



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 / № 6



2025

Педиатрическая фармакология



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

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

www.pedpharma.ru

Учредитель

Общероссийская общественная организация
«Союз педиатров России»

Главный редактор

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

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

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

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru
Тел.: +7 (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru
Тел.: +7 (499) 132-02-07

Верстка

Игнащенко Ф.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Кравченко А.А., Сладков Д.Г.

Адрес редакции

119296, г. Москва, ул. Вавилова, д. 54,
корп. 4, помещ. 4/1
Тел.: +7 (499) 132-02-07,
+7 (916) 650-07-42
E-mail: pedpharm@spr-journal.ru

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

Индексируется в базе данных Scopus с 2024 г.

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



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.

Бакулов 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.

Гаваний Ш. (Иран) д.м.н.

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.

Решетъко 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.

Тури 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

Отпечатано в ООО «ВИВА-СТАР»
107023, г. Москва, Электрозаводская ул.,
д. 20, стр. 8

Тел.: +7 (495) 780-67-05, www.vivastar.ru

Знаком информационной продукции
не маркируется.

Дата выхода в свет 30.12.2025

Тираж 3000 экземпляров.

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



ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 22 / № 6 / 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

644 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

645 К.Е. Эфендиева, Ю.Г. Левина, В.Г. Калугина, Е.А. Вишнева, А.А. Алексеева, П.А. Левин, Л.С. Намазова-Баранова
**ОЦЕНКА ТЕРАПИИ ДУПИЛУМАБОМ ДЕТЕЙ С МУЛЬТИМОРБИДНЫМ АТОПИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ:
ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

655 Н.З. Зокиров, Э.И. Алиева, А.В. Краснов, В.В. Сытьков, Е.А. Яблокова
**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ
С АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛЬЮ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 8–17 ЛЕТ: ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

663 С.Т. Фатулаев, А.Н. Сурков, О.Б. Гордеева, Н.А. Изотова, Е.Е. Бессонов, И. Джгаркова, А.В. Доброток,
А.Д. Гусейнова, М.С. Руднева, Е.Н. Ильяшенко, Е.В. Комарова, М.И. Ивардава, Л.С. Намазова-Баранова
ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ ПЕЧЕНОЧНОГО ФИБРОЗА У ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ ПРЯМЫХ БИОМАРКЕРОВ: НЕИНВАЗИВНЫЙ ПОДХОД

672 А.Н. Сурков, О.Б. Гордеева, О.Е. Краснова, С.Т. Фатулаев, Н.А. Изотова, Е.Е. Бессонов, И. Джгаркова,
А.В. Доброток, А.Д. Гусейнова, М.С. Руднева, Е.Н. Ильяшенко, Л.С. Намазова-Баранова
**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО БОГАТОГО ЛЕЙЦИНОМ АЛЬФА-2-ГЛИКОПРОТЕИНА В СЫВОРОТКЕ
КРОВИ КАК НЕИНВАЗИВНОГО БИОМАРКЕРА ТЯЖЕСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ**

679 У.Ш. Ашрафова, А.М. Мамедъяров, Е.К. Кармазина, О.А. Клочкива
**ДИНАМИКА СТАТОКИНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОХОДКИ У ДЕТЕЙ
ПРЕДДОШКОЛЬНОГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ
НА ФОНЕ ЭКЗОСКЕЛЕТ-АССИСТИРОВАННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**

690 Г.А. Каркашадзе, А.И. Фирумянц, А.В. Фокин, В.В. Дьяченко, Г.Н. Киреева, Л.С. Намазова-Баранова, О.П. Ковтун, Э.Г. Домрачева,
Н.С. Сергиенко, Ю.В. Нестерова, Л.М. Яцык, Е.Н. Руденко, Т.А. Салимгареева, Т.Ю. Гогберашвили, Н.Е. Сергеева,
Т.А. Константиниди, С.Х. Садиллоева, М.А. Куракина, А.И. Рыкунова, Н.С. Шилко, Е.А. Вишнева, Е.В. Кайтукова, К.Е. Эфендиева
**ОДНОМОМЕНТОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МАКРОСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО
МОЗГА СРЕДИ ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ РОССИЙСКИХ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА И ДЕТЕЙ
С РАССТРОЙСТВАМИ ИЗ ГРУППЫ ЛЕГКИХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА
ВНИМАНИЯ С ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

638
705 А.А. Алексеева, Т.В. Апханова, А.А. Баранов, С.М. Батаев, Т.Т. Батышева, С.В. Бельмер, И.А. Беляева, Т.Н. Будкина, О.В. Быкова,
Е.А. Вишнева, Г.В. Волынец, В.П. Гаврилюк, Е.А. Гордеева, О.С. Гундобина, М.М. Гурова, С.Э. Загорский, Н.З. Зокиров,
Е.В. Кайтукова, М.С. Карапетова, Ю.А. Климов, Е.В. Комарова, Т.В. Кончугова, Е.А. Корниенко, Г.А. Королев, Н.В. Кулакова,
М.М. Лохматов, Н.Е. Луппова, З.Б. Митупов, А.В. Налетов, Л.С. Намазова-Баранова, В.П. Новикова, В.И. Олдаковский,
Н.Л. Пахомовская, Д.В. Печкуров, М.М. Платонова, И.В. Поддубный, А.С. Потапов, В.Ф. Приворотский, А.Ю. Разумовский,
Г.В. Ревуненков, Л.Р. Селимязнова, А.Н. Сурков, В.В. Сытьков, С.В. Тихонов, В.О. Теплов, А.В. Тулыленко, Т.В. Турти, А.И. Хавкин,
М.В. Федосеенко, М.В. Цаца, В.А. Щербак, К.Е. Эфендиева, Е.А. Яблокова
**СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

727 Н.В. Устинова, Е.А. Горбунова
**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МУЛЬТИОМКСНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ИЗУЧЕНИИ РАССТРОЙСТВ
АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА**

732 А.И. Хавкин, Е.В. Лошкова, Е.А. Яблокова, Г.Н. Янкина, А.В. Налетов, В.А. Желев, А.В. Будкин, К.Д. Завражная,
А.Д. Попова, М.В. Федосова
**УЛЬТРАКОРДКАЯ ЦЕЛИАКИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ, ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИЕ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ,
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

739 Г.В. Кузьмич, Г.А. Каркашадзе, С.Г. Никитина, Ю.В. Нестерова, Л.М. Яцык, Н.В. Устинова, Е.А. Горбунова
**ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСКРАНIALНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ АУТИЗМА У ДЕТЕЙ.
ОБЗОР НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

752 А.Л. Аракелян, А.Н. Сурков, Е.Е. Бессонов, Ю.Ю. Попова, А.А. Цатурова, М.С. Руднева, Д.В. Бычкова, А.А. Грязнова,
В.В. Черников, В.В. Сытьков, С.Т. Фатулаев, Н.А. Изотова, Б.Д. Цинцадзе
**ПСИХОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ МОДУЛЯ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ
ОБЩЕГО ОПРОСНИКА PEDSQL У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА**

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

763 А.В. Налетов, А.И. Хавкин, Д.И. Масюта, С.И. Вакуленко
ВЛИЯНИЕ ДИЕТЫ С ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ РАСТИТЕЛЬНОЙ ПИЩИ НА СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ
768 НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РОССИЙСКИХ БИОТЕХНОЛОГИЙ
В ЛЕЧЕНИИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА II ТИПА»

НОВОСТИ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

773 В РОССИИ ЗАРЕГИСТРИРОВАН ПЕРВЫЙ ОРФАННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ «ДЕТЕЙ-БАБОЧЕК»
773 БИОАНАЛОГ ПРЕПАРАТА BIOMARIN OT МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА VI ТИПА ПОЛУЧИЛ
РОССИЙСКОЕ РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
773 РОССИЙСКИЕ МЕДИКИ ОСВОИЛИ ИНТРАЦЕРЕБРОВЕНТРИКУЛЯРНОЕ ВВЕДЕНИЕ ИДУРСУЛЬФАЗЫ БЕТА
774 ДОПОЛНЕН ПЕРЕЧЕНЬ ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ-ИНВАЛИДОВ

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

Saygitov 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

Arkhutik 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

Pretno 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**

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLC
Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,
119296, Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru

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



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

Series ПИ № ФС77-22767 Federal service for surveillance 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»

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

Polyakov 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

PEDIATRIC PHARMACOLOGY. 2025;22(6)

CONTENT

EDITOR'S NOTE

- 644 Leyla S. Namazova-Baranova

ORIGINAL ARTICLE

- 645 Kamilla E. Efendieva, Julia G. Levina, Vera G. Kalugina, Elena A. Vishneva, Anna A. Alekseeva, Pavel A. Levin, Leyla S. Namazova-Baranova
EVALUATION OF DUPILUMAB THERAPY OF CHILDREN WITH MULTIMORBID ATOPIC PHENOTYPE: PRELIMINARY DATA FROM AN OBSERVATIONAL STUDY
- 655 Nurali Z. Zokirov, Elmira I. Alieva, Arseniy V. Krasnov, Valentin V. Sytkov, Ekaterina A. Yablokova
PREVALENCE OF FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS WITH ABDOMINAL PAIN IN CHILDREN AGED 8–17 YEARS: CROSS-SECTIONAL STUDY
- 663 Sadig T. Fatullaev, Andrey N. Surkov, Olga B. Gordeeva, Natalya A. Izotova, Evgeniy E. Bessonov, Irine Dzharkava, Albina V. Dobrotok, Albina D. Guseynova, Mariya S. Rudneva, Elizaveta N. Il'yashenko, Elena V. Komarova, Marika I. Ivardava, Leyla S. Namazova-Baranova
ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF HEPATIC FIBROSIS IN CHILDREN BASED ON DIRECT BIOMARKERS: A NONINVASIVE APPROACH
- 672 Andrey N. Surkov, Olga B. Gordeeva, Olga E. Krasnova, Sadig T. Fatullaev, Natalya A. Izotova, Evgeniy E. Bessonov, Irine Dzharkava, Albina V. Dobrotok, Albina D. Guseynova, Mariya S. Rudneva, Elizaveta N. Il'yashenko, Leyla S. Namazova-Baranova
DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HUMAN LEUCINE-RICH ALPHA-2 GLYCOPROTEIN IN SERUM AS NONINVASIVE BIOMARKER OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES SEVERITY IN CHILDREN
- 679 Ulviya Sh. Ashrafova, Ayaz M. Mamedyarov, Elena K. Karmazina, Olga A. Klochkova
DYNAMICS OF STATOKINETIC GAIT PARAMETERS IN TODDLERS AND CHILDREN OF PRESCHOOL AGE WITH CEREBRAL PALSY ON THE BACKGROUND OF EXOSKELETON-ASSISTED REHABILITATION
- 690 George A. Karkashadze, Aleksey I. Firumyants, Andrey V. Fokin, Galina N. Kireeva, Leyla S. Namazova-Baranova, Olga P. Kovtun, Elvira G. Domracheva, Viktor V. Dyachenko, Natalya S. Sergienko, Yuliya V. Nesterova, Leonid M. Yatsyk, Elena N. Rudenko, Tatiana A. Salimgareeva, Tinatin Yu. Gogberashvili, Nataliya E. Sergeeva, Tatiana A. Konstantinidi, Safarbegim Kh. Saddiloeva, Marina A. Kurakina, Anastasiya I. Rykunova, Nikita S. Shilko, Elena A. Vishneva, Elena V. Kaytukova, Kamilla E. Efendieva
A CROSS SECTIONAL STUDY OF THE DISTRIBUTION OF MACROSTRUCTURAL CHANGES IN THE BRAIN AMONG THE GENERAL POPULATION OF RUSSIAN PRIMARY SCHOOL CHILDREN AND CHILDREN WITH DISORDERS FROM THE GROUP OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

CLINICAL RECOMMENDATIONS

- 642 705 Anna A. Alekseeva, Tatiana V. Apkhanova, Alexandr A. Baranov, Saidhasan M. Bataev, Tatiana T. Batysheva, Segrey V. Bel'mer, Irina A. Belyaeva, Tatiana N. Budkina, Olga V. Bykova, Elena A. Vishneva, Galina V. Volynets, Vasiliy P. Gavril'yuk, Elena A. Gordeeva, Olga S. Gundobina, Margarita M. Gurova, Sergey E. Zagorskiy, Nurali Z. Zokirov, Elena V. Kaytukova, Maria S. Karaseva, Yuriy A. Klimov, Elena V. Komarova, Tatiana V. Konchugova, Elena A. Kornienko, Grigoriy A. Korolev, Nadezhda V. Kulikova, Maksim M. Lokhmatov, Natalia E. Luppova, Zorikto B. Mitupov, Andrew V. Naletov, Leyla S. Namazova-Baranova, Valeriya P. Novikova, Vladislav I. Oldakovskiy, Nadezhda L. Pakhomovskaya, Dmitry V. Pechkurov, Maria M. Platonova, Igor V. Poddubny, Aleksandr S. Potapov, Valeriy F. Privorotskiy, Alexander Yu. Razumovskiy, Grigory V. Revunenkov, Liilya R. Selimyanova, Andrey N. Surkov, Valentin V. Syt'kov, Sergey V. Tikhonov, Vadim O. Teplov, Artem V. Tupylenko, Tatiana V. Turti, Anatoly I. Khavkin, Marina V. Fedoseenko, Maksim V. Tsatsa, Vladimir A. Shcherbak, Kamilla E. Efendieva, Ekaterina A. Yablokova

