
r	0,548	0,525	0,488
p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
n	102	84	102

Таблица 6. Корреляции интегративного показателя вербально-логического мышления с параметрами валидирующих методик
Table 6. Correlations of the integrative indicator of verbal-logical thinking with the parameters of validating methods

Интегративный показатель вербально-логического мышления	Аналогии (нейropsychологическое обследование)	Задачи (нейropsychологическое обследование)	Вербальный интеллект (тест Векслера)
<i>r</i>	0,518	0,526	0,494
<i>p</i>	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
<i>n</i>	84	84	102

Таблица 7. Корреляция субтеста «Кубики Коса» с параметрами валидирующих методик
Table 7. Correlation of the Kohs Block Design subtest with the parameters of validating methods

Субтест «Кубики Коса» (скрининг)	Субтест «Кубики Коса» (тест Векслера)	Зрительно-пространственный гнозис (нейropsychологическое тестирование)	Невербальный интеллект (тест Векслера)
<i>r</i>	0,736	0,291	0,498
<i>p</i>	< 0,0001	0,007	< 0,0001
<i>n</i>	102	84	102

Субтест «Сюжетные картинки»

Успешность выполнения задания «Сюжетные картинки» показала сильную связь с заданием на интерпретацию последовательности сюжетных картинок из нейропсихологического обследования ($r = 0,587, p < 0,0001$) (табл. 8). Обнаружена корреляция с уровнем невербального интеллекта ($r = 0,348, p < 0,0001$) и слабая связь с субтестом теста Векслера «Последовательные картинки» ($r = 0,223, p = 0,033$).

Субтест «Корректурная проба»

Показатели разработанной пробы ИСКОН-78 на внимание (табл. 9) продемонстрировали высокую согласованность с параметрами теста Тулуза – Пьерона. Объем выполнения пробы значительно коррелирует со скоростью в тесте Тулуза – Пьерона ($r = 0,708, p < 0,0001$) и его точностью ($r = 0,525, p < 0,0001$). Также выявлена его связь с динамическим праксисом ($r = 0,483, p < 0,0001$).

Дети, допускающие больше неисправленных ошибок, хуже справляются с выполнением субтеста «Шифровка» ($r = -0,603, p < 0,0001$).

Более точные дети при выполнении пробы скрининга допускают меньше ошибок при выполнении пробы Тулуза – Пьерона ($r = 0,400, p < 0,01$) и имеют более высокий показатель устойчивости внимания ($r = 0,408, p < 0,0001$). Кроме того, параметр точности коррелирует с результатами субтеста «Шифровка» из теста Векслера ($r = 0,319, p = 0,001$), пробой на динамический праксис ($r = 0,268, p = 0,014$), устойчивостью скорости при выполнении пробы Тулуза – Пьерона.

Показатель эффективности значимо коррелирует с ключевыми параметрами валидирующего теста: устой-

чивостью внимания ($r = 0,556, p < 0,0001$), точностью ($r = 0,523, p < 0,0001$), скоростью ($r = 0,365, p < 0,0001$). Также он связан с субтестами «Динамический праксис» ($r = 0,583, p < 0,0001$), «Шифровка» ($r = 0,319, p = 0,001$).

Нежелательные явления

Нежелательные явления не обнаружены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование было посвящено психометрической проверке разработанной скрининговой методики ИСКОН-78. Основным результатом заключается в эмпирическом подтверждении ее конструктивной валидности. Установлены статистически значимые связи между показателями субтестов скрининга и аналогичными по содержанию показателями общепризнанных диагностических инструментов: теста Векслера (WISC), нейропсихологического обследования по методу А.Р. Лурии и теста внимания Тулуза – Пьерона.

Обсуждение основного результата исследования

Субтест «Слухоречевая память» показал себя как валидный инструмент оценки мнестических процессов. Установленная связь с классической пробой «10 слов» подтверждает, что он измеряет способность как к непосредственному удержанию информации, так и к ее долговременному сохранению. Особую диагностическую ценность представляет выявленная взаимосвязь с состоянием фонематического слуха. В настоящее время исследователи сходятся на том, что дефицит фонематической осведомленности (phonemic awareness) является

Таблица 8. Корреляция субтеста «Сюжетные картинки» с параметрами валидирующих методик
Table 8. Correlation of the «Story Pictures» subtest with the parameters of validating methods

Сюжетные картинки (скрининг)	Субтест «Последовательные картинки» (тест Векслера)	Интерпретация сюжетных картин (нейropsychологическое обследование)	Невербальный интеллект (тест Векслера)
<i>r</i>	0,223	0,587	0,348
<i>p</i>	0,033	< 0,0001	< 0,0001
<i>n</i>	102	84	102

Таблица 9. Корреляция показателей корректурной пробы скрининга с параметрами валидирующих методик
Table 9. Correlation of the results of the screening proofreading test with the parameters of the validating methods

Корректурная проба (скрининг)		Скорость (тест Тулуза – Пьерона)	Точность (тест Тулуза – Пьерона)	Устойчивость скорости (тест Тулуза – Пьерона)	Устойчивость внимания (тест Тулуза – Пьерона)	Субтест «Шифровка» (тест Векслера)	Динамический праксис (нейропсихологическое обследование)
Объем выполнения	<i>r</i>	0,708	0,525	–	–	–	0,483
	<i>p</i>	< 0,0001	< 0,0001	–	–	–	< 0,0001
	<i>n</i>	96	96	–	–	–	84
Неисправленные ошибки	<i>r</i>	–	–	–	–	–0,603	–
	<i>p</i>	–	–	–	–	< 0,0001	–
	<i>n</i>	–	–	–	–	102	–
Точность выполнения	<i>r</i>	–	0,400	0,222	0,408	0,319	0,268
	<i>p</i>	–	< 0,0001	0,030	< 0,0001	0,001	0,014
	<i>n</i>	–	96	96	96	102	84
Эффективность	<i>r</i>	0,365	0,523	–	0,556	0,319	0,583
	<i>p</i>	< 0,0001	< 0,0001	–	< 0,0001	0,001	< 0,0001
	<i>n</i>	96	96	–	96	102	84

одним из ключевых факторов риска развития дислексии и дисграфии [20, 21]. Таким образом, особенность стимульного материала, характеризующегося как сходный по звучанию и ритмически сгруппированный, позволяет выявить группу детей с данным дефицитом и вторичным нарушением мнестического процесса. Сильная связь между показателем долговременной памяти и зрительным запоминанием показывает, что субтест также обнаруживает мнестические модально-неспецифические нарушения.

Субтест, оценивающий вербально-логическое мышление, показал согласованность с классическими методиками. С одной стороны, результаты интегративного показателя согласуются как с субтестами «Аналогии» и «Сходство», которые опираются на уровень сформированности понятий и доступность основных мыслительных операций — сравнения, обобщения и построения аналогий, так и с субтестами, которые оценивают способность к переработке вербальной информации, построению плана решения и выполнению арифметических действий (субтесты «Арифметический», «Задачи»). Данный блок важен для скрининг-диагностики, так как исследования показывают, что для успешного обучения по математике недостаточно арифметических навыков. Наряду со сформированностью внимания понимание языка (language comprehension) и сформированность понятий (concept formation) являются более важными факторами в младшем школьном возрасте [22]. При этом способность делать выводы из прочитанного (inference making), что является частью вербально-логического мышления, отличает более успешных учеников [23].

Высокая согласованность результатов субтеста «Кубики Коса» с его версией из теста Векслера подтверждает его валидность в оценке зрительно-пространственных способностей, способности к анализу и синтезу наглядно-образной информации и конструктивного праксиса. При этом более слабая связь с субтестом «Зрительно-пространственный гнозис» подтверждает, что субтест «Кубики Коса» опирается на более широкий круг способностей. Исследования показывают, что этот субтест отражает подвижный интеллект и уровень невер-

бальных способностей в целом [24], чувствителен к поражениям теменных и лобных долей [25], а также показателен при выявлении детей с невербальными трудностями обучения (дети, у которых достаточно высокие вербальные способности, но трудности с математикой, ориентацией в пространстве и с социальной адаптацией) [26].

Субтест «Сюжетные картинки» показал достаточную согласованность с субтестом «Интерпретация сюжетных картин», но слабую связь с субтестом из теста Векслера. Объяснение данного результата видится в разнице инструкций. Нейропсихологическое исследование и ИСКОН-78 ближе по содержанию друг к другу и требуют вербального пояснения ответа, четкого формулирования причинно-следственных связей, что необязательно в «Последовательных картинках». При этом значение данного субтеста для скрининга определяет его отражение способности к осмыслению деталей в изображениях, выстраиванию верной логической цепочки и вербализации связного повествования. Современные исследования, изучающие проблемы чтения, показывают, что осмысление контекста и способность к установлению причинно-следственных связей являются фундаментом понимания смысла прочитанного (reading comprehension) [27]. В отличие от простого декодирования, оно требует от ребенка умения делать выводы и понимать подтекст, на что направлено данное задание.

Субтест «Корректурная проба» показал согласованность между схожими конструктами. Объем выполнения пробы выраженно коррелирует с аналогичным по содержанию параметром «Скорости» в тесте Тулуза – Пьерона, а также умеренно связан с показателем «Динамический праксис», который отражает способность к переключению и регуляторные навыки. Показатель «Неисправленные ошибки», который должен отражать нарушения в концентрации и распределении внимания, показывает высокую согласованность с параметром, который направлен на оценку внимания (субтест «Шифровки»). Ожидаемо, что показатель «Точность», в котором учитываются также «импульсивные» ошибки, то есть исправленные ошибки неправильного способа выделения числа, имеет связь с рядом параметров:

показателем точности и устойчивости внимания из теста Тулуза – Пьерона, «Шифровками», а также динамическим праксисом, что указывает на его чувствительность как к параметрам внимания, так и к регуляторным способностям. Благодаря усложненной инструкции, требующей переключения между правилами, задание измеряет компонент управляющих функций (executive functions) — когнитивную гибкость. Управляющие функции определяют успешность адаптации ребенка к школе [28]. Способность гибко переключать внимание, тормозить импульсивные ответы и удерживать в памяти инструкцию является основой для саморегуляции и произвольного поведения, необходимых для продуктивной когнитивной работы. Учет показателя эффективности выполнения задания, который одновременно учитывает скорость и точность, демонстрирует значимую связь с показателями валидирующих тестов, а также позволяет выделить детей, которые либо слишком медленно переключаются между заданиями, либо слишком импульсивны и допускают много ошибок при высокой скорости работы. Этот результирующий показатель кажется нам наиболее важным при оценке произвольного внимания и когнитивной гибкости и определении группы риска.

Таким образом, разработанная скрининг-методика ИСКОН-78 является концептуально обоснованным инструментом, позволяющим провести быструю оценку когнитивных функций и предикторов школьных трудностей. Ее практическая ценность заключается в возможности раннего выявления специфического профиля риска у ребенка и определения маршрута дальнейшей прицельной диагностики и терапии.

Ограничения исследования

Отсутствие рандомизации, способ формирования выборки и участие детей, проживающих на момент исследования в Москве и Московской области, могут негативно влиять на репрезентативность исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трудности в обучении, обусловленные легкими когнитивными нарушениями, являются одной из наиболее актуальных проблем в педиатрии, что подтверждается высокой распространенностью этих состояний. Ключевой нерешенной задачей остается своевременное выявление детей из группы риска, поскольку стандартные методы диагностики трудоемки и недоступны для массового применения. Настоящее исследование было посвящено валидации нового скринингового инструмента, предназначенного для решения этой проблемы применительно к детям младшего школьного возраста. Полученные результаты эмпирически подтвердили его конструктивную валидность: было показано, что показатели методики статистически значимо коррелируют с результатами классических методик оценки когнитивных функций. Методологическое содержание подобранных и разработанных субтестов позволяет выявлять все ключевые патокогнитивные паттерны, лежащие в основе легких когнитивных нарушений у детей, а именно: патологию фонематического восприятия, слухоречевой памяти, произвольного внимания, конструктивного праксиса и двух звеньев вербально-логического мышления. Таким образом, данное исследование вносит вклад в решение проблемы популяционной скрининговой диагностики, представляя собой валидный инструмент для быстрой, но всеобъемлющей оценки значимых для патогенеза ЛКН когнитивных функций для детей младшего школьного возраста. Научная и клиническая значимость работы заключается в том, что использова-

ние утвержденной методики в рамках профилактических популяционных осмотров позволит определять группы риска для свое-временного оказания прицельной диагностической и терапевтической помощи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Е. Сергеева — разработка диагностического инструмента, психологическое обследование, обработка результатов обследования, статистическая обработка, анализ данных, подготовка текста публикации.

Г.А. Каркашадзе — планирование исследования, разработка диагностического инструмента, контроль проведения исследования, рекрутинг участников, неврологическое обследование, анализ данных, подготовка текста публикации.

Т.Ю. Гогберашвили — разработка диагностического инструмента, психологическое обследование, обработка результатов обследования.

Т.А. Константиноиди — психологическое обследование, обработка результатов обследования.

С.Х. Садиллоева — психологическое обследование, обработка результатов обследования.

Л.С. Намазова-Баранова — планирование исследования, общее руководство.

Е.А. Вишнева — планирование исследования, контроль проведения исследования.

Е.А. Кайтукова — планирование исследования, контроль проведения исследования.

Т.А. Салимгареева — контроль проведения исследования, обработка результатов обследования.

Н.С. Сергиенко — рекрутинг участников, неврологическое обследование.

Ю.В. Нестерова — рекрутинг участников, неврологическое обследование.

Л.М. Яцык — рекрутинг участников, неврологическое обследование.

Н.А. Ульякина — разработка диагностического инструмента, психологическое обследование.

М.А. Куракина — обработка результатов обследования.

С.Г. Никитина — психиатрическое обследование.

Е.С. Зиброва — сбор и обработка данных обследования.

Н.С. Шилко — сбор и обработка данных обследования.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Natalia E. Sergeeva — development of a diagnostic tool, psychological examination, processing of examination results, statistical processing, data analysis, preparation of the publication text.

George A. Karkashadze — research planning, development of a diagnostic tool, control of research implementation, recruitment of participants, neurological examination, data analysis, preparation of the publication text.

Tinatin Yu. Gogberashvili — development of a diagnostic tool, psychological examination, processing of examination results.

Tatiana A. Konstantinidi — psychological examination, processing of examination results.

Safarbegim Kh. Sadilloeva — psychological examination, processing of examination results.

Leyla S. Namazova-Baranova — research planning, general management.

Elena A. Vishneva — research planning, research control.

Elena V. Kaytukova — research planning, research control.

Tatiana A. Salimgareeva — research control, research results processing.

Natalia S. Sergeenko — recruitment of participants, neurological examination.

Yulia V. Nesterova — recruitment of participants, neurological examination.

Leonid M. Yatsyk — recruitment of participants, neurological examination.

Nadezhda A. Ulkina — development of a diagnostic tool, psychological examination.

Marina A. Kurakina — processing of examination results.

Svetlana G. Nikitina — psychiatric examination.

Elena S. Zibrova — collection and processing of examination data.

Nikita S. Shilko — collection and processing of examination data.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Г.А. Каркашадзе — чтение лекций для фармацевтических компаний Opella Healthcare Russia, «Материка Медика Холдинг», «Герофарм», Organon, «Сотекс».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Безруких М.М. Трудности обучения в начальной школе: причины, диагностика, комплексная помощь. — М.: Просвещение; 2009. — 256 с. [Bezrukih MM. *Trudnosti obucheniya v nachal'noi shkole: prichiny, diagnostika, kompleksnaya pomoshch'*. Moscow: Prosveshchenie; 2009. 256 p. (In Russ).]
2. Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения легких когнитивных нарушений у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т. 8. — № 5. — С. 6–12. [Karkashadze GA, Maslova OI, Namazova-Baranova LS. Current Problems of Diagnosis and Treatment of Mild Cognitive Impairments in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2011;8(5):37–41. (In Russ).]
3. Arts E, Orobio de Castro B, Luteijn E, et al. Improving social emotional functioning in adolescents with Developmental Language Disorders: a mini review and recommendations. *Front Psychiatry*. 2022;13:966008. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.966008>
4. Margari L, Buttiglione M, Craig F, et al. Neuro-psychopathological comorbidities in learning disorders. *BMC Neurol*. 2013;13:198. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-198>
5. Flapper BC, Schoemaker MM. Developmental coordination disorder in children with specific language impairment: comorbidity and impact on quality of life. *Res Dev Disabil*. 2013;34(2):756–763. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-198>
6. Weindrich D, Jennen-Steinmetz C, Laucht M, et al. Epidemiology and prognosis of specific disorders of language and scholastic skills. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000;9(3):186–194. doi: <https://doi.org/10.1007/s007870070042>
7. Tomblin JB, Records NL, Buckwalter P, et al. Prevalence of specific language impairment in kindergarten children. *J Speech*

DISCLOSURE OF INTEREST

George A. Karkashadze — lectures for pharmaceutical companies Opella Healthcare Russia, Materica Holding, Geropharm, Organon, and Sotex.

Leyla S. Namazova-Baranova — research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., AstraZeneca Pharmaceuticals LLC, Gilead / PRA Pharmaceutical Research Associates C.I.S., Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / PPD Development (Smolensk) LLC, Stallergen S.A. / Quintiles G.m.b.H. (Austria).

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

ORCID

Н.Е. Сергеева

<https://orcid.org/0000-0001-7218-8434>

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

Т.Ю. Гогберашвили

<https://orcid.org/0000-0001-9790-7490>

С.Х. Садиллоева

<https://orcid.org/0009-0004-3805-5426>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

Н.С. Сергиенко

<https://orcid.org/0000-0002-5036-8407>

Ю.В. Нестерова

<https://orcid.org/0000-0002-0596-631X>

Л.М. Яцык

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

М.А. Куракина

<https://orcid.org/0009-0006-3747-3743>

Hear Res. 1997;40(6):1245–1260. doi: <https://doi.org/10.1044/jslhr.4006.1245>

8. Norbury CF, Gooch D, Wray C, et al. The impact of nonverbal ability on prevalence and clinical presentation of language disorder: evidence from a population study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(11):1247–1257. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12573>

9. Katusic SK, Colligan RC, Barbaresi WJ, et al. Incidence of reading disability in a population-based birth cohort, 1976–1982, Rochester, Minn. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(11):1081–1092. doi: <https://doi.org/10.4065/76.11.1081>

10. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Fletcher JM, Escobar MD. Prevalence of reading disability in boys and girls: results of the Connecticut Longitudinal Study. *JAMA*. 1990;264(8):998–1002.

11. Jovanović G, Jovanović Z, Banković-Gajić J, et al. The frequency of dyscalculia among primary school children. *Psychiatr Danub*. 2013;25(2):170–174.

12. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults and Children*. Adler LA, Spencer TJ, Wilens TE, eds. Cambridge: Cambridge University Press; 2015. 392 p.

13. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942–948. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.942>

14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

15. Каркашадзе Г.А., Гогберашвили Т.Ю., Константиныди Т.А. и др. Одномоментное популяционное исследование распространенности лёгких когнитивных нарушений у детей среднего школьного возраста // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2023. — Т. 78. — № 4. — С. 329–347. — doi: <https://doi.org/10.1044/jslhr.4006.1245>

org/10.15690/vramn12460 [Karkashadze GA, Gogberashvili Tyu, Konstantinidi TA, et al. A Single-Stage Population-Based Study of the Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Children of Secondary School Age. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(4):329–347. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12460>]

16. Микадзе Ю.В., Корсакова Н.К. *Нейропсихологическая диагностика и коррекция младших школьников в связи с неуспеваемостью в школе*. — М.: Правление общества «Знание» России, ТОО «ИнтелТех»; 1994. — 176 с. [Mikadze YuV, Korsakova NK. *Neiropsikhologicheskaya diagnostika i korrektsiya mladshikh shkol'nikov v svyazi s neuspevaemost'yu v shkole*. Moscow: Pravlenie obshchestva "Znanie" Rossii, TOO "IntelTekh"; 1994. 176 p. (In Russ).]

17. Филимонов Ю.И., Тимофеев В.И. *Тест Векслера: диагностика уровня развития интеллекта (детский вариант): методическое руководство*. — СПб.: Иматон; 2007. — 128 с. [Filimonenko Yul, Timofeev VI. *Test Vekslera: diagnostika urovnya razvitiya intellekta (detskii variant): Methodological guide*. St. Petersburg: Imaton; 2007. 128 p. (In Russ).]

18. Глозман Ж.М., Соболева А.Е. *Нейропсихологическая диагностика детей школьного возраста: исследование внимания, работоспособности, восприятия, памяти, мышления и речи*. — М.: Издательство МГУ; 2003. — 224 с. [Glozman ZhM, Soboleva AE. *Neiropsikhologicheskaya diagnostika detei shkol'nogo vozrasta: issledovanie vnimaniya, rabotosposobnosti, vospriyatiya, pamyati, myshleniya i rechi*. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 2003. 224 p. (In Russ).]

19. Ясюкова Л.А. *Оптимизация обучения и развития детей с ММД: тест Тулуз-Пьерона: методическое руководство*. — СПб.: Иматон; 2007. — 104 с. [Yasyukova LA. *Optimizatsiya obucheniya i*

razvitiya detei s MMD: test Tuluz-P'erona: Methodological guide. St. Petersburg: Imaton; 2007. 104 p. (In Russ).]

20. Melby-Lervåg M, Lyster SA, Hulme C. Phonological skills and their role in learning to read: a meta-analytic review. *Psychol Bull*. 2012;138(2):322–352. doi: <https://doi.org/10.1037/a0026744>

21. Stanovich KE. Matthew effects in reading: some consequences of individual differences in the acquisition of literacy. *Read Res Q*. 1986;21(4):360–407. doi: <https://doi.org/10.1598/RRQ.21.4.1>

22. Fuchs LS, Fuchs D, Compton DL, et al. The cognitive correlates of third-grade skill in arithmetic, algorithmic computation, and arithmetic word problems. *J Educ Psychol*. 2006;98(1):29–43. doi: <https://doi.org/10.1037/0022-0663.98.1.29>

23. Elleman AM. Examining the impact of inference instruction on the reading comprehension of struggling readers: a meta-analysis. *J Educ Psychol*. 2017;109(6):761–781. doi: <https://doi.org/10.1037/edu0000180>

24. Groth-Marnat G, Wright AJ. *Handbook of Psychological Assessment*. 6th edn. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2016. 976 p.

25. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological Assessment*. 5th edn. New York: Oxford University Press; 2012. 1200 p.

26. *Syndrome of Nonverbal Learning Disabilities: Neurodevelopmental Manifestations*. Rourke BP, ed. New York: Guilford Press; 1995. 376 p.

27. Cain K, Oakhill J. Reading comprehension difficulties: correlates, causes, and consequences. In: *Children's comprehension problems in oral and written language: A cognitive perspective*. New York: Guilford Press; 2007. pp. 41–75.

28. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol*. 2013;64:135–168. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

Статья поступила: 01.08.2025, принята к печати: 16.10.2025

The article was submitted 01.08.2025, accepted for publication 16.10.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Сергеева Наталья Евгеньевна [Natalia E. Sergeeva]; адрес: 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [address: 10, Fotievoy Str., building 1, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (926) 708-07-35; **e-mail:** natalia_023@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9332-5010

Каркашадзе Георгий Арчилович, к.м.н. [George A. Karkashadze, MD, PhD]; e-mail: karkaga@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6248-0970

Гогберашвили Тинатин Юзовна [Tinatin Yu. Gogberashvili, MD]; e-mail: tinatina2004@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5723-4805

Константииниди Татьяна Анатольевна [Tatiana A. Konstantinidi, MD]; e-mail: tkonstantinidi@list.ru; **eLibrary SPIN:** 7971-2040

Садиллоева Сафарбегим Худододовна [Safarbegim H. Sadilloeva, MD]; e-mail: sadilloeva@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 3203-2569

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

Вишнева Елена Александровна, д.м.н., профессор [Elena A. Vishneva, MD, PhD, Professor]; e-mail: vishneva.e@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1109-2810

Кайтукова Елена Владимировна, к.м.н., доцент [Elena V. Kaytukova, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: dr.gastro@bk.ru, **eLibrary SPIN:** 1272-7036

Салимгареева Татьяна Амирановна [Tatiana A. Salimgareeva, MD]; e-mail: salim_tat@mail.ru

Сергиенко Наталья Сергеевна, к.м.н. [Natalia S. Sergienko, MD, PhD]; e-mail: sergienko538@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 3786-8520

Нестерова Юлия Викторовна, к.м.н. [Yulia V. Nesterova, MD, PhD]; e-mail: julnester@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5547-6239

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

Улькина Надежда Александровна, к.п.н. [Nadezhda A. Ulkina, MD, PhD]; e-mail: ulkinan@rambler.ru

Куракина Марина Александровна [Marina A. Kurakina, MD]; e-mail: kyrakina.marina@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 7472-6286

Никитина Светлана Геннадьевна, к.м.н. [Svetlana G. Nikitina, MD, PhD]; e-mail: nikitina.svt@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 2245-7703

Зиброва Елена Сергеевна [Elena S. Zibrova, MD]

Шилко Никита Сергеевич [Nikita S. Shilko, MD]; e-mail: nikita@shilko.ru; **eLibrary SPIN:** 5655-564

Н.Ю. Отто¹, А.А. Джумагазиев¹, Н.М. Шилина², Д.А. Безрукова¹, Е.Ю. Сорокина²,
А.В. Филипчук¹, Е.А. Нетунаева²

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

² Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи,
Москва, Российская Федерация

Влияние некоторых гормонов грудного молока у матерей с различной массой тела на физическое развитие потомства в раннем возрасте

Автор, ответственный за переписку:

Филипчук Анатолий Владиславович, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии
Астраханского государственного медицинского университета

Адрес: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7 (960) 864-65-73, e-mail: filipchuk777797@yandex.ru

Обоснование. Ожирение у детей стало одной из самых серьезных проблем здравоохранения XXI в., затрагивающей как развитые, так и развивающиеся государства. Широкая распространенность ожирения подчеркивает важность изучения его причин и механизмов патогенеза, что позволит лучше понять основные направления лечения и профилактики этого состояния, которые должны быть реализованы в различных сферах жизни общества: дома, в образовательных и лечебно-профилактических учреждениях и на национальном уровне. **Цель исследования** — изучить возможное влияние некоторых гормонов грудного молока (ГМ) (лептина, грелина, адипонектина, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1)) у матерей с избыточной массой тела (ИзМТ) и ожирением на физическое развитие потомства в раннем возрасте. **Методы.** В проспективном исследовании изучались две группы детей, находящихся на грудном вскармливании в течение первого года жизни. Первая группа включала 48 детей, рожденных от матерей с ИзМТ и ожирением, с медианой индекса массы тела (ИМТ) матерей 32,75 [min 26,1; max 43,03] кг/м². В контрольную группу вошли 35 детей, рожденных от матерей с нормальной массой тела (медиана ИМТ — 21,1 [min 17,9 max 24,7] кг/м²). **Результаты.** Влияние ИзМТ и ожирения у матери в период беременности на физическое развитие ребенка начинает проявляться после рождения с 9 мес жизни — прежде всего ускоренным ростом длины тела, а к 2–3 годам — и ИзМТ. В ГМ выявлена отрицательная корреляция ИМТ с ИПФР-1 ($r = -0,455$, $p = 0,021$) и положительная — между ИМТ и адипонектином ($r = 0,45$, $p = 0,042$). Найдены пороговые значения показателей гормонов ГМ, которые статистически значимо чаще регистрируются у матерей с ИзМТ и ожирением: ИПФР-1 < 12,0 нг/мл ($p = 0,0027$), адипонектин $\geq 0,5$ мкг/мл ($p = 0,020$), грелин < 0,6 пг/мл ($p = 0,006$). Установлены достоверное увеличение длины тела младенцев в возрасте 6 мес при потреблении ими молока с уровнем ИПФР-1 < 12 нг/мл и достоверно более высокая масса тела в возрасте 2 и 3 лет. В группе детей, потреблявших ГМ с содержанием грелина < 0,6 пг/мл, выявлена достоверно более высокая масса тела в возрасте 3 лет по сравнению с детьми, потреблявшими ГМ с более высоким уровнем гормона. **Заключение.** Уровни ИПФР-1 ГМ < 12 нг/мл и грелина < 0,6 пг/мл могут служить биомаркерами ускоренного физического развития детей от матерей с ИзМТ и ожирением. Влияние некоторых гормонов ГМ у матерей на физическое развитие детей раннего возраста является неоднозначной проблемой, требующей дальнейшего изучения.

Ключевые слова: дети, гормоны грудного молока, ожирение, физическое развитие

Для цитирования: Отто Н.Ю., Джумагазиев А.А., Шилина Н.М., Безрукова Д.А., Сорокина Е.Ю., Филипчук А.В., Нетунаева Е.А. Влияние некоторых гормонов грудного молока у матерей с различной массой тела на физическое развитие потомства в раннем возрасте. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(5):592–609. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2977>

ОБОСНОВАНИЕ

Влияние на ребенка, выношенного и рожденного в условиях материнского ожирения, может проявляться в виде изменения антропометрических показателей в период младенчества и раннего детства. В контексте изучения проблемы ожирения в диаде «мать – дитя» ключевое значение придается не только влиянию материнского метаболического дисбаланса на внутриутробного ребенка, но и сохранению этого влияния после рождения посредством грудного вскармливания (ГВ).

По результатам метаанализа с включением 25 исследований за период с 1997 по 2014 г., в кото-

ром изучались данные из 12 стран с общим участием 226 508 человек [1], было признано значение ГВ в формировании здоровья, а ГВ идентифицировано как важный протективный фактор против детского ожирения. Установлено, что ГВ обратно пропорционально связано с риском раннего ожирения у детей в возрасте от 2 до 6 лет, и существует зависимость между продолжительностью ГВ и снижением риска раннего детского ожирения [2–4], а раннее введение прикорма ассоциируется с избыточной массой тела (ИзМТ) [5]. Роль ГВ в профилактике ожирения может заключаться в эпигенетической модификации генов, регулирующих пищевое

поведение, адипогенез, скорость метаболизма, липидный и углеводный обмен, поэтому грудному молоку (ГМ) отводится роль основного эпигенетического модулятора экспрессии генов при ГВ [6–8].

ГМ кроме необходимых для роста и развития ребенка макро- и микронутриентов, обладающих пищевой ценностью, содержит также большое количество регуляторных компонентов, таких, например, как гормоны ГМ — регуляторы энергетического гомеостаза, к которым относятся лептин, адипонектин, грелин, инсулиноподобный фактор роста 1 (ИПФР-1) [1]. Присутствуя также и в крови, они отвечают за степень насыщения ребенка, влияют на его пищевое поведение и рост [9]. Однако роль этих гормонов, содержащихся в ГМ, до конца не ясна.