MODERN CLINICAL GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

REVIEW

- 727 Leyla S. Namazova-Baranova, Natalia V. Ustinova, Elena A. Gorbunova
MULTI-OMICS TECHNOLOGIES PERSPECTIVES IN STUDYING OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS
- 732 Anatoly I. Khavkin, Elena V. Loshkova, Ekaterina A. Yablokova, Galina N. Yankina, Andrew V. Nalyotov, Victor A. Zhelev, Aleksandr V. Budkin, Kristina D. Zavrazhnaya, Anastasiya D. Popova, Marina V. Fedosova
ULTRA-SHORT CELIAC DISEASE: CLINICAL, IMMUNOPHENOTYPIC, MORPHOLOGICAL, AND GENETIC FEATURES
- 739 Grigory V. Kuzmich, George A. Karkashadze, Svetlana G. Nikitina, Yuliya V. Nesterova, Leonid M. Yatsyk, Nataliya V. Ustinova, Elena A. Gorbunova, Leyla S. Namazova-Baranova
TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IMPLEMENTATION IN MANAGEMENT OF CHILDREN WITH AUTISM. RESEARCH DIGEST

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

- 752 Anna L. Arakelyan, Andrey N. Surkov, Evgeniy E. Bessonov, Yuliya Yu. Popova, Anna A. Tsaturova, Mariya S. Rudneva, Darya V. Bychkova, Arina A. Gryaznova, Vladislav V. Chernikov, Valentin V. Sytkov, Sadig T. Fatullaev, Nataliya A. Izotova, Bella D. Tsintsadze
PSYCHOMETRIC ASSESSMENT OF THE RUSSIAN-LANGUAGE VERSION OF THE MODULE OF GASTROINTESTINAL SYMPTOMS OF THE GENERAL PEDSQL QUESTIONNAIRE IN CHILDREN WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

SHORT REPORTS

- 763 Andrew V. Nalyotov, Anatoly I. Khavkin, Dmitry I. Masyuta, Svetlana I. Vakulenok
EFFECTS OF HIGH PLANT-BASED DIET ON INTESTINAL MICROBIOTA
- 768 SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE «ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS OF RUSSIAN BIOTECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF TYPE II MUCOPOLYSACCHARIDOSIS»

NEWS OF PEDIATRIC PHARMACOLOGY

- 773 THE FIRST ORPHAN DRUG FOR «BUTTERFLY CHILDREN» MANAGEMENT WAS REGISTERED IN RUSSIAN FEDERATION
- 773 BIOMARIN BIOSIMILAR FOR MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE VI HAS RECEIVED RUSSIAN MARKETING AUTHORIZATION
- 773 RUSSIAN DOCTORS HAVE MASTERED INTRACEREBROVENTRICULAR ADMINISTRATION OF IDURSULFASE BETA
- 774 THE LIST OF MEDICAL NUTRITION FOR DISABLED CHILDREN HAS BEEN EXTENDED

Обращение к читателям



Дорогие друзья, коллеги!

Мы завершаем с вами не самый легкий, но, безусловно, эффективный 2025 год выпуском очередного номера нашего журнала «Педиатрическая фармакология». И, прочитав уже даже одно содержание, вы поймете, что номер этот — необычный. В нем, как по специальному заказу, но на самом деле совершенно естественно, подобрались публикации, описывающие многие инновационные диагностические и лечебные интервенции для детей.

Не пропустите статьи, освещающие совершенно новые возможности неинвазивной оценки фиброза печени в педиатрии (с. 663) и определения тяжести воспалительных заболеваний кишечника (с. 672), перспективы использования мультиомиксных технологий в изучении расстройств аутистического спектра (с. 727) и нового модуля гастроинтестинальных симптомов у детей с ВЗК (с. 752). Безусловно, ваш интерес вызовут публикации, в которых описаны персонализированные подходы к терапии новым биологическим агентом маленьких пациентов с мультиморбидным атопическим фенотипом (с. 645), использование транскраниальной магнитной стимуляции в лечении детей с аутизмом (с. 739) и экзоскелет-ассоциированная реабилитация пациентов детского возраста с ДЦП (с. 679).

Уверена, что полезными вам будут и клинические рекомендации, напечатанные в этом номере (по ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью — с. 705), а также обзоры о влиянии диеты с повышенным содержанием растительной пищи на кишечную микробиоту (с. 763) и об ультракороткой целиакии (с. 732).

Обратите внимание еще на две публикации — по распространенности функциональных расстройств органов пищеварения у школьников с абдоминальной болью (с. 655) и по распределению макроструктурных изменений головного мозга (с. 690), а кроме того, на интересные новости!

Пусть 2026-й принесет вам здоровье и удачу, много верных друзей и хороших новостей, а также больших профессиональных достижений!

С уважением,

главный редактор журнала, академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор Университета МГУ-ППИ в Шэнъчжэне (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 friends and colleagues!

We are concluding the difficult, but certainly effective year 2025 with the release of the next issue of our journal “Pediatric Pharmacology”. And after reading even one arrangement of sections, you will realize that this issue is unusual. It contains articles describing many innovative diagnostic and therapeutic interventions for children, as if by special order, but in fact quite naturally.

Don't miss the articles describing completely new possibilities of noninvasive assessment of liver fibrosis in pediatrics (p. 663) and determining the severity of inflammatory bowel diseases (p. 672), the prospects of using multiomics technologies in the study of autism spectrum disorders (p. 727) and a new module of gastrointestinal symptoms in children with IBD (p. 752). Certainly, your interest will be aroused by publications describing personalized approaches to therapy with a new biological agent in young patients with a multimorbid atopic phenotype (p. 645), the usage of transcranial magnetic stimulation in the treatment of children with autism (p. 739) and exoskeleton-associated rehabilitation of children with cerebral palsy (p. 679).

I trust you will also find the clinical guidelines published in this issue useful (on the management of patients with gastoesophageal reflux disease, p. 705), as well as reviews on the impact of a plant-rich diet on the gut microbiota (p. 763) and on ultrashort-segment celiac disease (p. 732).

Also of interest are two publications: on the prevalence of functional gastrointestinal disorders in schoolchildren with abdominal pain (p. 655) and another on the distribution of macrostructural brain changes (p. 690), as well as interesting news items!

May 2026 bring you health and good fortune, many true friends and positive news, as well as great professional achievements!

Sincerely,

Editor-in-Chief, Member of the RAS, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Faculty Pediatrics at the Institute of Maternity and Childhood of Pirogov Russian National Research Medical University, Head of Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, 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

**К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Ю.Г. Левина^{1, 2}, В.Г. Калугина^{1, 2}, Е.А. Вишнева^{1, 2}, А.А. Алексеева¹,
П.А. Левин³, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 4}**

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 Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

⁴ Университет МГУ-ППИ в Шэньчжэне, Шэньчжэнь, Китай

Оценка терапии дупилумабом детей с мультиморбидным атопическим фенотипом: предварительные данные наблюдательного исследования

Автор, ответственный за переписку:

Левина Юлия Григорьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом клинической иммунологии и аллергологии, врач аллерголог-иммунолог 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 (916) 159-51-80, e-mail: julia.levina@mail.ru

Обоснование. Генно-инженерный биологический препарат дупилумаб, блокирующий сигнальные пути IL-4 и IL-13, продемонстрировал высокую эффективность при атопическом дерматите (АтД) у детей и взрослых. Однако в России отсутствуют исследования, оценивающие клинический ответ и динамику биомаркеров у детей разного возраста с мультиморбидным атопическим фенотипом, получающих терапию данным препаратом. Цель исследования — оценить эффективность и безопасность дупилумаба, а также проанализировать динамику биомаркеров воспаления у детей с мультиморбидным атопическим фенотипом, включая пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД.

Методы. В проспективное наблюдательное исследование включены 15 детей в возрасте 6 мес – 17 лет 11 мес. Все пациенты получали дупилумаб не менее 16 нед. Клиническая эффективность оценивалась по шкалам SCORAD и EASI (с определением SCORAD-50/75/90 и EASI-50/75/90), качеству жизни (CDLQI), контролю сопутствующих заболеваний (АСТ, ВАШ). Биомаркеры (периостин, VEGF, DPP4, эозинофилы, FeNO) определялись до начала терапии и через 16 нед. **Результаты.** К 16-й нед все пациенты достигли SCORAD-50 и EASI-50, 80% — SCORAD-75, 100% — EASI-75, 60% — SCORAD-90 и 87% — EASI-90. На фоне терапии отмечены снижение уровней периостины (медианное изменение –8%), VEGF (~9,7%), тенденция к уменьшению числа эозинофилов и FeNO при стабильных значениях DPP4. У большинства пациентов улучшилось качество жизни, а сопутствующие проявления (бронхиальная астма, аллергический ринит) находились под полным контролем. Побочные эффекты ограничивались местными реакциями и конъюнктивитом. **Заключение.** Терапия дупилумабом у детей с мультиморбидным атопическим фенотипом, включая пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД, обеспечивает быстрое и стойкое клиническое улучшение, снижение выраженности воспалительных маркеров и повышение качества жизни. Полученные данные подтверждают эффективность и безопасность препарата и указывают на перспективность использования биомаркеров для прогнозирования индивидуального ответа на терапию.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, биомаркеры, мультиморбидный фенотип, дупилумаб

Для цитирования: Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Калугина В.Г., Вишнева Е.А., Алексеева А.А., Левин П.А., Намазова-Баранова Л.С. Оценка терапии дупилумабом детей с мультиморбидным атопическим фенотипом: предварительные данные наблюдательного исследования. Педиатрическая фармакология. 2025;22(6):645–654. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2956>

ОБОСНОВАНИЕ

Разработка генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действующих на различные таргетные точки аллергического воспаления и способных привести к достижению контроля над болезнью, открыла новую эру в терапии больных с мультиморбидным атопическим фенотипом, в том числе со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом (АтД), при симптомах, сохраняющихся, несмотря на применение стандартной терапии. Однако вопросы оптимального индивидуального выбора биологического препарата в зависимости от особенностей проявлений болезни конкретного пациента, прогноза эффективности, безопасности и оптимальной длительности курса лечения

требуют дополнительного изучения. В настоящее время выбор терапии для пациентов с АтД основывается на оценке тяжести течения заболевания [1]. Для комплексной количественной оценки тяжести применяются стандартизованные шкалы, такие как SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis — учитывает площадь поражения, интенсивность симптомов, зуд и нарушение сна), а также EASI (Eczema Area and Severity Index — оценивает эритему, инфильтрацию, экскориации и лихенификацию с учетом площади поражения) [2]. Для оценки влияния на качество жизни детей с заболеваниями кожи старше 4 лет может применяться опросник CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) [3]. Однако эти инструменты имеют субъективную интерпретацию и не отражают

патогенетические механизмы болезни. В то же время именно классификация АтД на основании выявленных новых биомаркеров сможет помочь объяснить и спрогнозировать траекторию развития болезни у конкретного пациента, а также обеспечить достижение наилучшего ответа на терапию, минимизировать нежелательные эффекты от лечения.

ГИБП дупилумаб, блокирующий ключевые цитокины T2-воспаления IL-4 и IL-13, является одним из ведущих в педиатрической практике препаратов для лечения среднетяжелого и тяжелого АтД. Ранее в двух крупных рандомизированных исследованиях фазы III (SOLO 1, $n = 671$; SOLO 2, $n = 708$) у взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД было показано, что терапия дупилумабом позволила достичь EASI-75 у 44–61% больных и EASI-90 — у 30–44% через 16 нед лечения, оставляя некоторых пациентов без улучшения [4]. Это подчеркивает необходимость выявления биомаркеров для прогнозирования индивидуального ответа пациента на таргетную терапию. Наиболее перспективными и универсальными, по данным ранее проведенных немногочисленных исследований, являются биомаркеры (фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), дипептидилпептидаза-4 (DPP4), периостин, маркер T2-воспаления хемокин TARC/CCL17), которые могут быть использованы как для оценки тяжести течения и мониторинга активности АтД, так и для прогноза ответа на биологическую терапию [5]. Актуальность работы обусловлена недостаточным количеством исследований в России, посвященных изучению клинической эффективности и динамики биомаркеров у пациентов детского возрас-

та с мультиморбидным атопическим фенотипом, получающих терапию дупилумабом.