Ранее было показано, что повышенное содержание ИПФР-1 наблюдается в ГМ, потребляемом младенцами, демонстрирующими при исключительно ГВ ускоренные темпы физического развития, что, как известно, является фактором риска развития ожирения [10, 11]. Более поздние исследования показали, что ИПФР-1 ассоциирован с ростом тела младенца в длину [12].

Гормон лептин синтезируется адипоцитами, воздействуя на специфические рецепторы клеток-мишеней,

регулирует аппетит, объем потребляемой пищи, репродуктивную функцию, способствует половому созреванию и становлению фертильности [13, 14]. При увеличении секреции лептина на фоне ожирения угнетается продукция адипонектина. Это инициирует развитие инсулинорезистентности, поэтому уровень лептина ассоциируется с тяжестью ожирения [15].

Грелин, создающий орексигенный эффект, усиливает аппетит и набор массы тела, стимулирует гормон роста и адипогенез. Установлено, что уровень грелина значительно повышается от переднего к заднему молоку, но снижается в течение лактации [16].

Цель исследования

Цель исследования — изучить степень возможного влияния некоторых гормонов ГМ (лептина, грелина, адипонектина, ИПФР-1) у матерей с ИзМТ и ожирением на физическое развитие потомства в раннем возрасте.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное исследование «случай — контроль».

Natalia Yu. Otto¹, Anvar A. Dzhumagaziev¹, Natalia M. Shilina², Dina A. Bezrukova¹, Elena Yu. Sorokina², Anatoliy V. Filipchuk¹, Ekaterina A. Netunaeva²

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

² Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

The Effect of Certain Hormones in Breast Milk from Mothers with Different Body Weights on the Physical Development of Offspring at an Early Age

Background. Childhood obesity has become one of the most serious health problems of the 21st century, affecting both developed and developing countries. The widespread prevalence of obesity underscores the importance of studying its causes and pathogenesis mechanisms, which will allow for a better understanding of the main directions of treatment and prevention of this condition, which should be implemented in various spheres of society: at home, in educational and medical institutions, and at the national level. **The aim of the study is** to study the possible effect of certain breast milk (BM) hormones (leptin, ghrelin, adiponectin, insulin-like growth factor 1 (IGF-1)) in overweight and obese mothers on the physical development of offspring at an early age. **Methods.** A prospective study examined two groups of infants who were breastfed during the first year of life. The first group included 48 children born of overweight and obese mothers with a median maternal body mass index (BMI) of 32.75 [min 26.1; max 43.03] kg/m². The control group included 35 children born of mothers with normal body weight (median BMI was 21.1 [min 17.9 max 24.7] kg/m²). **Results.** The effect of overweight and obesity in the mother during pregnancy on the physical development of the child begins to manifest itself after birth from the age of 9 months, primarily through accelerated growth in body length, and by the age of 2–3 — overweight. BM showed a negative correlation of BMI with IGF-1 ($r = -0.455$, $p = 0.021$) and a positive correlation between BMI and adiponectin. ($r = 0.45$, $p = 0.042$). The threshold values of BM hormones were found, which are statistically significantly more often recorded in overweight and obese mothers: IGF-1 < 12.0 PG/mL ($p = 0.0027$), adiponectin ≥ 0.5 Mcg/mL ($p = 0.020$), ghrelin < 0.6 PG/mL ($p = 0.006$). There was a significant increase in the body length of infants aged 6 months when they consumed BM with IGF-1 levels < 12 PG/mL and significantly higher body weight at the ages of 2 and 3 years. In the group of children who consumed BM with ghrelin content < 0.6 PG/mL, a significantly higher body weight was found at the age of 3 years compared with children who consumed BM with a higher level of the hormone. **Conclusion.** IGF-1 levels in BM < 12 PG/mL and ghrelin < 0.6 PG/mL can serve as biomarkers of accelerated physical development of children from overweight and obese mothers. The effect of certain hormones in breast milk from mothers on the physical development of young children is an ambiguous problem that requires further study.

Keywords: children, breast milk hormones, obesity, physical development

For citation: Otto Natalia Yu., Dzhumagaziev Anvar A., Shilina Natalia M., Bezrukova Dina A., Sorokina Elena Yu., Filipchuk Anatoliy V., Netunaeva Ekaterina A. The Effect of Certain Hormones in Breast Milk from Mothers with Different Body Weights on the Physical Development of Offspring at an Early Age. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(5):592–609. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2977>

Критерии соответствия

Критерии включения общие для группы контроля (группа «К») и исследования (группа «И»).

Критерии включения кормящих женщин в исследование:

- матери группы «К» с индексом массы тела (ИМТ) 24,9–18,5 кг/м², группа «И» — > 24,9 кг/м² до и в период беременности (II–III семестр), давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании;
- одноплодная беременность;
- родоразрешение через естественные родовые пути в срок 37–42 нед;
- исключительно ГВ в течение первых 4 мес, затем ГВ до 1 года;
- отсутствие приема лекарственных препаратов в связи с заболеванием.

Критерии не включения кормящих женщин в исследование:

- отсутствие информированного согласия;
- операции на груди матери и пирсинг;
- мастит в послеродовом периоде и другие гнойно-септические заболевания;
- тяжелое состояние и обострение хронических заболеваний;
- органическое поражение гипоталамо-гипофизарной области, надпочечников (по данным магнитно-резонансной, компьютерной томографии).

Критерии включения в исследование детей:

- морфологически и функционально зрелые доношенные новорожденные дети (по шкале Ballard Score) [17];
- новорожденные дети по комплексной оценке состояния здоровья, входящие в 1-ю и 2-ю группу.

Критерии не включения в исследование детей:

- новорожденные дети с подозрениями на заболевания (инфекционные и неинфекционные);
- новорожденные дети с аномалиями и пороками развития;
- наследственная патология по данным неонатального скрининга;
- родовая травма, гемолитическая болезнь и другие заболевания периода новорожденности.

Условия проведения

Исследование было проведено на базе ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России с набором групп пациентов из ГБУЗ АО АМОКБ и исследованием показателей гормонов ГМ на базе ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи».

Продолжительность исследования

Период включения пациентов в группу «К»: с 01.01.2023 по 01.01.2024. Набор пациентов в группу «И» проводился с 01.01.2023 по 01.01.2024 на базе Областного перинатального центра г. Астрахани.

Описание медицинского вмешательства

В проспективном исследовании изучались две группы детей, получавших ГМ в течение первого года жизни: первая группа включала 48 детей, рожденных от матерей с ИзМТ и ожирением, с медианой ИМТ матерей 32,75 [min 26,1; max 43,03] кг/м², в контрольную группу вошли 35 детей от матерей с нормальной массой тела (медиана ИМТ 21,1 [min 17,9; max 24,7] кг/м²).

Матери, у которых в ГМ на 10–14-й день после родов исследовались гормоны лептин, грелин, адипонектин

и ИПФР-1, были родоразрешены в областном перинатальном центре (ОПЦ) г. Астрахани, находились вместе с детьми в послеродовом акушерском отделении ОПЦ и были объединены в две группы. У 10 матерей группы «И» и 10 матерей группы «К» исследованы все 4 гормона (лептин, грелин, адипонектин, ИПФР-1), у остальных матерей гормоны исследованы выборочно. В основную группу по лептину вошли 16 матерей с ИзМТ и ожирением, в группу сравнения или контроля — 12 матерей с оптимальной массой тела; в группу ИПФР-1 соответственно 19 и 15; адипонектина — 18 и 13; грелина — 16 и 12. Исследования лептина, грелина, ИПФР-1 и адипонектина проводили в сыворотке ГМ, полученной путем его центрифугирования в течение 15 мин при 1200 g на центрифуге ThermoFisherScientific SL 16R при 4 °C. Отобранную сыворотку ГМ аликвотировали и замораживали до момента исследования при –20 °C. Уровни гормонов ГМ определяли с помощью наборов для иммуноферментного анализа в лаборатории ФГБУН «ФИЦ питания биотехнологии и безопасности пищи».

Определялись антропометрические параметры массы и длины тела детей и их матерей, характер вскармливания, этническая принадлежность. ИМТ вычисляли по формуле А. Кетле: методом деления массы тела (кг) на рост в квадрате (м²). ИзМТ и ожирение у детей устанавливались с помощью международных критериев ИМТ (Standard Deviation Score Body Mass Index (SDS BMI) для ИзМТ — $\geq +1$ – $< +2$ SDS, для ожирения — $\geq +2$ SDS) с учетом возраста и пола ребенка. У детей до 2 лет применялась шкала INTERGROWTH-21 [18], использовались данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по нормативным значениям роста и массы тела для детей в виде таблиц и кривых для возраста 0–5 лет и для возраста 5–19 лет и программные средства ВОЗ Anthro и Anthro+ [19, 20], у матерей — при ИМТ ≥ 25 кг/м².

Методы регистрации исходов

Данные о пациентах и об антропометрических показателях массы и длины тела в группе «К» и в группе «И» получены при анализе медицинской документации — истории развития новорожденного. Данные заносились в таблицу Excel.

Этическая экспертиза

Обследование и взятие биологических образцов (грудное молоко) выполнено после подписания информированного добровольного согласия матерью, после одобрения Локального этического комитета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 22 февраля 2023 г.). Обследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (1964) в отношении биомедицинских исследований с участием людей и последующими поправками к ней.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка, применяемая в работе для оценки достоверности результатов, проводилась в Microsoft Excel с помощью сводных таблиц и описательных статистик из подключаемого пакета анализа StatSoft STATISTICA 10.0.1011 для персонального компьютера, статистической программы DATAtab, Австрия (URL: <https://datatab.net>) и SPSS 23. Данные исследовались на нормальность, после чего принималось решение

об использовании конкретного статистического метода. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) либо в виде медианы и минимальных и максимальных значений. Статистическая значимость межгрупповых различий оценивалась с помощью критериев: Стьюдента (t) — в случае нормального распределения, в противном случае — Манна – Уитни (U) для двух групп. Для качественного сравнительного анализа применялся хи-квадрат (χ^2), а корреляционные взаимосвязи изучались с помощью критерия Пирсона (R_{xy}) и ранговой корреляции Спирмена (RS).

Статистических различий в возрасте матерей анализируемых групп не выявлено. Средняя величина ИМТ матерей группы «И» — $33,49 \pm 3,64$, группы «К» — $21,31 \pm 1,76$ кг/м². Медиана ИМТ матерей группы «И» составила $32,75$ [26,1; 43,03] кг/м², группы «К» — $21,1$ [17,9; 24,7] кг/м² ($p < 0,001$, статистически значимо) (рис. 1).

По структуре национальной принадлежности матерей обеих групп, включенных в исследование, различий не выявлено. Русские матери составили 54,17% (контроль — 48,6%), казашки — 25% (контроль — 25,5%), далее по составу следуют татарки — 6,25% (контроль — 8,5%), калмычки — 4,17% (0), чеченки — 4,17% (2,9%), армянки — 2,08% (2,9%), азербайджанки — 2,08% (0), жительницы Дагестана — 2,08% (2,9%).

Оценка показателей состояния новорожденных детей по шкале APGAR на 1-й и 5-й мин не выявила значимых различий. В группе детей от матерей с ИзМТ и ожирением результат соответствовал 7 [min 5; max 8] баллам и в группе контроля — 7 [min 6; max 8] баллам на 1-й мин и соответственно 8 [min 7; max 9] баллам и 8 [min 7; max 9] баллам на 5-й мин.

Показатели длины тела при рождении детей от матерей из группы «И» (среднее значение $52,7 \pm 2,36$ см, медиана 53,0 [min 47,0; max 58,0] см) и от матерей группы «К» (среднее значение $53,05 \pm 2,23$ см, медиана 53,0 [47,0; 58,0] см) статистически значимо не отличаются; z-score длины тела при рождении у детей группы «И» и «К» совпадают: 1,61 [0,61; 2,83] ($p = 0,91$).

Среднее значение массы тела при рождении в группе исследования $3454,17 \pm 511,8$, медиана 3420,0 [min 2390,0; max 4720,0] г, в группе контроля — соответственно $3432,8 \pm 435,4$ и 3390,0 [1960,0; 4480,0] г ($p = 0,191$); z-score массы тела детей в группе «И» при рождении составила 0,54 [–0,22; 1,28], группы «К» 0,26 [–0,66; 0,76] ($p = 0,88$).

Из программы исследования выбыли 2 ребенка (по одному из каждой группы), так как они были переведены на искусственное вскармливание. При сравнении частоты регистрации искусственного вскармливания в анализируемых группах детей статистических различий не установлено ($p = 0,331$). В группе матерей с ИзМТ и ожирением была выявлена статистически значимая прямая взаимосвязь между длительностью периода кормления грудью и ИМТ матери ($r = 0,45$, $p = 0,01$), в группе контроля корреляция очень слабая ($r = 0,12$, $p > 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе наблюдения за детьми основной и контрольной групп, выявлены существенные различия в таком критерии, как длина тела в 1 мес жизни (в абсолютных числах различия в длине тела составили 1,1 см): z-score группы «И» 1,44 [1,15; 1,66], «К» 1,09 [0,85; 1,37] ($p = 0,0003$).

В 3 (z-score: «И» 0,52 [0,09; 1,09], «К» 0,52 [0,09; 0,96]; $p = 0,22$) и 6 мес статистических различий не выявлено (z-score: «И» 0,583 [–0,25; 1,43], «К» 0,130 [–0,25; 0,58]; $p = 0,128$).

Статистически значимые различия в показателях длины тела обнаружены между группами в возрасте 9 мес. Дети основной группы в среднем демонстрируют более высокие показатели физического развития по z-оценкам ВОЗ: «И» 0,82 [0,58; 1,17], «К» 0,65 [0,41; 0,92] ($p = 0,045$). В возрасте 1 года у детей основной группы также выявлено статистически и клинически значимое преимущество в показателях длины тела по сравнению с контрольной группой: z-score «И» 0,98 [0,37; 1,49], «К» 0,57 [0,18; 0,96] ($p = 0,030$). Рост $> +2$ SDS в группе «И» имели 6,4% детей («К» 0%).

В 2 года жизни различие между группами сравнения по показателю длины тела детей небольшое, в пользу основной группы: «И» 1,07 [0,74; 1,38]; «К» 0,92 [0,62; 1,18] ($p = 0,076$).

К 3 годам дети основной группы имеют статистически значимо более высокие показатели роста: z-score 1,44 [0,15; 1,66], среднее $1,45 \pm 0,42$ ($p = 0,002$); среднее значение роста в основной группе $98,7 \pm 1,37$ см; медиана 99,0 [min 96,0; max 101,0] см (контроль — среднее значение $98,0 \pm 1,18$; медиана 98,0 [96,0; 101,0] см) (рис. 2).

В ходе сравнения массы тела по z-оценкам детей при рождении статистических различий в обследуемых группах не выявлено.

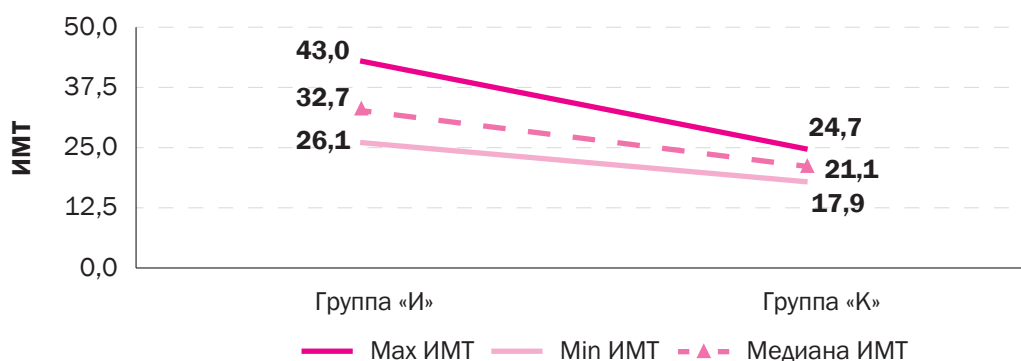


Рис. 1. Показатели медиан ИМТ матерей в сравниваемых группах
Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Fig. 1. Indicators of median BMI of mothers in the compared groups
Note. BMI (ИМТ) — body mass index.

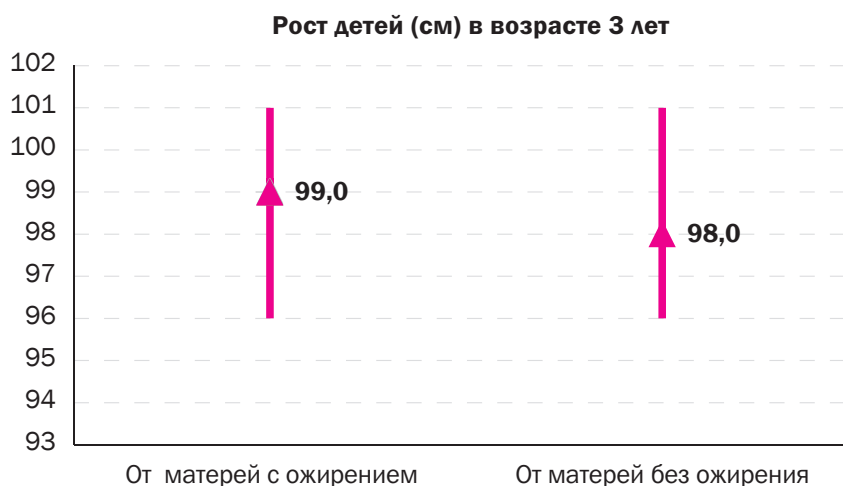


Рис. 2. Медиана роста детей в возрасте 3 лет от матерей с ожирением и без ожирения в сравнении
Fig. 2. Median growth of children aged 3 years from obese and non-obese mothers in comparison

Сравнение данных по такому признаку, как окружность головы новорожденных детей, в наблюдаемых группах не установило статистических различий ($p > 0,05$). У детей из основной группы среднее значение окружности головы при рождении составило $35,1 \pm 1,29$, медиана — $35,0$ [min 31,0; max 38,0] см, у детей из группы контроля — соответственно $35,4 \pm 1,1$ и $35,0$ [32,0; 38,0] см.

Значимые отличия в показателях массы тела установлены в 6 мес жизни, когда в группе исследования масса тела $> +1...+2$ SDS встречается в 39,6% случаев, против группы контроля — 8,8% (z-score «И» 0,19 [−0,31; 0,94], «К» −0,06 [−0,69; 0,56]; $p = 0,048$) и в 9 мес (z-score «И» 0,50 [−0,17; 1,17], «К» 0,06 [−0,56; 0,72]; $p = 0,037$). В 1 год жизни (z-score «И» 0,55 [0,00; 1,071], «К» 0,50 [0,14; 0,79]; $p = 0,25$) различия незначимы.

К 2 годам детей с ИзМТ в основной группе становится почти в 2 раза больше — 58,3 %; z-score 0,46 [−0,35; 1,58] (контроль — 26,5%; z-score −0,24 [−0,94; 0,29]; $p = 0,003$) (рис. 3).

Наиболее существенные различия по массе тела отмечаются к 3 годам жизни: масса тела детей основной группы статистически значимо выше по сравнению с таковой у детей контрольной группы (z-score: «И» 2,07 [1,87; 2,73], «К» 0,97 [0,70; 1,37]; $p < 0,001$). В возрасте 3 лет в группе «И» медиана массы тела составила 17,8 [15,4; 19,1], а среднее значение — $17,7 \pm 0,797$ кг; в группе «К» медиана массы тела — 16,1 [15,1; 17,5], а среднее значение — $16,01 \pm 0,611$ кг.

Таким образом, влияние ИзМТ и ожирения у матерей в период беременности на физическое развитие ребенка начинает проявляться после рождения с 9 мес жизни — прежде всего ускоренным ростом тела > 90 -го перцентиля, а к 2–3 годам — и ИзМТ.

Проведено сравнение уровней гормонов ГМ между основной и контрольной группами с учетом пола ребенка (табл. 1).

По результатам сравнения уровней гормонов ГМ в основной и контрольной группах с учетом пола детей выявлено следующее:

- значимых различий по лептину у мальчиков не установлено, у девочек в основной группе тенденция к снижению ($p = 0,08$);
- у мальчиков в основной группе значимо выше показатели грелина ($p = 0,02$), особенно высокие значения ($> +2SD$) у 28,6% детей, у девочек различий нет;

- контрольная группа имеет более высокие уровни адипонектина у детей обоих полов ($p = 0,001$ для мальчиков, $p = 0,01$ для девочек); сильнее выражено у мальчиков (разница медиан $-1,37$ SD);
- различия по ИПФР-1 значимы только у мальчиков ($p = 0,04$), у девочек отмечается тенденция ($p = 0,09$); показатели ИПФР-1 в основной группе ниже.

По мере увеличения ИМТ матерей отмечается изменение уровней исследуемых гормонов (рис. 4).

Для оценки силы взаимосвязи уровней гормонов ГМ с массой тела матерей была проведена оценка корреляции между показателями ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) всех кормящих женщин и уровнем гормонов ИПФР-1, лептина, адипонектина и грелина в ГМ и установлены статистически значимые показатели. Выявлены отрицательная (обратная) корреляция между ИМТ и ИПФР-1 ($r = -0,5$), положительная (прямая) корреляция между ИМТ и гормоном ГМ

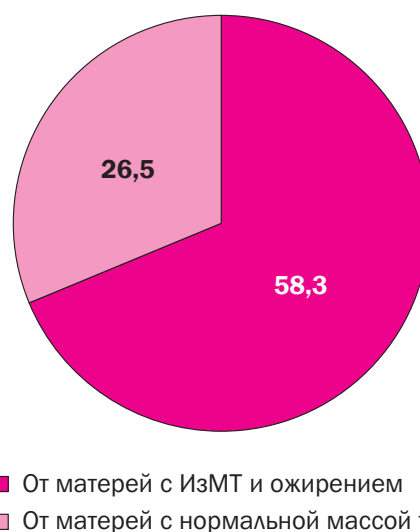


Рис. 3. Доля детей, имеющих в возрасте 2 лет избыточную массу тела, от матерей с ожирением и матерей с нормальной массой тела в сравнении (%)

Примечание. <*> — статистически значимо, $p < 0,05$. ИзМТ — избыточная масса тела.

Fig. 3. Proportion of overweight children aged 2 years from obese mothers and mothers with normal body weight in comparison (%)
Note. <*> — statistically significant, $p < 0.05$. OW (ИзМТ) — overweight.

Таблица 1. Гендерные различия гормонов грудного молока в исследуемых группах
Table 1. Gender differences in breast milk hormones in the study groups

1. Лептин, нг/мл					
Мальчики:					
Группа	Среднее z	SD	Медиана [IQR]	> +2SD	< −2SD
Основная	0,15	0,92	0,27 [−0,10; 0,36]	14,3%	0%
Контроль	0,02	1,20	0,25 [−0,18; 0,35]	11,1%	0%
Тест Манна – Уитни	p = 0,62 (незначимо)				
Девочки:					
Группа	Среднее z	SD	Медиана [IQR]		
Основная	−0,42	0,78	−0,41 [−0,62; −0,27]		
Контроль	0,21	0,95	0,28 [0,15; 0,50]		
Тест Манна – Уитни	p = 0,08 (тенденция к различиям)				
2. Грелин, пг/мл					
Мальчики:					
Группа	Среднее z	SD	Медиана [IQR]		
Основная	0,72	1,30	1,19 [0,65; 2,23]		
Контроль	−0,56	2,00	−0,30 [−0,55; 0,54]		
Тест Манна – Уитни	p = 0,02* (значимо)				
Девочки:					
Группа	Среднее z	SD	Медиана [IQR]		
Основная	−0,12	0,85	−0,10 [−0,45; 0,45]		
Контроль	0,05	1,70	0,51 [0,44; 0,55]		
Тест Манна – Уитни	p = 0,89 (незначимо)				
3. Адипонектин, мг/мл					
Мальчики:					
Группа	Среднее z	SD	Медиана [IQR]		
Основная	−0,70	0,85	−0,85 [−1,15; −0,40]		
Контроль	0,56	0,95	0,52 [0,35; 0,87]		
Тест Манна – Уитни	p = 0,001* (значимо)				
Девочки:					
Группа	Среднее z	SD	Медиана [IQR]		
Основная	−0,53	0,65	−0,40 [−0,55; −0,35]		
Контроль	0,34	0,85	0,52 [0,20; 0,85]		
Тест Манна – Уитни	p = 0,01* (значимо)				
4. ИПФР-1, пг/мл					
Мальчики:					
Группа	Среднее z	SD	Медиана [IQR]		
Основная	−0,45	1,30	−0,50 [−1,30; 0,30]		
Контроль	0,38	0,72	0,20 [0,05; 0,60]		
Тест Манна – Уитни	p = 0,04* (значимо)				
Девочки:					
Группа	Среднее z	SD	Медиана [IQR]		
Основная	−0,30	0,85	−0,25 [−0,50; 0,30]		
Контроль	0,31	0,60	0,20 [−0,10; 0,60]		
Тест Манна – Уитни	p = 0,09 (тенденция)				

Примечание. <*> — статистически значимо, IQR — интерквартильный диапазон; ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1.
Note. IQR — interquartile range; IGF-1 (ИПФР-1) — insulin-like growth factor 1.

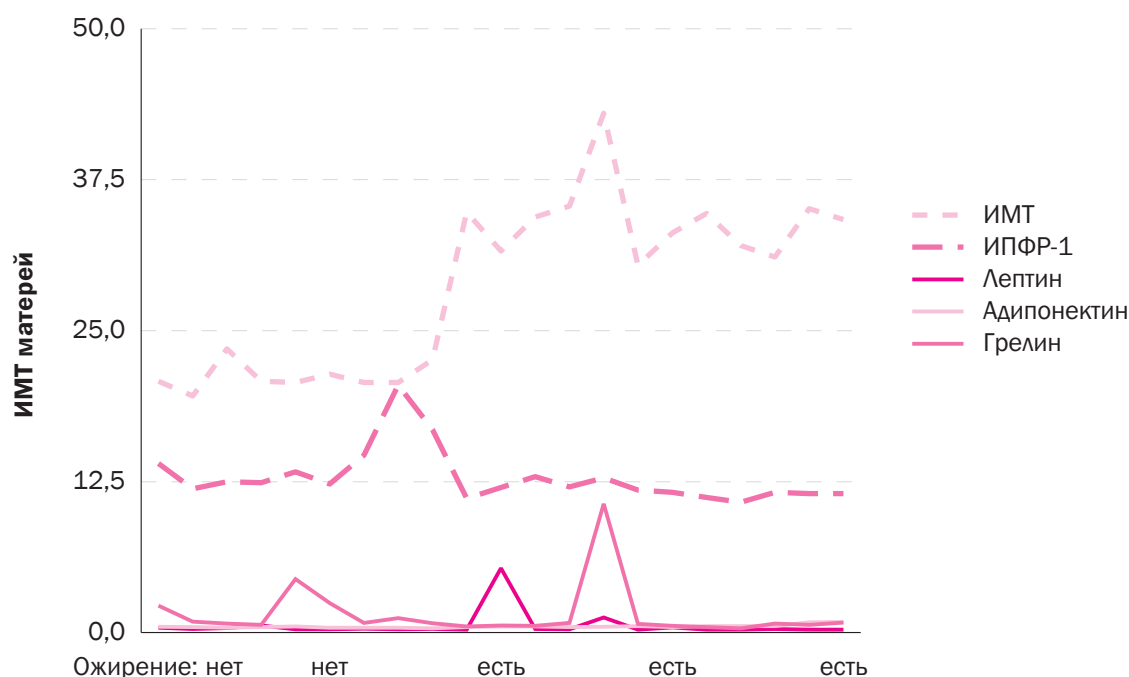


Рис. 4. Индивидуальные значения гормонов грудного молока по отношению к ИМТ матерей
Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1.

Fig. 4. Individual values of breast milk hormones in relation to maternal BMI
Note. BMI (ИМТ) — body mass index; IGF-1 (ИПФР-1) — insulin-like growth factor 1.

адипонектином ($r = 0,45$), а также слабая прямая корреляция «ИМТ – грелин» ($r = 0,24$) и очень слабая положительная — «ИМТ – лептин» ($r = 0,16$) (табл. 2).

Из выявленных коррелятивных взаимосвязей ИМТ всех обследованных матерей и гормонов ГМ статистическую значимость имеют корреляции между ИМТ и ИПФР-1 ($p = 0,021$), ИМТ и адипонектином ($p = 0,042$) (рис. 5).

В группе «И» получена положительная корреляция между ИМТ матерей и уровнями ИПФР-1 в ГМ ($r = 0,365$). Сила связи по шкале Чеддока — умеренная (уравнение парной линейной регрессии: $y = 9,24895 + 0,07333 \times x$), но зависимость признаков статистически незначима ($p = 0,138$), как и в группе матерей «К» — коэффициент корреляции незначим (рис. 6).

Не выявлено статистически значимых корреляционных взаимосвязей между уровнями лептина и ИМТ матерей в группах сравнения (рис. 7).

В группе матерей «И» выявлена прямая, умеренная, но статистически незначимая корреляционная связь между ИМТ и уровнем адипонектина в ГМ, в группе «К», напротив, обнаружена значимая обратная корреляция между указанными признаками ($p = 0,015$) (рис. 8).

Выявлена статистически значимая прямая связь между ИМТ матерей группы «И» и грелином ГМ ($p = 0,007$) (рис. 9).

Таким образом, в общей когорте матерей с увеличением ИМТ отмечаются снижение уровня ИПФР-1 ($p = 0,021$) и увеличение адипонектина ($p = 0,042$). При исследовании матерей группы «И» получена прямая

Таблица 2. Корреляционная взаимосвязь ИМТ и гормонов грудного молока
Table 2. Correlation between BMI and breast milk hormones

		ИМТ	ИПФР-1	Лептин	Адипонектин	Грелин
ИМТ	Корреляция	1	–0,5	0,16	0,45	0,24
	p		0,021*	0,492	0,042*	0,294
ИПФР-1	Корреляция	–0,5	1	–0,08	–0,4	0,08
	p	0,021*		0,729	0,073	0,737
Лептин	Корреляция	0,16	–0,08	1	–0,01	0,08
	p	0,492	0,729		0,974	0,73
Адипонектин	Корреляция	0,45	–0,4	–0,01	1	–0,08
	p	0,042*	0,073	0,974		0,746
Грелин	Корреляция	0,24	0,08	0,08	–0,08	1
	p	0,294	0,737	0,73	0,746	

Примечание. <*> — статистически значимо, $p < 0,05$. ИМТ — индекс массы тела; ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1.

Note. <*> — statistically significant, $p < 0.05$. BMI (ИМТ) — body mass index; IGF-1 (ИПФР-1) — insulin-like growth factor 1.