Цель исследования

Изучить эффективность и безопасность применения дупилумаба, идентифицировать факторы прогнозирования индивидуального оптимального ответа на таргетную терапию у детей с мультиморбидным атопическим фенотипом, в том числе со среднетяжелым и тяжелым АтД.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В проспективное наблюдательное исследование планируется включить 45 детей в возрасте от 6 мес до 17 лет 11 мес со среднетяжелой и тяжелой сочетанной аллергической патологией в период с 2024 по 2026 г. Результаты представленного исследования являются промежуточными и демонстрируют данные комплексного обследования и лечения 15 детей. Все пациенты получали терапию дупилумабом в течение не менее 16 нед; максимальная продолжительность наблюдения составила 52 нед. Всем пациентам проводилась сопутствующая наружная терапия, объем которой определялся в зависимости от выраженности клинических проявлений АтД. Перед началом терапии дупилумабом и на 16-й нед лечения всем пациентам проводили исследование клинического анализа крови с подсчетом абсолютных и относительных значений эозинофилов, исследование крови для определения уровня биомаркеров (VEGF, DPP4, периостина), пациентам 5 лет и старше с бронхиальной астмой (БА) — определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Julia G. Levina^{1, 2}, Vera G. Kalugina^{1, 2}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Anna A. Alekseeva¹, Pavel A. Levin³, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 4}

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 Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

⁴ Shenzhen MSU-BIT University, Shenzhen, China

Evaluation of Dupilumab Therapy of Children with Multimorbid Atopic Phenotype: Preliminary Data from an Observational Study

Background. The genetically engineered biological drug dupilumab, which blocks the IL-4 and IL-13 signaling pathways, has demonstrated high efficacy in the treatment of Atopic Eczema (AE) in children and adults. However, there are no studies in Russia that evaluate the clinical response and the dynamics of biomarkers in children of different ages with a multimorbid atopic phenotype who receive therapy with this drug. **The aim of the study is** to evaluate the efficacy and safety of dupilumab, as well as to analyze the dynamics of inflammation biomarkers in children with a multimorbid atopic phenotype, including patients with moderate to severe AE. **Methods.** A prospective observational study included 15 children aged 6 months to 17 years 11 months. All patients received dupilumab for at least 16 weeks. Clinical efficacy was assessed using the SCORAD and EASI scales (with SCORAD-50/75/90 and EASI-50/75/90), quality of life (CDLQI), and control of concomitant diseases (ACT, VAS). Biomarkers (periostin, VEGF, DPP4, eosinophils, and FeNO) were determined before and 16 weeks after the start of therapy. **Results.** By the 16th week, all patients had reached SCORAD-50 and EASI-50, 80% had reached SCORAD-75, 100% had reached EASI-75, 60% had reached SCORAD-90, and 87% had reached EASI-90. During the treatment, there was a decrease in the levels of periostin (median change of -8%), VEGF (-9.7%), and a tendency towards a decrease in the number of eosinophils and FeNO, while the levels of DPP4 remained stable. The quality of life improved in most patients, and the accompanying manifestations (bronchial asthma, allergic rhinitis) were under full control. Side effects were limited to local reactions and conjunctivitis. **Conclusion.** Dupilumab therapy in children with a multimorbid atopic phenotype, including patients with moderate to severe AE, provides rapid and persistent clinical improvement, a decrease in the severity of inflammatory markers, and an improvement in quality of life. The data obtained confirm the efficacy and safety of the drug and indicate the prospects for using biomarkers to predict the individual response to therapy.

Keywords: children, atopic eczema, biomarkers, multimorbid phenotype, dupilumab

For citation: Efendieva Kamilla E., Levina Julia G., Kalugina Vera G., Vishneva Elena A., Alekseeva Anna A., Levin Pavel A., Namazova-Baranova Leyla S. Evaluation of Dupilumab Therapy of Children with Multimorbid Atopic Phenotype: Preliminary Data from an Observational Study. *Pediatriccheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2025;22(6):645–654. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2956>

На протяжении всего срока терапии ГИБП пациентам ежемесячно определяли тяжесть течения АтД с помощью шкал SCORAD и EASI, у детей 4 лет и старше оценивали качество жизни с помощью опросника CDLQI. Для оценки контроля БА, аллергического ринита (AP) были использованы стандартные шкалы и опросники (тест по контролю над астмой — АСТ, визуальная аналоговая шкала — ВАШ).

Условия проведения исследования

Исследование проведено на базе консультативно-диагностического центра (КДЦ) для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва). Включали пациентов с мультиморбидным атопическим фенотипом при обязательном наличии среднетяжелого или тяжелого АтД, обратившихся в КДЦ для детей в период с января по декабрь 2024 г. и соответствовавших критериям включения/невключения; период наблюдения согласно протоколу составил 52 нед.

Критерии соответствия

Критерии включения: дети обоих полов в возрасте от 6 мес до 17 лет 11 мес с подтвержденным диагнозом АтД среднетяжелого/тяжелого течения в сочетании с другими аллергическими болезнями, такими как БА, AP, пищевая аллергия (ПА), эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), хроническая крапивница, которым было показано назначение ГИБП (дупилумаб) при согласии пациентов / законных представителей на данную терапию.

Критерии невключения: повышенная чувствительность к ГИБП дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата, наличие противопоказаний к применению дупилумаба, тяжелые сопутствующие заболевания, которые могут повлиять на результаты исследования, применение каких-либо препаратов таргетной терапии в течение последних 12 мес.

Критерии исключения: не запланированы.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Все пациенты при включении в исследование были проконсультированы врачами аллергологом-иммунологом, дерматологом и офтальмологом. Диагноз АтД устанавливался врачами аллергологом-иммунологом или дерматологом на основании жалоб (хроническое непрерывно-рецидивирующее течение болезни, выраженный зуд кожи) и осмотра (типичная морфология и локализация элементов). Тяжесть течения АтД устанавливалась на основании шкал SCORAD (среднетяжелым течением считалось достижение ≥ 25 , тяжелым — ≥ 50 баллов) и EASI (среднетяжелое течение — от 7,1 до 21,0, тяжелое — ≥ 21 балла). Наличие других аллергических болезней оценивалось анамнестически (на основании выписок из стационара / амбулаторной карты ребенка). Оценка качества жизни пациентов старше 4 лет проводилась с использованием стандартизированного опросника CDLQI, где суммарный результат варьирует от 0 до 30 баллов. Чем выше балл, тем сильнее влияние заболевания на жизнь ребенка: нет влияния (0–1), минимальное (2–6), умеренное (7–12), сильное (13–18), крайне сильное влияние (19–30).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

В 1, 2, 3, 4 и 5-й точках (0, 4, 8, 12 и 16-я нед соответственно), а также на 24-й и 52-й нед оценивалась

тяжесть течения АтД с использованием стандартных шкал (SCORAD, EASI), проводился анализ процентного снижения показателей по шкалам, сроков достижения SCORAD-50, EASI-50, SCORAD-75, EASI-75, SCORAD-90, EASI-90 пациентами. Определялась динамика уровней биомаркеров — периостина, DPP4, VEGF в крови с оценкой процентного изменения концентрации каждого маркера через 16 нед по сравнению с исходными данными.

Дополнительные показатели исследования

Проводилась оценка качества жизни пациентов старше 4 лет с использованием стандартизированного опросника CDLQI в 1, 2, 3, 4 и 5-й точках, а также на 24-й и 52-й нед с расчетом времени, за которое пациенты достигли CDLQI-50 и CDLQI-75. Также проводилось определение процентного изменения показателей количества эозинофилов в общем анализе крови у всех пациентов, уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе в 2 точках — до начала терапии и через 16 нед. Определялось количество пациентов с зарегистрированными побочными эффектами на терапию ГИБП, в том числе у которых терапия была прекращена досрочно из-за побочных эффектов.

Методы измерения целевых показателей

Образцы крови брали всем пациентам в 0-й и 5-й точке (1-я и 16-я нед) без специфической подготовки в объеме 10 мл, часть образцов была заморожена и хранилась при температуре -70°C до проведения тестирования (транспортировка не требовалась). Уровень периостина определяли с помощью сэндвич-варианта иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческого набора BCM Diagnostics (США). Измерения проводили в образцах, разведенных 1 : 50. Диапазон детекции: 0–4000 пмоль/л. Концентрацию фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) измеряли методом ИФА с использованием набора RayBio Human VEGF-A ELISA Kit (США) в соответствии с инструкцией производителя. Образцы анализировали в разведении 1 : 2. Диапазон измеряемых концентраций составлял от 8,23 до 6000 пг/мл. Уровень дипептидилпептида-зы-4 (DPP4/CD26) оценивали сэндвич-методом ИФА с применением набора RayBio Human CD26 (DPP4) ELISA Kit (США). Анализ проводили в образцах, разведенных 1 : 500. Чувствительность метода: от 32,77 до 8000 пг/мл. Для исследования уровня оксида азота применялся аппарат Bedfont (Великобритания), нормальными значениями считались показатели от 5 до 25 ppb. При исследовании количества эозинофилов нормальным уровнем считалось абсолютное значение в периферической крови до 500 клеток/мкл, умеренно повышенным — 500–1500 клеток/мкл, высоким — ≥ 1500 клеток/мкл.

Анализ в подгруппах

Не проводился.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет необходимого объема выборки предварительно не проводили.

Статистические методы

Для описания количественных данных в зависимости от типа распределения использовались следующие методы описательной статистики: среднее значение и стандартное отклонение — для симметрично распре-

деленных переменных, медиана с первым и третьим квартилями [$Me (Q_1; Q_3)$] — для переменных с несимметричным распределением. Для сравнения показателей между двумя точками наблюдения применялся парный критерий Манна – Уитни. Расчеты выполнены в программе Excel версии 2507 пакета Microsoft 365 и в программной среде R (версия 4.3.1). Р-значения, где необходимо, указывались с поправкой Бонферрони – Хольма на множественные сравнения. Уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

Этическая экспертиза

Протокол научного исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (протокол № 9, 2024 г.). Включение в исследование проводили после получения подписанного информированного добровольного согласия на обследование и лечение ГИБП в рамках обычной клинической практики от законного представителя ребенка или от ребенка, достигшего возраста 15 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики выборки (групп) исследования

Среди всех обследованных пациентов ($n = 15$) преобладали мальчики — 10 (67%). Медиана массы тела составила 46 ($Q_1-Q_3: 19–52$) кг, роста — 150 ($Q_1-Q_3: 109–165$) см, возраста — 13,3 ($Q_1-Q_3: 5,1–15,9$, диапазон 1,2–17,2) года.

Оценивалось наличие наследственных и экспосомальных факторов риска развития аллергических болезней у участников исследования.

Отягощенная наследственность по аллергическим болезням была отмечена у большинства обследованных детей — 13 (87%), из них у 6 (46%) — по линии матери, у 4 (31%) — по линии отца, у 2 (23%) — по линии матери и отца. У 8 (53%) пациентов наследственность была отягощена по поллинозу, наследственная предрасположенность к аллергии на животных выявлена у 7 (47%) пациентов.

Наличие домашних животных зафиксировано у 4 (27%) детей; по 1 пациенту имели кошку, собаку, шиншиллу и ящерицу. 10 (67%) пациентов имели симптомы риноконъюнктивального синдрома при контакте с кошкой, 5 (33%) — при контакте с собакой, 3 (20%) пациента — симптомы астмы при контакте с кошкой, 2 (13%) — при контакте с собакой, по 6 (40%) пациентов — кожные проявления аллергии при контакте с кошкой и собакой.

При оценке факта курения в семье было отмечено, что отцы чаще регулярно курили в период беременности матери и в первые 2 года жизни ребенка (табл. 1).

Большинство пациентов находились на грудном вскармливании (ГВ) на первом году жизни, 11 (73%) — не менее 6 мес, медиана возраста введения прикорма составила 6 мес. Антибактериальную терапию во время беременности матери / ГВ и/или на первом году жизни получали 10/15 (67% детей): 4(27%) получали терапию в перинатальный период (у матери во время беременности / ГВ), 9 (60%) — на первом году жизни, у 3 (20%) пациентов антибактериальная терапия проводилась как во время беременности матери, так и на первом году жизни. Чуть больше половины пациентов были привиты по индивидуальному графику вакцинации. У большинства пациентов — 13/15 (87%) — АтД дебютировал в возрасте до 6 мес (табл. 2).

Все пациенты имели мультиморбидный атопический фенотип (2 и более диагноза аллергических болезней),

при этом большинство — 13 (87%) — имели 3 и более диагноза аллергических болезней. У всех детей был диагностирован АтД: тяжелого течения — у 7 (47%), среднетяжелого — у 8 (53%) пациентов. Диагноз сезонного АР (поллиноз) был установлен 11 (73%) пациентам. При этом 9 (60%) детей отмечали жалобы на сезонные проявления аллергии в весенний период; 2 имели симптомы поллиноза в июне и в июле, 5 пациентов — в июле и в августе. Больше половины — 8 (53%) — детей имели сопутствующую БА, 2 (25%) — среднетяжелого, 6 (75%) человек — легкого течения. Большинство — 12 (80%) — имели круглогодичный АР. ПА на какой-либо продукт из «большой восьмерки аллергенов» диагностирована у 12 (80%) человек, перекрестная ПА на продукты растительного происхождения — у 9 (60%), хроническая крапивница — у 1 (7%) пациента, анафилаксия — у 3 (20%) детей. На рис. 1 представлены различные сочетания диагнозов у пациентов с мультиморбидным атопическим фенотипом.

В соответствии с дизайном исследования все пациенты получали терапию дупилумабом не менее 16 нед. После этого срока лечение продолжалось у части пациентов: 8 (53%) получали дупилумаб в течение 52 нед, остальные завершили терапию на сроках от 18 до 36 нед. За всеми пациентами проводилось дальнейшее наблюдение после 16-й нед.