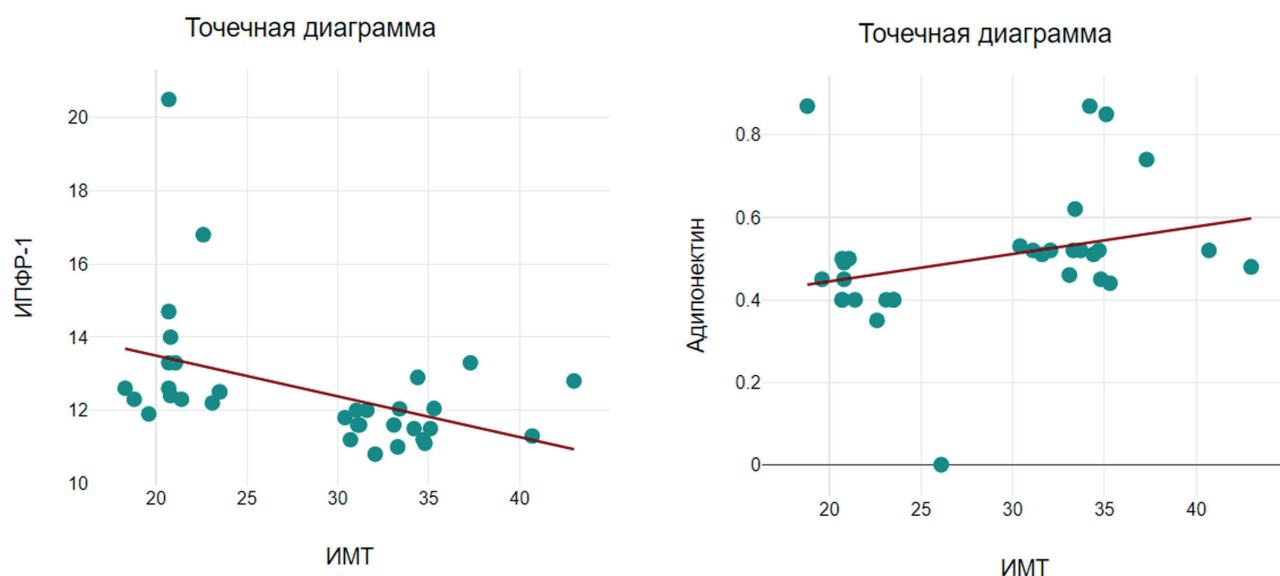
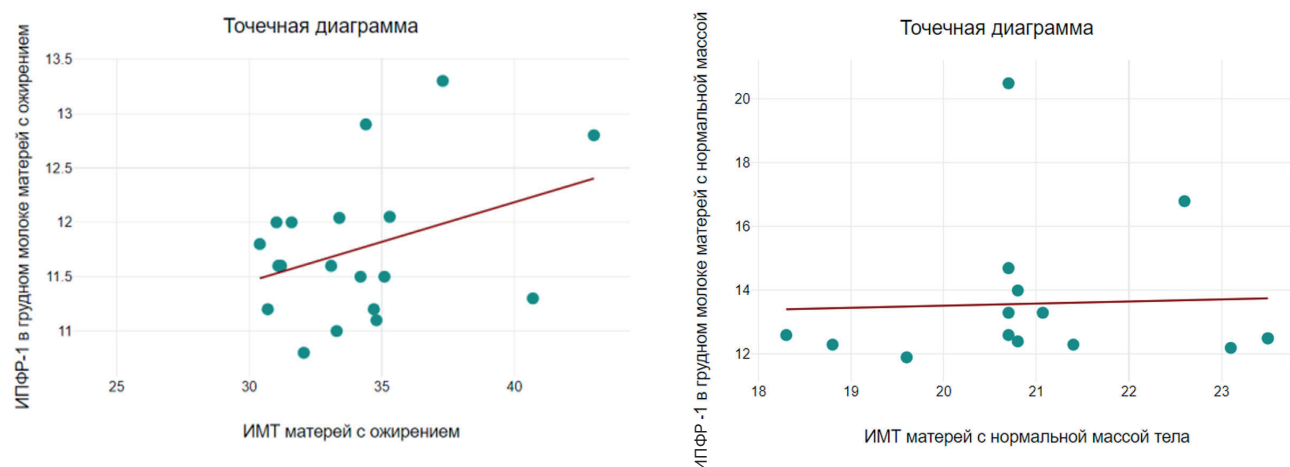


Рис. 5. Уровни гормонов (ИПФР-1 и адипонектина) в грудном молоке у женщин в зависимости от ИМТ

Примечание. ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; ИМТ — индекс массы тела.

Fig. 5. Levels of hormones (IGF-1 and adiponectin) in breast milk in women depending on BMI

Note. IGF-1 (ИПФР-1) — insulin-like growth factor 1; BMI (ИМТ) — body mass index.



Корреляция	R	P
ИМТ матерей с ожирением и ИПФР-1 в ГМ матерей с ожирением	0,36	0,125
ИМТ матерей с нормальной массой тела и ИПФР-1 в ГМ матерей с нормальной массой тела	0,04	0,874

Рис. 6. Корреляция ИМТ матерей основной и контрольной групп с уровнями ИПФР-1 в грудном молоке

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; ГМ — грудное молоко.

Fig. 6. Correlation of maternal BMI in the main and control groups with IGF-1 levels in breast milk

Note. BMI (ИМТ) — body mass index; IGF-1 (ИПФР-1) — insulin-like growth factor 1; BM (ГМ) — breast milk.

корреляция с грелином ($p = 0,007$). В связи с этим было решено исследовать физическое развитие детей обеих групп в зависимости от уровня гормонов ГМ. В ходе проспективного наблюдения установлено, что дети, продемонстрировавшие более высокие показатели длины тела в возрасте 6 мес при уровне ИПФР-1 в ГМ < 12 нг/мл, в дальнейшем, в возрасте 2 и 3 лет имели достоверно повышенную массу тела по сравнению с детьми, потреблявшими ГМ с уровнем ИПФР-1 ≥ 12 нг/мл: 16950 ± 761 г против 15300 ± 1059 г соответственно в возрасте 2 лет ($p = 0,013$) и 17075 ± 1146 г против 16225 ± 1068 г соответственно в возрасте 3 лет ($p = 0,003$). Аналогично группа детей, потреблявших ГМ со сниженным уровнем грелина ($< 0,6$ пг/мл), в возрасте 3 лет продемонстрировала достоверно более высокую

массу тела по сравнению с группой детей, потреблявших ГМ с содержанием грелина $\geq 0,6$ пг/мл: 17850 ± 1029 г против 16225 ± 1132 соответственно, $p = 0,043$.

Далее была поставлена цель: уточнить, с какой частотой у женщин групп «И» и «К» регистрируются показатели ИПФР-1 < 12 нг/мл и грелина $< 0,6$ пг/мл, которые дали ассоциацию с ИзМТ детей в возрасте 2–3 лет. Результат исследования уровней ИПФР-1 в ГМ показал, что количество женщин с ИзМТ и ожирением, имеющих уровень ИПФР-1 ниже 12,0 нг/мл, статистически значимо больше, чем в группе кормящих грудью женщин с нормальной массой тела (табл. 3).

Далее была изучена возможная связь физического развития детей не только с материнским ожирением, но и с отдельно взятым уровнем гормонов в ГМ с целью

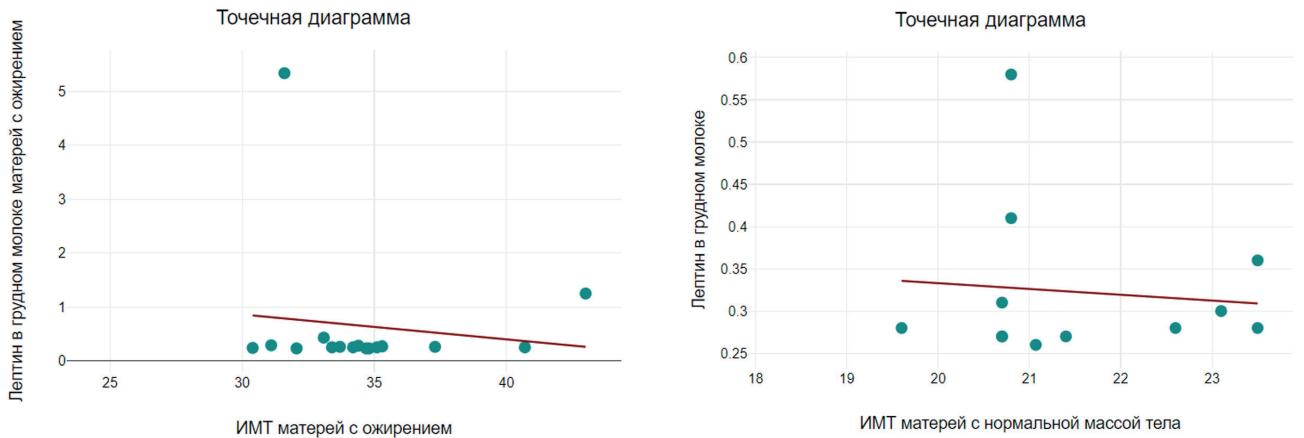
Таблица 3. Уровень ИПФР-1 в грудном молоке у женщин с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с таковым у женщин с нормальной массой тела

Table 3. The level of IGF-1 in breast milk in overweight and obese women compared with that in normal-weight women

Объект исследования	Медиана ИМТ матерей	Всего женщин в каждой группе	Количество женщин с уровнем ИПФР-1 < 12,0 нг/мл	Количество женщин с уровнем ИПФР-1 ≥ 12,0 нг/мл	χ^2	p
Женщины с ИзМТ и ожирением	33,4 [30,4; 43,0]	19	12	7	9,06	0,0027
Женщины с нормальной массой тела	20,8 [18,3; 23,5]	15	1	14		
Всего		34	13	21		

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; ИзМТ — избыточная масса тела.

Note. BMI (ИМТ) — body mass index; IGF-1 (ИПФР-1) — insulin-like growth factor 1; OW (ИзМТ) — overweight.



Корреляция	R	P
ИМТ матерей с ожирением и лептина в ГМ матерей с ожирением	-0,12	0,657
ИМТ матерей с нормальной массой тела и лептина в ГМ матерей с нормальной массой тела	-0,1	0,765

Рис. 7. Корреляция ИМТ матерей основной и контрольной групп с уровнями лептина в грудном молоке

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ГМ — грудное молоко.

Fig. 7. Correlation of maternal BMI in the main and control groups with leptin levels in breast milk

Note. BMI (ИМТ) — body mass index; BM (ГМ) — breast milk.

выявления изолированного влияния значений выше или ниже порогового уровня. В табл. 4–8 и на рис. 8, 9 приведены результаты изучения антропометрии детей при различных уровнях ИПФР-1 в ГМ в динамике на протяжении первого года жизни.

Как видно из результатов (табл. 4–8), потребление ГМ с уровнем ИПФР-1 < 12,0 нг/мл в возрасте 3, 6, 9 мес связано с несколько более высокими показателями массы тела, а в 1, 6, 9, 12 мес — длины тела, достоверные отличия между группами по длине тела наблюдаются в возрасте 6 мес.

Исследование уровней адипонектина в ГМ позволило установить, что женщин с ИзМТ и ожирением, имеющих уровень адипонектина ≥ 0,5 мкг/мл, статистически значимо больше, чем в группе кормящих женщин с нормальной массой тела (табл. 9).

Далее была изучена возможная связь физического развития младенцев с уровнем адипонектина в ГМ с целью выявления изолированного его влияния (табл. 10–14, рис. 10).

Как видно из результатов (табл. 10–14, рис. 10), уровень адипонектина ≥ 0,5 мкг/мл в возрасте 3, 6, 9 мес ассоциируется с более высокими показателями

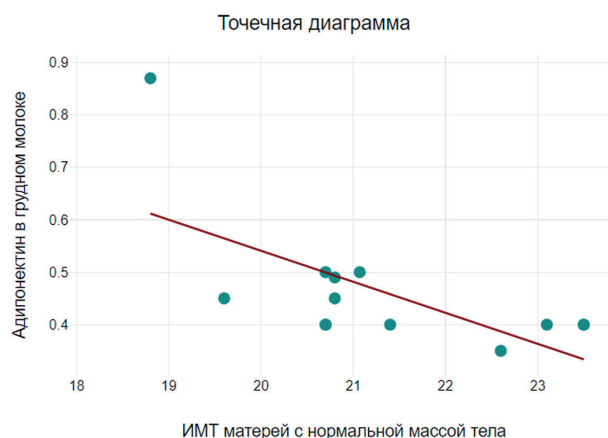
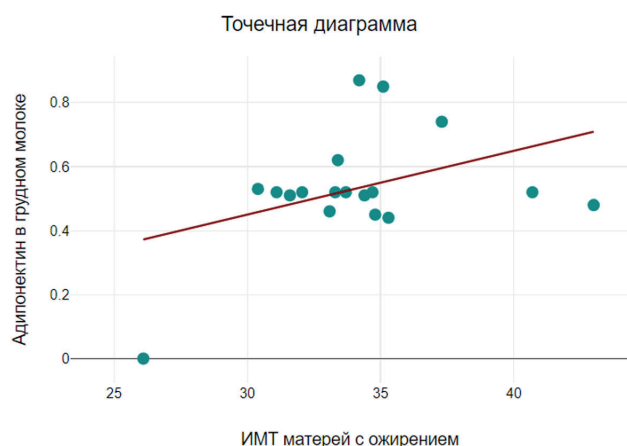
массы тела, хотя отличия недостоверны. В анализируемых группах не выявлено зависимости показателей длины тела на первом году с уровнем адипонектина ≥ 0,5 мкг/мл в ГМ.

Уровни грелина в ГМ ≤ 0,6 пг/мл значимо чаще регистрируются в основной группе женщин по сравнению с группой контроля (табл. 15).

Затем мы изучили возможную связь физического развития младенцев с уровнем грелина в ГМ с целью выявления изолированного его влияния (табл. 16–20, рис. 11).

Как видно из результатов (табл. 16–20, рис. 11), уровень грелина < 0,6 пг/мл в возрасте 3, 6, 12 мес ассоциируется с несколько более высокими показателями массы тела. Незначительное опережение длины тела выявлено в 6 и 12 мес жизни ребенка. Отличия статистически незначимы.

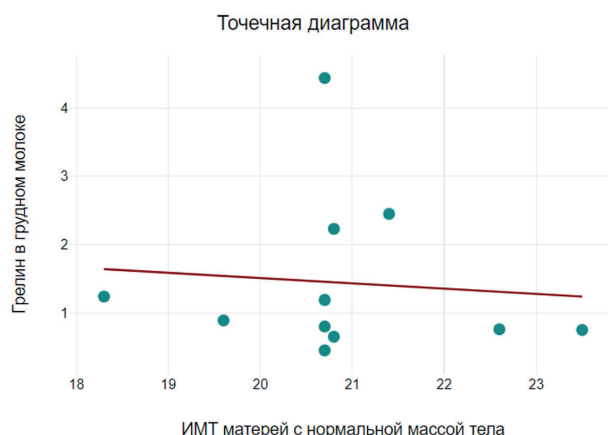
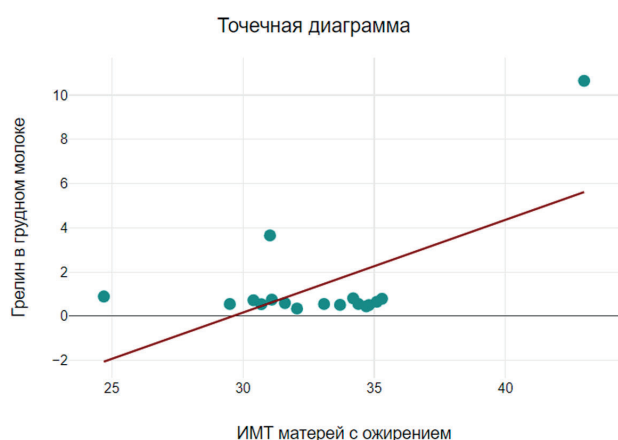
Таким образом, при изучении гормонов ГМ в анализируемых группах были найдены пороговые значения показателей гормонов ГМ, которые статистически значимо чаще регистрируются у матерей с ИзМТ и ожирением: ИПФР-1 < 12,0 нг/мл ($p = 0,0027$), адипонектин ≥ 0,5 мкг/мл ($p = 0,020$), грелин < 0,6 пг/мл



Корреляция	R	P
ИМТ матерей с ожирением и адипонектина в ГМ	0,4	0,097
ИМТ матерей с нормальной массой тела и адипонектина в ГМ	−0,66	0,015

Рис. 8. Корреляция ИМТ матерей основной и контрольной групп с уровнями адипонектина в грудном молоке
Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ГМ — грудное молоко.

Fig. 8. Correlation of maternal BMI in the main and control groups with adiponectin levels in breast milk
Note. BMI (ИМТ) — body mass index; BM (ГМ) — breast milk.



Корреляция	R	P
ИМТ матерей с ожирением и грелина в ГМ	0,63	0,007
ИМТ матерей с нормальной массой тела и грелина в ГМ	−0,09	0,795

Рис. 9. Корреляция ИМТ матерей основной и контрольной групп с уровнями грелина в грудном молоке
Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ГМ — грудное молоко.

Fig. 9. Correlation of maternal BMI in the main and control groups with ghrelin levels in breast milk
Note. BMI (ИМТ) — body mass index; BM (ГМ) — breast milk.

($p = 0,006$). В данном исследовании не выявлено ассоциации ИМТ и ожирения у матерей с гормоном ГМ лептином. Выявлена взаимосвязь опережающего преимущественно по росту физического развития детей с указанными пороговыми значениями гормонов ГМ вне зависимости от наличия или отсутствия ожирения у матери.

Вероятность (относительный риск — RR) изменения показателей гормонов ГМ, таких как ИПФР-1 ($< 12,0$ нг/мл), адипонектин ($\geq 0,5$ мкг/мл), грелин ($< 0,6$ пг/мл), при воздействии таких факторов, как ИМТ и ожирение матери, возрастает: ИПФР-1 — в 9,5 раза, адипонектина — в 3,13, грелина — в 5,82 раза (табл. 21).

Нежелательные явления

В процессе исследования нежелательные явления не зарегистрированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждение основного результата исследования

Влияние ИМТ и ожирения у матери в период беременности на физическое развитие ребенка начинает проявляться после рождения с 9 мес жизни — прежде всего ускоренным ростом длины тела, а к 2–3 годам — и ИМТ.

Гормональные профили молока различаются в зависимости от пола ребенка. Наибольшие различия

Таблица 4. Показатели массы и длины тела детей в возрасте 1 мес в зависимости от уровня ИПФР-1 в грудном молоке
Table 4. Indicators of body weight and length of children aged 1 month, depending on the level of IGF-1 in breast milk

Уровень ИПФР-1 у всех женщин с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 1 мес, г $Q_2(x^*)$	Масса тела в 1 мес IQR^*	Длина тела в 1 мес, см $Q_2(x^*)$
Количество женщин с уровнем ИПФР-1 < 12,0 нг/мл	13	4300,0 [3600,0; 5350,0]	4300,0 (IQR : 4175,0; 4850,0)	55,5 [53; 57,0]
Количество женщин с уровнем ИПФР-1 > 12,0 нг/мл	21	4400,0 [3650,0; 5100,0]	4400,0 (IQR : 4100,0; 4650,0)	55,0 [52; 58,0]

Примечание. $Q_2(x^*)$ — медиана; IQR — интерквартильный диапазон. ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1. <*> — отличия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Note. $Q_2(x^*)$ — median; IQR — interquartile range. IGF-1 (ИПФР-1) — insulin-like growth factor 1. <*> — the differences between the groups are significant, $p < 0.05$.

Таблица 5. Показатели массы и длины тела детей в возрасте 3 мес в зависимости от уровня ИПФР-1 в грудном молоке
Table 5. Indicators of body weight and length of children aged 3 months, depending on the level of IGF-1 in breast milk

Уровень ИПФР-1 у всех женщин с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 3 мес, г $Q_2(x^*)$	Масса тела в 3 мес IQR^*	Длина тела в 3 мес, см $Q_2(x^*)$
Количество женщин с уровнем ИПФР-1 < 12,0 нг/мл	13	6050,0 [5100,0; 7200,0]	6050,0 (IQR : 5800,0; 6425,0)	61,0 [59; 64,0]
Количество женщин с уровнем ИПФР-1 > 12,0 нг/мл	21	5800,0 [5250,0; 7860,0]	5800,0 (IQR : 5550,0; 6250,0)	61,0 [58; 64,0]

Примечание. $Q_2(x^*)$ — медиана; IQR — интерквартильный диапазон. ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1. <*> — отличия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Note. $Q_2(x^*)$ — median; IQR — interquartile range. IGF-1 (ИПФР-1) — insulin-like growth factor 1. <*> — the differences between the groups are significant, $p < 0.05$.

Таблица 6. Показатели массы и длины тела детей в возрасте 6 мес в зависимости от уровня ИПФР-1 в грудном молоке
Table 6. Indicators of body weight and length of children aged 6 months, depending on the level of IGF-1 in breast milk

Уровень ИПФР-1 у всех женщин с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 6 мес, г $Q_2(x^*)$	Масса тела в 6 мес IQR^*	Длина тела в 6 мес, см $Q_2(x^*)$
Количество женщин с уровнем ИПФР-1 < 12,0 нг/мл	13	7725,0 [7150,0; 9250,0]	7725,0 (IQR : 7350,0; 8350,0)	69,0 [66; 71]
Количество женщин с уровнем ИПФР-1 \geq 12,0 нг/мл	21	7550,0 [6750,0; 9100,0]	7550,0 (IQR : 7400,0; 8000,0)	67,0 [64; 71]

Примечание. $Q_2(x^*)$ — медиана; IQR — интерквартильный диапазон. ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1. <*> — отличия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Note. $Q_2(x^*)$ — median; IQR — interquartile range. IGF-1 (ИПФР-1) — insulin-like growth factor 1. <*> — the differences between the groups are significant, $p < 0.05$.

Таблица 7. Показатели массы и длины тела детей в возрасте 9 мес в зависимости от уровня ИПФР-1 в грудном молоке
Table 7. Indicators of body weight and length of children aged 9 months, depending on the level of IGF-1 in breast milk

Уровень ИПФР-1 у всех женщин с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 9 мес, г $Q_2(x^*)$	Масса тела в 9 мес IQR^*	Длина тела в 9 мес, см $Q_2(x^*)$
Количество женщин с уровнем ИПФР-1 < 12,0 нг/мл	13	9225,0 [8450,0; 10800,0]	9225,0 (IQR : 8550,0; 9775,0)	73,5 [70,5; 78]
Количество женщин с уровнем ИПФР-1 \geq 12,0 нг/мл	21	9195,0 [8400,0; 10300,0]	9195,0 (IQR : 8950,0; 9500,0)	73,0 [70; 77,0]

Примечание. $Q_2(x^*)$ — медиана; IQR — интерквартильный диапазон. ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1. <*> — отличия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Note. $Q_2(x^*)$ — median; IQR — interquartile range. IGF-1 (ИПФР-1) — insulin-like growth factor 1. <*> — the differences between the groups are significant, $p < 0.05$.

Таблица 8. Показатели массы и длины тела детей в возрасте 1 года в зависимости от уровня ИПФР-1 в грудном молоке
Table 8. Indicators of body weight and length of children aged 1 year, depending on the level of IGF-1 in breast milk

Уровень ИПФР-1 у всех женщин с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 1 год, г $Q_2(x^*)$	Масса тела в 1 год IQR*	Длина тела в 1 год, см $Q_2(x^*)$
Количество женщин с уровнем ИПФР-1 < 12,0 нг/мл	13	10500,0 [9250,0; 11650,0]	10500,0 (IQR: 9575,0; 11025,0)	78,5 [74; 80,5]
Количество женщин с уровнем ИПФР-1 ≥ 12,0 нг/мл	21	10525,0 [9550,0; 11250]	10525,0 (IQR: 10125,0; 10800,0)	77,0 [74; 80,0]

Примечание. $Q_2(x^*)$ — медиана; IQR — интерквартильный диапазон. ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1. <*> — отличия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Note. $Q_2(x^*)$ — median; IQR — interquartile range. IGF-1 (ИПФР-1) — insulin-like growth factor 1. <*> — the differences between the groups are significant, $p < 0.05$.

Таблица 9. Уровень адипонектина в грудном молоке у женщин с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с таковым у женщин с нормальной массой тела
Table 9. The level of adiponectin in breast milk in overweight and obese women compared with that in normal-weight women

Объект исследования	Медиана ИМТ матерей	Всего женщин в каждой группе	Количество женщин с уровнем адипонектина ≥ 0,5 мкг/мл	Количество женщин с уровнем адипонектина < 0,5 мкг/мл	χ^2	p
Женщины с ИзМТ и ожирением	33,9 [26,1; 43,0]	18	13	5	5,46	0,020
Женщины с нормальной массой тела	20,8 [18,8; 23,5]	13	3	10		
Всего		31	16	15		

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ИзМТ — избыточная масса тела.

Note. BMI (ИМТ) — body mass index; OW (ИзМТ) — overweight.

603

Таблица 10. Показатели массы и длины тела детей в возрасте 1 мес в зависимости от уровня адипонектина в грудном молоке
Table 10. Indicators of body weight and length of children aged 1 month, depending on the level of adiponectin in breast milk

Уровень адипонектина у всех женщин с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 1 мес, г $Q_2(x^*)$	Масса в 1 мес IQR*	Длина тела в 1 мес, см $Q_2(x^*)$
Количество женщин с уровнем адипонектина ≥ 0,5 мкг/мл	16	4600,0 [3600,0; 5350,0]	4600,0 (IQR: 4000,0; 4950,0)	56,0 [53; 57,0]
Количество женщин с уровнем адипонектина < 0,5 мкг/мл	15	4300,0 [4000,0; 5100]	4300,0 (IQR: 4225,0; 4750,0)	55,0 [53; 58,0]

Примечание. $Q_2(x^*)$ — медиана; IQR — интерквартильный диапазон. <*> — отличия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Note. $Q_2(x^*)$ — median; IQR — interquartile range. <*> — the differences between the groups are significant, $p < 0.05$.

Таблица 11. Показатели массы и длины тела детей в возрасте 3 мес в зависимости от уровня адипонектина в грудном молоке
Table 11. Indicators of body weight and length of children aged 3 months, depending on the level of adiponectin in breast milk

Уровень адипонектина у всех женщин с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 3 мес, г $Q_2(x^*)$	Масса в 3 мес IQR*	Длина тела в 3 мес, см $Q_2(x^*)$
Количество женщин с уровнем адипонектина ≥ 0,5 мкг/мл	16	5950,0 [5100,0; 7200,0]	5950,0 (IQR: 5750,0; 6650,0)	61,0 [58; 64,0]
Количество женщин с уровнем адипонектина < 0,5 мкг/мл	15	5900,0 [5550,0; 7860,0]	5900,0 (IQR: 5725,0; 6675,0)	61,0 [60; 64,0]

Примечание. $Q_2(x^*)$ — медиана; IQR — интерквартильный диапазон. <*> — отличия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Note. $Q_2(x^*)$ — median; IQR — interquartile range. <*> — the differences between the groups are significant, $p < 0.05$.

Таблица 12. Показатели массы и длины тела детей в возрасте 6 мес в зависимости от уровня адипонектина в грудном молоке
Table 12. Indicators of body weight and length of children aged 6 months, depending on the level of adiponectin in breast milk

Уровень адипонектина у всех женщин с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 6 мес, г $Q_2(x^*)$ *	Масса в 6 мес IQR*	Длина тела в 6 мес, см $Q_2(x^*)$ *
Количество женщин с уровнем адипонектина $\geq 0,5$ мкг/мл	16	7725,0 [6850,0; 9250,0]	7725,0 (IQR: 7325,0; 8350,0)	68,0 [64; 71,0]
Количество женщин с уровнем адипонектина $< 0,5$ мкг/мл	15	7600,0 [7400,0; 9150,0]	7600 (IQR: 7525,0; 8450,0)	68,0 [66; 71,0]

Примечание. $Q_2(x^*)$ * — медиана; IQR — интерквартильный диапазон. <*> — отличия между группами достоверны, $p < 0,05$.
Note. $Q_2(x^*)$ * — median; IQR — interquartile range. <*> — the differences between the groups are significant, $p < 0.05$.

Таблица 13. Показатели массы и длины тела детей в возрасте 9 мес в зависимости от уровня адипонектина в грудном молоке
Table 13. Indicators of body weight and length of children aged 9 months, depending on the level of adiponectin in breast milk

Уровень адипонектина у всех женщин с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 9 мес, г $Q_2(x^*)$ *	Масса в 9 мес. IQR*	Длина тела в 9 мес, см $Q_2(x^*)$ *
Количество женщин с уровнем адипонектина $\geq 0,5$ мкг/мл	16	9300,0 [8400,0; 8550,0]	9300,0 (IQR: 8800,0; 10300,0)	73,0 [69; 78,0]
Количество женщин с уровнем адипонектина $< 0,5$ мкг/мл	15	9195,0 [8550,0; 10550,0]	9195,0 (IQR: 9150; 9475,0)	73,5 [70; 77,0]

Примечание. $Q_2(x^*)$ * — медиана; IQR — интерквартильный диапазон. <*> — отличия между группами достоверны, $p < 0,05$.
Note. $Q_2(x^*)$ * — median; IQR — interquartile range. <*> — the differences between the groups are significant, $p < 0.05$.

Таблица 14. Показатели массы и длины тела детей в возрасте 1 года в зависимости от уровня адипонектина в грудном молоке
Table 14. Indicators of body weight and length of children aged 1 year, depending on the level of adiponectin in breast milk

Уровень адипонектина у всех женщин с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 1 год, г $Q_2(x^*)$ *	Масса в 1 год IQR*	Длина тела в 1 год, см $Q_2(x^*)$ *
Количество женщин с уровнем адипонектина $\geq 0,5$ мкг/мл	16	10550,0 [9250,0; 11650,0]	10550,0 (IQR: 10000,0; 11150,0)	77,0 [74; 80,5]
Количество женщин с уровнем адипонектина $< 0,5$ мкг/мл	15	10550,0 [9600,0; 11550,0]	10550,0 (IQR: 10400,0; 10800,0)	78,0 [74; 80,0]

Примечание. $Q_2(x^*)$ * — медиана; IQR — интерквартильный диапазон. <*> — отличия между группами достоверны, $p < 0,05$.
Note. $Q_2(x^*)$ * — median; IQR — interquartile range. <*> — the differences between the groups are significant, $p < 0.05$.

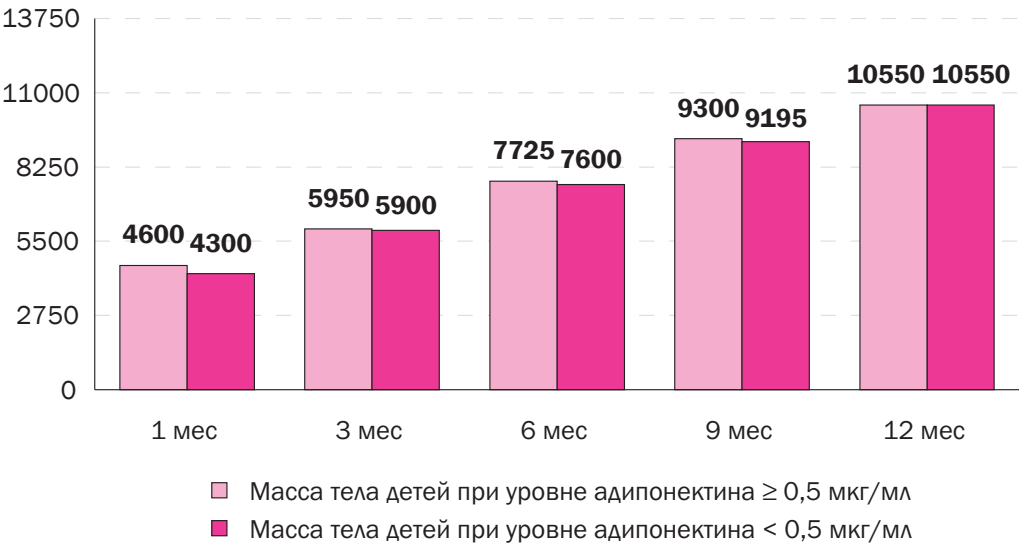


Рис. 10. Медиана массы тела детей в 1, 3, 6, 9 и 12 мес жизни в зависимости от уровня адипонектина в грудном молоке
Fig. 10. Median body weight of children at 1, 3, 6, 9, and 12 months of age, depending on the level of adiponectin in breast milk

Таблица 15. Уровень грелина в грудном молоке у женщин с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с таковым у женщин с нормальной массой тела

Table 15. The level of ghrelin in breast milk in overweight and obese women compared with that in women with normal body weight

Объект исследования	Медиана ИМТ матерей	Всего женщин в каждой группе	Количество женщин с уровнем грелина < 0,6 пг/мл	Количество женщин с уровнем грелина > 0,6 пг/мл	χ^2	p
Женщины с ИзМТ и ожирением	33,4 [29,5; 43,0]	16	9	7	7,54	0,006
Женщины без ожирения	20,7 [18,3; 24,7]	12	0	12		
Всего		28	9	19		

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ИзМТ — избыточная масса тела.

Note. BMI (ИМТ) — body mass index; OW (ИзМТ) — overweight.

Таблица 16. Показатели массы и длины тела детей в возрасте 1 мес в зависимости от уровня грелина в грудном молоке

Table 16. Indicators of body weight and body length of children aged 1 month, depending on the level of ghrelin in breast milk

Уровень грелина у всех женщин с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 1 мес, г $Q_2(x^*)$	Масса в 1 мес IQR*	Длина тела в 1 мес, см $Q_2(x^*)$
Количество женщин с уровнем грелина < 0,6 пг/мл	9	4250,0 [3750,0; 5350,0]	4250,0 (IQR: 4150,0; 4900,0)	55,0 [53; 57,0]
Количество женщин с уровнем грелина \geq 0,6 пг/мл	19	4300,0 [3600,0; 5100,0]	4300,0 (IQR: 4000,0; 4750,0)	55,0 [52; 58,0]

Примечание. $Q_2(x^*)$ — медиана; IQR — интерквартильный диапазон. <*> — отличия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Note. $Q_2(x^*)$ — median; IQR — interquartile range. <*> — the differences between the groups are significant, $p < 0.05$.

605

Таблица 17. Показатели массы и длины тела детей в возрасте 3 мес в зависимости от уровня грелина в грудном молоке

Table 17. Indicators of body weight and body length of children aged 3 months, depending on the level of ghrelin in breast milk

Уровень грелина у всех женщин с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 3 мес, г $Q_2(x^*)$	Масса в 3 мес IQR*	Длина тела в 3 мес, см $Q_2(x^*)$
Количество женщин с уровнем грелина < 0,6 пг/мл	9	6050,0 [5350,0; 7200,0]	6050 (IQR: 5800,0; 6450,0)	61,0 [58; 63,0]
Количество женщин с уровнем грелина > 0,6 пг/мл	19	5750,0 [5100,0; 7860,0]	5750,0 (IQR: 5400,0; 6450,0)	61,0 [59; 64,0]

Примечание. $Q_2(x^*)$ — медиана; IQR — интерквартильный диапазон. <*> — отличия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Note. $Q_2(x^*)$ — median; IQR — interquartile range. <*> — the differences between the groups are significant, $p < 0.05$.

Таблица 18. Показатели массы и длины тела детей в возрасте 6 мес в зависимости от уровня грелина в грудном молоке

Table 18. Indicators of body weight and body length of children aged 6 months, depending on the level of ghrelin in breast milk

Уровень грелина у всех женщин с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 6 мес, г $Q_2(x^*)$	Масса в 6 мес IQR*	Длина тела в 6 мес, см $Q_2(x^*)$
Количество женщин с уровнем грелина < 0,6 пг/мл	9	7575,0 [7050,0; 9250,0]	7575,0 (IQR: 7350,0; 8625,0)	68,25 [64; 70,0]
Количество женщин с уровнем грелина > 0,6 пг/мл	19	7550,0 [6750,0; 9100,0]	7550,0 (IQR: 7350,0; 8000,0)	67,0 [65; 71,0]

Примечание. $Q_2(x^*)$ — медиана; IQR — интерквартильный диапазон. <*> — отличия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Note. $Q_2(x^*)$ — median; IQR — interquartile range. <*> — the differences between the groups are significant, $p < 0.05$.

Таблица 19. Показатели массы и длины тела детей в возрасте 9 мес в зависимости от уровня грелина в грудном молоке
Table 19. Indicators of body weight and body length of children aged 9 months, depending on the level of ghrelin in breast milk

Уровень грелина у всех женщин с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 9 мес, г $Q_2(x^*)$	Масса в 9 мес IQR*	Длина тела в 9 мес, см $Q_2(x^*)$
Количество женщин с уровнем грелина < 0,6 пг/мл	9	9275,0 [8400,0; 10800,0]	9275,0 (IQR: 8550,0; 10000,0)	73,0 [71; 78,0]
Количество женщин с уровнем грелина > 0,6 пг/мл	19	9150,0 [8450,0; 10450,0]	9150,0 (IQR: 8700,0; 9300,0)	73,0 [70; 77,0]

Примечание. $Q_2(x^*)$ — медиана; IQR — интерквартильный диапазон. <*> — отличия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Note. $Q_2(x^*)$ — median; IQR — interquartile range. <*> — the differences between the groups are significant, $p < 0.05$.

Таблица 20. Показатели массы и длины тела детей в возрасте 1 года в зависимости от уровня грелина в грудном молоке
Table 20. Indicators of body weight and body length of children aged 1 year, depending on the level of ghrelin in breast milk

Уровень грелина у всех женщин с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 1 год, г $Q_2(x^*)$	Масса в 1 год IQR*	Длина тела в 1 год, см $Q_2(x^*)$
Количество женщин с уровнем грелина < 0,6 пг/мл	9	10675,0 [9550,0; 11650,0]	10675 (IQR: 9675,0; 11075,0)	77,8 [75; 80,5]
Количество женщин с уровнем грелина > 0,6 пг/мл	19	10450,0 [9250,0; 11400,0]	10450,0 (IQR: 9975,0; 10725,0)	77,0 [74; 80,0]

Примечание. $Q_2(x^*)$ — медиана; IQR — интерквартильный диапазон. <*> — отличия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Note. $Q_2(x^*)$ — median; IQR — interquartile range. <*> — the differences between the groups are significant, $p < 0.05$.

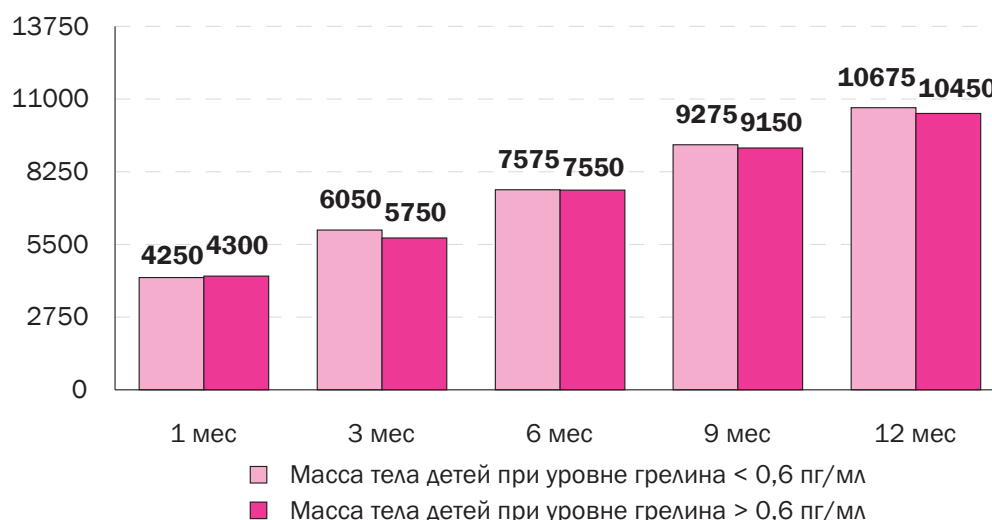


Рис. 11. Медиана массы тела детей в 1, 3, 6, 9 и 12 мес жизни в зависимости от уровня грелина в грудном молоке
Fig. 11. Median body weight of children at 1, 3, 6, 9, and 12 months of age, depending on the level of ghrelin in breast milk

наблюдаются для грелина и адипонектина у мальчиков. В основной группе и у мальчиков, и у девочек отмечаются более низкие показатели лептина, грелина, адипонектина и ИПФР-1 по сравнению с контрольной группой (исключение — лептин у мальчиков). Пол ребенка может быть важным фактором при оценке влияния ГМ на метаболическое программирование.

ИМТ матери является фактором, который тесно связан с уровнем гормонов ГМ. При анализе корреляции ИМТ всех кормящих матерей, участвовавших в исследовании, и гормонов ГМ (ИПФР-1, лептин, адипонектин, грелин) выявлены отрицательная (обратная) связь ИМТ – ИПФР-1 ($r = -0,455$, $p = 0,021$) и положительная (прямая) связь ИМТ – адипонектин ($r = 0,45$, $p = 0,042$), то есть чем больше ИМТ матери, тем ниже уровень

ИПФР-1 и выше уровень гормона адипонектина в ее ГМ. В отдельно взятых группах (группа «И» — матери с ИМТ/ожирением и группа «К» — матери из группы контроля) значимых корреляционных взаимосвязей между ИМТ и гормонами ГМ не получено ($p > 0,05$), за исключением адипонектина в группе «К» (обратная связь) и грелина в группе «И» (прямая связь). В обзорной публикации, в которой представлены противоречивые результаты исследований из разных стран за последние годы о влиянии лептина, грелина, ИПФР-1, адипонектина в ГМ, все авторы сходятся в одном: исследованные гормоны играют важную роль в регуляции аппетита и энергетического баланса [6].

Относительный риск изменения показателей гормонов ГМ, таких как ИПФР-1 ($< 12,0$ нг/мл), адипонектин

Таблица 21. Относительный риск изменения показателей гормонов грудного молока (ИПФР-1, адипонектин, грелин) в зависимости от показателей ИМТ

Table 21. Relative risk of changes in breast milk hormone levels (IGF-1, adiponectin, ghrelin) depending on BMI

	ИПФР-1 < 12,0 нг/мл	Адипонектин ≥ 0,5 мкг/мл	Грелин ≤ 0,6 пг/мл
Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,632	0,722	0,529
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,067	0,231	0,091
Относительный риск (RR)	9,474	3,130	5,824
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,982	0,527	0,980
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,383	1,114	0,852
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	64,907	8,793	39,793
Снижение относительного риска (RRR)	8,474	2,130	4,824
Разность рисков (RD)	0,565	0,491	0,439
Чувствительность (Se)	0,923	0,813	0,900
Специфичность (Sp)	0,667	0,667	0,556

Примечание. ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; ИМТ — индекс массы тела; ДИ — доверительный интервал.

Note. IGF-1 (ИПФР-1) — insulin-like growth factor 1; BMI (ИМТ) — body mass index; CI (ДИ) — confidence interval.

(≥ 0,5 мкг/мл) и грелин (< 0,6 пг/мл), при воздействии таких факторов, как ИзМТ и ожирение матери, возрастает: ИПФР-1 — в 9,50 раза, адипонектина — в 3,13, грелина — в 5,82 раза. Дети, продемонстрировавшие более высокие показатели длины тела в возрасте 6 мес при уровне ИПФР-1 в ГМ < 12 нг/мл, имели достоверно повышенную массу тела по сравнению с детьми, потреблявшими ГМ с уровнем ИПФР-1 ≥ 12 нг/мл, в возрасте 2 лет ($p = 0,013$) и в возрасте 3 лет ($p = 0,003$). Аналогично группа детей, потреблявших ГМ со сниженным уровнем грелина (< 0,6 пкг/мл), в возрасте 3 лет продемонстрировала достоверно более высокую массу тела по сравнению с группой детей, потреблявших ГМ с содержанием грелина ≥ 0,6 пкг/мл ($p = 0,043$). Это может указывать на склонность к более высокому уровню физического развития детей, потребляющих ГМ с пониженным уровнем ИПФР-1 и грелина. А поскольку среди таких матерей было больше женщин с ИзМТ и ожирением, то можно предполагать, что ИзМТ и ожирение являются основной причиной повышенного физического развития потомства этих женщин, а уровень ИПФР-1 и грелина может служить биомаркером, отражающим влияние ожирения матери на уровень физического развития детей.

Дальнейшие исследования с включением других внешних факторов влияния на ИМТ, а также генетических факторов могут более объективно оценить степень их воздействия на гармоничность физического развития детей.

Ограничения исследования

К ограничениям представленного исследования можно отнести малый объем выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неоднозначные результаты, представленные в данном исследовании, могут быть объяснены рядом факторов, влияющих на темпы роста и развития детей в первые годы жизни, — это меняющийся состав молока на протяжении периода вскармливания ребенка, наличие в нем большого количества нутриентов и их возможное совокупное влияние. Необходимы дальнейшие исследования для определения роли гормонов ГМ в физическом развитии детей.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность за поддержку исследования заместителю главного врача перинатального центра И.П. Малышевой, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом ПДО д.м.н., профессору Л.В. Дикаревой.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the Deputy Chief Physician of the Perinatal Center, Irina P. Malysheva, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Faculty of Pediatrics with a PhD course, Professor Lyudmila V. Dikareva, for supporting the study.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Ю. Отто — обоснование концепции исследования, проектирование методологии исследования, сбор данных, анализ полученного материала, редактирование.

А.А. Джумагазиев — сбор данных, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученного материала, написание текста рукописи.

Н.М. Шилина — сбор данных, анализ полученного материала.

Д.А. Безрукова — сбор данных, анализ полученного материала, написание текста рукописи.

Е.Ю. Сорокина — сбор данных, анализ полученного материала.

А.В. Филиппчук — анализ полученного материала, написание текста рукописи.

Е.А. Нетунаева — сбор данных, анализ полученного материала.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Natalia Yu. Otto — validation of the study concept, study methodology, data collection, received data analysis, editing.

Anvar A. Dzhumagaziev — data collection, review of publications on the manuscript topic, received data analysis, writing.

Natalia M. Shilina — data collection, received data analysis.

Dina A. Bezrukova — data collection, received data analysis, writing.

Elena Yu. Sorokina — data collection, received data analysis.

Anatoliy V. Filipchuk — received data analysis, writing.

Ekaterina A. Netunaeva — data collection, received data analysis.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Джумагазиев А.А., Шилина Н.М., Безрукова Д.А. и др. Внешние факторы, способствующие развитию конституционально-экзогенного ожирения у детей // *Вопросы питания*. — 2025. — Т. 94. — № 1. — С. 37–49. — doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2025-94-1-37-49> [Dzhumagaziev AA, Shilina NM, Bezrukova DA, et al. External factors contributing to the development of constitutional exogenous obesity in children. *Voprosy pitaniia = Problems of Nutrition*. 2025;94(1):37–49. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2025-94-1-37-49>]
2. Qiao J, Dai LJ, Zhang Q, Ouyang YQ. A Meta-Analysis of the Association Between Breastfeeding and Early Childhood Obesity. *J Pediatr Nurs*. 2020;53:57–66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2020.04.024>
3. Druet C, Stettler N, Sharp S, et al. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis. *Pediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26(1):19–26. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2011.01213.x>
4. Li W, Yuan J, Wang L, et al. The association between breastfeeding and childhood obesity/underweight: a population-based birth cohort study with repeated measured data. *Int Breastfeed J*. 2022;17(1):82. doi: <https://doi.org/10.1186/s13006-022-00522-4>
5. Tang M. Protein Intake during the First Two Years of Life and Its Association with Growth and Risk of Overweight. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1742. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph15081742>
6. Шпаковская Т.И., Легонькова О.Н., Штыкова Н.М., Шилина Н.М. «Разложить по полочкам»: влияние гормонов грудного молока (лептина, грелина, инсулиноподобного фактора роста-1, адипонектина) на физическое развитие детей // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2022. — Т. 21. — № 4. — С. 158–164. — doi: <https://doi.org/10.37903/vsgma.2022.4.23> [Shpakovskaya KS, Legonkova TI, Shtykova ON, Shilina NM. “Sort it out”: the impact of breast milk hormones (leptin, ghrelin, insulin-like growth factor-1, adiponectin) on the physical development of children. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2022;21(4):158–164. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.37903/vsgma.2022.4.23>]
7. Корнева Ю.С., Борисенко М.Б. Грудное вскармливание: первая ступень на пути к формированию сбалансированного состава кишечной микробиоты как один из способов профилактики некоторых социально значимых заболеваний // *Медицина*. — 2023. — Т. 11. — № 2. — С. 66–76. — doi: <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2023-11-2-66-76> [Korneva YuS, Borisenko MB. Breastfeeding: the first step towards the formation of a balanced composition of the intestinal microbiota as one of the ways to prevent certain socially significant diseases. *Medicine*. 2023;11(2):66–76. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2023-11-2-66-76>]
8. Melnik BC, Stremmel W, Weiskirchen R, et al. Exosome-Derived MicroRNAs of Human Milk and Their Effects on Infant Health and Development. *Biomolecules*. 2021;11(6):851. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11060851>
9. Шилина Н.М., Шпаковская К.С., Легонькова Т.И. и др. Роль гормонально-активных белков грудного молока в программировании пищевого поведения // *Вестник Смоленской государ-*

ORCID

Н.Ю. Отто

<https://orcid.org/0000-0003-4294-2226>

А.А. Джумагазиев

<https://orcid.org/0000-0002-7202-5501>

Н.М. Шилина

<https://orcid.org/0000-0002-2784-2852>

Д.А. Безрукова

<https://orcid.org/0000-0001-6819-5797>

Е.Ю. Сорокина

<https://orcid.org/0000-0002-6530-6233>

А.В. Филипчук

<https://orcid.org/0000-0003-1081-5687>

Е.А. Нетунаева

<https://orcid.org/0000-0003-4157-5161>

- ственной медицинской академии. — 2023. — Т. 22. — № 2. — С. 82–90. — doi: <https://doi.org/10.37903/vsgma.2023.2.11> [Shilina NM, Shpakovskaya KS, Legonkova TI, et al. Role of hormone-active breast milk proteins in the programming of eating behavior. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2023;22(2):82–90. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.37903/vsgma.2023.2.11>]
10. Briollais L, Rustand D, Allard C, et al. DNA methylation mediates the association between breastfeeding and early-life growth trajectories. *Clin Epigenetics*. 2021;13(1):231. doi: <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01209-z>
 11. Kon IY, Shilina NM, Gmshinskaya MV, Ivanushkina TA. The study of breast milk IGF-1, leptin, ghrelin and adiponectin levels as possible reasons of high weight gain in breast-fed infants. *Ann Nutr Metab*. 2014;65(4):317–323. doi: <https://doi.org/10.1159/000367998>
 12. Шилина Н.М., Сорокина Е.Ю., Нетунаева Е.А. и др. Оценка уровней лептина и инсулиноподобного фактора роста-1 в грудном молоке и их влияния на пищевое поведение младенцев с разной скоростью роста // *Вопросы детской диетологии*. — 2025. — Т. 23. — № 1. — С. 23–32. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2025-1-23-32> [Shilina NM, Sorokina EYu, Netunaeva EA, et al. Evaluation of leptin and IGF-1 levels in breast milk and their effect on the eating behavior in infants with different growth rates. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition*. 2025;23(1):23–32. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2025-1-23-32>]
 13. Ершевская А.Б., Новикова А.П., Лесик И.П. Патогенетические механизмы ожирения у детей // *Вестник Новгородского государственного университета*. — 2018. — Т. 111. — № 5. — С. 35–37. [Ershevskaya AB, Novikova AP, Lesik IP. Pathogenetic mechanisms of obesity in children. *Vestnik NOVSU*. 2018;111(5):35–37. (In Russ).]
 14. Tadiotto MC, Corazza PRP, Menezes-Junior FJ, et al. Moderating role of 1-minute abdominal test in the relationship between cardiometabolic risk factors and adiponectin concentration in adolescents. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):75. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04554-z>
 15. Шилина Н.М., Сорокина Е.Ю., Джумагазиев А.А. и др. Ожирение у женщин и физическое развитие их детей: роль генетического полиморфизма и факторов внешней среды // *Актуальные вопросы современной медицины: материалы III Международной конференции Прикаспийских государств*. — Астрахань: Изд-во Астраханского ГМУ; 2018. — С. 207–209. [Shilina NM, Sorokina EYu, Dzhumagaziev AA, et al. Obesity in women and the physical development of their children: the role of genetic polymorphism and environmental factors. In: *Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsiny: materialy III Mezhdunarodnoi konferentsii Prikapiskikh gosudarstv*. Astrakhan: Publishing House of Astrakhan State Medical University; 2018. pp. 207–209. (In Russ).]
 16. Прилуцкая В.А., Сукало Т.А., Пискун Е.И., Дашкевич Е.И. Грелин у новорожденных детей: взаимосвязи с антропометрическими показателями, уровнями лептина, инсулиноподобного фактора роста-1 и инсулина // *Педиатрия. Восточная Европа*. — 2021. — Т. 9. — № 4. — С. 543–558. — doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.4.004> [Prilutskaya V, Sukalo T, Piskun E, Dashkevich E. Ghrelin in newborns: relation to anthropometric parameters, leptin, insulin-like growth factor 1 and insulin. *Pediatrics*.

Eastern Europe. 2021;9(4):543–558. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.9.4.004>

17. New Ballard Score. In: *Pediatric Oncall. Child Health Care*. Available online: <https://www.pediatriconcall.com/calculators/new-ballard-score-calculator>. Accessed on November 06, 2025.

18. Villar J, Cheikh IL, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the

INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014;384(9946):857–868. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6)

19. World Health Organization. *WHO Child Growth Standards: Length/Height-for-Age, Weight-for-Age, Weight-for-Length, Weight-for-Height and Body Mass Index-for-Age: Methods and Development*. Geneva: WHO; 2006.

20. World Health Organization. *Growth Reference Data for 5–19 Years*. Geneva: WHO; 2007.

Статья поступила: 15.07.2025, принята к печати: 16.10.2025

The article was submitted 15.07.2025, accepted for publication 16.10.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Филипчук Анатолий Владиславович [*Anatoly V. Filipchuk*, MD]; **адрес:** 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121 [**address:** 121, Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000, Russian Federation]; **телефон:** +7 (960) 864-65-73; **e-mail:** filipchuk777797@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 8860-0823

Отто Наталья Юрьевна, к.м.н. [*Natalia Yu. Otto*, MD, PhD]; **e-mail:** natalia.otto@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 8158-8614

Джумагазиев Анвар Абдрашитович, д.м.н., профессор [*Anvar A. Dzhumagaziev*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** anver_d@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 2302-9460

Шилина Наталия Михайловна, д.б.н. [*Natalia M. Shilina*, PhD]; **e-mail:** n_shilina@ion.ru; **eLibrary SPIN:** 8972-6743

Безрукова Дина Анваровна, д.м.н., профессор [*Dina A. Bezrukova*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** dina-bezrukova@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4310-2452

Сорокина Елена Юрьевна, к.м.н. [*Elena Yu. Sorokina*, MD, PhD]; **e-mail:** sorokina@ion.ru; **SPIN-код:** 6369-2605

Нетунаева Екатерина Анатольевна [*Ekaterina A. Netunaeva*, MD]; **e-mail:** katemet@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 4493-1687

К.С. Куликова^{1, 2, 3, 4}, Н.Ю. Калинин¹, А.А. Колодкина^{1, 5}, Е.В. Бублик⁴, А.Н. Тюльпаков^{2, 3}¹ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. акад. И.И. Дедова, Москва, Российская Федерация² Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация⁴ Ильинская больница, Москва, Российская Федерация⁵ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

Экзогенная гиперандрогения у детей в результате непреднамеренного воздействия топическими андрогенами

Автор, ответственный за переписку:

Куликова Кристина Сергеевна, к.м.н., детский эндокринолог Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии им. акад. И.И. Дедова, Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова

Адрес: 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1; **e-mail:** kristinakulikova87@gmail.com

Обоснование. Применение топических андрогенов в последние годы приобретает все более широкую популярность в связи с доступностью и простотой использования в домашних условиях. Однако низкая осведомленность о предосторожности при применении топического геля может приводить к непреднамеренному вторичному воздействию препаратом на третьих лиц, включая риск развития экзогенной гиперандрогении у детей. **Описание клинических случаев.** В статье приведено описание 5 пациентов (3 мальчика и 2 девочки), поводом обследования которых были признаки преждевременного полового развития (ППР): лобковое оволосение, увеличение полового члена или клитора, ускорение роста и опережение костного возраста. По результатам у всех пациентов были выявлены изолированное повышение уровня тестостерона в крови, низкие значения гонадотропных гормонов и других показателей стероидного профиля. В ходе повторного проактивного опроса родителей стало известно об использовании отцами пациентов трансдермальных форм тестостерона и несоблюдении ими правил предосторожности по возможному попаданию данных средств на кожу детей. После исключения экзогенного воздействия андрогена у всех пациентов уровень тестостерона в крови снизился до препубертатных значений. При динамическом наблюдении у двоих пациентов запустилось гонадотропинзависимое ППР, что потребовало назначения терапии трипторелином. **Заключение.** Данная серия случаев показывает необходимость повышения осведомленности врачей и пациентов о возможном риске развития экзогенной гиперандрогении у детей при непреднамеренном воздействии трансдермальными андрогенами в результате применения этих препаратов родителями или опекунами и, соответственно, о важности соблюдения мер предосторожности. Тщательный сбор семейного и социального анамнеза у детей с признаками преждевременного полового созревания имеет важное значение в своевременности диагностики экзогенной причины гиперандрогении и выборе обследования и лечения.

Ключевые слова: экзогенная гиперандрогения, преждевременное половое развитие, тестотоксикоз, гипертрофия клитора, лобковое оволосение, трансдермальный тестостерон, андроген, липогель тестостерона, бодибилдинг

Для цитирования: Куликова К.С., Калинин Н.Ю., Колодкина А.А., Бублик Е.В., Тюльпаков А.Н. Экзогенная гиперандрогения у детей в результате непреднамеренного воздействия топическими андрогенами. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(5):610–614. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2971>

ОБОСНОВАНИЕ

Применение топических андрогенов в последние годы приобретает все более широкую популярность в связи с доступностью и простотой использования в домашних условиях. Более того, эти факторы приводят к тому, что топические андрогены нередко применяются не только по медицинским показаниям, но и с косметическими целями (бодибилдинг, наращивание и поддержание мышечной массы, внешняя привлекательность, повышение либидо, снижение веса). Однако низкая осведомленность о предосторожностях при использовании топического геля может приводить к непреднамеренному вторичному воздействию препаратом на третьих лиц, включая риск развития периферического преждевременного полового развития

(ППР) у детей [1, 2] вследствие пассивного всасывания при контакте с кожей [3, 4].

Гиперандрогения в детском возрасте — это состояние, которое требует обязательного тщательного обследования, так как подход к терапии зависит от причин ее возникновения. При проведении дифференциальной диагностики гиперандрогении детского возраста необходимо помнить об экзогенных причинах, что подчеркивает важность тщательного сбора семейного и социального анамнеза у детей с признаками ППР на начальном этапе обследования. Необходимо активно уточнять информацию о том, применяют ли родители или опекуны какие-либо средства, в том числе содержащие андрогены.

В настоящей статье приводится описание серии случаев экзогенной гиперандрогении у детей вследствие

использования топических андрогенов их отцами, два из которых являются семейными примерами.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример № 1

Девочка, 6 лет, со слов родителей с 5,0–5,5 лет отмечено медленно прогрессирующее лобковое оволосение и незначительное увеличение молочных желез. При осмотре рост — 123 см (2,0 SD), масса тела — 22 кг (–0,65 SD индекса массы тела (ИМТ)), кожа чистая, половое развитие по Таннеру: В2Р2, менструации (Ме) отсутствуют. По данным мультистероидного профиля отмечалось изолированное повышение уровня тестостерона до 4,9 нмоль/л (норма 0–0,5), при нормальных значениях 17-ОН-прогестерона (17-ОНР), андростендиона, дегидроэпиандростерона и кортизола; уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (Э2) соответствовали допубертатным значениям. Костный возраст (по Tanner – Whitehouse 20, TW20) составил 8,5 лет при хронологическом — 6 лет. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов малого таза данных за увеличение размеров матки и яичников, а также за наличие объемных образований не получено. На основании проведенного обследования были исключены все возможные эндогенные причины гиперандрогении. По данным диагностической пробы с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ) были получены допубертатные значения ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что исключало наличие гонадотропинзависимого ППР. Во время повторной беседы с родителями стало известно, что отец пациентки с подросткового возраста наблюдается с диагнозом «Гипогонадотропный гипогонадизм» и в постоянном режиме получает трансдермальный препарат тестосте-

рона. Препарат наносит ежедневно на кожу бедер и рук. Отец часто обнимает дочь, девочка спит с родителями. Отец был переведен на инъекционные формы эфиров тестостерона, после чего при повторном анализе крови через 2 нед уровень тестостерона у ребенка снизился до 0,6 нмоль/л. Через 3 мес у девочки стало отмечаться дальнейшее увеличение молочных желез. При осмотре рост — 127 см (1,96 SD), скорость роста — 11,3 см/год (5,5 SD), половое развитие по Таннеру: В2-ЗР1, Ме abs. Уровень эстрадиола в крови — 95 пмоль/л (норма < 138). При пробе с Гн-РГ максимальный уровень ЛГ составил 34 Ед/л, что подтверждает начало гонадотропинзависимого ППР. Пациентке назначена терапия трипторелином.