Таблица 1. Курение родителей пациентов ($N = 15$)

Table 1. Smoking of patients' parents ($N = 15$)

Характеристика	<i>n (%)</i>
Курил ли регулярно отец ребенка в период беременности матери	3 (20)
Курила ли регулярно мать ребенка во время беременности	1 (6,7)
Курил ли регулярно отец ребенка в первые 2 года его жизни	4 (27)
Курила ли регулярно мать ребенка в первые 2 года его жизни	0 (0)
Курят ли в настоящее время в квартире	2 (13)

Таблица 2. Характеристика участников исследования ($N = 15$)

Table 2. Characteristics of the study participants ($N = 15$)

Характеристика	<i>n (%)</i>
Грудное вскармливание	13 (87)
Грудное вскармливание ≥ 6 мес	11 (73)
Возраст введения прикорма, мес	6 (5,6)
Антибактериальная терапия во время беременности матери / грудного вскармливания	4 (27)
Антибактериальная терапия на первом году жизни ребенка	9 (60)
Вакцинация по индивидуальному графику	8 (53)
Вакцинация по национальному календарю профилактических прививок	7 (47)
Дебют атопического дерматита в возрасте 0–6 мес	13 (87)
Дебют атопического дерматита > 6 лет	2 (13)

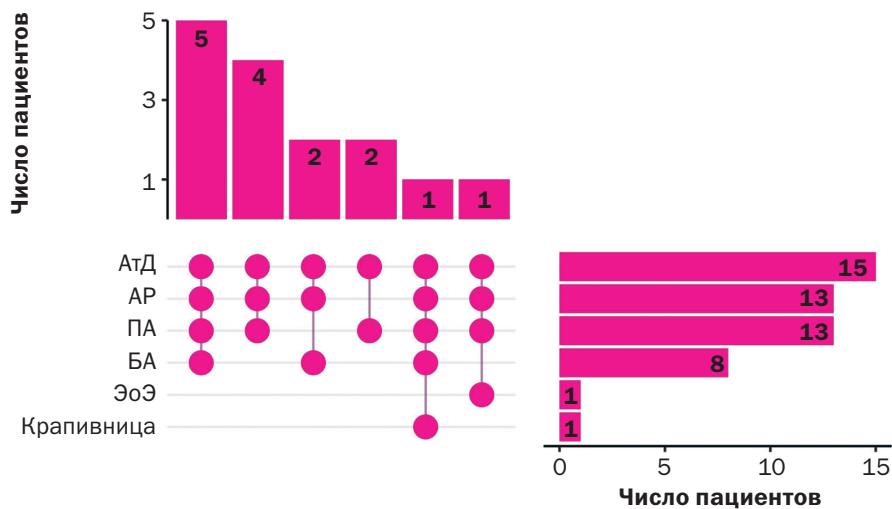


Рис. 1. Сочетание диагнозов у участников исследования
Fig. 1. The combination of diagnoses in the study participants

Основные результаты исследования

При оценке тяжести течения АтД до начала терапии средний балл SCORAD составил 50 (15), при оценке по шкале EASI — 18 (12) баллов.

Для определения характера ответа на таргетную терапию проанализирована динамика показателей тяжести течения АтД — SCORAD и EASI — на фоне терапии ГИБП дупилумабом в разных временных точках.

Уже через 4 нед лечения отмечалось значительное снижение показателей: SCORAD — до 23 (12), EASI — до 4 (3) баллов, к 8-й нед показатели продолжали снижаться, на 12-й нед средние значения SCORAD снизились до 11 (10), EASI — до 2 (2). На 16-й нед сохранялся достигнутый эффект: SCORAD — 11 (7), EASI — 2 (2) (табл. 3).

На 24-й нед наблюдения среднее значение SCORAD составляло 12 (10) баллов, то есть сохранялось снижение более чем в 2 раза по сравнению с исходными показателями, EASI — 2 (2) балла. На 52-й нед наблюдения среднее значение SCORAD составило 12 (12) баллов, EASI — 3 (5). У части пациентов, прекративших применение дупилумаба, показатели SCORAD и EASI увеличивались (рис. 2, 3).

Снижение уровня баллов SCORAD и EASI через 16 нед терапии было статистически значимым ($p < 0,001$) (рис. 4).

Среди 15 пациентов снижение показателя SCORAD на 50% было достигнуто у 10 (67%) к 4-й нед терапии, еще у 2 (13%) — к 8-й нед и у 3 (20%) — к 12-й нед. Снижение SCORAD на 75% зафиксировано у 3 (20%) пациентов к 4-й нед, у 3 (20%) — к 8-й, у 4 (27%) — к 12-й, у 2 (13%) — к 16-й. Снижение EASI на 50% зафиксировано у 14 (93%) пациентов уже к 4-й нед терапии и у 1 (6,7%) — к 12-й нед.

Таблица 3. Динамика показателей тяжести течения АтД
Table 3. Dynamics of AE severity indicators

Время наблюдения	SCORAD в баллах, среднее (ст. отклонение)	EASI в баллах, среднее (ст. отклонение)
До лечения	50 (15)	18 (12)
4 нед	23 (12)	4 (3)
8 нед	18 (16)	3 (7)
12 нед	11 (10)	2 (2)
16 нед	11 (7)	2 (2)

Снижение EASI на 75% наблюдалось у 11 (73%) пациентов на 4-й нед, у 3 (20%) — на 8-й и у 1 (6,7%) — на 12-й нед. Таким образом, к 16-й нед терапии SCORAD-50 достигли все 15/15 (100%) пациентов, SCORAD-75 — 12/15 (80%) пациентов, SCORAD-90 — 9/15 (60%). EASI-50 и EASI-75 были достигнуты у всех 15/15 (100%), EASI-90 — у 13/15 (87%) пациентов (табл. 4).

Проведена оценка изменения уровня биомаркеров воспаления у пациентов с мультиморбидным атопическим фенотипом.

До начала терапии медианный уровень DPP4 составил 6,78 нг/мл (Q_1-Q_3 : 6,10–7,37), через 16 нед лечения — 6,97 нг/мл (Q_1-Q_3 : 6,42–7,92). Медианный уровень VEGF до лечения составлял 0,028 нг/мл (Q_1-Q_3 : 0,012–0,031) и снизился до 0,023 нг/мл (Q_1-Q_3 : 0,008–0,027) на 16-й нед терапии. Тенденция к снижению VEGF под действием дупилумаба отмечалась наиболее выраженно у пациентов с исходно высокими значениями ($> 0,05$ нг/мл). Медианный уровень периостина до лечения составлял 0,31 (Q_1-Q_3 : 0,20–0,37) и снизился до 0,24 (Q_1-Q_3 : 0,20–0,38) нг/мл на 16-й нед терапии (рис. 5).

Дополнительные результаты исследования

До начала терапии средний показатель качества жизни по данным шкалы CDLQI составил $10,8 \pm 5,0$, что соответствует категории умеренного влияния заболевания. При этом у 4/12 (33%) детей отмечалось сильное или крайне сильное влияние заболевания на качество жизни. У большинства детей терапия дупилумабом сопровождалась быстрым и значительным улучшением качества жизни: уже через 4 нед более 80% пациентов достигли снижения CDLQI $\geq 50\%$, к 16-й нед терапии дупилумабом снижение CDLQI $\geq 50\%$ было достигнуто

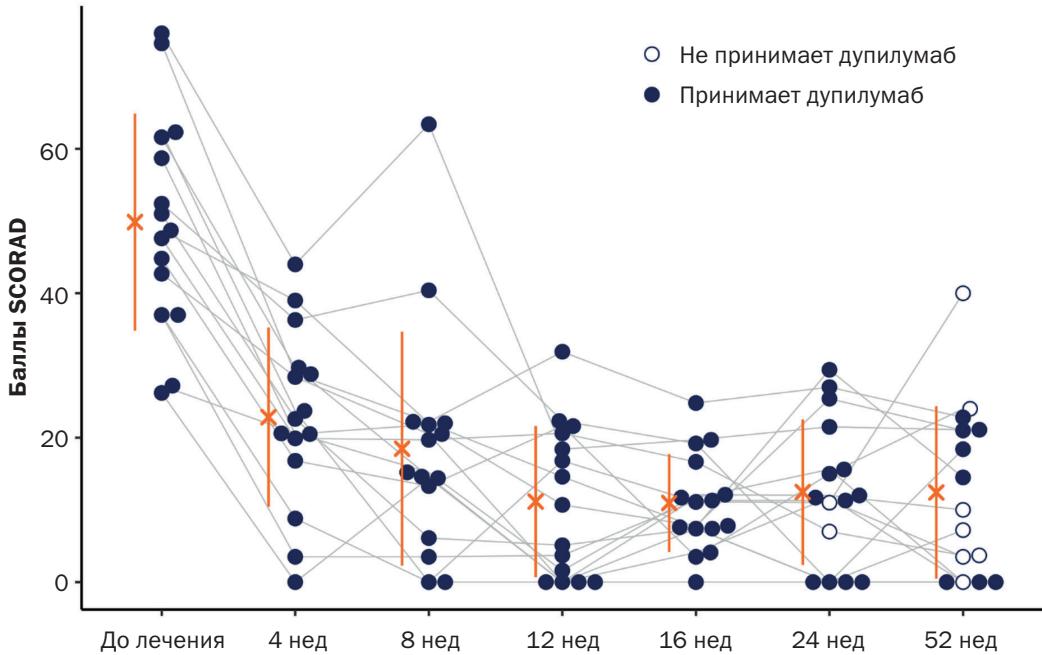


Рис. 2. Динамика показателя SCORAD у пациентов на фоне терапии дупилумабом
Fig. 2. SCORAD score dynamics in patients treated with dupilumab

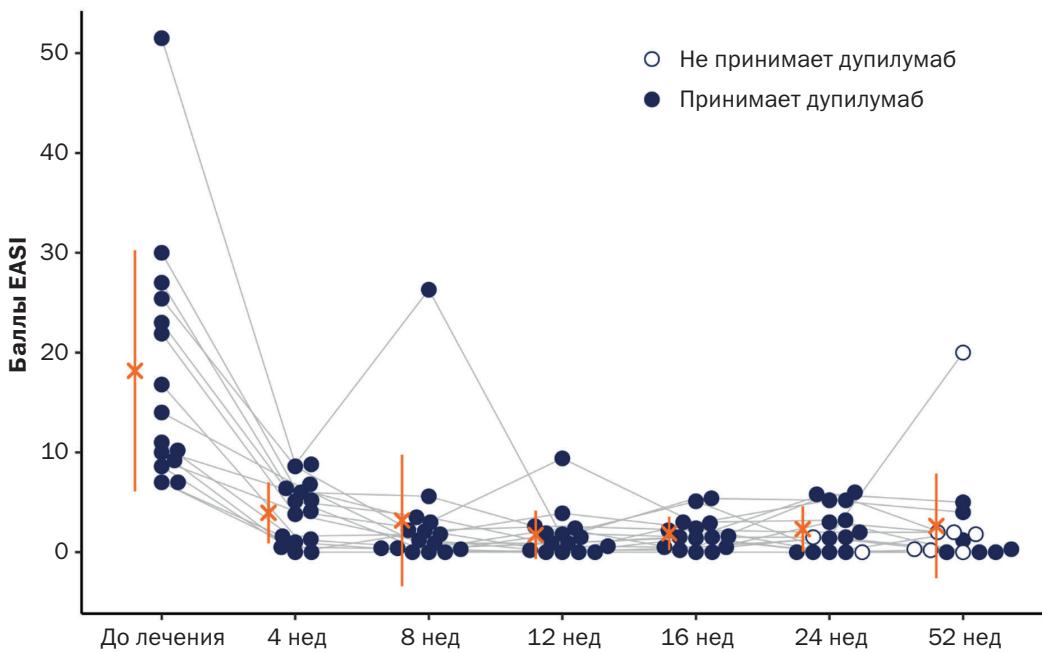


Рис. 3. Динамика показателя EASI у пациентов на фоне терапии дупилумабом
Fig. 3. EASI score dynamics in patients treated with dupilumab

Таблица 4. Динамика процентного снижения показателей тяжести АтД
Table 4. Dynamics of the percentage decrease in AE severity indicators

Время наблюдения	SCORAD-50, n (%)	SCORAD-75, n (%)	SCORAD-90, n (%)	EASI-50, n (%)	EASI-75, n (%)	EASI-90, n (%)
4 нед	10 (67)	3 (20)	2 (13)	14 (93)	11 (73)	4 (27)
8 нед	2 (13)	3 (20)	2 (13)	—	3 (20)	7 (47)
12 нед	3 (20)	4 (27)	4 (27)	1 (7)	1 (7)	2 (13)
16 нед	—	2 (13)	1 (7)	—	—	—
24 нед	—	—	1 (7)	—	—	1 (7)
52 нед	—	—	1 (7)	—	—	—

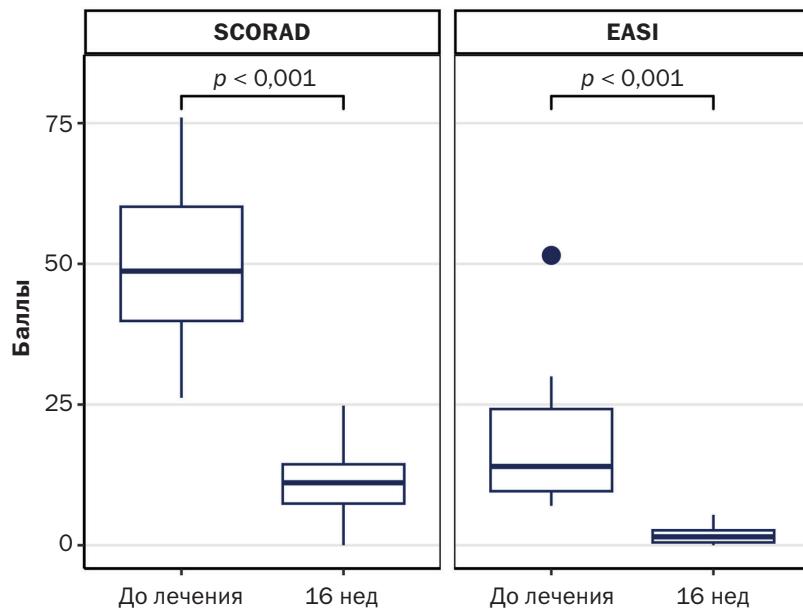


Рис. 4. Динамика показателей SCORAD и EASI
Fig. 4. Dynamics of SCORAD and EASI indicators