Клинический пример № 2

Девочка, 12 мес, обследована в стационаре по поводу прогрессирующего лобкового оволосения, увеличения клитора и повышенной потливости. Данные жалобы появились с 8 мес. Известно, что ребенок рожден на сроке 37 нед с массой тела 2490 г (–0,95 SD) и длиной тела 43 см (–2,4 SD). При обследовании в 11 мес было выявлено изолированное повышение уровня тестостерона до 16,2 нмоль/л. На момент обследования в 12 мес рост — 73 см (–0,7 SD), масса тела — 10,9 кг (+1,9 SD ИМТ), отмечались повышенная жирность волос, комедоны на коже лица, гипертрофия клитора с головкой около 1,5 см, увеличение больших половых губ; половое развитие по Таннеру: В1Р2-3, Ме abs. В мультистероидном профиле выявлено изолированное незначительное повышение уровня тестостерона — до 0,7 нмоль/л (норма 0,0–0,5), остальные параметры соответствовали референсным значениям. В крови также был незначительно

Kristina S. Kulikova^{1, 2, 3, 4}, Natalia Yu. Kalinchenko¹, Anna A. Kolodkina^{1, 5}, Evgeniya V. Bublik⁴, Anatoliy N. Tyulpakov^{2, 3}

¹ I.I. Dedov Endocrinology Research Center, Moscow, Russian Federation

² N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Ilyinskaya Hospital, Moscow, Russian Federation

⁵ V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine, Moscow, Russian Federation

Exogenous Hyperandrogenism in Children due to Unintentional Exposure to Topical Androgens

Background. The usage of topical androgens has become increasingly popular in recent years due to their availability and ease of use at home. However, a lack of awareness about the precautions to be taken when using topical gels can lead to unintended secondary exposure of third parties, including the risk of developing exogenous hyperandrogenism in children. **Case Reports** describe 5 patients (3 boys and 2 girls) who were examined for signs of precocious sexual development (PSD): pubic hair, enlargement of the penis or clitoris, accelerated growth, and advanced bone age. All patients showed isolated increases in blood testosterone levels, low values of gonadotropic hormones, and other indicators of the steroid profile. During a repeated proactive survey of parents, it was revealed that the patients' fathers were using transdermal forms of testosterone and were not following the precautions to avoid exposing their children to these products. After eliminating the exogenous exposure to androgen, all patients' blood testosterone levels returned to prepubertal levels. During follow-up, two patients developed gonadotropin-dependent PSD, necessitating the initiation of triptorelin therapy. **Conclusion.** These case reports highlight the need for increased awareness among physicians and patients of the potential risk of developing exogenous hyperandrogenism in children with unintentional exposure to transdermal androgens as a result of parental or guardian use of these medications and, consequently, the importance of taking precautions. Thorough collection of family and social history in children with signs of precocious puberty is essential in the timely diagnosis of an exogenous cause of hyperandrogenism and in the selection of examination and treatment.

Keywords: exogenous hyperandrogenism, precocious sexual development, testotoxicosis, clitoral hypertrophy, pubic hair, transdermal testosterone, androgen, testosterone lipogel, bodybuilding

For citation: Kulikova Kristina S., Kalinchenko Natalia Yu., Kolodkina Anna A., Evgeniya V. Bublik Evgeniya V., Tyulpakov Anatoliy N. Exogenous Hyperandrogenism in Children due to Unintentional Exposure to Topical Androgens. *Pediatric pharmacology*. 2025;22(5):610–614. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2971>

повышен уровень дегидроэпиандростерона сульфата — до 0,6 нмоль/л (норма 0,01–0,5). По результатам УЗИ органов брюшной полости, надпочечников и малого таза патологических образований не обнаружено, размеры матки и яичников были допубертатными. Костный возраст соответствовал 9 мес (по TW20). При диагностике методом полимеразной цепной реакции ген SRY не обнаружен. При повторном расспросе родителей получена дополнительная информация: отец девочки ежедневно использовал гель тестостерона трансдермально для повышения либидо, данный препарат он начал применять еще до рождения ребенка. Последние 10 дней до госпитализации ребенок с отцом не контактировал, что объясняет снижение уровня тестостерона до практически нормальных значений. Таким образом, была установлена экзогенная причина гиперандрогении.

Клинические примеры № 3 и № 4

Пациенты являются сибсами.

Родители мальчика, 3 лет 6 мес, обратились с жалобами на прогрессирующее увеличение размеров половых органов, частые эрекции, появление лобкового оволосения, высокие темпы роста, агрессивное поведение. При осмотре: рост — 115 см (+3,8 SD), масса тела — 25,5 кг (+2,5 SD ИМТ), скорость роста — 17,1 см/год (+7,3 SD). При осмотре обращало на себя внимание хорошее развитие мышц, акне на спинке носа и коже лба. Половое развитие по Таннеру: G3P2, длина полового члена — 7 см, объем яичек 1–1,5 мл, подмышечное оволосение отсутствовало. На боковой поверхности кожи живота выявлено пятно цвета «кофе с молоком» размером около 3 см. При первичном расспросе родители отрицали использование ими каких-либо средств, содержащих андрогены. Костный возраст (по TW20) составил 6,5 лет. В гормональном профиле отмечалось повышение уровня тестостерона до 13,1 нмоль/л (норма 0,2–0,8) при низких значениях ЛГ и ФСГ. По результатам обследования у пациента исключены врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) или опухоль, продуцирующая хорионический гонадотропин человека. Пациенту проведена диагностическая проба с аналогом Гн-РГ (трипторелин): максимальный уровень ЛГ составил 4,3 Ед/л. По данным УЗИ органов брюшной полости, надпочечников и яичек патологических образований не обнаружено. Учитывая наличие гонадотропиннезависимого ППР, пятна цвета «кофе с молоком», с целью возможного выявления очагов фиброзной дисплазии в рамках синдрома МакКьюна — Олбрайта проведена рентгенография костей нижних конечностей, данных за патологические изменения костной ткани не выявлено.

При сборе семейного анамнеза выяснилось, что у пациента имеется младший брат, 1 года 3 мес, у которого также отмечается увеличение в размере полового члена в течение последних 6 мес. При осмотре брата пробанда выявлены незначительное ускорение роста (83 см, +1,3 SD), увеличение размеров полового члена (4 см), объем яичек — 2 мл, лобковое оволосение отсутствовало, на коже живота также имелось пятно цвета «кофе с молоком» размером до 0,5 см. В гормональном профиле зафиксировано изолированное повышение тестостерона до 2,0 нмоль/л (норма 0–1,2). С учетом семейного анамнеза и проведенного обследования заподозрен диагноз «Семейный тестотоксикоз», обусловленный активирующей мутацией гена *LHCGR*. Согласно литературным данным, при тестотоксикозе патогенные варианты чаще выявляются в экзоне 11 гена *LHCGR*. Однако при секвенировании данного участка гена патологических вариантов

выявлено не было, в связи с чем анализ был расширен до секвенирования целевой панели генов по нарушению формирования пола, по результатам которого патогенных вариантов не обнаружено.

С целью предотвращения дальнейшей прогрессии полового развития, костного возраста, а также с целью улучшения ростового прогноза и социальной адаптации старшему ребенку была назначена терапия ингибиторами ароматазы 3-го поколения (анастрозол) в сочетании с антиандрогенами (бикалутамид).

Спустя 10 дней от начала терапии получена информация, что отцом детей применяется трансдермальный препарат тестостерона в больших количествах (5–10 пакетиков/сут, 1 пакет содержит 50 мг тестостерона) с целью поддержания мышечной массы в течение последних 2 лет. Отец находился в регулярном контакте с детьми. Также стало известно, что мать пациентов отмечает у себя нарушение менструального цикла, появление угревой сыпи на коже спины и огрубление голоса. Отец детей прекратил применение геля. Терапия анастрозолом и бикалутамидом старшему мальчику была отменена, при контрольном обследовании (через 7 дней) уровень тестостерона в крови снизился до препубертатных значений, также родители отметили изменения в поведении и внешнем виде ребенка: стал спокойным, практически полностью исчезла угревая сыпь на лице и значительно снизилась частота эрекций.

Через 4 мес после снижения уровня тестостерона мать вновь отметила появление акне на лице и огрубление голоса у старшего ребенка. При осмотре выявлено увеличение объема яичек до 5 мл, в связи с чем предположено развитие истинного гонадотропинзависимого ППР, подтвержденного при пробе с Гн-РГ: максимальный уровень ЛГ составил 12,6 Ед/л. Уровень тестостерона в крови — 1,0 нмоль/л (норма 0,4–1,0).

Начата терапия препаратами трипторелина.

Клинический пример № 5

Родители мальчика, 4 лет 3 мес, обратились по поводу увеличения наружных гениталий, появления лобкового оволосения и усиленного запаха пота, ускорения темпов роста. Данные симптомы появились с 4 лет. Известно, что отец ребенка использовал гель, содержащий тестостерон, с целью снижения веса в течение последних 6 мес, в этот же период времени у пациента стали появляться и прогрессировать вторичные признаки полового развития. Также отец сообщил, что после рождения младшего ребенка, 5 мес назад, мальчик всегда засыпает с ним. Пациент был направлен на обследование, а отец ребенка после беседы сразу отказался от аппликаций тестостерона. При поступлении: рост — 110 см (+1,56 SD), масса тела — 20 кг (+0,8 SD ИМТ), кожа чистая, половое развитие по Таннеру: P3G2-3, объем яичек — по 4 мл. Костный возраст составил 4,3 года (по TW20). В мультистероидном анализе крови уровень тестостерона — 0,3 нмоль/л (норма 0,0–1,25), 17-ОНР — 1,0 нмоль/л (норма 0,2–3,5). При диагностической пробе с аналогом Гн-РГ (трипторелин) максимальный уровень ЛГ составил 2,8 Ед/л. При УЗИ объем правого тестикула — 1,0 мл, левого — 1,2 мл, дополнительных объемных образований в паренхиме яичек не определялось. По результатам УЗИ надпочечников патологических изменений не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В описанных случаях экзогенный характер гиперандрогении был установлен путем исключе-

ния всех возможных эндогенных причин: нарушения стероидогенеза, объемных образований гонад, надпочечников, гонадотропинзависимого ППР, гонадотропиннезависимых форм — синдрома Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева и тестостоксикоза. Несоответствие клинической картины и данных обследования привело к проведению повторного проактивного опроса родителей. Указание на то, что отцами детей применяются топические андрогены, позволило окончательно установить причину гиперандрогении.

Внедрение в клиническую практику андрогенов с трансдермальным введением привело к появлению такого состояния, как непреднамеренное вторичное воздействие андрогенами. Хорошо известно, что трансдермальные кремы или гели могут оставаться активными на коже, увеличивая риск воздействия на окружающих, с которыми человек контактирует. Эта непреднамеренная контактная передача критична для детей из-за большей площади контакта по отношению к поверхности тела и более тонкой кожи, облегчающей диффузию.

Первое сообщение о ППР вследствие непреднамеренного экзогенного воздействия кремом, содержащим тестостерон, опубликовано в 1999 г. [1]. В 2010 г. A. Patel и соавт. представили сообщение о пренатальной вирилизации у младенца женского пола из монохориальной двойни из-за вторичного воздействия на мать геля тестостерона, которым пользовался отец, при этом у второго ребенка признаки гиперандрогении появились после рождения [5, 6]. С увеличением использования этих препаратов количество публикаций о вирилизации у детей вследствие вторичного воздействия андрогенов резко возросло по всему миру [7–13].

В 2009 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выпустило предупреждение и обязало производителей топических андрогенов указывать в инструкции к препаратам информацию о потенциальных последствиях и рекомендации по правильному использованию для минимизации воздействия на женщин и детей [3]. Однако необходимо и подробное разъяснение лечащими врачами правил применения трансдермальных андрогенов: тщательное мытье рук после нанесения препарата и закрытие обработанной области одеждой как минимум в течение 2 ч после использования продукта; ограничение или полное исключение вероятности непрямого контакта (домашнее белье) окружающих с остатками гелей или кремов на основе тестостерона. В каждом представленном случае отцы детей отрицали то, что врачом, которым был назначен препарат, была предоставлена исчерпывающая информация о риске побочных эффектов для окружающих и необходимости строгого соблюдения мер предосторожности, и во всех случаях отцами была проигнорирована информация из инструкции.

Воздействие тестостерона на детей при использовании топических стероидов членом семьи трудно установить, поскольку родители не сообщают спонтанно о применении гелей тестостерона и не знают о риске воздействия через контакт. Следовательно, при появлении признаков ППР у ребенка допубертатного возраста педиатр или детский эндокринолог должен при сборе анамнеза уточнить факт использования местно применяемых стероидов кем-либо из членов семьи, так как это могут быть не только отцы, но и другие родственники.

В 2021 г. S. Azova и соавт. опубликовали случай развития ППР у мальчика вследствие непреднамеренного воздействия тестостероном, который попадал на кожу

ребенка в результате тесного контакта с дедушкой, который, в свою очередь, использовал гель андрогена по поводу гипогонадизма [12].

Наиболее часто у детей при экзогенном воздействии тестостерона отмечаются лобковое оволосение, увеличение полового члена или клитора, ускорение роста и опережение костного возраста. В гормональном профиле у таких пациентов имеется изолированное повышение уровня тестостерона. Все эти признаки присутствовали у наших пациентов. Как правило, уровень тестостерона нормализуется после прекращения воздействия. В зависимости от длительности воздействия долгосрочные последствия могут отсутствовать или привести к растормаживанию собственной гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и развитию гонадотропинзависимого ППР [7, 12].

У представленных пациентов № 1 и № 3 через несколько месяцев после прекращения экзогенного воздействия запустилось гонадотропинзависимое ППР, что потребовало назначения терапии трипторелином. Предлагаемые механизмы развития центрального ППР включают в себя прайминг-эффект половых стероидов на гипоталамус или ответ на резкое снижение уровня половых стероидов после достижения контроля над основной этиологией ППР.

В литературе представлены данные наблюдения за пациентами ($n = 35$), которые подверглись непреднамеренному воздействию тестостероном, только у 54,3% из этой группы наблюдалась полная или частичная регрессия признаков полового развития, в двух случаях — дальнейшая прогрессия пубертата и развитие гонадотропинзависимого ППР в течение нескольких месяцев после прекращения воздействия, в результате чего потребовалось назначение аналогов Гн-РГ, у 20% пациентов информация о дальнейшем развитии отсутствует [7, 12].

Своевременность установления экзогенной причины вирилизации имеет большое значение, так как это определяет алгоритм обследования и выбор тактики ведения. В ряде случаев низкая информированность врачей о возможном экзогенном характере гиперандрогении может приводить к назначению достаточно большого количества обследований, что затягивает диагностику и увеличивает финансовые затраты. В доступной литературе сообщается о случаях, когда по причине отсутствия информации о возможном экзогенном воздействии тестостероном детям с вирилизацией ошибочно устанавливали диагноз ВДКН и назначали терапию глюкокортикоидами.

У пациента № 3 первоначально был ошибочно заподозрен вариант гонадотропиннезависимого ППР вследствие активирующей мутации в гене рецептора ЛГ. Данный диагноз представлялся наиболее вероятным, исходя из клинической картины, семейного анамнеза и данных обследования пациента, что привело к назначению терапии антиандрогенами и блокаторами ароматазы. Аналогичный случай был представлен ранее в сообщении S. Azova и соавт. (2021) [12].

Дифференциальная диагностика обязательна, если высокий уровень тестостерона сохраняется после прекращения воздействия. Это может быть связано с вторичной активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (центральной ППР) либо вирилизующими опухолями гонад или надпочечников [7, 12]. A. Green и соавт. (2014) сообщили о задержке в диагностике вирилизующей карциномы надпочечника и ложном рецидиве заболевания у девочки, которая подверглась воздействию тестостерона, который местно использовал ее отец [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что непреднамеренное воздействие трансдермальными андрогенами, приводящее к вирилизации у детей, достаточно широко представлено в научной литературе и в инструкции по препарату имеется предупреждение, оно по-прежнему остается упускаемой из виду причиной ППР, приводя к назначению чрезмерного количества обследований и, возможно, неправильному выбору тактики лечения.

ВКЛАД АВТОРОВ

К.С. Куликова — концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ результатов, написание текста и утверждение финальной версии рукописи.

Н.Ю. Калинин — концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ результатов, написание текста и утверждение финальной версии рукописи.

А.Н. Тюльпаков — сбор материала, редактирование.

А.А. Колодкина — сбор материала, редактирование.

Е.В. Бублик — сбор материала, редактирование.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Kristina S. Kulikova — research concept and design, data collection, results analysis, writing, approval of the final manuscript.

Natalia Yu. Kalinchenko — research concept and design, data collection, results analysis, writing, approval of the final manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Yu YM, Punyasavatsu N, Elder D, D'Ercole AJ. Sexual development in a two-year-old boy by topical exposure to testosterone. *Pediatrics*. 1999;104(2):e23. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.104.2.e23>
2. Melnik BC. Androgen abuse in the community. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16(3):218–223. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32832afdfc>
3. Voelker R. Children's exposure to testosterone gel spurs FDA to order boxed label warning. *JAMA*. 2009;301(23):2428. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.810>
4. Stahlman J, Britto M, Fitzpatrick S, et al. Serum testosterone levels in non-dosed females after secondary exposure to 1.62% testosterone gel: effects of clothing barrier on testosterone absorption. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(2):291–301. doi: <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.652732>
5. Kunz GJ, Klein KO, Clemons RD, et al. Virilization of young children after topical androgen use by their parents. *Pediatrics*. 2004;114(1):282–284. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.282>
6. Patel A, Rivkees SA. Prenatal virilization associated with paternal testosterone gel therapy. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:867471. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/867471>
7. Brachet C, Heinrichs C. Central precocious puberty after interpersonal transfer of testosterone gel: just a coincidence? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(7-8):757–760. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0067>

Anna A. Kolodkina — data collection and editing.
Evgeniya V. Bublik — data collection and editing.
Anatoliy N. Tyulpakov — data collection and editing.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

К.С. Куликова

<https://orcid.org/0000-0002-0434-9088>

Н.Ю. Калинин

<https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>

А.А. Колодкина

<https://orcid.org/0000-0001-7736-5372>

Е.В. Бублик

<https://orcid.org/0000-0003-2998-0893>

А.Н. Тюльпаков

<https://orcid.org/0000-0001-8500-4841>

8. Nelson D, Ho J, Pacaud D, Stephure D. Virilization in two prepubertal children exposed to topical androgen. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(9-10):981–985. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0127>
9. Green AL, Srivatsa A, Rodriguez-Galindo C. Delayed diagnosis and false relapse due to paternal testosterone use in adrenocortical carcinoma. *Pediatrics*. 2014;133(6):e1772–e1776. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1454>
10. García García E, Jiménez Varo I. Potential consequences in children of a testosterone gel used by their fathers. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(5):278–280. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.01.003>
11. Ramos CO, Macedo DB, Bachega TASS, et al. Premature Pubarche due to Exogenous Testosterone Gel or Intense Diaper Rash Prevention Cream Use: A Case Series. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(6):411–415. doi: <https://doi.org/10.1159/000495664>
12. Azova S, Wolfsdorf J. Precocious sexual development in a male toddler caused by unrecognized transdermal exposure to testosterone: case report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;34(5):675–678. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0616>
13. Georges E, Cedarbaum V, Bisno DI, Marshall I. Sexual precocity in the setting of parental use of a compounded testosterone cream: case report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2023;36(3):323–326. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2022-0521>

Статья поступила: 28.05.2025, принята к печати: 16.10.2025

The article was submitted 28.05.2025, accepted for publication 16.10.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Куликова Кристина Сергеевна, к.м.н. [**Kristina S. Kulikova**, MD, PhD]; адрес: 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1 [address: 1, Moskvorechye Str., Moscow, 115522, Russian Federation]; e-mail: kristinakulikova87@gmail.com; eLibrary SPIN: 4931-5238

Калинченко Наталья Юрьевна, к.м.н. [**Natalia Yu. Kalinchenko**, MD, PhD]; e-mail: kalinnat@rambler.ru; eLibrary SPIN: 6727-9653

Колодкина Анна Александровна, к.м.н. [**Anna A. Kolodkina**, MD, PhD]; e-mail: anna_kolodkina@mail.ru; eLibrary SPIN: 6705-6630

Бублик Евгения Викторовна, к.м.н. [**Evgeniya V. Bublik**, MD, PhD]; e-mail: e.bublik@ihospital.ru; eLibrary SPIN: 5594-0188

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н. [**Anatoliy N. Tyulpakov**, MD, PhD]; e-mail: anatolytyulpakov@gmail.com; eLibrary SPIN: 8396-1798

Л.В. Рычкова, И.М. Мадаева, О.Н. Бердина, Д.Г. Черкашина

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

Альтерации цикла «сон – бодрствование» у детей и подростков с расстройствами аутистического спектра (обзор литературы)

Автор, ответственный за переписку:

Бердина Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории сомнологии и нейрофизиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, **тел. раб.:** +7 (3952) 20-76-36, **тел. моб.:** +7 (914) 917-24-12; **e-mail:** goodnight_84@mail.ru

Расстройства аутистического спектра (РАС) — это гетерогенная группа нарушений нейropsychического развития, характеризующихся отклонениями в социальном взаимодействии, коммуникации и стереотипным поведением. Значительная часть детей и подростков с РАС имеет сопутствующие изменения цикла «сон – бодрствование», например инсомнию, расстройства циркадного ритма, нарушения дыхания во время сна, парасомнии и др. Взаимодействие между РАС и нарушениями сна является многофакторным и двунаправленным. Имеются сведения о биологических, психологических, социально-средовых факторах, которые способствуют формированию проблем со сном, включая сенсорную гиперреактивность, альтерации циркадного ритма мелатонина, генетические мутации, интер- и экстернализирующее поведение, изменение в окружении. Как само заболевание, так и коморбидные состояния (например, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, расстройства настроения, эпилепсия), а также лекарственные препараты, используемые для их лечения, часто оказывают негативное влияние на макро- и микроструктуру сна. В данном обзоре рассматривается и обсуждается проблема нарушений цикла «сон – бодрствование» у детей с РАС, а именно их распространенность, структура, этиопатогенез, клинические проявления и особенности архитектуры сна, принципы диагностики и варианты лечения. Своевременные выявление и лечение нарушений цикла «сон – бодрствование» у пациентов с РАС могут привести к улучшению не только качества их сна, но и общего функционирования и развития, а также благополучия семьи в целом.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, сон, нарушения сна и циркадных ритмов, полисомнография, дети, подростки

Для цитирования: Рычкова Л.В., Мадаева И.М., Бердина О.Н., Черкашина Д.Г. Альтерации цикла «сон – бодрствование» у детей и подростков с расстройствами аутистического спектра (обзор литературы). Педиатрическая фармакология. 2025;22(5):615–623. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2970>

Lyubov V. Rychkova, Irina M. Madaeva, Olga N. Berdina, Diana G. Cherkashina

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

Sleep-wake Cycle Alterations in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders (Narrative Review)

Autism spectrum disorders (ASDs) are heterogeneous group of neuropsychiatric developmental disorders characterized by abnormal social interactions, communication, and stereotypical behavior. Major part of children and adolescents with ASDs have comorbid sleep-wake cycle alterations such as insomnia, circadian dysregulation, breathing disorders during sleep, parasomnia, etc. The interaction between ASDs and sleep disorders is multifactorial and bidirectional. There is data on biological, psychological, socio-environmental factors that contribute to sleep problems development, including sensory hyperreactivity, alterations of melatonin circadian rhythm, genetic mutations, inter- and externalizing behavior, changes in the environment. Disease itself, comorbid conditions (attention deficient hyperactivity disorder, mood disorders, epilepsy), as well as drugs used to treat them often have negative effects on sleep macro- and microstructure. This review examines and discusses the problem of sleep-wake cycle alterations in children with ASDs, its prevalence, structure, etiopathogenesis, clinical manifestations, sleep architecture features, diagnostic principles, and management options. Timely detection and treatment of sleep-wake cycle alterations in patients with ASDs can lead to improvements not only in their sleep quality, but also in overall functioning and development, as well as in overall family well-being.

Keywords: autism spectrum disorders, sleep, sleep disorders and circadian dysregulation, polysomnography, children, adolescents.

For citation: Rychkova Lyubov V., Madaeva Irina M., Berdina Olga N., Cherkashina Diana G. Sleep-wake Cycle Alterations in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders (Narrative Review). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(5):615–623. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2970>

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой гетерогенную группу нарушений нейроразвития, характеризующихся качественными отклонениями в социальных взаимодействиях и моделях общения, а также ограниченным, стереотипным, повторяющимся репертуаром интересов и действий и неравномерным интеллектуальным развитием, часто с умственной отсталостью [1, 2]. Эти отклонения развития являются характерной особенностью функционирования человека в жизненных ситуациях, влияя на его личный, социальный и в последующем на академический и профессиональный рост, что обуславливает необходимость их раннего выявления, прежде всего врачами первичного звена, для своевременного оказания эффективной медицинской помощи [3].

По данным Всемирной организации здравоохранения, частота РАС в мировом масштабе соответствует 1 случаю на 100 детей до 18 лет с преобладанием лиц мужского пола (примерно 4 : 1), однако эти показатели могут варьировать в зависимости от региона и условий проведения исследований [4]. По данным отечественных исследователей, распространенность РАС среди детского населения Российской Федерации составляет от 1,7 до 177,7 на 100 тыс. человек [5]. В последние годы распространенность РАС имеет тенденцию к увеличению, что частично может быть обусловлено изменениями диагностических критериев.

Клиническая картина РАС, включающая широкий спектр проявлений (от легкой формы, позволяющей ребенку сформировать навыки самообслуживания, до тяжелой, требующей постоянного ухода и поддержки), может развернуться в течение первых трех лет жизни, но основные симптомы способны сохраняться пожизненно. РАС приводят к значительным нарушениям психического развития ребенка в коммуникативно-речевой и познавательной сферах, а именно расстройствам внимания, памяти, восприятия, речи, интеллектуальной недостаточности и социальной дезинтеграции [2, 6]. Часто РАС сопровождаются другими состояниями, такими как эпилепсия, депрессия, расстройства аффективной сферы и тревожные расстройства, синдром дефицита внимания и гиперактивности, повышенная раздражительность, агрессия и аутоагрессия, расстройства питания, заболевания желудочно-кишечного тракта, аллергия, головные боли [7, 8].

Многочисленные исследования показывают, что большинство детей и подростков с РАС испытывают проблемы с соблюдением режима сна, его качеством и продолжительностью [9–25], которые могут возникать в результате сложных взаимодействий между биологическими, психологическими, социальными, экологическими и семейными факторами. Было обнаружено, что проблемы интернализации и экстернализации поведения тесно связаны с изменениями паттерна сна при РАС [25]. Как известно, полноценный сон необходим для развития головного мозга и общего здоровья. Нарушения сна могут значительно влиять на структуру и функцию мозга, приводя к дисфункции нейротрансмиттерных систем, метаболизма, гормонального баланса и воспалительных процессов, потенциально способствуя развитию и/или утяжелению соматических и нервно-психических заболеваний [26–29]. Поэтому нарушения цикла «сон – бодрствование» у пациентов с РАС могут существенно влиять на качество жизни как самих детей, так и лиц, осуществляющих уход за ними.

Таким образом, **целью** этого обзора явилось представление и обсуждение данных исследований о нарушениях цикла «сон – бодрствование» у детей и подростков с РАС, а именно об их распространенности, структуре, этиопатогенезе, клинических проявлениях, особенностях архитектуры сна, принципах диагностики и коррекции.

Осуществлен поиск и анализ литературных источников, а именно обзоров литературы, метаанализов, оригинальных исследований и клинических случаев, в российских и международных базах данных eLibrary и PubMed с временным охватом публикаций за последние 20 лет по следующим ключевым словам: аутизм, расстройства аутистического спектра, нарушения сна, циркадные ритмы, дети, подростки, мелатонин, структура сна, полисомнография, терапия, поведенческая коррекция, хронотерапия, применение медикаментов (autism, autism spectrum disorders, sleep disorders, circadian rhythms, children, adolescents, melatonin, sleep structure, polysomnography, therapy, behavioral correction, chronotherapy, medication use). По соответствующим запросам и комбинациям в базе данных eLibrary было найдено 213 результатов, в базе данных PubMed — 1204 результата. Авторы провели анализ заголовков и аннотаций статей независимо друг от друга. По результатам данного анализа в обзор литературы всего было включено 47 релевантных полнотекстовых исследований.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРУКТУРА НАРУШЕНИЙ СНА У ДЕТЕЙ С РАС

По данным литературы, хронические проблемы со сном распространены в структуре детско-подростковой популяции с диагнозом РАС и встречаются в 2–3 раза чаще (от 40 до 95%), а также имеют более тяжелое течение, чем у детей с нейротипичным развитием [1, 14, 30]. Наиболее частыми проблемами со сном у детей и подростков с РАС, описанными в литературе, являются уменьшение общего времени сна, длительная латенция сна и низкая его эффективность [18]. Эти особенности можно объяснить нарушениями циркадных ритмов и синдромом поведенческой инсомнии, формирующимся вследствие наличия у ребенка стойких неадаптивных ассоциаций засыпания (укачивание, «сонная» игрушка, присутствие взрослых и т.д.), отсутствие которых существенно затрудняет укладывание и мешает восстановлению сна при ночных пробуждениях, а также нарушения установок сна, проявляющихся сопротивлением укладыванию, появлением страха темноты, кошмаров, болей или неприятных ощущений в постели. Дети с РАС чаще сталкиваются с трудностями засыпания и частыми пробуждениями с увеличением общего времени бодрствования в течение ночи по сравнению с детьми с типичным развитием.

Так, по данным недавнего исследования М.А. Mohammed и соавт. (2024) [24] с участием родителей 92 детей с РАС, проблемы инициации сна отмечались у 71 ребенка (77%) дошкольного возраста (68% мальчиков), сопротивление укладыванию — у 48 детей (52%), нарушения циркадного ритма в виде опережения фазы сна — у 61%, парасомнии (ночной энурез, ночные кошмары, двигательные расстройства во сне, бруксизм и др.) — около 40%, нарушения дыхания во время сна (НДС) — у 14%, сочетание различных нарушений сна — у 50% респондентов.

В другом исследовании американских ученых, проведенном среди пациентов с РАС младшего школьного возраста, также было отмечено превалирование инсом-

нических жалоб (трудности инициации и поддержания сна — 56%, затруднения утреннего пробуждения — 45%), а также проявлений парасомний — в 53% случаев [11]. Жалобы на НДС отмечались у 25% детей, а проявления выраженной дневной сонливости — у 31% пациентов с РАС в возрасте от 6 до 12 лет.

В работе А. Tomkies и соавт. (2019) было отмечено увеличение распространенности НДС у детей и подростков с РАС 2–18 лет при наличии коморбидного ожирения до 58% [19]. Особенно высокий риск развития нарушений в цикле «сон – бодрствование» наблюдается у детей с более выраженными симптомами аутизма и сопутствующими интеллектуальными нарушениями [22]. Несмотря на имеющиеся данные о распространенности нарушений цикла «сон – бодрствование» при РАС, следует отметить, что большинство исследований были проведены в развитых странах, а также среди пациентов с выраженным интеллектуальным дефицитом и преимущественно по данным субъективной оценки, поэтому проблема изучения частоты и длительности расстройств сна при этой патологии в более широкой популяции и при их объективизации остается предметом научных дискуссий.