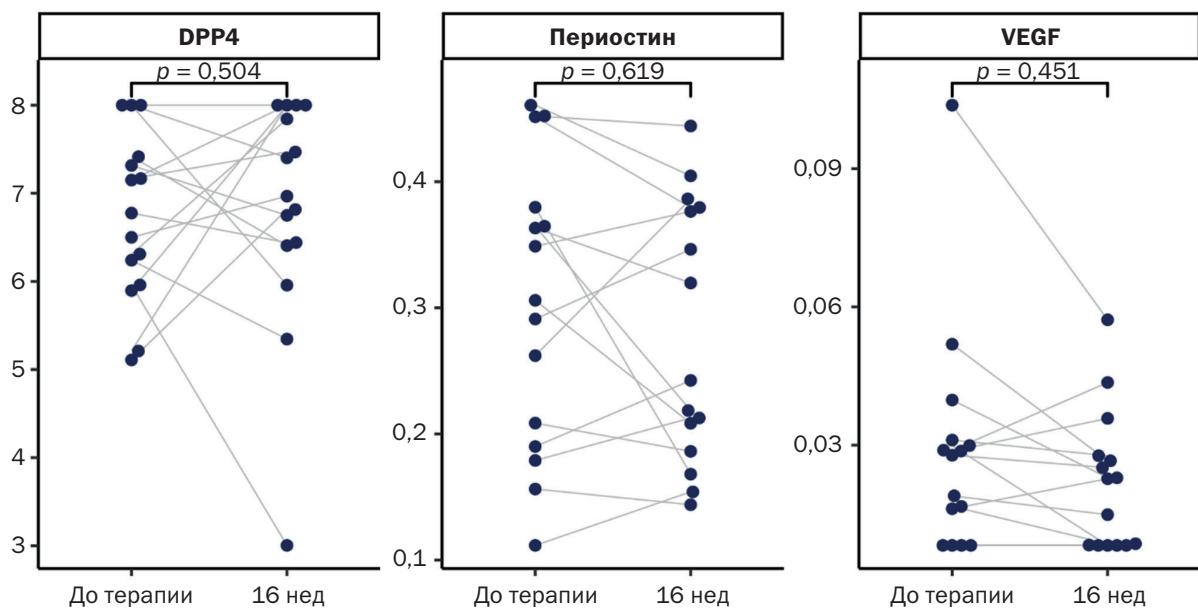


Рис. 5. Динамика уровня биомаркеров на фоне терапии дупилумабом
Fig. 5. Dynamics of biomarkers levels during dupilumab therapy

у всех пациентов (100%), а снижение $\geq 75\%$ — у 83% детей. На 52-й нед сохранялась положительная динамика по сравнению с исходными данными, однако у части пациентов, прекративших прием дупилумаба (отмечены пустыми кружками), наблюдалось повышение CDLQI (рис. 6).

До начала терапии медианное количество эозинофилов в периферической крови составляло 585 клеток/мкл (Q_1-Q_3 : 480–620). Через 16 нед лечения медиана снизилась до 370 клеток/мкл (Q_1-Q_3 : 285–930) ($p = 0,706$), что отражает тенденцию к уменьшению уровня эозинофилов на фоне терапии дупилумабом. Среднее изменение уровня эозинофилов составило 12,4%.

До начала терапии медианный уровень оксида азота (FeNO) составлял 21 ppb (Q_1-Q_3 : 10–31). Через 16 нед

лечения медиана снизилась до 12 ppb (Q_1-Q_3 : 9–15) ($p = 0,377$). Среднее изменение уровня оксида азота составило $-20,9\%$, что указывает на уменьшение выраженности воспаления дыхательных путей на фоне терапии.

Уже до начала терапии у пациентов медианное значение теста по контролю над астмой АСТ было 23 (21,5, 23) балла, что соответствует контролируемой БА. На фоне терапии дупилумабом показатели АСТ сохранялись в пределах контролируемой БА на протяжении всего периода наблюдения и на 16-й нед составили 25 (24, 25) баллов. При оценке контроля над АР до начала терапии медиана ВАШ составляла 1,5 балла (Q_1-Q_3 : 0–3,5). У большинства пациентов значения находились ниже 5 баллов, то есть АР в целом был контролируемым. Однако у нескольких пациентов показатель достигал

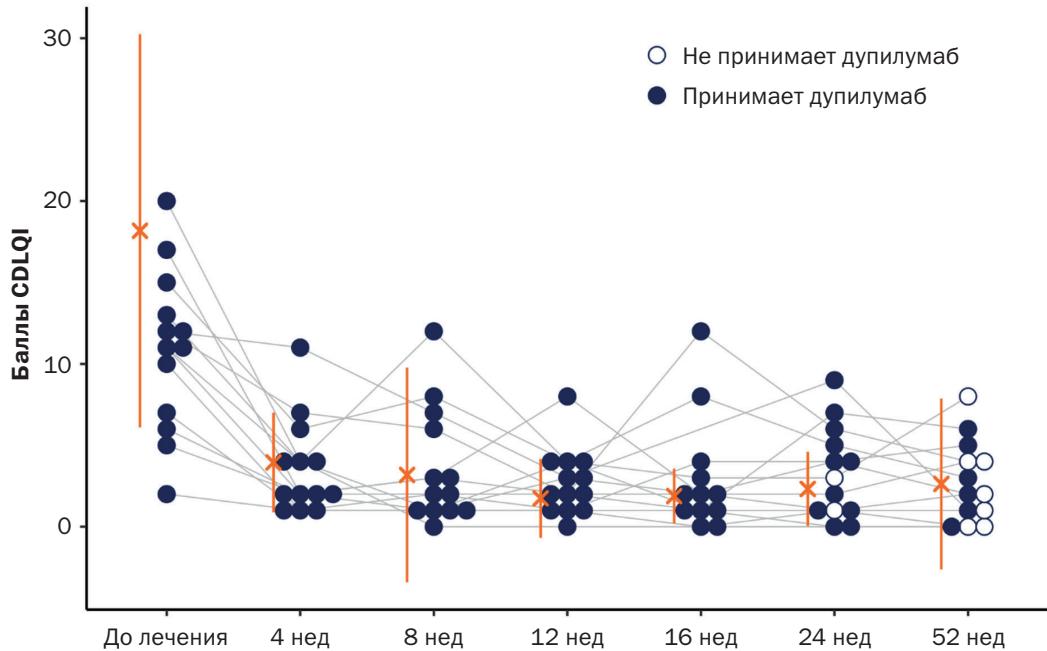


Рис. 6. Динамика показателя качества жизни CDLQI на фоне терапии дупилумабом
Fig. 6. Dynamics of the CDLQI indicator during dupilumab therapy

5 баллов, что соответствовало неконтролируемому АР. Через 16 нед терапии медианное значение снизилось до 0 баллов ($Q_1-Q_3: 0-0$). У всех пациентов показатель оказался < 5 баллов, что свидетельствует о полном контроле симптомов АР. Разница между показателями до терапии и через 16 нед носила характер выраженной тенденции к снижению ($p = 0,058$). Также отмечены купирование симптомов болезни, нормализация эндоскопической картины и отсутствие зозинофилов в биоптате у одного пациента с ЭоЕ на фоне терапии дупилумабом.

Реакции в месте инъекции дупилумаба отметили 3 (13%) пациента: 2 (14%) беспокоила болезненность в месте инъекции, у 1 (6,7%) отмечался зуд; конъюнктивит беспокоил также 1 (6,7%) ребенка. Эритема и отек при введении зарегистрированы не были. Никто из пациентов не прервал лечения дупилумабом из-за возникновения побочных эффектов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В ходе исследования показано, что терапия дупилумабом у детей с мультиморбидным атопическим фенотипом приводила к выраженному снижению клинической тяжести АтД уже к 4-й нед лечения с последующим стойким улучшением до 52-й нед по шкалам SCORAD и EASI. К 16-й нед все пациенты достигли SCORAD-50 и EASI-50, 80% — SCORAD-75, 100% — EASI-75, 60% — SCORAD-90 и 87% — EASI-90. На 24-й и 52-й нед у пациентов, продолжавших терапию дупилумабом, показатели SCORAD и EASI оставались низкими, подтверждая стойкий клинический эффект. У части пациентов, прекративших лечение, наблюдалось ухудшение, что отразилось в повышении индивидуальных значений шкал активности болезни. На фоне терапии отмечена тенденция к снижению уровней периостина (медианное изменение 8%) и VEGF (медианное изменение 10%) при стабильных значениях DPP4. Полученные результаты подтверждают высокую эффективность

и безопасность дупилумаба, а также демонстрируют возможность использования биомаркеров для прогнозирования индивидуального ответа на терапию.

Ограничения исследования

Значимым ограничением явилось отсутствие возможности изучения биомаркеров активности АтД в коже.

Интерпретация результатов исследования

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности дупилумаба у детей с 6 мес до 17 лет 11 мес с мультиморбидным атопическим фенотипом, включая пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД.

Полученные нами данные согласуются с результатами международных исследований, в том числе проведенных в детской популяции. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании фазы III в Японии [6], включавшем пациентов в возрасте от 6 мес до 18 лет со среднетяжелым и тяжелым АтД, недостаточно контролируемым стандартной терапией, на 16-й нед лечения дупилумабом ($n = 30$) достижение EASI-75 было отмечено у 43,3% пациентов против 18,8% в группе плацебо ($n = 32$) ($p = 0,0304$). В нашем исследовании доля пациентов, достигших EASI-75, была выше (100% к 16-й нед), что, вероятно, связано с более узкой выборкой (мультиморбидный атопический фенотип), интенсивным наблюдением и сопутствующей терапией. Однако ключевое сходство состоит в том, что терапия дупилумабом у детей сопровождается быстрым и стойким улучшением клинических проявлений АтД, уменьшением выраженности зуда и благоприятным профилем безопасности. В нашем исследовании динамика клинических показателей по шкалам SCORAD и EASI продемонстрировала определенные различия. Это можно объяснить особенностями самих инструментов оценки. EASI основана исключительно на объективной оценке площади и выраженности кожного поражения и считается более воспроизводимой и стандартизированной шкалой для клинических

исследований, что отражает быстрый и отчетливый ответ на терапию дупилумабом. В то же время SCORAD дополнительно включает субъективные параметры (интенсивность зуда, качество сна), которые в большей степени влияют на восприятие тяжести заболевания пациентом и его семьей, что имеет большое значение в педиатрической практике [7].

Особый интерес представляют данные по биомаркерам. В нашем исследовании на фоне терапии отмечена тенденция к снижению уровней периостины и VEGF, при этом уровень DPP4 оставался стабильным. Также выявлена тенденция к снижению количества эозинофилов в периферической крови (с медианы 585 клеток/мкл до 370 клеток/мкл) и медианы уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (с 21 до 12 ppb) к 16-й нед терапии, что указывает на уменьшение активности эозинофильного воспаления. Эти данные дополняют результаты L.A. Beck и соавт. (2024), где у детей, получавших дупилумаб, к 16-й нед отмечено достоверное снижение TARC/CCL17 (с -83,3% до -72,4%), общего IgE (с -71,2% до -58,4%) и лактатдегидрогеназы (с -26,2% до -9,8%) при минимальных изменениях числа эозинофилов [8]. Схожие результаты получены E. Kamphuis и соавт. (2022) в реальной клинической практике: через 28 нед лечения дупилумабом 61 ребенка с АтД среднетяжелого и тяжелого течения 75,4, 49,2 и 24,6% достигли EASI-50, EASI-75 и EASI-90 соответственно, наблюдалось снижение уровней TARC/CCL17, PARC, периостины, sIL-2Ra и эотаксина-3 [9].

Совокупно эти данные подтверждают, что дупилумаб оказывает системное модулирующее действие на ключевые медиаторы Т2-воспаления, а динамика биомаркеров может служить дополнительным инструментом оценки терапевтического ответа. Учитывая полученные результаты, согласно дизайну исследования, планируется включение 30 пациентов (общее число — 45). В рамках дальнейшего анализа предполагается оценить динамику TARC у всей когорты, а также провести сопоставление изменений периостины, VEGF и DPP4 у всех включенных детей, что позволит более точно оценить роль указанных биомаркеров как возможных предикторов индивидуального ответа на терапию дупилумабом и повысит статистическую значимость полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия дупилумабом у детей с мультиморбидным атопическим фенотипом, включая среднетяжелый и тяжелый АтД, сопровождалась быстрым и стойким клиническим улучшением по шкалам SCORAD и EASI, а также значительным повышением качества жизни. К 16-й нед все пациенты достигли SCORAD-50 и EASI-50, большинство — SCORAD-75 и EASI-75, а часть — SCORAD-90 и EASI-90. На фоне лечения отмечались снижение уровней периостины и VEGF, тенденция к уменьшению эозинофилов, что отражает системное противовоспалительное действие препарата. Полученные данные подтверждают эффективность и безопасность дупилумаба у детей и подчеркивают перспективность использования биомаркеров для прогнозирования терапевтического ответа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Атопический дерматит: клинические рекомендации. — Минздрав России; 2024. — 100 с. [Atopicheskii dermatit: Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. 100 p. (In Russ.)] Доступно по: https://cr.minsdrav.gov.ru/view-cr/265_3. Ссылка активна на 26.08.2025.
2. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, et al. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):800–807. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.043>

ВКЛАД АВТОРОВ

К.Е. Эфендиева — участие в исследовательской работе, написание рукописи, редактирование рукописи.