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ СНА ПРИ РАС

Согласно литературным данным, нарушения цикла «сон – бодрствование» у детей с РАС могут быть вызваны биологическими, поведенческими, психологическими и экологическими факторами [15, 22]. Точные механизмы, которые дали бы понять, как именно РАС связаны с нарушениями сна, в настоящее время до конца не изучены. Исследования показали, что у детей с РАС могут быть морфологические и функциональные нарушения структур головного мозга, что потенциально может являться причиной расстройств сна. Довольно часто подобные изменения затрагивают кору больших полушарий, особенно ее фронтальные и префронтальные отделы, а также связанные с ними части лимбической системы, включая миндалевидные тела. В норме эти структуры участвуют в правильном чередовании периодов сна и бодрствования [15]. Кроме того, у детей с РАС отмечаются функциональные и органические нарушения, связанные с мозжечком: гипоплазии, дефицит клеток Пуркинье, повышенный глиоз, а также патологии формирования кортикоцереbellарных и связывающих мозжечок с лимбической системой мозга путей. Мозжечок также важен для контроля мышечной активности во время сна, особенно когда речь идет о фазе «быстрого» сна (ФБС) [21].

Несмотря на то, что регуляция сна у детей с РАС остается недостаточно изученной, нарушения циркадных ритмов при аутизме могут быть результатом мутаций генов, участвующих в процессах регуляции сна и бодрствования (например, *PER1*, *PER2*, *CRY*, *NPAS2*). Например, гены *PER* и *CRY* участвуют в цикле «сон – бодрствование» через ауторегуляторные генетические петли обратной связи. Их активация зависит от доменов белков *BMAL1*, *CLOCK* или *NPAS2*. Обнаружение связи между РАС и однонуклеотидными полиморфизмами в *PER1*, *PER3* и *NPAS2* предполагает, что «часовые» гены могут быть вовлечены в патогенез нарушений сна при РАС [31]. Кроме того, снижение уровня мелатонина, вызванное мутациями генов *ASMT*, *MTNR1A* и *MTNR1B*, наряду с функциональными аномалиями базальных холинергических нейронов переднего мозга, может привести к аномальным переходам ритма сна – бодрствования у пациентов с РАС [32].

В патогенезе нарушений сна при РАС также обсуждаются и некоторые другие генетические предпосылки. Так, например, мутации в генах *HRH1*, *HRH2* и *HRH3* усиливают экспрессию гистаминовых рецепторов в заднем гипоталамусе, потенциально повышая способность гистамина вызывать возбуждение; мутации в генах *KCNQ3* и *PCDH10* вызывают атипичную модуляцию воздействия миндалевидного тела на орексинергические нейроны, потенциально вызывая гипертоническую гипоталамическую орексиновую систему; мутации в генах *ANKK1*, *ARHGEF10*, *UBE3A* и *SLC6A3* влияют на синтез, катаболизм и процессы обратного захвата дофамина, что может повышать концентрацию дофамина в среднем мозге [22]. Также было доказано, что расстройства сна, связанные с фазой медленного сна (ФМС), ассоциированы с недостатком масляной кислоты, дефицитом железа и дисфункцией таламического ретикулярного ядра, вызванными изменениями гена *PTCHD1*. При этом мутации в генах *HTR2A*, *SLC6A4*, *MAOA*, *MAOB*, *TPH2*, *VMATs*, *SHANK3* и *CADPS2* могут вызывать структурные и функциональные аномалии дорсального ядра шва и миндалевидного тела, что может изменить ФБС [22].

Активно изучаются и гормональные биомаркеры. К этой группе относят мелатонин и кортизол. Мелатонин — ключевой регулятор циркадных ритмов, синтезируемый в шишковидной железе (эпифизе). Доказанным фактором, вовлеченным в нарушения цикла «сон – бодрствование» у пациентов с РАС, является альтерация секреторной экспрессии мелатонина, обозначенная как эндофенотип РАС. У детей с РАС часто наблюдаются сниженный уровень мелатонина в ночное время и повышение его дневных концентраций, а также нарушенный ритм секреции и дефекты ферментов синтеза мелатонина (*ASMT*, *CYP1A2*) [31]. Отмечено, что нарушение регуляции экспрессии мелатонина может быть связано с аномалиями его синтеза. Доказательства гиперсеротонемии и низкой активности N-ацетилсеротонин-О-метилтрансферазы — фермента, кодирующего синтез мелатонина, при РАС указывают на глобальное нарушение цепи «серотонин – N-ацетилсеротонин – мелатонин» при РАС [18, 33].

Рядом авторов предложена концепция роли нейротрансмиттера гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в патофизиологии нарушений сна при РАС. Известно, что у лиц с аутизмом отмечаются более низкие уровни ГАМК в мозге, снижение количества и плотности ГАМК-А-рецепторов в лобной коре, а также делеция и дупликация хромосомы 15q (которая содержит гены, кодирующие несколько субъединиц ГАМК-рецептора), что является доказательствами нарушенной ГАМКергической функции у этих пациентов [34]. Являясь основным тормозным нейротрансмиттером в центральной нервной системе, ГАМК участвует в ингибировании клеточных популяций, способствующих бодрствованию, в стволе мозга, гипоталамусе и базальном переднем мозге. ГАМК действует через рецепторы ГАМК А, ГАМК В и ГАМК С, первый из которых наиболее известен своей ролью в инициации и поддержании сна. Длительные пробуждения у детей с РАС могут быть связаны с мутациями в генах *MECP2*, *VGAT* и *SLC6A1*, которые снижают ингибирование ГАМК в нейронах голубого пятна, что приводит к гиперактивности норадренергических нейронов [22, 35]. Так, нарушения функций ГАМК могут объяснить пре- и интрасомнические нарушения у детей и подростков с РАС.

В генезе нарушений цикла «сон – бодрствование» у педиатрических пациентов с РАС могут играть роль и сенсорные нарушения, такие как повышенная чув-

ствительность к внешним стимулам, нарушения обработки сенсорной информации и дисбаланс сенсорной интеграции, а также поведенческие факторы, например проблемы с саморегуляцией, стереотипное поведение, нарушения коммуникации, ритуальное поведение. Хорошо известно, что подготовка ко сну связана с рядом изменений в окружающей среде, например с ослаблением окружающего света и шума. Эти изменения являются внешними временными сигналами (стимулами), регулирующими биологические ритмы. Однако наличие отличительных поведенческих черт у детей с РАС, а именно непереносимости изменений, настойчивости в отношении однотипности и трудностей в социальной коммуникации, приводит к тому, что эти пациенты воспринимают указанные внешние сигналы окружающей среды как факторы стресса. Чтобы противостоять им, дети демонстрируют неадаптивные стратегии преодоления, такие как интернализирующее поведение, о чем свидетельствует повышенная тревожность перед сном, и экстернализирующее поведение с истериками и протестным поведением в ответ на попытки изменения стереотипного поведения перед сном, что усиливает нарушения в цикле «сон – бодрствование» [18]. Известная биопсихосоциальная модель проблем со сном при РАС [18], которая предполагает двунаправленную связь между нарушениями цикла «сон – бодрствование» и клиническими симптомами аутизма.

Таким образом, нарушения сна у детей с РАС тесно сопряжены с морфофункциональными аномалиями структур головного мозга и нейронных коммуникаций, связанных с циклом «сон – бодрствование», вызванными преимущественно мутациями соответствующих генов, а также поведенческими особенностями пациентов, такими как дефицит социальных и коммуникативных навыков, избыточная стереотипность поведения и более строгое соблюдение необычных ритуалов, агрессивность, гиперактивность, непослушание, раздражительность, аффективные расстройства и др. При этом понимание причин и механизмов их развития необходимо для разработки эффективных методов коррекции и улучшения качества жизни как самих пациентов, так и их семей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ЦИКЛА «СОН – БОДРСТВОВАНИЕ» У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАС

Первые признаки нарушений сна у детей с РАС родители обычно замечают в возрасте до трех лет. При этом раннее появление проблем со сном коррелирует с тяжестью их течения. Также в исследованиях отмечено, что характер нарушений цикла «сон – бодрствование» у детей с разными формами РАС оказывается схожим [9, 10].

Характерной особенностью детей с РАС является потребность придерживаться ритуалов, связанных с отхождением ко сну (системы постоянных, повторяющихся действий, которые помогают настроиться на сон и/или уснуть), не свойственных детям с типичным нейроразвитием (например, настоятельное требование удерживания ребенка взрослым за руку, сидения его рядом в постели, укладывания всех членов семьи в одно и то же время, определенного вида расстилания кровати, порядка закрывания штор и др.) [10]. Отмеченные ранее механизмы преодоления внешних стрессоров приводят к физическому и психическому перевозбуждению, которое влечет за собой и/или усиливает трудности инициации и поддержания сна.

Кроме частых ночных пробуждений к интрасомническим нарушениям у пациентов с РАС относят ряд патологических феноменов, связанных с фрагментированным сном и повышенным количеством эраузлов на ЭЭГ сна, а именно спутанные пробуждения, ночные страхи и снохождения (сомнамбулизм) [24].

К другим парасомниям при РАС можно отнести ритмические двигательные нарушения (биение и вращение головой, вращение туловища, маятникообразные раскачивания, периодические движения конечностей во время сна), наступающие во время укладывания и продолжающиеся в течение поверхностных стадий сна, бруксизм, кататрению (стоны во время сна), ночной энурез [9]. Ранние утренние пробуждения (обычно до 6 ч утра) или затруднение при пробуждении также являются характерной особенностью паттерна сна у детей и подростков с РАС, что обусловлено нарушениями в работе внутренних биологических часов [24].

По данным некоторых исследований, кроме инсомнических и парасомнических расстройств дети с РАС имеют проявления НДС [19, 23], такие как храп, остановки дыхания во время сна (апноэ/гипопноэ) и избыточная дневная сонливость. Среди основных причин подобных симптомов авторы рассматривали ожирение, мышечную гипотонию, оральную моторную апраксию и др.

Следует отметить, что характерной особенностью клинических проявлений нарушений цикла «сон – бодрствование» у пациентов с РАС является уменьшение их выраженности по мере взросления ребенка, что, с одной стороны, может быть обусловлено накоплением родителем опыта правильного ухода за ним, с другой — созреванием структур и функциональных связей головного мозга.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ НАРУШЕНИЙ ЦИКЛА «СОН – БОДРСТВОВАНИЕ» У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С РАС

Многочисленные исследования, включая метаанализы, изучали изменения паттерна цикла «сон – бодрствование» и архитектуры сна при РАС с использованием субъективных и объективных методов [14, 17, 20, 36]. Критерии диагностики расстройств сна у детей с РАС являются стандартизированными и основываются на Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра (ICSD-3) или 5-м издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5).

Диагностический поиск нарушений цикла «сон – бодрствование» у пациентов с РАС следует начинать с оценки клинических симптомов, а также субъективных методов обследования (опрос, анкетирование, заполнение дневников сна). Наиболее часто применяемым за рубежом и в Российской Федерации опросником у детей с РАС является Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) — опросник для оценки поведения детей во время сна [24, 37, 38]. Для детей среднего и старшего школьного возраста с РАС, по данным зарубежных авторов, могут быть применены специализированные подростковые опросники — Adolescent Sleep Wake Scale (ASWS) и Adolescent Sleep Hygiene Scale (ASHS) [16], а в нашей стране — модифицированная версия CSHQ — анкета Adolescent Sleep Habits Survey (ASHS) (русскоязычная адаптированная версия) [39].

Положительным качеством анкетных методик являются простота и быстрота их проведения, возможность субъективно оценить качество сна и предположить нали-

чие расстройств сна на основании ощущений и жалоб пациента (в более старшем возрасте и при сохранном интеллекте) и/или его родственников. Однако трудности в общении, с которыми сталкиваются пациенты с РАС, могут усложнить процесс диагностики. Поэтому применение объективных методов для диагностики нарушений сна при РАС имеет широкое распространение и позволяет верифицировать такие заболевания, как инсомния, НДС, нарколепсия, сомнамбулизм, синдром периодических движений конечностей, бруксизм и др. «Золотым стандартом» объективной диагностики расстройств сна, в том числе у пациентов с аутизмом, является полное ночное полисомнографическое исследование (ПСГ) — запись основных параметров жизнедеятельности во время сна (электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электроокулограммы, электромиограммы, электрокардиограммы, потока дыхания, дыхательных усилий, пульсоксиметрии) под видео- и аудиомониторированием [20]. Однако ее проведение в стационарных условиях является дорогостоящим и затратным с точки зрения материальных и человеческих ресурсов исследованием. В связи с этим диагностическую ценность представляют беспроводные амбулаторные системы для записи ПСГ и мониторинга ЭЭГ во время сна [40].

При отсутствии возможности проведения ПСГ могут быть использованы скрининговые методы, например для диагностики НДС — респираторный (кардиореспираторный) мониторинг или пульсоксиметрия. Для дифференциальной диагностики повышенной дневной сонливости и верификации центральных гиперсомний (например, нарколепсии) у детей школьного возраста с РАС может быть использован тест множественной латенции ко сну (МЛС-тест) [41].

Для объективной оценки ритма «сон — бодрствование» в клинической практике и научных исследованиях нередко применяют метод актиграфии — запись двигательной активности в течение длительного времени с помощью специального наручного устройства в виде часов. Периоды сна по данным актиграфии определяются по наименьшей двигательной активности [17]. Недостатком метода по сравнению с видео-ЭЭГ или видео-ПСГ является трудность определения действий пациента во время пробуждений и их причины. Актиграфию не рекомендуют использовать как самостоятельный метод диагностики нарушений сна, а предлагают применять, например, в сочетании с ПСГ.

Таким образом, принципы диагностики нарушений цикла «сон — бодрствование» у педиатрических пациентов с РАС соответствуют общепринятым методам обследования в сомнологии, а их выбор может быть обусловлен ведущей клинической симптоматикой, возрастом ребенка, диагностическими и штатными возможностями медицинского учреждения. При этом ПСГ под видео-/аудиоконтролем признается приоритетным методом объективной диагностики нарушений сна у детей и подростков с РАС и не должно заменяться скрининговыми исследованиями при имеющейся возможности его проведения.

ОСОБЕННОСТИ АРХИТЕКТУРЫ СНА ПРИ РАС ПО ДАННЫМ ПОЛИСОМНОГРАФИИ

Исследования архитектуры сна с помощью ПСГ у пациентов с РАС разного возраста выявляют специфические макро- и микроструктурные изменения, отличающие их от типично развивающихся сверстников. Так, были объективизированы трудности с инициацией и поддержанием сна. При проведении ПСГ у детей с аутиз-

мом зачастую выявляются увеличение времени общей латенции сна, частые ночные пробуждения и снижение эффективности сна на 10–15% [13].

Особое внимание обращает на себя уменьшение продолжительности ФБС, что коррелирует с тяжестью коммуникативных нарушений. Также у детей с РАС было обнаружено значительное уменьшение дельта-активности (1–4 Гц) в ФМС. Эти изменения могут отражать незрелость таламокортикальных связей. Важно отметить, что обнаружена четкая связь между уменьшением длительности ФМС и нарушениями памяти и обучения у данной категории пациентов [13].

Некоторые комплексные ночные исследования, включавшие ЭЭГ и мониторинг сердечного ритма, выявили у детей с РАС более частые пробуждения, связанные с повышенной симпатической активностью. Также была обнаружена зависимость между уровнем тревожности и индексами фрагментации сна [12].

ЭЭГ-маркеры во время сна у детей с РАС, страдающих его расстройствами, характеризуются избыточной высокочастотной активностью. При анализе спектральных характеристик ЭЭГ у пациентов с РАС обнаружена повышенная бета-активность (15–30 Гц) в ФМС с одновременным снижением мощности тета-ритма (4–7 Гц) [42], что может иметь значение для понимания механизмов сенсорных нарушений при данном заболевании. Имеются исследования, отмечающие связь между эпилептиформной активностью и нарушениями сна. У 30–40% детей с РАС выявляются эпилептиформные разряды на ЭЭГ, особенно во время ФМС [43, 44]. При этом наличие такой патологической активности коррелирует с более выраженными нарушениями архитектуры сна [44].

У детей с РАС экстернализирующее поведение было связано с более поверхностным сном (увеличение представленности 1–2-й стадии ФМС) и более короткой продолжительностью 3-й стадии ФМС (медленноволновой сон; МВС) и ФБС [18]. При этом доказано, что существует двунаправленная связь между экстернализацией и нарушением макроструктуры сна. Рядом ученых были продемонстрированы альтерации нейрофизиологических паттернов ФМС, а именно снижение общего количества и плотности «сонных веретен» (СВ) при РАС, особенно у пациентов, страдающих формами заболевания со снижением интеллекта [45].

Известно, что СВ — «вспышки» веретенообразной формы на ЭЭГ-кривой частотой 12–14 Гц — формируются в ФМС под влиянием ретикулярного ядра таламуса и синхронизируются таламокортикальными нейронными сетями. СВ могут играть роль «шлюза» для внешней сенсорной информации во время сна, инициируют и поддерживают состояние сна, а также стимулируют процессы нейропластичности [46–48]. Поэтому снижение плотности и активности СВ при РАС может отражать известные морфофункциональные нейронные альтерации, а также характерные изменения когнитивной деятельности.

Таким образом, указанные изменения макро- и микроструктуры сна могут отражать нарушения процесса созревания центральной нервной системы и формирования специфических нейронных связей между ключевыми областями мозга, участвующих в регуляции ритма сна и бодрствования (в том числе таламокортикальных нейронных путей), а также сенсорные нарушения со сниженной способностью дифференцировать поступающие в кору головного мозга внешние стимулы, характерные для детей с РАС.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЦИКЛА «СОН – БОДРСТВОВАНИЕ» У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАС

Нарушения цикла «сон – бодрствование» у данной группы населения требуют разработки эффективных патогенетически обоснованных терапевтических стратегий и подходов — с целью не только улучшения качества сна лиц с РАС, но и благотворного влияния на дневное поведение, функционирование и качество жизни как самих пациентов, так и их семей.

В современных руководствах по лечению инсомнии и других нарушений сна у лиц с РАС рекомендуется комплексный подход, включающий как поведенческие, так и фармакологические стратегии [21]. Более того, даже если клинические рекомендации диктуют соблюдение гигиены сна и/или поведенческую терапию в качестве первой линии лечения расстройств цикла «сон – бодрствование», только около 25% пациентов реагируют на такую терапию. С другой стороны, поведенческие методы лечения и образовательные программы для родителей в сочетании с приемом мелатонина оказались наиболее эффективной стратегией в борьбе с различными нарушениями сна, превосходящей другие методы [37, 49].

Подходы к лечению различаются в зависимости от конкретной проблемы со сном. При инсомнии лечение обычно включает поведенческую терапию, изменение образа жизни, нефармакологическую и медикаментозную коррекцию. Пациентов с верифицированными НДС следует направлять к оториноларингологу для определения тактики лечения [23], однако при тяжелой гипоксемии необходим подбор режима неинвазивной вентиляции легких во время сна, особенно в периоперационном периоде, при неэффективности хирургической коррекции НДС, а также при наличии коморбидной патологии, например ожирения [50].

В современной медицинской практике применяются следующие методы коррекции нарушений цикла «сон – бодрствование» у детей с РАС.

1. *Поведенческие техники.* В данную подгруппу входят поведенческие методы воздействия в отношении окружения ребенка, направленные на уменьшение влияния стрессовых для него факторов, нарушающих сон: формирование режима дня, создание предсказуемого ритуала перед сном, использование визуальных подсказок, уменьшение сенсорной нагрузки и регулирование физической активности [51]. Однако набор и продолжительность рутинных мероприятий отхода ко сну должны быть ограничены, чтобы не спровоцировать агрессию и протест ребенка на изменение ситуации. В качестве основной стратегии лечения инсомнии рекомендуется, в первую очередь, использовать поведенческие методы, среди которых важнейшую роль играет соблюдение гигиены сна с помощью установленных правил и когнитивно-поведенческих техник [21, 51]. Важно исключить наличие других нарушений сна с помощью сбора подробного анамнеза и при необходимости — специальных нейрофизиологических обследований [21]. После устранения этих факторов врачи должны рассказать родителям о поведенческих техниках, которые помогут улучшить сон [52].

2. *Нефармакологическая коррекция.* Особого внимания в лечении нарушений цикла «сон – бодрствование» у детей с РАС заслуживают нефармакологические методики. Для коррекции циркадных ритмов сна и бодрствования (нормализация ритма выработки мелатонина) может быть показано проведение светотерапии

в первый час после пробуждения ребенка при помощи специальных ламп с длиной волны около 400–480 нм (синий спектр излучения). В вечернее время следует ограничивать освещенность помещения, где находится ребенок [10]. Другим немедикаментозным методом терапии нарушений сна и циркадных ритмов при РАС является хронотерапия, то есть постепенный сдвиг времени наступления сна ребенка на более поздние часы с интервалом в 3 ч до тех пор, пока не будет достигнуто желаемое время сна [53]. Однако данный метод может иметь ограниченное применение в детской практике, так как при этом нарушается ночной сон ухаживающих лиц, которые должны подстраиваться под режим сна ребенка. В литературе имеются сведения о положительном влиянии массажа и других расслабляющих мануальных техник для коррекции нарушений сна у детей и подростков с РАС, которые выполняются обученными лицами, ухаживающими за ребенком, перед сном до укладывания в постель [54], а также применения методов физиотерапии, например транскраниальной магнитной стимуляции [55].

3. *Медикаментозная терапия.* Если поведенческие стратегии и нефармакологическая коррекция не оказывают желаемого эффекта на сон и дневное поведение ребенка с РАС, в рекомендациях предлагается использовать лекарственные препараты. Однако следует отметить, что при рассмотрении необходимости фармакологического лечения нарушений цикла «сон – бодрствование» у детей с РАС важно учитывать несколько факторов, а именно их причину, возраст и историю болезни ребенка, фармакокинетические свойства лекарства, имеющиеся данные об эффективности, безопасности препарата и лекарственных взаимодействиях с сопутствующими препаратами [21]. Обычно лекарственными средствами первой линии медикаментозной терапии инсомнии у детей с РАС являются препараты мелатонинового ряда (начиная с низких доз — 1–3 мг за 30–60 мин до предполагаемого времени сна и с постепенным повышением дозы на 1–3 мг каждые 1–2 нед до достижения максимальной дозы 10 мг/сут) и препараты железа (1–2 мг/кг/день с титрованием до уровня ферритина в сыворотке ≥ 30 –50 нг/мл, максимальная суточная доза — 6 мг/кг/день) [49].

Исходя из имеющихся литературных данных об изменении метаболизма незаменимых аминокислот (в том числе триптофана как предшественника мелатонина) у пациентов с РАС [56, 57], может обсуждаться применение L-триптофана в комплексной терапии нарушений сна [58, 59]. Назначение снотворных лекарственных средств из группы бензодиазепинов не имеет достаточной доказательной базы в педиатрической практике и должно проводиться по строгим показаниям ввиду многочисленных побочных эффектов, ограниченной возможности использования у детей, риска формирования лекарственной зависимости. При этом имеются данные о негативном влиянии бензодиазепинов на структуру сна, в частности о еще более выраженном уменьшении доли ФБС [10].

У детей школьного возраста с РАС допустимо применение препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, анксиолитиков, стимуляторов альфа-адренорецепторов, что может способствовать уменьшению раздражительности, снижению тревожности, улучшению настроения и сна [34]. Однако фармакологические стратегии коррекции нарушений цикла «сон – бодрствование» у детей и подростков с РАС требуют дальнейшего уточнения. Также одним из важ-

ных моментов медикаментозного лечения является коррекция сопутствующих состояний, таких как эпилепсия, гидроцефалия, детский церебральный паралич, мигрень, хронический запор, хроническая диарея, гастроэзофагеальный рефлюкс, воспалительные заболевания кишечника, нарушения обмена аминокислот и витаминов (фолиевой кислоты или витамина В₁₂), лизосомные болезни накопления, аутоиммунные и аллергические заболевания и др. [60].

Таким образом, можно сделать вывод, что терапия расстройств цикла «сон – бодрствование» более эффективна при комплексном персонализированном подходе. При этом лечение следует начинать с нефармакологических воздействий и подключать лекарственные препараты только в случае выраженных стойких нарушений сна, в том числе при наличии сопутствующих заболеваний. Необходимо учитывать все индивидуальные соматические и психические особенности ребенка. Семья должна быть активно вовлечена в процесс коррекции нарушений сна и циркадных ритмов у детей с РАС, а команде медицинских специалистов различного профиля следует проводить регулярный мониторинг эффективности терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения цикла «сон – бодрствование» являются значимой проблемой для детей и подростков с РАС, а также существенно влияют на качество жизни их семей. Родителям следует обращать внимание на проблемы со сном у таких детей, что позволит выявлять нарушения сна на ранней стадии, своевременно назначать дополнительные диагностические обследования и рациональные схемы лечения, обеспечивающие его патогенетическую обоснованность, достаточно высокую эффективность и безопасность применения, тем самым улучшая качество жизни не только детей с РАС, но и их семей.

При этом педиатрам и неврологам необходимо активно выявлять наличие жалоб на нарушения сна и повышенную дневную сонливость у детей с РАС при регулярных диспансерных осмотрах и своевременно назначать соответствующие лечебно-профилактические мероприятия.

Из вышесказанного следует, что для ведения детей с диагнозом РАС и сопутствующими расстройствами сна необходимы индивидуальный комплексный подход к диагностике и лечению, а также учет индивидуальных особенностей ребенка, поскольку именно при выборе подобной стратегии медико-психологического сопровождения таких пациентов можно достичь значительного

улучшения их качества сна, что положительно скажется на общем функционировании и развитии детей и благополучии семьи в целом.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.В. Рычкова — научное руководство.

И.М. Мадаева — концепция статьи, научное руководство.

О.Н. Бердина — концепция статьи, поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редактирование текста рукописи.

Д.Г. Черкашина — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Liubov V. Rychkova — scientific guidance.

Irina M. Madaeva — manuscript concept, scientific guidance.

Olga N. Berdina — manuscript concept, literature search and analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

Diana G. Cherkashina — literature search and analysis, manuscript draft writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена по государственному заданию в рамках темы НИР «Ключевые закономерности и механизмы формирования нарушений здоровья детей и подростков как основа персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике в современной педиатрии», 2020–2025 гг. (№ 121022500178-3).

FINANCING SOURCE

This work was performed according to the state assignment within the research topic “Key patterns and mechanisms of health disorders development in children and adolescents as the basis for personalized approach to diagnosis, management, and prevention in modern pediatrics”, 2020–2025 (No. 121022500178-3).