Ю.Г. Левина — участие в исследовательской работе, написание рукописи, редактирование рукописи, окончательная доработка рукописи.

В.Г. Калугина — участие в научно-исследовательской работе, написание рукописи, составление списка литературы.

Е.А. Вишнева — участие в исследовательской работе, редактирование рукописи.

А.А. Алексеева — поисково-аналитическая работа, участие в научно-исследовательской работе.

П.А. Левин — статистическая обработка материала.

Л.С. Намазова-Баранова — руководитель исследовательской работы, научное редактирование, окончательное утверждение рукописи для публикации.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Kamilla E. Efendieva — participation in research work, writing, and editing.

Julia G. Levina — participation in research work, writing, editing, and finalizing a manuscript.

Vera G. Kalugina — participation in research work, writing, and compiling a list of references.

Elena A. Vishneva — participation in research work and editing.

Anna A. Alekseeva — search and analytical work, participation in research work.

Pavel A. Levin — statistical processing of the material.

Leyla S. Namazova-Baranova — research supervisor, scientific editing, and final approval of the manuscript for publication.

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

Ю.Г. Левина

<https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

В.Г. Калугина

<https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>

Е.А. Вишнева

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

А.А. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

П.А. Левин

<https://orcid.org/0000-0002-2410-1223>

Л.С. Намазова-Баранова

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

3. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol.* 2001;144(1):104–110. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.03960.x>
4. Simpson EL, Bieber T, Guttmann-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335–2348. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>
5. Park CO, Kim SM, Lee KH, Bieber T. Biomarkers for phenotype-endotype relationship in atopic dermatitis: a critical review. *EBioMedicine.* 2024;103:105121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105121>
6. Ebisawa M, Kataoka Y, Tanaka A, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in Japanese pediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Allergol Int.* 2024;73(4):532–542. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2024.04.006>
7. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, et al. Relationship between EASI and SCORAD severity assessments for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(6):1708–1710.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.052>
8. Beck LA, Muraro A, Boguniewicz M, et al. Dupilumab reduces inflammatory biomarkers in pediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;155(1):135–143. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.08.005>
9. Kamphuis E, Boesjes CM, Loman L, et al. Dupilumab in daily practice for the treatment of pediatric atopic dermatitis: 28-week clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(12):e13887. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13887>

Статья поступила: 29.08.2025, принята к печати: 16.12.2025
The article was submitted 29.08.2025, accepted for publication 16.12.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Левина Юлия Григорьевна, д.м.н. [**Julia G. Levina**, MD, PhD]; **адрес**: 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, [address: 10, Fotievoi Str., building 1, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон**: +7 (499) 400-47-33; **e-mail**: julia.levina@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 4626-2800

Эфендиева Камилла Евгеньевна, к.м.н. [**Kamilla E. Efendieva**, MD, PhD]; **e-mail**: kamillaef@inbox.ru; **eLibrary SPIN**: 5773-3901

Калугина Вера Геннадьевна, к.м.н. [**Vera G. Kalugina**, MD, PhD]; **e-mail**: v-starikova@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 7168-3817

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

Алексеева Анна Александровна, к.м.н. [**Anna A. Alekseeva**, MD, PhD]; **e-mail**: aleksaa06@yandex.ru; **eLibrary SPIN**: 7253-7970

Левин Павел Александрович [**Pavel A. Levin**]; **e-mail**: pavel.levin@dgoi.ru

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

Н.З. Зокиров^{1, 2, 3}, Э.И. Алиева^{1, 2, 3}, А.В. Краснов^{3, 4}, В.В. Сытьков^{1, 5}, Е.А. Яблокова^{6, 7}¹ Федеральный научно-клинический центр детей и подростков, Москва, Российская Федерация² Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва, Российская Федерация³ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация⁴ Долгопрудненская центральная городская больница, Долгопрудный, Российская Федерация⁵ Российский Университет Медицины, Москва, Российская Федерация⁶ Научно-исследовательский клинический институт детства, Москва, Российская Федерация⁷ Московский государственный университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Распространенность функциональных расстройств органов пищеварения с абдоминальной болью у детей в возрасте 8–17 лет: поперечное исследование

Автор, ответственный за переписку:

Сытьков Валентин Вячеславович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детской хирургии Российского Университета Медицины,

врач детский хирург, колопроктолог хирургического отделения Федерального научно-клинического центра детей и подростков детей и подростков

Адрес: 115409, Москва, ул. Москворечье, д. 20, **тел. раб.:** +7 (499) 324-34-64, **тел. моб.:** +7 (967) 126-88-11, **e-mail:** doc-sytkov@yandex.ru

Актуальность. Функциональные расстройства органов пищеварения (ФРОП), сопровождающиеся абдоминальной болью, являются одними из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в педиатрической практике. Несмотря на большое количество проведенных эпидемиологических исследований, касающихся функциональных расстройств ЖКТ у детей, данные о фактической распространенности этих состояний остаются неопределенными. Это связано с тем, что в различных исследованиях применялись разные методы, что привело к неоднородным результатам. **Цель исследования** — определить распространенность и изучить структуру ФРОП, протекающих с абдоминальной болью, среди детей 8–17 лет. **Материалы и методы.** На базе детской поликлиники Долгопрудненской центральной городской больницы проведено поперечное исследование распространенности ФРОП, протекающих с абдоминальной болью, у детей по данным электронных медицинских карт. Были отобраны электронные медицинские карты детей в возрасте 8–17 лет, у которых основным или сопутствующим диагнозом является функциональная диспепсия, билиарная дисфункция, синдром раздраженного кишечника и функциональная абдоминальная боль. На основании полученных данных проведен расчет показателя распространенности, изучены структура, возрастные и гендерные особенности ФРОП с абдоминальной болью у детей в возрасте 8–17 лет. **Результаты.** В исследовании приняли участие 13 907 детей в возрасте от 8 до 17 лет включительно. Распространенность ФРОП с абдоминальной болью среди школьников этого возраста составила 13,6%. При анализе структуры авторами выявлено, что функциональная диспепсия является наиболее часто встречающейся формой расстройств пищеварения у детей в данной возрастной категории. Анализ распределения по возрасту показал, что у детей старшей возрастной группы частота указанных расстройств выше. Также указанные расстройства преобладают у девочек в большинстве возрастных групп. **Заключение.** Распространенность ФРОП с абдоминальной болью у детей в возрасте от 8 до 17 лет соответствует литературным данным. У врачей первичного звена сохраняется ряд сложностей при работе с детьми, страдающими ФРОП с абдоминальной болью.

Ключевые слова: функциональные расстройства органов пищеварения, боль в животе, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, билиарная дисфункция, функциональная абдоминальная боль, распространенность

Для цитирования: Зокиров Н.З., Алиева Э.И., Краснов А.В., Сытьков В.В., Яблокова Е.А. Распространенность функциональных расстройств органов пищеварения с абдоминальной болью у детей в возрасте 8–17 лет: поперечное исследование. Педиатрическая фармакология. 2025;22(6):655–662. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2991>

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные расстройства органов пищеварения (ФРОП), протекающие с абдоминальной болью, являются одними из наиболее часто встречающихся расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в педи-

атрической практике. Данные нарушения подразделяются на ряд клинически отличающихся друг от друга состояний, а именно на функциональную диспепсию (ФД), синдром раздраженного кишечника (СРК), билиарную дисфункцию (БД) и функциональную абдоминальную боль (ФАБ) [1, 2].

Проведено большое количество эпидемиологических исследований в области функциональных расстройств ЖКТ у детей, но сравнение результатов этих исследований имеет определенные трудности, так как в них были использованы разные методы получения информации. Некоторые исследования основывались на анкетировании родителей и детей, в то время как другие включали изучение анамнеза заболевания, данные клинического осмотра и результаты диагностических исследований. Кроме того, в разных исследованиях использовались различные диагностические критерии функциональных расстройств ЖКТ. Так, многие исследования базируются на Римских критериях III пересмотра, но в 2016 г. вышли в свет Римские критерии IV, в которые были внесены существенные изменения по сравнению с предыдущими версиями.

Согласно метаанализу, проведенному в 2015 г., общая распространенность ФРП с абдоминальной болью составила 13,5% и варьировала в широких пределах — от 1,6 до 41,2% [3].

С момента публикации Римских критериев IV исследователи стали преимущественно применять специализированные опросники для выявления функциональных расстройств ЖКТ у пациентов. В современных исследованиях, проведенных с использованием специальных анкет по желудочно-кишечным симптомам на основе Римских критериев IV, распространенность функцио-

нальных расстройств с абдоминальной болью составляет от 4 до 14,3%. Во всех исследованиях самыми часто встречающимися нозологическими формами являются ФД и СРК [4–6].

Изучение распространенности функциональных расстройств ЖКТ у детей с использованием специальных анкет имеет определенные трудности, так как дети и их родители могут неправильно оценивать симптомы. Некоторые исследования, сравнивающие надежность диагностики, показали заметные различия между диагнозом независимого врача и сообщением ребенка или родителя о диагностических симптомах [3].

Согласно мнению некоторых авторов, врачи первичного звена сталкиваются с проблемами в работе с детьми, имеющими функциональные расстройства ЖКТ. Например, при наличии симптомов ФД многие из них склонны использовать более привычный диагноз — хронический гастрит [7].

В данном исследовании авторами были проанализированы распространенность и структура функциональных заболеваний ЖКТ, протекающих с абдоминальной болью, у детей в возрасте 8–17 лет по данным медицинской документации. Полученные данные позволят не только оценить распространенность и структуру указанных расстройств, но и лучше понять, с какими проблемами сталкиваются врачи первичного звена при постановке диагноза.

Nurali Z. Zokirov^{1, 2, 3}, Elmira I. Alieva^{1, 2, 3}, Arseniy V. Krasnov^{3, 4}, Valentin V. Sytkov^{1, 5}, Ekaterina A. Yablokova^{6, 7}

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents, Moscow, Russian Federation

² A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

³ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

⁴ Dolgoprudny Central City Hospital, Dolgoprudny, Russian Federation

⁵ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

⁶ Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation

⁷ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders with Abdominal Pain in Children Aged 8–17 Years: Cross-Sectional Study

Background. Functional gastrointestinal disorders (FGID), accompanied by abdominal pain, are among the most common gastrointestinal issues (GI) in pediatric practice. Despite the large number of epidemiological studies conducted on functional disorders of the GI in children, data on the actual prevalence of these conditions remain uncertain. This is due to the fact that different methods were used in different studies, which led to heterogeneous results. **The aim of the study** is to determine the prevalence and study the structure of FGID occurring with abdominal pain among children aged 8–17 years. **Materials and methods.** On the basis of the children's polyclinic of the Dolgoprudny Central City Hospital, a cross-sectional study of the prevalence of FGID occurring with abdominal pain in children was conducted according to electronic medical records. Electronic medical records of children aged 8–17 years, whose main or concomitant diagnosis is functional dyspepsia, biliary dysfunction, irritable bowel syndrome and functional abdominal pain, were selected. Based on the data obtained, the prevalence index was calculated, the structure, age and gender characteristics of FGID with abdominal pain in children aged 8–17 years were studied.

Results. The study involved 13,907 children aged 8 to 17 years inclusive. The prevalence of FGID with abdominal pain among schoolchildren of this age was 13.6%. When analyzing the structure, the authors revealed that functional dyspepsia is the most common form of digestive disorders in children in this age group. An analysis of the age distribution showed that the frequency of these disorders is higher in older children. These disorders are also prevalent in girls in most age groups. **Conclusion.** The prevalence of FGID with abdominal pain in children aged 8 to 17 years corresponds to the literature data. Primary care physicians still have a number of difficulties when working with children suffering from FGID with abdominal pain.

Keywords: functional gastrointestinal disorders, abdominal pain, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, biliary dysfunction, functional abdominal pain, prevalence

For citation: Zokirov Nurali Z., Alieva Elmira I., Krasnov Arseniy V., Sytkov Valentin V., Yablokova Ekaterina A. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders with Abdominal Pain in Children Aged 8–17 Years: Cross-Sectional Study. *Pediatriccheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(6):655–662. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2991>

Цель исследования

Целью исследования было определить распространенность и изучить структуру ФРОП, протекающих с абдоминальной болью, среди детей 8–17 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено поперечное исследование распространенности ФРОП, протекающих с абдоминальной болью, у детей в возрасте от 8 до 17 лет по данным электронных медицинских карт.

Условия проведения исследования

В исследование включены данные электронных медицинских карт всех детей в возрасте от 8 до 17 лет, прикрепленных к детской поликлинике ГБУЗ МО ДЦГБ (г. Долгопрудный) на 31.10.2024. Исследование начато 31 октября 2024 г. и завершено 30 апреля 2025 г.

Критерии соответствия

Были отобраны электронные медицинские карты детей в возрасте 8–17 лет, у которых основным или сопутствующим диагнозом являются ФД, БД, СРК и ФАБ. Из числа всех пациентов с указанными диагнозами, получавших медицинскую помощь в детской поликлинике, была сформирована выборка.

Переменные

В анализ включали только карты тех пациентов, у которых в электронной медицинской карте установлен диагноз, относящийся к ФРОП, протекающим с абдоминальной болью (ФД, БД, СРК, ФАБ). Если у одного и того же пациента было выявлено более одного ФРОП с абдоминальной болью, то при анализе структуры он был включен в отдельную группу.