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Л.В. Рычкова

<https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

И.М. Мадаева

<https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

О.Н. Бердина

<https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ткачук Е.А., Мартынович Н.Н., Рычкова Л.В., Поляков В.М. Проблемы диагностики расстройств аутистического спектра у детей // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2020. — Т. 4. — № 82. — С. 35–43. — doi: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-4-35-43> [Tkachuk EA, Martynovich NN, Rychkova LV, Polyakov VM. Problems of diagnosing autism spectrum disorders in children. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2020;4(82):35–43. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-4-35-43>]
2. Баландина О.В., Бондарь Е.А., Власов В.В. и др. *Расстройства аутистического спектра: клинические рекомендации*. — М.: Минздрав России; 2024. — 98 с. [Balandina OV, Bondar' EA, Vlasov VV, et al. *Rasstroistva autisticheskogo spektra: Clinical guidelines*. Moscow: Ministry of Health of Russian Federation; 2024. 98 p. (In Russ).]
3. Намазова-Баранова Л.С., Устинова Н.В., Кайтукова Е.В. и др. Пилотный проект «Раннее выявление расстройств аутистического

- спектра и других нарушений нейроразвития» // *Педиатрическая фармакология*. — 2024. — Т. 21. — № 5. — С. 470–472. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2821> [Namazova-Baranova LS, Ustinova NV, Kaitukova EV, et al. Pilot project «Early detection of autism spectrum disorders and other neurodevelopmental disorders». *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2024;21(5):470–472. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2821>]
4. Hirota T, King BH. Autism spectrum disorder: a review. *JAMA*. 2023; 329(2):157–168. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.23661>
5. Ustinova NV, Namazova-Baranova LS, Basova AY, et al. The prevalence of autism spectrum disorders in the Russian Federation: a retrospective study. *Consort Psychiatr*. 2022;3(4):28–37. doi: <https://doi.org/10.17816/CP211>
6. Tkachuk EA, Rychkova LV. Problems in diagnosing autism spectrum disorders in the Irkutsk region. *Int J Biomed*. 2021;11(3):337–341. doi: [https://doi.org/10.21103/Article11\(3\)_OA9](https://doi.org/10.21103/Article11(3)_OA9)

7. Долгих В.В., Старовойтова Т.Е., Погодина А.В. и др. Соматическое здоровье детей с аутизмом // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2014. — Т. 93. — № 5. — С. 150–153. [Dolgikh VV, Starovoitova TE, Pogodina AV, et al. Somatic health of children with autism. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2014;93(5):150–153. (In Russ).]
8. Kas MJ, Glennon JC, Buitelaar J, et al. Assessing behavioral and cognitive domains of autism spectrum disorders in rodents: current status and future perspectives. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(6):1125–1146. doi: <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3268-5>
9. Sidhu N, Wong Z, Bennett AE, Souders MC. Sleep problems in autism spectrum disorder. *Pediatr Clin North Am*. 2024;71(2):253–268. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2024.01.006>
10. Кельмансон И.А. Нарушения сна у детей с расстройствами аутистического спектра // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2015. — № 4. — С. 102–107. — doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro201511541102-107> [Kelmanson IA. Sleep disorders in children with autism spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;(4):102–107. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro201511541102-107>]
11. Liu X, Hubbard JA, Fabes RA, Adam JB. Sleep disturbances and correlates of children with autism spectrum disorders. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2006;37(2):179–191. doi: <https://doi.org/10.1007/s10578-006-0028-3>
12. Malow BA, Katz T, Reynolds AM, et al. Characterizing sleep in children with autism spectrum disorders: a multidimensional approach. *Sleep*. 2006;29(12):1563–1571. doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/29.12.1563>
13. Buckley AW, Rodriguez AJ, Jennison K, et al. Sleep patterns in children with autism spectrum disorders: a comparison with typically developing children. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(6):741–750. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.03.037>
14. Elrod MG, Hood BS. Sleep differences among children with autism spectrum disorders and typically developing peers: a meta-analysis. *J Develop Behav Pediatr*. 2015;36(3):166–177. doi: <https://doi.org/10.1097/dbp.0000000000000140>
15. Mazurek MO, Sohl K. Sleep and behavioral problems in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(6):1906–1915. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2723-7>
16. Goldman SE, Alder ML, Burgess HJ, et al. Characterizing sleep in adolescents and adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(6):1682–1695. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3089-1>
17. Diaz-Roman A, Zhang J, Delorme R, et al. Sleep in youth with autism spectrum disorders: systematic review and meta-analysis of subjective and objective studies. *Meta-Analysis Evid Based Ment Health*. 2018;21(4):146–154. doi: <https://doi.org/10.1136/ebmental-2018-300037>
18. Deliens G, Peigneux P. Sleep-behaviour relationship in children with autism spectrum disorder: methodological pitfalls and insights from cognition and sensory processing. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(12):1368–1376. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14235>
19. Tomkies A, Johnson RF, Shah G, et al. Obstructive sleep apnea in children with autism. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(10):1469–1476. doi: <https://doi.org/10.5664/jcsm.7978>
20. Chen X, Liu H, Wu Y, et al. Characteristics of sleep architecture in autism spectrum disorders: A meta-analysis based on polysomnographic research. *Psychiatry Res*. 2021;296:113677. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113677>
21. Rana M, Kothare S, DeBassio W. The assessment and treatment of sleep abnormalities in children and adolescents with autism spectrum disorder: a review. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021;30(1):25–35.
22. Ji Q, Li SJ, Zhao JB, et al. Genetic and neural mechanisms of sleep disorders in children with autism spectrum disorder: a review. *Front Psychiatry*. 2023;14:1079683. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1079683>
23. Zaffanello M, Piacentini G, Nosetti L, Zocante L. Sleep disordered breathing in children with autism spectrum disorder: An in-depth review of correlations and complexities. *Children (Basel)*. 2023;10(10):1609. doi: <https://doi.org/10.3390/children10101609>
24. Mohammed MA, Abdalkhalig EM, Ali IA, et al. Pattern of sleep disorders among children with autism spectrum disorder. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):539. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05981-z>
25. Adams HL, Matson JL, Jang J. The relationship between sleep problems and challenging behavior among children and adolescents with autism spectrum disorder. *Res Autism Spectr Disord*. 2014;8(9):1024–1030. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2014.05.008>
26. Бердина О.Н. Роль сна и его нарушений в формировании когнитивных функций в детском возрасте (обзор литературы) // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2014. — Т. 6. — № 100. — С. 115–119 [Berdina ON. The role of sleep and its disorders in the formation of cognitive functions in childhood (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;6(100):115–119. (In Russ).]
27. Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Мытникова Ю.С. и др. Ожирение и нарушения сна у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. — № 6. — С. 571–576. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i6.1671> [Kozhevnikova OV, Namazova-Baranova LS, Mytnikova YuS, et al. Obesity and sleep disorders in children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016;13(6):571–576. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i6.1671>]
28. Berdina O, Madaeva I, Bolshakova S, et al. Alteration of sleep homeostasis and cognitive impairment in apneic obese adolescents. *Sleep Biol Rhythms*. 2021;19(3):285–295. doi: <https://doi.org/10.1007/s41105-021-00317-w>
29. Belli A, Breda M, Di Maggio C, et al. Children with neurodevelopmental disorders: how do they sleep? *Curr Opin Psychiatry*. 2022;35(5):345–351. doi: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000790>
30. Rychkova L, Madaeva I, Berdina O, et al. Inadequate sleep habits are associated with obesity in high school children. *Russian Pediatric Journal*. 2021;2(3):38.
31. Yang Z, Matsumoto A, Nakayama K, et al. Circadian-relevant genes are highly polymorphic in autism spectrum disorder patients. *Brain Dev*. 2016;38(1):91–99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.04.006>
32. Abel EA, Schwichtenberg AJ, Mannin OR, Marceau K. Brief report: a gene enrichment approach applied to sleep and autism. *J Autism Dev Disord*. 2020;50(5):1834–1840. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-019-03921-5>
33. Pagan C, Delorme R, Callebort J, et al. The serotonin-N-acetylserotonin-melatonin pathway as a biomarker for autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry*. 2014;4(11):e479. doi: <https://doi.org/10.1038/tp.2014.120>
34. Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2018;32(1):3–29. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881117741766>; 36: 2044–55
35. Liu Z, Li X, Zhang JT, et al. Autism-like behaviours and germline transmission in transgenic monkeys overexpressing MeCP2. *Nature*. 2016;530:98–102. doi: <https://doi.org/10.1038/nature16533>
36. Banaschewski T, Bruni O, Fuentes J, et al. Practice tools for screening and monitoring insomnia in children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2022;52(8):3758–3768. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05236-w>
37. Кельмансон И.А. Сон ребенка в онтогенезе и использование стандартизованного опросника для оценки поведения детей во время сна // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2017. — Т. 62. — № 3. — С. 37–52. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-3-37-52> [Kelmanson IA. Child sleep in ontogenesis and the use of a standardized questionnaire to assess children's behavior during sleep. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(3):37–52. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-3-37-52>]
38. Hatch B, Nordahl CW, Schwichtenberg AJ, et al. Factor structure of the Children's Sleep Habits Questionnaire in young children with and without autism. *J Autism Dev Disord*. 2021;51(9):3126–3137. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04752-5>
39. Berdina O, Madaeva I, Bolshakova S, et al. Applying a translated version of the adolescent sleep habits survey in Russian high school children with obesity. *Int J Biomed*. 2020;10(1):61–65. doi: [https://doi.org/10.21103/Article10\(1\)_OA10](https://doi.org/10.21103/Article10(1)_OA10)
40. Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Карлов В.А., Новоселова Г.Б. Патологические знаки эпилептической и неэпилептической природы, выявляемые при бодрствовании и во сне во время амбулаторного и палатного мониторинга ЭЭГ: проблемы

- интерпретации // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. — 2017. — Т. 9. — № 2. — С. 30–40. — doi: <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.2.030-040> [Gnezditsky VV, Korepina OS, Karlov VA, Novoselova GB. Pathological signs of epileptic and non-epileptic origin detected in awake/sleep EEG patterns during outpatient and inpatient monitoring: problems of interpretation. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017;9(2):30–40. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.2.030-040>]
41. Mansukhani MP, Dhankikar S, Kotagal S, Kolla BP. The influence of antidepressants and actigraphy-derived sleep characteristics on pediatric multiple sleep latency testing. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(11):2179–2185. doi: <https://doi.org/10.5664/jcsm.9338>
42. Жукова М.А. Особенности ЭЭГ-ритмов у людей с РАС // *Психологическая наука и образование*. — 2016. — Т. 21. — № 3. — С. 47–55. — doi: <https://doi.org/10.17759/pse.2016210306> [Zhukova MA. Patterns of EEG activity in individuals with autism spectrum disorders. *Psichologicheskaya nauka i obrazovanie = Psychological Science and Education*. 2016;21(3):47–55. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17759/pse.2016210306>]
43. Старовойтова Т.Е., Долгих В.В., Михнович В.И. и др. Электрический эпилептический статус сна (клиническое наблюдение) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2014. — Т. 114. — № 4-2. — С. 8–10 [Starovoitova TE, Dolgikh VV, Mikhnovich VI, et al. Electric status epilepticus in sleep (case report). *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(4-2):8–10. (In Russ).]
44. Lewine JD, Andrews R, Chez M, et al. Interictal epileptiform activity in autism spectrum disorders: Relationship to sleep and clinical features. *Epilepsy Behav*. 2019;92:45–52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.011>
45. Farmer CA, Chilakamarri P, Thurm AE, et al. Spindle activity in young children with autism, developmental delay, or typical development. *Neurology*. 2018;91(2):e112–e122. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000005759>
46. Бердина О.Н., Мадаева И.М., Поляков В.М., Рычкова Л.В. Альтерация ЭЭГ-паттерна сна как специфический маркер нейропластичности у интеллектуально одаренных школьников // *Медицинский академический журнал*. — 2021. — Т. 21. — № 4. — С. 7–16. — doi: <https://doi.org/10.17816/MAJ65945> [Berdina ON, Madaeva IM, Polyakov VM, Rychkova LV. Sleep EEG-pattern alteration as a specific marker of neuroplasticity in intellectually gifted schoolchildren. *Medical Academic Journal*. 2021;21(4):7–16. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/MAJ65945>]
47. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*. 2014;81(1):12–34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025>
48. Berdina O, Madaeva I, Rychkova L. Sleep EEG pattern in childhood: from newborn through adolescent. *Eur Phys J Spec Top*. 2024;233(3):705–716. doi: <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-023-01071-5>
49. Kotagal S, Malow B, Spruyt K, et al. Melatonin use in managing insomnia in children with autism and other neurogenetic disorders — an assessment by the international pediatric sleep association (IPSA). *Sleep Med*. 2024;119:222–228. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2024.04.008>
50. Wang JJ, Imamura T, Lee J, et al. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea in children. *Can Fam Physician*. 2021;67(1):21–23. doi: <https://doi.org/10.46747/cfp.670121>
51. Johnson CR, Turne KS, Foldes E, et al. Behavioral parent training to address sleep disturbances in young children with autism spectrum disorder: a pilot trial. *Sleep Med*. 2013;14(10):995–1004. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.05.013>
52. Устинова Н.В., Намазова-Баранова Л.С. Роль педиатра в раннем определении риска развития, диагностике и медицинском сопровождении детей с расстройствами аутистического спектра // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 2. — С. 116–121. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i2.2255> [Ustinova NV, Namazova-Baranova LS. Role of pediatrician in early risk evaluation, diagnosis and management of children with autism spectrum disorders. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2021;20(2):116–121. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i2.2255>]
53. Giannotta G, Ruggiero M, Trabacca A. Chronobiology in paediatric neurological and neuropsychiatric disorders: harmonizing care with biological clocks. *J Clin Med*. 2024;13(24):7737. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm13247737>
54. Ruan H, Eungpinichpong W, Wu H, et al. Medicine insufficient evidence for the efficacy of massage as intervention for autism spectrum disorder: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:5328320. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/5328320>
55. Yan J, Zhang Y, Wang J, et al. Effects of transcranial magnetic stimulation on sleep structure and quality in children with autism. *Front Psychiatry*. 2024;15:1413961. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1413961>
56. Горина А.С., Колесниченко Л.С., Михнович В.И. Аминокислоты сыворотки крови и спинно-мозговой жидкости у детей с синдромом Каннера // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. — 2012. — № 3. — С. 76–82. [Gorina AS, Kolesnichenko LS, Mikhnovich VI. Amino acids in serum and cerebrospinal fluid of children with Kanner syndrome. *RUDN Journal of Medicine*. 2012;(3):76–82. (In Russ)]
57. Almulla AF, Thipakorn Y, Tunvirachaisakul C, Maes M. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Autism Res*. 2023;16(12):2302–2315. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.3044>
58. Бородина Л.Г. Лекарственная терапия расстройств аутистического спектра у детей: опыт зарубежных психофармакологов // *Аутизм и нарушения развития*. — 2012. — Т. 4. — № 39. — С. 1–18. [Borodina LG. Drug therapy of autism spectrum disorders in children: experience of foreign psychopharmacologists. *Autizm i narusheniya razvitiya = Autism and developmental disorders*. 2012;4(39):1–18. (In Russ).]
59. Поляков В.М., Рычкова Л.В., Белогорова Т.А. и др. Влияние применения L-триптофана на динамику когнитивных функций в комплексной терапии задержек психоречевого развития у детей // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2018. — Т. 17. — № 2. — С. 71–79. — doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-2-71-79> [Polyakov VM, Rychkova LV, Belogorova TA, et al. Influence of L-tryptophan use on the dynamics of cognitive functions in the complex therapy of delayed psycho-speech development in children. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(2):71–79. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-2-71-79>]
60. Al-Beltagi M. Autism medical comorbidities. *World J Clin Pediatr*. 2021;10(3):15–28. doi: <https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i3>

Статья поступила: 20.06.2025, принята к печати: 16.10.2025
The article was submitted 20.06.2025, accepted for publication 16.10.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Бердина Ольга Николаевна, д.м.н. [Olga N. Berdina, MD, PhD]; **адрес:** 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16 [address: 16, Timiryazeva Str., Irkutsk, 664003, Russian Federation]; **телефон:** +7 (3952) 20-76-36; **e-mail:** goodnight_84@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4280-7010

Рычкова Любовь Владимировна, д.м.н., профессор [Liubov V. Rychkova, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** iphr@sbamsr.irk.ru; **eLibrary SPIN:** 1369-6575

Мадаева Ирина Михайловна, д.м.н. [Irina M. Madaeva, MD, PhD]; **e-mail:** nightchild@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9869-7793

Черкашина Диана Геннадьевна [Diana G. Cherkashina, MD]; **e-mail:** diana-mikhaylova00@mail.ru

А.И. Хавкин^{1, 2}, В.П. Новикова³, А.В. Налетов⁴, Л.А. Подорова³,
М.Ю. Комиссарова^{3, 5}, Д.И. Масюта⁴

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства, Москва, Российская Федерация

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация

⁵ Детский клинический центр им. Л.М. Рошаля, Красногорск, Российская Федерация

Ожирение и аутоиммунные заболевания. Механизмы взаимосвязи

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии им. А.В. Мазурина, главный научный сотрудник Научно-исследовательского клинического института, профессор кафедры педиатрии Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, тел.: +7 (903) 796-59-07, e-mail: khavkin@nikid.ru

Хроническое вялотекущее воспаление, характерное для ожирения, может лежать в основе развития аутоиммунных заболеваний. В патогенезе играют роль увеличение секреции адипокинов, таких как лептин и резистин, а также повышенная секреция провоспалительных цитокинов. Хроническое воспаление при ожирении способствует ускоренному апоптозу β -клеток поджелудочной железы, демиелинизации и повреждению аксонов нейронов, изменению состояния микробиома кишечника и нарушению синтеза гормонов щитовидной железы, что ведет к развитию таких состояний, как сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника и аутоиммунный тиреоидит. Своевременная терапия ожирения может лежать в основе предотвращения развития аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: ожирение, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, воспалительные заболевания кишечника, целиакия

Для цитирования: Хавкин А.И., Новикова В.П., Налетов А.В., Подорова Л.А., Комиссарова М.Ю., Масюта Д.И. Ожирение и аутоиммунные заболевания. Механизмы взаимосвязи. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(5):624–631. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2972>

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунные заболевания (АЗ) — обширный класс заболеваний, характеризующихся патологической выработкой аутоантител против тканей собственного организма, который включает в себя сахарный диабет 1-го типа (СД1), аутоиммунный тиреоидит (АИТ),

ревматоидный артрит (РА), рассеянный склероз (РС), системную красную волчанку (СКВ), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и многие другие. В основе патогенеза АЗ лежит развитие хронического воспаления без воздействия определенных провоцирующих факторов [1].

Anatoly I. Khavkin^{1, 2}, Valeriya P. Novikova³, Andrew V. Nalyotov⁴, Ludmila A. Podorova³,
Marina Yu. Komissarova^{3, 5}, Dmitry I. Masyuta⁴

¹ Childhood Research Institute, Moscow, Russian Federation

² Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁴ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁵ Children's Clinical Center named after L. M. Roshal, Krasnogorsk, Russian Federation

Correlations Between Obesity and Autoimmune Diseases

Chronic subacute inflammation typical for obesity may underlie the development of autoimmune diseases. Increased adipokines (such as leptin and resistin) and proinflammatory cytokines secretion are crucial in pathogenesis. Chronic inflammation in obesity promotes accelerated pancreatic β -cells apoptosis, leads to demyelination and damage to neuronal axons, intestinal microbiome changes, and impaired synthesis of thyroid hormones. Altogether, it can result in development of such conditions as type 1 diabetes mellitus, disseminated sclerosis, inflammatory bowel diseases, and autoimmune thyroiditis. Timely management obesity may prevent autoimmune diseases development.

Keywords: obesity, autoimmune diseases, diabetes mellitus, inflammatory bowel diseases, celiac disease

For citation: Khavkin Anatoly I., Novikova Valeriya P., Nalyotov Andrew V., Podorova Ludmila A., Komissarova Marina Yu., Masyuta Dmitry I. Correlations Between Obesity and Autoimmune Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(5):624–631. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2972>

За последние десятилетия распространенность АЗ значительно выросла, что особенно выражено в отношении эндокринных и ревматических заболеваний, а также патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2–6]. При этом частота АЗ растет параллельно с увеличением распространенности ожирения и метаболического синдрома среди населения нашей планеты [3]. На период 2024 г. около 380 млн детей и подростков в мире страдали от избыточной массы тела или ожирения, и эти показатели имеют тенденцию к увеличению. В основе данной тенденции лежит не только генетическая предрасположенность, но и особенности современного образа жизни детей, который включает в себя увеличение времени, проведенного за экраном гаджетов, уменьшение физической активности и несбалансированное питание с повышенным потреблением ультрапереработанных продуктов, характеризующихся высоким содержанием легкоусвояемых углеводов и жиров [7–9]. На сегодняшний день ученые все чаще указывают на взаимосвязь ожирения и АЗ, учитывая их общие патогенетические звенья, которые реализуются в формировании вялотекущего хронического воспаления [1, 5].

В настоящее время установлено негативное влияние ожирения на состояние сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной, пищеварительной и эндокринной систем, что приводит к развитию различного рода коморбидных заболеваний и даже повышению риска смерти в молодом возрасте [10–12]. Современные данные свидетельствуют о том, что ожирение может влиять на функции иммунной системы, что обуславливает актуальность изучения вопроса сочетанного развития ожирения и АЗ.

Жировая ткань как эндокринный орган активно секретирует цитокины, называемые адипокинами, играющие важную роль в метаболизме [13]. Были идентифицированы сотни адипокинов, среди которых наиболее распространенными считаются адипонектин, лептин и резистин. Ожирение связано с дисфункцией адипоцитов, что приводит к активации сигнальных путей, таких как NF- κ B, увеличению продукции провоспалительных цитокинов, снижению выработки адипонектина и усилению липолиза.

Вялотекущее хроническое воспаление, которое лежит в основе патогенеза ожирения, влечет за собой развитие и прогрессирование аутоиммунных процессов, особенно в детском и подростковом возрасте [14–17]. Ожирение способствует развитию гипертрофии, гипоксии и повышенной гибели адипоцитов. Подобные изменения в жировой ткани способствуют усиленной выработке адипоцитами таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин (IL) 6, IL-8, и многих других, что приводит к усиленной инфильтрации жировой ткани циркулирующими моноцитами, макрофагами и другими иммунными клетками, которые могут быть ключевыми медиаторами воспаления жировой ткани и развития резистентности к инсулину [18].

Например, действие TNF- α в крови влияет на различные клетки врожденного и адаптивного иммунитета. В норме резкое повышение уровня TNF- α приводит к активации эффекторных Т-клеток, что важно для защиты от патогенов. Позже эта активация подавляется из-за влияния TNF- α на регуляторные Т-лимфоциты (Treg). Хроническое воздействие данного цитокина при ожирении способно приводить к иммуносупрессии и развитию аутоиммунных реакций [18].

Наиболее распространенным типом иммунных клеток жировой ткани являются макрофаги, концентрация которых тесно коррелирует с размером адипоцитов

и тяжестью ожирения. Макрофаги принято разделять на две группы в зависимости от типа мембранного антигена и секреции цитокинов: тип M1 — классически активированный, который играет провоспалительную роль, и тип M2 — альтернативно активированный, обладающий противовоспалительной активностью [19]. При ожирении наблюдается увеличение числа макрофагов 1-го типа (типа M1), которые образуют скопления вокруг адипоцитов и напрямую оказывают влияние на развитие системного воспаления, индуцируя продукцию большого количества провоспалительных цитокинов [20]. Причем IL-6, вырабатываемый адипоцитами, способствует накоплению макрофагов в жировой ткани, что запускает замкнутый круг воспалительных реакций [18].

Цель исследования

Изучить взаимосвязь развития АЗ и ожирения на основании опубликованных современных данных, посвященных данной проблеме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В базах данных PubMed и eLibrary был проведен поиск работ, опубликованных с 2004 по 2024 г., с использованием ключевых слов: ожирение, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, рассеянный склероз, тиреоидит, воспалительные заболевания кишечника, псориаз, хроническое воспаление.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сахарный диабет 1-го типа

Несмотря на то, что СД1 является генетически детерминированным заболеванием, в настоящее время подтверждается влияние факторов окружающей среды, которые могут ускорить появление его симптомов [21]. Есть данные о роли ожирения в возникновении или усилении симптоматики, хотя результаты имеющихся исследований достаточно противоречивы.

Взаимосвязь патогенеза ожирения и СД1 может быть объяснена «гипотезой ускорителя», которая базируется на трех аспектах — генетической предрасположенности, инсулинорезистентности и аутоиммунной направленности. Считается, что набор массы тела вызывает повышение резистентности к инсулину, которая ведет к гипергликемии. Высокий уровень глюкозы в крови, в свою очередь, ускоряет апоптоз β -клеток поджелудочной железы у лиц, генетически предрасположенных к аутоиммунным заболеваниям. «Гипотеза ускорителя» подчеркивает, что увеличение степени ожирения ведет к снижению порога реализации генетической предрасположенности, в результате чего у большего числа людей с генетическим профилем низкого риска развивается СД1 [22]. «Гипотеза ускорителя» подтверждается и генетической связью между СД1, СД2 и ожирением. Так, полиморфизм гена *TCF7L2* считается значимым фактором риска развития как СД2, так и СД1 у лиц старше 12 лет, что позволяет предположить влияние внешних факторов риска на реализацию эндокринной патологии [23]. По данным С.Т. Ferrara и соавт., такому риску более подвержены пациенты женского пола [24].

Гормон адипонектин, вырабатываемый клетками жировой ткани, оказывает регулирующее влияние на β -клетки поджелудочной железы. Однако выяснено, что у пациентов с СД1 и ожирением количество рецепторов адипонектина на моноцитах значительно снижено, что может ослаблять ингибирующее действие гормона на пролиферацию Т-клеток и являться одним из звеньев патогенеза СД1 на фоне ожирения [25]. Так,

в работе С. Ferrara-Cook и соавт. выяснено, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) выше 85-го перцентиля является фактором риска образования аутоантител к β -клеткам поджелудочной железы у пациентов группы риска по развитию СД1, что значительно уменьшает сроки возникновения клинических симптомов заболевания [22]. Группа израильских ученых в своем исследовании с участием подростков также пришла к выводам, что чрезмерно высокий ИМТ у здоровых в остальном подростков связан с повышенным риском развития СД1 [26]. В датском исследовании, в котором приняли участие 238 пациентов с СД1, с помощью моделей логистической регрессии была оценена связь между ИМТ у пациентов в возрасте 7 и 13 лет и последующим риском развития СД1. Установлено, что более высокий ИМТ в 7 и 13 лет был связан с повышенным риском развития СД1 во взрослом возрасте [27]. Схожие результаты получены в работе М.А. Вурук и соавт., где среди обследованных пациентов в количестве 261 человека более высокие уровни аутоантител к β -клеткам поджелудочной железы наблюдались у детей, чей ИМТ превышал 85-й перцентиль, что также может свидетельствовать о повышении риска развития СД1 у пациентов с ожирением [28]. Однако есть и противоположные результаты. Так, в работе М. Cedillo и соавт. не было выявлено связи между ожирением и уровнем аутоантител к β -клеткам поджелудочной железы [29].

Рассеянный склероз

РС — хроническое воспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), приводящее к демиелинизации и нейродегенерации, в ходе которого антиген-специфические Т-клетки инфильтруют ткани ЦНС. При взаимодействии с антигенами Т-клетки синтезируют цитокины, что активирует лейкоциты и приводит к каскаду воспалительных реакций. При этом воспалительные процессы в жировой ткани способны усугубить патологический процесс в ЦНС при РС [30].

М. Bistrom и соавт. в своем исследовании сравнивали концентрацию лептина в сыворотке крови у 649 пациентов, у которых впоследствии развился РС, и у 649 представителей группы контроля. Повышение уровня лептина было связано с увеличением риска развития РС у лиц моложе 20 лет и у всех мужчин. Напротив, у женщин в возрасте 30–39 лет риск развития РС снижался при повышенной концентрации лептина. Авторы приходят к выводу, что повышение уровня лептина является фактором риска развития РС у молодых людей [31].

Схожие результаты о связи повышенного уровня лептина и развития РС получили авторы перекрестного исследования, в котором приняли участие 309 пациентов с РС и 322 обследованных группы контроля, проведенного для установления влияния избыточной массы тела / ожирения в отношении повышения риска развития РС в подростковом или раннем взрослом возрасте. Установлено, что избыточная масса тела в возрасте 15 лет и ожирение в возрасте 20 лет увеличивают риск развития РС. Выявлено, что повышение уровня лептина приводило к увеличению аутореактивной пролиферации Т-клеток, снижению индукции апоптоза и способствовало секреции провоспалительных цитокинов. Обратная корреляционная связь была обнаружена между уровнями лептина и циркулирующими клетками Treg. Лептин ингибировал пролиферацию Treg. Эффекты лептина на эффекторные Т-клетки были опосредованы повышением фосфорилирования STAT3 и ERK1/2 и снижением ингибитора клеточного цикла P27/KIP1. Напротив, воз-

действие лептина на Treg было обусловлено снижением фосфорилирования ERK1/2 и повышением регуляции p27/KIP1. Авторы делают вывод, что лептин стимулирует аутореактивную пролиферацию Т-клеток и секрецию провоспалительных цитокинов, но подавляет пролиферацию Treg [32].

Воспалительные заболевания кишечника

ВЗК представляют собой хронические воспалительные заболевания с неясной этиологией и патофизиологией, которые до сих пор полностью не изучены [33–35]. Многочисленные клинические исследования показали связь между ожирением и ВЗК, в основном с болезнью Крона (БК), поскольку патогенез данных заболеваний имеет сходные черты, включая дисфункцию адипоцитов, дисбиоз кишечника и хроническое воспаление. Результаты указывают на особую роль висцеральной жировой ткани, и в частности брыжеечной жировой ткани, также известной как «ползучий жир», в патогенезе воспаления кишечника. Предполагается, что в патогенезе ВЗК задействованы измененная функция адипоцитов и нерегулируемая продукция адипокинов, таких как лептин и адипонектин [36].

Еще одна теория, объясняющая патогенез развития ВЗК на фоне ожирения, основывается на данных о микробиоте кишечника. Диета с высоким содержанием липидов при ожирении снижает разнообразие микробиоты кишечника, что, в свою очередь, приводит к уменьшению количества противовоспалительных видов бактерий или метаболитов [37, 38].

Во время как развитие язвенного колита (ЯК) ассоциировано с недостаточностью массы тела, БК достаточно часто развивается на фоне ожирения. Предполагается, что повышенный синтез жировой тканью провоспалительных цитокинов, в частности IL-6, повышает проницаемость кишечного барьера и лежит в основе развития воспаления в кишечнике [39].

Ретроспективное исследование, проведенное С. R. Rowan и соавт., продемонстрировало характерное наличие висцерального ожирения у пациентов с БК, но не при ЯК [40]. D.O. Magro и соавт. в своем исследовании также показали увеличение количества висцерального жира у пациентов с БК по сравнению с контрольной группой [41]. В ретроспективном исследовании С. Buning и соавт. у пациентов с БК было повышено содержание висцерального жира, что было связано со стриктурированием/фистулизацией и более высокой активностью заболевания [42]. M.L. Cravo и соавт. установили, что висцеральное ожирение является фактором риска более высокой активности БК [43]. По сравнению с вышеупомянутыми исследованиями D.P. Yadav и соавт. не обнаружили связи между висцеральным ожирением и активностью заболевания как при БК, так и при ЯК. В исследование были включены индийские пациенты, что могло привести к отличным от других исследований результатам, учитывая особенности патогенеза ВЗК у азиатских пациентов [44].

Ожирение также связано с низким уровнем адипонектина, которое в том числе наблюдается и у пациентов с ВЗК. В исследовании *in vivo*, проведенном на экспериментальной линии мышей, установлено, что инъекции адипонектина уменьшают ректальное кровотечение, вызванное декстрансульфатом натрия (DSS). Также адипонектин снижал экспрессию IL-1 β и TNF- α в толстой кишке и концентрацию липополисахаридов в сыворотке крови, усиливая экспрессию белков плотных контактов (зонулина и окклюдина). В дополнение к этому исследо-

ванию *in vivo* исследование *in vitro* показало, что адипонектин улучшает барьерную функцию и снижает экспрессию медиатора воспаления в клетках Caco-2 [44].

Необходимо отметить, что современные данные демонстрируют противоположные результаты относительно влияния ИМТ на развитие ВЗК [45–47]. Как низкие, так и высокие значения ИМТ оказывают влияние на возникновение ВЗК. Например, в крупном исследовании С.В. Jensen и соавт. в когорте из 316 799 человек из Копенгагенского регистра школьных медицинских карт изучено, был ли ИМТ в возрасте от 7 до 13 лет связан с более поздним развитием ВЗК. Среди всех обследованных БК была диагностирована у 1500 человек, а ЯК — у 2732. Установлено, что увеличение ИМТ на 1 единицу было связано со значительным снижением риска развития ЯК и с повышением риска формирования БК при постановке диагноза до 30 лет [47].

В недавнем исследовании А. Yerushalmy-Feler и соавт. при обследовании 152 детей с ВЗК, из которых 85 страдали БК, а 67 — ЯК, было установлено, что как низкие, так и высокие показатели ИМТ при диагностике и последующем наблюдении можно рассматривать в качестве маркеров неблагоприятного исхода при ВЗК у детей [39].

В метаанализе К. Jiang и соавт. проведена оценка влияния ожирения / избыточной массы тела в отношении развития послеоперационных осложнений у пациентов с ВЗК. В анализ было включено 15 исследований с участием 12 622 пациентов, прооперированных по поводу ВЗК. Выявлено, что по сравнению с пациентами с нормальной массой тела пациенты с ВЗК с ожирением имеют повышенный риск развития послеоперационных осложнений, включая вероятность повторной лапаротомии. Среди неинфекционных осложнений при ожирении значительно возрастает только частота висцеральных повреждений. Авторы делают вывод, что ожирение является фактором риска развития хирургических осложнений у пациентов с ВЗК, в основном выражающихся в инфекционных осложнениях [48].

Аутоиммунный тиреоидит

АИТ характеризуется образованием аутоантител против тканей щитовидной железы (антитела к рецептору тиреотропного гормона (АТ-ТТГ), антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ)). Известно, что ожирение связано с изменениями гормонального статуса, включая нарушение синтеза тиреотропного гормона (ТТГ) и гормонов щитовидной железы. Тем не менее, до сих пор не до конца понятно, каким образом ожирение влияет на функции щитовидной железы и развитие аутоиммунных процессов в ней.

Так, в исследовании Е. García-García и соавт. изучалась вероятность изменений функций щитовидной железы в зависимости от массы тела у здоровой популяции детей и подростков. В исследовании приняли участие 1317 здоровых детей в возрасте от 2 до 16 лет. Установлено повышение уровня ТТГ у лиц с избыточной массой тела относительно детей с нормальной массой тела. Распространенность АИТ была ниже у лиц с нормальной массой тела относительно лиц с избыточной массой тела и ожирением [49].