Источники данных

Информация для исследования получена из единой медицинской информационно-аналитической системы Московской области (ЕМИАС), содержащей электронные медицинские карты детей, прикрепленных к детской поликлинике ГБУЗ МО ДЦГБ. На основании электронного запроса в систему были идентифицированы все дети в возрасте от 8 до 17 лет включительно, у которых в медицинской карте установлен диагноз с одним из следующих кодов Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): К30 Функциональная диспепсия, К83.4 Спазм сфинктера Одди, К83.8 Другие уточненные болезни желчевыводящих путей, К83.9 Болезнь желчевыводящих путей неуточненная, К58 Синдром раздраженного кишечника, R10 Боли в области живота и таза.

Систематические ошибки

ФАБ согласно МКБ-10 обозначается кодом R10, который относится к болям в области живота и таза. Однако педиатры могут использовать этот код для обозначения многих других заболеваний. Чтобы избежать подобных ошибок, было решено проанализировать медицинские записи, а также результаты лабораторных и инструментальных исследований и отобрать карты только тех детей, которые будут соответствовать критериям ФАБ.

В процессе изучения литературы было обнаружено, что врачи первичного звена нередко используют код диагноза «Хронический гастрит» вместо ФД. Были проанализированы медицинские карты с диагнозом «Хронический гастрит», и пациенты были включены в группу ФД, если они соответствовали установленным критериям.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет объема выборки не проводился. Объем выборки определен количеством детей, прикрепленных к детской поликлинике ГБУЗ МО ДЦГБ, в возрасте от 8 до 17 лет включительно на 31.10.2024.

Статистические методы

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Анализ полученных данных проведен с использованием статистической программы IBM SPSS Statistics, версия 21.0 (IBM, США). Критерий хи-квадрат Пирсона был использован для сравнения распространенности функциональных расстройств между полами, возрастными группами и различными нозологическими формами. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. В случаях, когда ожидаемые частоты в таблицах сопряженности были менее 5, применялся точный критерий Фишера.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и действующим законодательством Российской Федерации. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен Локальным этическим комитетом МО «НИКИ детства МЗМО» (протокол № 3 от 02.04.2024).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В исследовании приняли участие 13 907 детей в возрасте от 8 до 17 лет включительно, из которых 7261 (52,2%) мальчик и 6646 (47,8%) девочек. Средний возраст участников составил 12,21 ($\pm 2,8$) года. В результате электронного запроса в систему ЕМИАС были отобраны 2004 электронные медицинские карты детей, имеющих установленный диагноз функционального расстройства ЖКТ с абдоминальной болью согласно классификации МКБ-10. Затем все выявленные пациенты были распределены по пяти группам в соответствии с установленным диагнозом. 1-ю группу составили дети с ФД (494 человека), 2-ю группу — пациенты, страдающие СРК (96 человек), 3-ю группу — дети с ФАБ (356 человек), 4-ю группу — пациенты с БД (826 человек), 5-я группа включала детей с сочетанием двух и более функциональных расстройств, сопровождающихся абдоминальной болью (232 человека).

На следующей ступени был сделан электронный запрос в систему ЕМИАС и отобраны карты с диагнозом «Хронический гастрит и гастродуоденит», соответствующим коду K29 по МКБ-10. Всего было отобрано 526 электронных медицинских карт. В результате анализа было обнаружено, что у многих детей с диагнозом «Хронический гастрит» нет морфологического подтверждения диагноза, и они соответствуют критериям ФД. Таким образом, 302 ребенка были включены в группу ФД.

Далее были проанализированы электронные медицинские карты детей с кодом R10 (3-я группа). Авторами были изучены данные медицинских записей, результатов лабораторных и инструментальных исследований. Из 356 детей только 79 соответствовали критериям ФАБ. У 107 детей выявлены критерии, характерные для ФД, а 46 соответствовали СРК. Эти дети были включены в соответствующие группы. Остальные 124 ребенка не соответствовали критериям ФАБ и были исключе-

ны из проводимого исследования. У этих детей код R10 по МКБ-10 использовался для кодировки острых кишечных инфекций, острой хирургической патологии и других острых заболеваний.

При анализе медицинских карт детей с сочетанной патологией (5-я группа) были выявлены следующие комбинации заболеваний: сочетание ФАБ и БД — 50 детей, ФАБ и ФД — 87 детей, ФАБ и СРК — 27 детей, ФД и БД — 36 детей, ФД и СРК — 24 ребенка, СРК и БД — 8 детей. При анализе медицинских записей было обнаружено, что у всех детей диагноз ФАБ был установлен при первом посещении, а в дальнейшем изменен на какой-либо другой код по МКБ-10. Было принято решение исключить из этой группы 164 ребенка и переместить их в другие соответствующие группы. Таким образом, после анализа медицинских записей в группе детей с сочетанием функциональных расстройств ЖКТ с абдоминальной болью осталось 68 детей.

При анализе медицинских карт детей с БД (4-я группа) было отмечено, что у части пациентов диагноз был установлен при проведении профилактического осмотра после планового ультразвукового исследования (УЗИ)

органов брюшной полости, и они не имели жалоб на боль в животе. Было решено исключить 295 детей из исследования.

Основные результаты исследования

Таким образом, по результатам исследования выявлено наличие ФРОП, протекающих с абдоминальной болью, у 1887 детей в возрасте от 8 до 17 лет, что составляет 13,6% от количества всех детей данной возрастной категории. Из них 1096 (58,19%) — девочки и 791 (41,81%) — мальчики. Средний возраст детей с данной патологией составил $13,02 \pm 2,9$ года.

При анализе структуры функциональных расстройств ЖКТ, протекающих с абдоминальной болью, получены следующие результаты: ФД выявлена у 990 детей, БД — у 581 ребенка, СРК — у 169 детей, ФАБ — у 79 детей, сочетание двух и более расстройств выявлено у 68 детей (табл. 1).

Анализ распределения по возрастным группам показал, что с увеличением возраста наблюдается рост частоты функциональных расстройств ЖКТ, сопровождающихся абдоминальной болью. В данном исследовании

Таблица 1. Распространенность и структура функциональных расстройств органов пищеварения с абдоминальной болью у детей в возрасте от 8 до 17 лет

Table 1. Prevalence and structure of functional gastrointestinal disorders with abdominal pain in children aged 8 to 17 years

Возраст		Наличие ФРОП					Итого	Отсутствие ФРОП
		Диагноз						
		ФД	СРК	ФАБ	БД	СР		
8 лет	абс.	72	11	8	53	5	149	1435
	%	4,5	0,7	0,5	3,3	0,3	9,4	90,6
9 лет	абс.	60	14	13	60	8	155	1328
	%	4,0	0,9	0,9	4,0	0,5	10,4	89,6
10 лет	абс.	75	5	14	62	6	162	1320
	%	5,1	0,3	0,9	4,2	0,4	10,9	89,1
11 лет	абс.	77	13	11	57	8	166	1364
	%	5,0	0,8	0,7	3,7	0,5	10,8	89,2
12 лет	абс.	64	15	11	54	1	145	1400
	%	4,1	1,0	0,7	3,5	0,1	9,4	90,6
13 лет	абс.	108	13	5	65	5	196	1245
	%	7,5	0,9	0,3	4,5	0,3	13,6	86,4
14 лет	абс.	90	10	6	55	8	169	1103
	%	7,1	0,8	0,5	4,3	0,6	13,3	86,7
15 лет	абс.	160	43	3	64	6	276	977
	%	12,8	3,4	0,2	5,1	0,5	22,0	78,0
16 лет	абс.	143	18	4	60	8	233	955
	%	12,0	1,5	0,3	5,1	0,7	19,6	80,4
17 лет	абс.	141	27	4	51	13	236	893
	%	12,5	2,4	0,4	4,5	1,2	20,9	79,1
Всего	абс.	990	169	79	581	68	1887	12020
	%	7,1	1,2	0,6	4,2	0,5	13,6	86,4

Примечание. ФРОП — функциональное расстройство органов пищеварения; ФД — функциональная диспепсия; СРК — синдром раздраженного кишечника; ФАБ — функциональная абдоминальная боль; БД — билиарная дисфункция; СР — сочетание расстройств.

Note. FGID (ФРОП) — functional gastrointestinal disorders; FD (ФД) — functional dyspepsia; IBS (СРК) — irritable bowel syndrome; FAP (ФАБ) — functional abdominal pain; BD (БД) — biliary dysfunction; CD (СР) — combination of disorders.



Рис. 1. Взаимосвязь между возрастом и распространностью функциональных расстройств органов пищеварения с абдоминальной болью

Fig. 1. Relationship between age and prevalence of functional gastrointestinal disorders with abdominal pain

наиболее высокая распространенность зафиксирована у детей в возрасте 15 лет, составившая 22,0%, в то время как у детей в возрасте 8 и 12 лет она значительно ниже — всего 9,4%. Кроме того, был отмечен значительный скачок распространенности указанных расстройств после достижения 15 лет (рис. 1).

В ходе оценки распространенности функциональных расстройств ЖКТ, сопровождаемых абдоминальной болью, в зависимости от пола выяснилось, что у девочек эти расстройства встречаются чаще (табл. 2). Также было отмечено, что они преобладают среди девочек почти во всех возрастных группах, кроме детей в возрасте 11 лет (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты

Результаты данного исследования показали, что распространенность ФРОП среди школьников в возрасте от 8 до 17 лет составляет 13,6%.

При анализе структуры было выявлено, что ФД является наиболее часто встречающейся формой ФРОП у детей в данной возрастной категории ($p < 0,001$).

Таблица 2. Распространенность функциональных расстройств органов пищеварения в зависимости от пола

Table 2. The prevalence of functional gastrointestinal disorders depending on gender prevalence

Пол		Наличие ФРОП	Отсутствие ФРОП
Женский	абс.	1096	5604
	%	16,4	83,6
Мужской	абс.	791	6416
	%	11,0	89,0
Всего	абс.	1887	12020
	%	13,6	86,4

Примечание. ФРОП — функциональное расстройство органов пищеварения.

Note. FGID (ФРОП) — functional gastrointestinal disorders.

Анализ возрастных и гендерных особенностей выявил статистически значимую зависимость между распространностью ФРОП и возрастом пациентов. Так, среди подростков 15–17 лет частота данных нарушений достигала 22,0%, что в 2,3 раза превышало показатели младшей возрастной группы (8–11 лет — 9,4%). Кроме того, почти во всех исследуемых возрастных категориях, за исключением возраста 11 лет, отмечалось устойчивое преобладание ФРОП у девочек ($p < 0,001$).

Интерпретация результатов

По результатам проведенного исследования, распространенность ФРОП, протекающих с абдоминальной болью, у детей в возрасте от 8 до 17 лет составила 13,6%, что соответствует информации, представленной в литературе. Но сопоставление данных о распространенности с результатами других работ не совсем корректно, так как в выборку вошли пациенты с БД. Большинство других исследований изучали распространенность функциональных расстройств ЖКТ, используя классификацию Римских критериев IV пересмотра, где БД в педиатрическом разделе отсутствует. Следует отметить, что в 2024 г. вышел систематический обзор, посвященный дискинезии желчевыводящих путей у детей и подростков. Авторы данного обзора связались с представителями Римского комитета и получили ответ, что Римские критерии V будут содержать раздел, посвященный функциональным расстройствам желчного пузыря у детей [8].

Изучение структуры показало, что ФД является наиболее частой формой ФРОП с абдоминальной болью у детей в возрасте 8–17 лет ($p < 0,001$). Полученный результат полностью согласуется с другими исследованиями, где были использованы специальные опросники на основе Римских критериев IV. В этих работах ФД занимала лидирующую позицию среди других расстройств ЖКТ [6].

При проведении исследования было отмечено, что врачи первичного звена при симптомах ФД по-прежнему предпочитают использовать диагноз «Хронический гастрит». Многим детям с данным диагнозом проводится эндоскопическая диагностика без морфологического исследования.

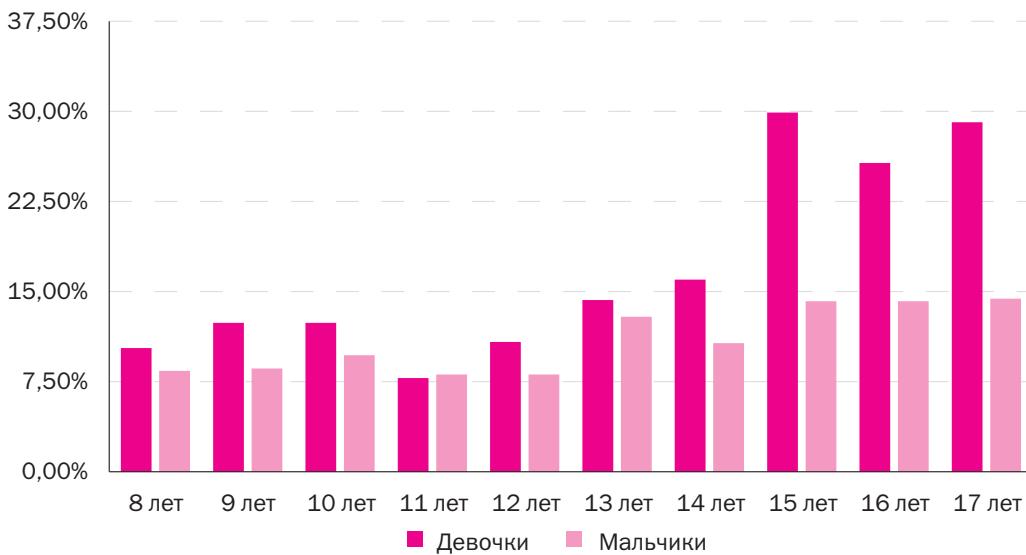


Рис. 2. Распространенность функциональных расстройств органов пищеварения с абдоминальной болью в зависимости от пола и возраста

Fig. 2. The prevalence of functional gastrointestinal disorders with abdominal pain, depending on gender and age

В многочисленных исследованиях СРК часто выделяется как одно из наиболее распространенных функциональных расстройств ЖКТ у детей [9–11].