В популяционном китайском исследовании В. Wang и соавт. с участием 2808 взрослых китайцев установлено, что женщины с ожирением имеют более высокий риск развития гипотиреоза и в том числе и более высокий риск развития субклинического гипотиреоза, чем женщины без ожирения. Для мужчин данной зависимости не установлено. Продemonстрировано, что показате-

ли ИМТ имели сильную прямую корреляционную связь с уровнем АТ-ТПО у мужчин и показателем АТ-ТГ у женщин. Таким образом, результаты исследования указывают на половые различия в связи ожирения с АИТ, что можно объяснить разным типом распределения жировой ткани у мужчин и женщин [50].

Предполагается, что в основе общих звеньев патогенеза ожирения и АИТ лежит повышение уровня лептина, который при ожирении повышает риск формирования АИТ. Лептин стимулирует транскрипцию про-тиреотропин-рилизинг-гормона и, следовательно, транскрипцию ТТГ, усиливает активность дейодиназы. Однако TNF- α , IL-6 и другие провоспалительные цитокины подавляют экспрессию мРНК натрий-йодидного симпортера и активность поглощения йода, влияя на активность поглощения йода клетками щитовидной железы человека [51]. Помимо этого, продуцируемые цитокины также могут вызывать вазодилатацию и повышение проницаемости кровеносных сосудов щитовидной железы, что приводит к морфологическим и функциональным изменениям в органе.

Системная красная волчанка

В исследовании X. Wang и соавт., в котором принимали участие 47 пациентов с СКВ, установлен повышенный уровень лептина в сыворотке крови у этих пациентов, особенно с умеренной и тяжелой активностью заболевания. Важно отметить, что повышенная концентрация лептина у пациентов с СКВ имела прямую корреляционную связь с активностью заболевания и обратную — с количеством Treg. Следовательно, повышенный уровень лептина может служить прогностически неблагоприятным признаком тяжелого течения заболевания. При этом ингибирование лептина *ex vivo* приводило к увеличению Treg, что предполагает перспективу применения данной методики в будущем у пациентов с СКВ [52].

Целиакия

Традиционно принято считать, что нутритивный статус больных целиакией характеризуется дефицитом массы тела. Однако в последние годы появились данные, что гистологические изменения в кишечнике, специфические для целиакии, встречаются у индивидов как с нормальной, так и с избыточной массой тела / ожирением. Большинство исследователей полагают, что это связано с тем, что безглютеновая диета (БГД), которая является основным методом лечения, содержит избыток жиров и простых сахаров, что подвергает пациентов риску развития метаболических осложнений, включая метаболический синдром и метаболически ассоциированную жировую болезнь печени. При этом большая длительность соблюдения диеты повышает риск развития метаболического синдрома у больных целиакией [53].

Так, в недавнем систематическом обзоре и метаанализе R. De Giuseppe изучена взаимосвязь между целиакией и избыточной массой тела или ожирением у детей школьного возраста. В целом результаты клинических исследований показали, что частота формирования избыточной массы тела или ожирения у детей школьного возраста (6–17 лет), страдающих целиакией, составляла от 3,5 до 20%. Авторы приходят к выводу, что хотя целиакия традиционно связана со снижением массы тела в связи с развитием синдрома мальабсорбции, необходимо с высокой настороженностью подходить к диагностике данного аутоиммунного заболевания у детей с избыточной массой тела и ожирением [54].

В недавнем индийском исследовании оценивалась распространенность метаболического синдрома и жировой дистрофии печени у пациентов с целиакией. В группу I были включены 54 пациента с целиакией перед началом БГД; в дальнейшем 44 обследованных данной группы через 1 год соблюдения БГД прошли повторное обследование. В группу II вошли 130 пациентов с целиакией, соблюдавших БГД в течение более 1 года. В группе I среди пациентов исходно до начала проведения БГД метаболический синдром был диагностирован у 5 (11,4%), а через год соблюдения БГД — у 9 (18,2%) больных. Число пациентов с жировой дистрофией печени увеличилось с 6 (14,3%) в начале исследования до 13 (29,5%) после 1 года БГД ($p = 0,002$). В группе II среди пациентов, соблюдавших БГД в среднем в течение 4 лет, у 26,3% был диагностирован метаболический синдром и у 23% — жировая дистрофия печени. Исследователи приходят к выводу, что пациенты с целиакией подвержены высокому риску развития метаболического синдрома и жировой дистрофии печени, распространенность которых значительно возрастает при соблюдении БГД [55].

Псориаз

Псориаз — кожное заболевание, которое не только влияет на кожу, но и связано с проблемами отложения жировой ткани организма, а также ведет к хроническому воспалению низкой степени интенсивности. Обострение псориаза связывают с ожирением и метаболическим синдромом, употреблением алкоголя, курением, недосыпанием и малоподвижным образом жизни. Риск развития метаболического синдрома у пациентов с псориазом на 40% выше, чем в общей популяции. Изменение образа жизни может существенно облегчить течение заболевания. Отмечено, что чем выше показатель PASI (индекс площади и тяжести псориаза), тем выше риск развития ожирения у пациентов. Научные данные указывают, что патогенетическая связь между ожирением и псориазом может быть многофакторной. Пищевые привычки, образ жизни, генетические факторы и кишечный микробиом на сегодняшний день рассматриваются в качестве ведущих факторов прогрессирования обеих патологий [56–58].

В недавнем метаанализе S.H. Ко и соавт., включавшем 10 клинических исследований с участием 1163 человек, изучалось влияние изменения образа жизни, использования низкокалорийной диеты, физических упражнений на состояние пациентов с ожирением и псориазом. Установлено, что по сравнению с традиционной терапией псориаза соблюдение низкокалорийной диеты может привести к 75% или большему улучшению от исходного уровня согласно индексу PASI. Соблюдение диетических рекомендаций, вероятно, обеспечивает более выраженное улучшение показателя дерматологического индекса качества жизни (DLQI) по сравнению с обычным уходом за кожей у пациентов. Сочетание использования диетической коррекции с программой физических упражнений, вероятно, уменьшает тяжесть псориаза в сравнении с традиционной терапией заболевания [59].

В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном N.J. Korman и соавт., установлено, что общая частота коморбидности псориаза и ожирения составила 25%; у детей и подростков данный показатель составил 18%, а у взрослых — 35%. При этом у женщин коморбидность заболеваний встречалась несколько чаще (38% обследованных) относительно мужчин (23%). Распространенность ожирения при умеренной степени тяжести псориаза составила 36%, при тяжелой — 30%, а при легкой степени — 27%. На Африканском континенте

коморбидность изучаемых заболеваний имела самую высокую распространенность — 60%, в Азии данный показатель составил 40%, в то время как Европа и Северная Америка имели схожую распространенность изучаемой коморбидности — 34 и 31% соответственно. Авторы работы указывают на важность выявления и лечения ожирения у пациентов с псориазом для замедления прогрессирования заболевания [60, 61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хроническое вялотекущее воспаление при ожирении играет большую роль в развитии многих АЗ. Пациентам с ожирением необходим контроль лабораторных показателей для своевременной диагностики аутоиммунного процесса. Предполагается, что лечение ожирения в детском и подростковом возрасте может препятствовать развитию или облегчить течение АЗ.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — научная концепция рукописи, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

В.П. Новикова — научная концепция публикации, структурирование материала, написание статьи, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

А.В. Налетов — структурирование материала, написание статьи, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Л.А. Подорова — обсуждение рукописи и техническое оформление.

М.Ю. Комиссарова — обсуждение рукописи и техническое оформление.

Д.И. Масюта — обсуждение рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — manuscript scientific concept, manuscript discussion and content verification, manuscript final approval for publication.

Valeriya P. Novikova — manuscript scientific concept, structuring the material, manuscript writing, manuscript discussion and content verification, manuscript final approval for publication.

Andrew V. Nalyotov — structuring the material, manuscript writing, manuscript discussion and content verification, manuscript final approval for publication.

Lidmila A. Podorova — manuscript discussion, technical design.

Marina Yu. Komissarova — manuscript discussion, technical design.

Dmitry I. Masyuta — manuscript discussion.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

В.П. Новикова

<https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

А.В. Налетов

<https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

Л.А. Подорова

<https://orcid.org/0009-0004-3031-5959>

М.Ю. Комиссарова

<https://orcid.org/0000-0002-1533-4498>

Д.И. Масюта

<https://orcid.org/0000-0002-7880-8056>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Raisanen L, Lommi S, Engberg E, et al. Central obesity in school-aged children increases the likelihood of developing paediatric autoimmune diseases. *Pediatr Obes.* 2022;17(3):e12857. doi: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12857>
2. Qiu P, Ishimoto T, Fu L, et al. The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:733992. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.733992>
3. Комиссарова М.Ю., Мирная А.С., Евдокимова Н.В. и др. Микробиота кишечника у детей с ожирением: особенности состава и роль в патогенезе // *Вопросы диетологии.* — 2024. — Т. 14. — № 2. — С. 50–59. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2024-2-50-59> [Komissarova MYu, Mirnaya AS, Evdokimova NV, et al. Gut microbiota in children with obesity: characteristics of composition and role in pathogenesis. *Voprosy dietologii = Nutrition.* 2024;14(2):50–59. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2024-2-50-59>]
4. Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Шилина Н.М. и др. Генетические и эпигенетические факторы риска развития простого ожирения у детей: обзор литературы // *Педиатрическая фармакология.* — 2024. — Т. 21. — № 6. — С. 510–515. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2828> [Dzhumagaziev AA, Bezrukova DA, Shilina NM, et al. Genetic and Epigenetic Risk Factors for the Development of Simple Obesity in Children: a Literature Review. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology.* 2024;21(6):510–515. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2828>]
5. Пушкарук В.В., Налетов А.В. Основные аспекты изменения образа жизни детей с ожирением, проживающих в условиях длительного военного конфликта // *Вятский медицинский вестник.* — 2023. — № 4. — С. 31–34. — doi: <https://doi.org/10.24412/2220-7880-2023-4-31-34> [Pushkaruk VV, Naleto AV. The main aspects of lifestyle changes in obese children living in conditions of prolonged military conflict. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2023;4(3):31–34. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24412/2220-7880-2023-4-31-34>]
6. Косенкова Т.В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи // *Медицина: теория и практика.* — 2019. — Т. 4. — № 1. — С. 62–83. [Kosenkova TV, Novikova VP. Bronchial asthma and obesity in children. Mechanisms of interrelation. *Medicine: theory and practice.* 2019;4(1):62–83. (In Russ).]
7. Новикова В.П., Алешина Е.И., Леонова И.А. и др. Клинико-иммунологические и метаболические особенности детей с морбидным ожирением // *Вопросы детской диетологии.* — 2017. — Т. 15. — № 1. — С. 60–61. [Novikova VP, Aleshina EI, Leonova IA, et al. Kliniko-immunologicheskie i metabolicheskie osobennosti detei s morbidnym ozhireniem. *Voprosy detskoj dietologii = Pediatric Nutrition.* 2017;15(1):60–61. (In Russ).]
8. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):351–365. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00047-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00047-X)
9. Хавкин А.И., Налетов А.В., Шумилов П.В. и др. Ультрапереработанные продукты и микробиота кишечника // *Вопросы детской диетологии.* — 2024. — Т. 22. — № 5. — С. 79–86. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-5-79-86> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Shumilov PV, et al. Ultra-processed foods and gut microbiome. *Voprosy detskoj dietologii = Pediatric Nutrition.* 2024;22(5):79–86. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-5-79-86>]
10. Баранов А.А., Волюнец Г.В., Власов Н.Н. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению метаболически ассоциированной жировой болезни печени у детей (неалкогольной жировой болезни печени) // *Педиатрическая фармакология.* — 2025. — Т. 22. — № 2. — С. 147–163. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2884> [Baranov AA, Volynec GV, Vlasov NN, et al. Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Metabolically Associated Fatty Liver Disease in Children (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease). *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology.* 2025;22(2):147–163. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2884>]
11. Lindberg L, Danielsson P, Persson M, et al. Association of childhood obesity with risk of early all-cause and cause-specific mortality: A Swedish prospective cohort study. *PLoS Med.* 2020;17(3):e1003078. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003078>
12. Налетов А.В., Пушкарук В.В. Состояние кишечной микрофлоры у детей с ожирением // *Children's medicine of the North-West.* — 2022. — Т. 10. — № 1. — С. 70–74. [Nalyotov AV, Pushkaruk VV. The state of intestinal microflora in obese children. *Children's medicine of the North-West.* 2022;10(1):70–74. (In Russ).]
13. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(3):C375–C391. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>
14. Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin Sci (Lond).* 2021;135(6):731–752. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20200895>
15. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:585887. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>
16. Singh S, Dulai PS, Zarrinpar A, et al. Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(2):110–121. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.181>
17. Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина // *Педиатр.* — 2019. — Т. 10. — № 2. — С. 83–87. — doi: <https://doi.org/10.17816/PED10283-87> [Petrenko YV, Gerasimova KS, Novikova VP. Biological and pathophysiological role of adiponectin. *Pediatr = Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):83–87. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/PED10283-87>]
18. Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin Sci (Lond).* 2021;135(6):731–752. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20200895>
19. Ying W, Fu W, Lee YS, Olefsky JM. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and beta-cell abnormalities. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(2):81–90. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0286-3>
20. Collier F, Chau C, Mansell T, et al. Innate immune activation and circulating inflammatory markers in preschool children. *Front Immunol.* 2022;12:830049. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.830049>
21. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1964–1974. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1419>
22. Ferrara-Cook C, Geyer SM, Evans-Molina C, et al. Type 1 diabetes TrialNet study group. Excess BMI accelerates islet autoimmunity in older children and adolescents. *Diabetes Care.* 2020;43(3):580–587. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1167>
23. Inshaw JR, Sidore C, Cucca F, et al. Analysis of overlapping genetic association in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2021;64(6):1342–1347. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05428-0>
24. Ferrara CT, Geyer SM, Liu YF, et al. Type 1 Diabetes TrialNet Study G. Excess BMI in childhood: A modifiable risk factor for type 1 diabetes development. *Diabetes Care.* 2017;40(5):698–701. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2331>
25. Pang TT, Chimen M, Goble E, et al. Inhibition of islet immunoreactivity by adiponectin is attenuated in human type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):E418–E428. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3516>

26. Zucker I, Zloof Y, Bardugo A, et al. Obesity in late adolescence and incident type 1 diabetes in young adulthood. *Diabetologia*. 2022;65(9):1473–1482. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05722-5>
27. Antvorskov JC, Aunsholt L, Buschard K, et al. Childhood body mass index in relation to subsequent risk of type 1 diabetes — A Danish cohort study. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(2):265–270. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12568>
28. Buryk MA, Dosch HM, Libman I, et al. Neuronal T-cell autoreactivity is amplified in overweight children with new-onset insulin-requiring diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):43–50. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-1861>
29. Cedillo M, Libman IM, Arena VC, et al. Obesity, islet cell autoimmunity, and cardiovascular risk factors in youth at onset of type 1 autoimmune diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):E82–E86. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2340>
30. Marcus C, Danielsson P, Hagman E. Pediatric obesity-Long-term consequences and effect of weight loss. *J Intern Med*. 2022;292(6):870–891. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.13547>
31. Bistrom M, Hultdin J, Andersen O, et al. Leptin levels are associated with multiple sclerosis risk. *Mult Scler*. 2021;27(1):19–27. doi: <https://doi.org/10.1177/1352458520905033>
32. Marrodon M, Farez MF, Balbuena Aguirre ME, et al. Obesity and the risk of Multiple Sclerosis. The role of Leptin. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(2):406–424. doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.51291>
33. Камалова А.А., Ханафина М.А., Гарина Г.А. Клинико-диагностическая ценность серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника у детей (обзор литературы) // *Педиатрическая фармакология*. — 2023. — Т. 20. — № 4. — С. 309–317. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2605> [Kamalova AA, Khanafina MA, Garina GA. Clinical and Diagnostic Value of Inflammatory Bowel Diseases' Serological Markers in Children (Literature Review). *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2023;20(4):309–317. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2605>]
34. Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2023. — Т. 33. — № 6. — С. 7–15. — doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Marchenko NA. Inflammatory Bowel Diseases in Children: Modern Achievements in Diagnostics and Therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(6):7–15. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15>]
35. Яблокова Е.А., Джабарова А.К., Лохматов М.М. и др. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2023. — Т. 209. — № 1. — С. 165–177. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177> [Yablokova EA, Dzhabarova AK, Lokhmatov MM, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases in children, a modern view of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;209(1):165–177. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177>]
36. Bilski J, Mazur-Bialy A, Wojcik D, et al. Role of obesity, mesenteric adipose tissue, and adipokines in inflammatory bowel diseases. *Biomolecules*. 2019;9(12):780. doi: <https://doi.org/10.3390/biom9120780>
37. Geng J, Ni Q, Sun W, et al. The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. *Biomed Pharmacother*. 2022;147:112678. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022>
38. Massironi S, Viganò C, Palermo A, et al. Inflammation and malnutrition in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(6):579–590. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00011-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00011-0)
39. Yerushalmy-Feler A, Galai T, Moran-Lev H, et al. BMI in the lower and upper quartiles at diagnosis and at 1-year follow-up is significantly associated with higher risk of disease exacerbation in pediatric inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr*. 2021;180(1):21–29. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03697-2>
40. Rowan CR, McManus J, Boland K, et al. Visceral adiposity and inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(11):2305–2319. doi: <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03968-w>
41. Magro DO, Barreto MRL, Cazzo E, et al. Visceral fat is increased in individuals with Crohn's disease: a comparative analysis with healthy controls. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(2):142–147. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-25>
42. Buning C, von Kraft C, Hermsdorf M, et al. Visceral adipose tissue in patients with Crohn's disease correlates with disease activity, inflammatory markers, and outcome. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2590–2597. doi: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000527>
43. Cravo ML, Velho S, Torres J, et al. Lower skeletal muscle attenuation and high visceral fat index are associated with complicated disease in patients with Crohn's disease: An exploratory study. *Clin Nutr ESPEN*. 2017;21:79–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.04.005>
44. Yadav DP, Kedia S, Madhusudhan KS, et al. Body composition in Crohn's disease and ulcerative colitis: correlation with disease severity and duration. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017:1215035. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/1215035>
45. Zhao Q, Liu Y, Tan L, et al. Adiponectin administration alleviates DSS-induced colonic inflammation in Caco-2 cells and mice. *Inflamm Res*. 2018;67(8):663–670. doi: <https://doi.org/10.1007/s00111-018-1155-6>
46. Ha CWY, Martin A, Sepich-Poore GD, et al. Translocation of viable gut microbiota to mesenteric adipose drives formation of creeping fat in humans. *Cell*. 2020;183(3):666–683.e17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.009>
47. Jensen CB, Angquist LH, Mendall MA, et al. Childhood body mass index and risk of inflammatory bowel disease in adulthood: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(5):694–701. doi: <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0031-x>
48. Jiang K, Chen B, Lou D, et al. Systematic review and meta-analysis: association between obesity/overweight and surgical complications in IBD. *J Colorectal Dis*. 2022;37(7):1485–1496. doi: <https://doi.org/10.1007/s00384-022-04190-y>
49. Garcia-Garcia E, Vazquez-Lopez MA, Garcia-Fuentes E, et al. Thyroid Function and thyroid autoimmunity in relation to weight status and cardiovascular risk factors in children and adolescents: a population-based study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(2):157–162. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2687>
50. Wang B, Song R, He W, et al. Sex differences in the associations of obesity with hypothyroidism and thyroid autoimmunity among Chinese adults. *Front Physiol*. 2018;9:1397. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01397>
51. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(4):554–557. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.183454>
52. Wang X, Qiao Y, Yang L, et al. Leptin levels in patients with systemic lupus erythematosus inversely correlate with regulatory T cell frequency. *Lupus*. 2017;26(13):1401–1406. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203317703497>
53. Pinto-Sanchez MI, Blom JJ, Gibson PR, Armstrong D. Nutrition assessment and management in celiac disease. *Gastroenterology*. 2024;167(1):116–131.e1. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.02.049>
54. De Giuseppe R, Bergomas F, Loperfido F, et al. Could celiac disease and overweight/obesity coexist in school-aged children and adolescents? A systematic review. *Child Obes*. 2024;20(1):48–67. doi: <https://doi.org/10.1089/chi.2022.0035>
55. Agarwal A, Singh A, Mehtab W, et al. Patients with celiac disease are at high risk of developing metabolic syndrome and fatty liver. *Intest Res*. 2021;19(1):106–114. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_2
56. Новикова В.П., Аль-Навайсех Х.З., Завьялова А.Н. и др. Псориаз и ожирение: коморбидность или единый генетический код? // *Медицинский Совет*. — 2025. — № 11. — С. 114–121. — doi: <https://doi.org/10.21518/ms2025-219> [Novikova VP, Al Nawaiseh KZ, Zavyalova AN, et al. Psoriasis and obesity: Comorbidity or a single genetic code? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2025;(11):114–121. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/ms2025-219>]
57. Уфимцева М.А., Попов А.А., Федотова Л.В. и др. Псориаз и метаболический синдром: обзор литературы // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — № 4. — С. 369–374. — doi: <https://doi.org/10.14341/omet12517> [Ufimtseva MA, Popov AA, Fedotova LV,

et al. Psoriasis and metabolic syndrome: a review. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and metabolism*. 2020;17(4):369–374. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/omet12517>

58. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol*. 2021; 48(6):732–740. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15840>

59. Ko SH, Chi CC, Yeh ML, et al. Lifestyle changes for treating psoriasis *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD011972. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011972.pub2>

60. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol*. 2020;182(4):840–848. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18245>.

61. Амбарчян Э.Т., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н. и др. Лептин и эпикардальный жир: новые маркеры псориаза у детей? Проспективное одномоментное исследование // *Педиатрическая фармакология*. — 2022. — Т. 19. — № 3. — С. 242–249. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i3.2481> [Ambarchyan ET, Namazova-Baranova LS, Murashkin NN, et al. Leptin and Epicardial Fat: New Markers of Psoriasis in Children? Prospective Cross-Sectional Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(3):242–249. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i3.2481>]

Статья поступила: 02.12.2024, принята к печати: 16.10.2025
The article was submitted 02.12.2024, accepted for publication 16.10.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

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

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор [**Valeriya P. Novikova**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** novikova-vp@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1875-8137

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

Подорова Людмила Андреевна [**Ludmila A. Podorova**, MD]; **e-mail:** podorova@list.ru; **eLibrary SPIN:** 1030-4077

Комиссарова Марина Юрьевна, к.м.н. [**Marina Yu. Komissarova**, MD, PhD]; **e-mail:** Klinika.spb@gpmu.org; **eLibrary SPIN:** 1809-1118

Масюта Дмитрий Иванович, к.м.н. [**Dmitry I. Masyuta**, MD, PhD,]; **e-mail:** masyutad@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9591-0049

FDA одобрило первый генотерапевтический препарат от спинальной мышечной атрофии для лиц старше 2 лет

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило Itvisma (онасемноген абепарвовек) компании Novartis — первый генотерапевтический препарат для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) у детей старше 2 лет.

Itvisma вводится только один раз интратекально (в спинномозговую жидкость). Аденоассоциированный вирус (AAV9) доставляет функциональную копию гена *SMN1* напрямую к моторным нейронам, восстанавливая выработку белка SMN и останавливая прогрессирующие патологии.

Прямое введение в спинномозговую жидкость позволяет использовать меньшую дозу вектора без при-

вязки к массе тела, обеспечивая быстрое начало действия и точное воздействие на генетическую причину СМА.

Эффективность подтверждена в фазе III клинических исследований STEER и STRENGTH. Препарат улучшил моторные функции участников: через год лечения они набрали в среднем на 2,4 балла больше по шкале HFMSE (оценивает способность сидеть, стоять, ходить и выполнять другие движения; всего 66 баллов). При естественном течении СМА без лечения функции ухудшаются в среднем на 0,6 балла в год.

Источник: <https://pharmvestnik.ru/content/news/fda-odobrilo-pervuu-gennuu-terapiu-ot-spinalnoi-myshechnoi-atrofii-dlya-lic-starshe-2-let.html>

FDA одобрило первый препарат для лечения дефицита тимидинкиназы 2-го типа

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило первый препарат для лечения крайне редкого дефицита тимидинкиназы 2-го типа (TK2d) — Kygevvi (доксеситин (doxycitine) + докстрибтимин (doxribtimine)). Заболеванием страдают 13–14 тыс. человек в мире. Лекарство будут выпускать в форме порошка для приготовления перорального раствора. Оно показано только тем, у кого болезнь проявилась до исполнения 12 лет.

Тимидинкиназа 2 — фермент в митохондриях, необходимый им для производства энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ). Дефицит этого белка из-за генетических мутаций приводит к истощению энергии в мышечных клетках. Они начинают повреждаться и отмирать, в результате чего возникает миопатия (слабость мышц): теряется способность ходить, дышать и глотать. Дефицит TK2d часто приводит к смерти в течение трех лет после появления первых симптомов.

В составе препарата два нуклеозида — готовых строительных блока для синтеза митохондриальной ДНК. Они проникают в митохондрии, минуя дефектный фермент, и нормализуют производство АТФ. Это помогает восстановить энергоснабжение мышечных клеток и их функции.

В фазе II клинических исследований с участием 82 человек Kygevvi снизил риск смерти на 86% по сравнению с контрольной группой, не принимавшей препарат. Благодаря препарату в 75% случаев удалось восстановить хотя бы одну утраченную двигательную функцию. Среди пациентов ($n = 31$), подключенных к ИВЛ, 5 (16%) начали дышать самостоятельно после курса лечения и отказались от использования аппарата.

Источник: <https://pharmvestnik.ru/content/news/FDA-odobrilo-pervyi-preparat-dlya-lecheniya-deficita-timidinkinazy-2-go-tipa.html>

«Круг добра» включил в перечень нозологий два генетических заболевания

Экспертный совет фонда «Круг добра» включил в перечень нозологий еще два тяжелых генетических заболевания — синдромы Донохью и активированной PI3-киназы дельта (APDS) — и добавил в переченькупаемых препаратов лениолисиб и аксатилимаб.

Синдром Донохью относится к категории чрезвычайно редких заболеваний: он встречается реже, чем один случай на миллион. В мире известно всего около 100 таких пациентов. Заболевание представляет

собой самый тяжелый вариант инсулинорезистентности, не поддающийся стандартной терапии. Совет фонда также согласовал категории детей с синдромом Донохью, которым показана терапия препаратом мекасермин. Эксперты особо отметили, что без лечения дети с синдромом Донохью могут погибнуть в младенческом возрасте, в то время как своевременно назначенное лечение увеличивает продолжительность жизни и улучшает ее качество. Мекасермин представляет собой синтетиче-

скую форму человеческого инсулиноподобного фактора роста 1. Препарат с этим действующим веществом, Increlex, выпускает немецкая Ipsen Pharma. Ранее он уже закупался «Кругом добра» для лечения детей с синдромом Ларона.

APDS связан с различными видами иммунодефицита, что приводит к инфекциям и лимфопролиферации. У пациентов критично увеличиваются лимфоузлы, растет риск появления лимфом и других патологий. В России известно о семи детях с этим заболеванием. Таргетный препарат лениолисиб, который совет рассмотрел в качестве лечения для больных APDS, под торговым названием Joenja выпускает биофармацевти-

ческая компания Pharming Group со штаб-квартирой в Нидерландах.

На заседании также была рассмотрена возможность включить в перечень закупок препарат аксатилимаб в качестве терапии хронической реакции «трансплантат против хозяина». Также утверждены категории детей, которым показано назначение препарата. Аксатилимаб, совместная разработка американских биофармацевтических компаний Syndax и Incyte, выпускается под брендом Niktimvo.

Источник: <https://gxpnews.net/2025/11/krug-dobra-vklyuchil-v-perechen-nozologij-eshhe-dva-geneticheskikh-zabolevaniya/>

Владимир Кириллович Таточенко (23.03.1931–17.10.2025)



С глубоким прискорбием сообщаем, что 17 октября 2025 г. на 95-м году жизни скончался выдающийся отечественный педиатр и ученый, блестящий клиницист, заслуженный деятель науки РФ, эксперт Всемирной организации здравоохранения, доктор медицинских наук, профессор Владимир Кириллович Таточенко.

После окончания с отличием Второго Московского медицинского института в 1954 г. он был зачислен в клиническую ординатуру Института педиатрии АМН СССР. В его стенах прошел путь длиной в 70 лет: с 1961 г. являлся старшим научным сотрудником пульмонологического отделения, с 1976 г. возглавлял инфекционное, с 1999 по 2007 г. — диагностическое отделение, с 2007 г. занимал должность главного научного сотрудника отделения пульмонологии и аллергологии.

В 1959 г. В.К. Таточенко защитил кандидатскую диссертацию на тему «Бронхолегочные поражения при первичном туберкулезе у детей», в 1968 г. — докторскую диссертацию «Здоровье детского населения и проблемы здравоохранения Индии». В своем научном творчестве он представил новую трактовку первичного туберкулеза, хронических неспецифических заболеваний легких, изучил структуру ОРИ, этиологию и клинику пневмоний и бронхитов, создал новую классификацию этих заболеваний и разработал рациональные схемы их терапии. Обоснованные им сокращение числа противопоказаний и совмещение прививок дали возможность заметно повысить охват детского населения вакцинацией, остано-

вить эпидемию дифтерии и ликвидировать полиомиелит. За победу над полиомиелитом в нашей стране Владимир Кириллович был награжден именной медалью ВОЗ.

С 1962 по 1965 г. Владимир Кириллович также работал в качестве медицинского советника отделения UNICEF в Юго-Восточной Азии. С 1968 по 1986 г. он совмещал клиническую работу с руководством отделом международного здравоохранения НИИ социальной гигиены им. Н.А. Семашко. С 1967 по 1997 г. принял участие более чем в 50 заседаниях Комитетов экспертов и научных групп ВОЗ, многократно выезжал в страны Европы и Азии для помощи в разработке программ по иммунизации и охране материнства и детства. В течение 28 лет редактировал русское издание Бюллетеня ВОЗ. С 1993 по 2004 г. являлся членом Комитета советников Европейского бюро ВОЗ по Расширенной программе иммунизации.

В.К. Таточенко автор более 300 научных трудов. Его справочники «Педиатру на каждый день», «Антимикробная химиотерапия в педиатрии», «Практическая пульмонология детского возраста», клинические рекомендации «Лихорадочные синдромы у детей» останутся на долгие годы настольными книгами российских педиатров. Под его руководством подготовлены 16 докторов и 72 кандидата медицинских наук.

В.К. Таточенко всегда отличали доброта, скромность, искреннее желание помочь людям. Его жизненный путь является достойным примером добросовестного труда, самоотдачи, любви к избранному делу. Его высочайший профессионализм, целеустремленность, мудростьнискали глубокое уважение и заслуженное признание коллег и учеников.

Светлая память о Владимире Кирилловиче Таточенко навсегда останется в наших сердцах!

Союз педиатров России