Однако в проведенном исследовании частота выявления СРК оказалась значительно ниже — всего 1,2%, что заметно меньше по сравнению с результатами аналогичных работ.

Авторы полагают, что в проведенном исследовании реальная распространенность СРК могла быть недооценена. Это может быть связано с тем, что врачи-педиатры при наличии симптомов, характерных для СРК, используют другие коды МКБ-10, такие как K59.9 и K59.0, что приводит к искажению статистических данных о распространенности указанного заболевания.

На втором месте по распространенности расположилась БД ($p < 0,001$). Во время проведения исследования было обнаружено, что имеется гипердиагностика БД, так как многим детям диагноз был установлен после проведения УЗИ органов брюшной полости, при котором были обнаружены изменения желчного пузыря. Несмотря на отсутствие жалоб на боль в животе, таким детям был установлен диагноз дискинезии желчевыводящих путей и выставлен соответствующий код по МКБ-10. Таких детей из исследования было решено исключить.

При анализе возрастных особенностей отмечено, что частота ФРОП увеличивается по мере взросления ($p < 0,001$). Максимальные показатели распространенности (22,0%) были зафиксированы в возрастной группе 15 лет, тогда как минимальные значения (9,4%) отмечены у детей в возрасте 8 и 11 лет.

Увеличение частоты ФРОП с абдоминальной болью у подростков, вероятно, связано с комплексом изменений, характерных для данного периода: гормональной перестройкой организма, повышением чувствительности висцеральных рецепторов, изменением моторики желудочно-кишечного тракта под действием половых гормонов, а также усиленным воздействием стрессовых факторов.

В подростковом возрасте существенно повышается учебная и эмоциональная нагрузка, увеличивается длительность пребывания в статичных позах, снижается физическая активность, что в совокупности способству-

ет формированию дисфункции оси «мозг – кишечник». Психоэмоциональные триггеры, такие как тревожность, межличностные конфликты, а также особенности семейных отношений, нередко усиливают восприятие абдоминальной боли и поддерживают хроническое течение функциональных расстройств.

Анализ гендерных различий выявил явное статистически значимое преобладание ФРОП с абдоминальной болью среди девочек практически во всех исследуемых возрастных категориях ($p < 0,001$). Данные других исследователей в отношении гендерного распределения демонстрируют неоднозначную картину: если одни авторы не обнаружили статистически значимых различий между полами, то другие подтвердили наблюдение о преимущественном поражении девочек.

Преобладание девочек среди пациентов с ФРОП с абдоминальной болью может быть обусловлено как биологическими различиями, включая влияние эстрогенов на висцеральную чувствительность и перистальтику кишечника, так и большей склонностью женского пола к эмоциональному реагированию и соматизации стрессовых состояний.

Существенное влияние на формирование ФРОП у детей могут оказывать социокультурные и образовательные особенности региона. В условиях современной школьной среды наблюдаются выраженная академическая нагрузка, высокий темп образовательного процесса, а также недостаточная организация режима отдыха и физической активности. Интенсивный ритм школьной жизни, необходимость соответствовать высоким учебным требованиям и участие в многочисленных внеурочных мероприятиях формируют у детей состояние хронического психоэмоционального напряжения.

Хронический стресс, возникающий на фоне учебной и социальной перегрузки, может приводить к нарушению регуляции оси «мозг – кишечник» и способствовать развитию функциональных гастроинтестинальных симптомов, включая абдоминальную боль. Таким образом, образовательная и социокультурная среда выступает важным модифицирующим фактором риска, влияющим на распространенность и клинические проявления ФРОП в детской популяции.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Первое ограничение связано с тем, что не все дети с ФРОП, протекающими с абдоминальной болью, обращаются в детскую поликлинику. Некоторые из них могут получать медицинскую помощь в частных медицинских клиниках, областных консультативных центрах или других лечебных учреждениях. Соответственно, в электронных медицинских картах этих детей отсутствуют сведения о наличии таких функциональных расстройств, и они не попали в выборку.

Второе ограничение обусловлено тем, что некоторые дети с функциональными расстройствами ЖКТ с болью в животе недавно прикрепились к детской поликлинике, и данные об их заболеваниях не внесены в электронные медицинские карты.

Еще одним ограничением исследования является то, что врачи-педиатры используют различные коды МКБ-10 для обозначения функциональных расстройств ЖКТ, что затрудняет идентификацию пациентов с этими расстройствами с помощью электронного запроса.

Таким образом, указанные выше ограничения могут привести к заниженной оценке истинной распространенности ФРОП, сопровождающихся абдоминальной болью, в рамках данного исследования.

Следует отметить, что в данном исследовании не учитывались сведения о наличии у детей сопутствующих хронических соматических заболеваний, таких как эндокринные, аллергические, неврологические или др., которые потенциально могли влиять на частоту и выраженность ФРОП с абдоминальной болью. Отсутствие информации о сопутствующих соматических заболеваниях не позволяет в полной мере оценить их вклад в формирование абдоминальной боли при ФРОП.

Дополнительные ограничения исследования могут быть обусловлены особенностями сбора жалоб и анамнеза. В ряде случаев информация о клинических проявлениях заболевания была получена со слов родителей, что могло приводить к неполному илиискаженному представлению о характере и выраженности симптомов. Известно, что родители нередко склонны недооценивать жалобы ребенка на абдоминальную боль, интерпретируя их как симуляцию с целью избежать посещения школы. Такая установка может способствовать гиподиагностике ФРОП и недоучету случаев функциональных расстройств.

В то же время подростки, обращающиеся за медицинской помощью самостоятельно, могут сообщать о симптомах неполно или с элементами преувеличения, что также снижает объективность получаемых данных. Совокупность указанных факторов создает вероятность как занижения, так и завышения истинной распространенности отдельных форм ФРОП с абдоминальной болью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов исследования можно сделать следующие выводы, обладающие высокой клинической и эпидемиологической значимостью:

- ФРОП с абдоминальной болью встречаются не менее чем у 13,6% детей в возрасте 8–17 лет, что соответствует данным международных исследований. Это подтверждает актуальность данной проблемы в педиатрической практике;
- частота этих расстройств статистически значимо увеличивается с возрастом ($p < 0,001$), достигая пика в 15 лет (22,0%). Такая тенденция может быть связана с гормональной перестройкой, нарастанием учебной

нагрузки и психосоциальными факторами в подростковом периоде;

- девочки страдают ФРОП в 1,5 раза чаще мальчиков ($p < 0,001$), что согласуется с данными о влиянии эстрогенов на висцеральную чувствительность и моторику ЖКТ [10];
- доминирующей нозологической формой является ФД (7,1% от общей выборки), что подчеркивает необходимость разработки и утверждения педиатрических клинических рекомендаций;
- у врачей первичного звена сохраняется ряд сложностей при работе с детьми, страдающими ФРОП с абдоминальной болью.

Результаты данного исследования указывают на необходимость совершенствования подходов к диагностике ФРОП с абдоминальной болью в педиатрической практике, а также подчеркивают важность разработки специализированных протоколов ведения таких пациентов для врачей первичного звена.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.З. Зокиров — определение концепции, разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи.

Э.И. Алиева — научное руководство, разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи.

А.В. Краснов — сбор и обработка данных, написание и редактирование текста рукописи

В.В. Сытьков — сбор и обработка данных, написание и редактирование текста рукописи.

Е.А. Яблокова — организационное сопровождение исследования, пересмотр и редактирование текста рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nurali Z. Zokirov — conception, development of the research design, editing, final approval.

Elmira I. Alieva — scientific guidance, development of research design, editing.

Arseniy V. Krasnov — data collection and processing, writing and editing.

Valentin V. Sytkov — data collection and processing, writing and editing.

Ekaterina A. Yablokova — organizational support of the research, revision and editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСПРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Н.З. Зокиров

<https://orcid.org/0000-0002-1928-749X>

Э.И. Алиева

<https://orcid.org/0009-0001-5863-1556>

А.В. Краснов

<https://orcid.org/0009-0001-4112-9244>

В.В. Сытьков

<https://orcid.org/0000-0001-6152-5693>

Е.А. Яблокова

<https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Бельмер С.В., Волынец Г.В., Горелов А.В. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 1 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2020. — Т. 65. — № 4. — С. 150–161. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161> [Belmer SV, Volynets GV, Gorelov AV, et al. Functional digestive disorders in children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 1. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020;65(4):150–161. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/10274065-2020-65-4-150-161>]
- Robin SG, Keller C, Zwiener R, et al. Prevalence of pediatric functional gastrointestinal disorders utilizing the Rome IV criteria. *J Pediatr.* 2018;195:134–139. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.012>
- Korterink JJ, Diederen K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126982. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126982>
- Siajumboriboon S, Tanpowpong P, Empremsilapa S, et al. Prevalence of functional abdominal pain disorders and functional constipation in adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(7):1209–1214. doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.15950>
- Bao X, Yu W, Chu Z, et al. Functional abdominal pain disorders in children in southern Anhui Province, China are related to academic stress rather than academic performance. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):333. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04154-3>
- Шубина М.В., Терещенко С.Ю., Горбачева Н.Н., Лаптева Л.В. Частота встречаемости функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у школьников г. Красноярска, согласно Римским критериям IV // Якутский медицинский журнал. — 2023. — № 2. — С. 25–28. — doi: <https://doi.org/10.25789/YMJ.2023.82.06> [Shubina MV, Tereshchenko SYu, Gorbacheva NN, Lapteva LV. Prevalence of functional gastrointestinal diseases in schoolchildren of Krasnoyarsk by Roman IV criteria. *Yakut Medical Journal.* 2023;(2):25–28. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25789/YMJ.2023.82.06>]
- Waseem S, Rubin L. A comprehensive review of functional dyspepsia in pediatrics. *Clin J Gastroenterol.* 2022;15(1):30–40. doi: <https://doi.org/10.1007/s12328-021-01561-w>
- Kulaylat AN, Lucas DJ, Chang HL, et al. Evaluation and Management of Biliary Dyskinesia in Children and Adolescents: A Systematic Review from the APSA Outcomes and Evidence-Based Committee. *J Pediatr Surg.* 2024;59(11):161678. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2024.08.018>
- Waseem S, Rubin L. A comprehensive review of functional dyspepsia in pediatrics. *Clin J Gastroenterol.* 2022;15(1):30–40. doi: <https://doi.org/10.1007/s12328-021-01561-w>
- Зокиров Н.З., Алиева Э.И., Краснов А.В. и др. Функциональные заболевания органов пищеварения с абдоминальной болью у детей школьного возраста // Российский педиатрический журнал. — 2024. — Т. 27. — № 3. — С 212–217. — doi: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-3-212-217> [Zokirov NZ, Alieva EI, Krasnov AV, et al. Functional diseases of the digestive system with abdominal pain in school-age children. *Rossiyskiy Pediatriccheskiy zhurnal=Russian Pediatric Journal.* 2024;27(3):212–217. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-3-212-217>]
- Сытков В.В., Боровик Т.Э., Поддубный И.В. и др. Синдром раздраженного кишечника в педиатрической практике. Фокус на детях с предшествующим оперативным вмешательством // Вопросы практической педиатрии. — 2021. — Т. 16. — № 5. — С. 108–115. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-5-108-115> [Sytkov VV, Borovik TE, Poddubnyi IV, et al. Irritable bowel syndrome in pediatric practice. Focus on children with a history of surgical intervention. *Voprosy prakticheskoi pediatrii=Clinical Practice in Pediatrics.* 2021;16(5):108–115. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-5-108-115>]

Статья поступила: 09.06.2025, **принята к печати:** 16.12.2025
The article was submitted 09.06.2025, **accepted for publication** 16.12.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Сытков Валентин Вячеславович, к.м.н., доцент [**Valentin V. Sytkov**, MD, PhD]; **адрес:** 115409, г. Москва, ул. Москворечье д.20 [**address:** Moskvorechye Street, 20, Moscow, 115409, Russian Federation], **телефон:** +7 (499) 324-34-64, **тел. моб.:** +7 (967) 126-88-11, **e-mail:** doc-sytkov@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2792-6214

Зокиров Нурали Зиирович, д.м.н., профессор [**Nurali Z. Zokirov**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** nuraliz@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9161-8502

Алиева Эльмира Ибрагимовна, д.м.н. [**Elmira I. Alieva**, MD, PhD]; **e-mail:** el-alieva@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 7773-3520

Краснов Арсений Викторович [**Arseniy V. Krasnov**, MD]; **e-mail:** arskrasnov@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4575-7610

Яблокова Екатерина Александровна, к.м.н., доцент [**Ekaterina A. Yablokova**, MD, PhD]; **e-mail:** catcom@list.ru; **eLibrary SPIN:** 9347-8757

С.Т. Фатуллаев¹, А.Н. Сурков^{1, 2}, О.Б. Гордеева^{1, 2}, Н.А. Изотова¹, Е.Е. Бессонов¹, И. Джаркава¹, А.В. Доброток¹, А.Д. Гусейнова², М.С. Руднева², Е.Н. Ильяшенко², Е.В. Комарова^{1, 2}, М.И. Ивардava^{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

Оценка выраженности печеночного фиброза у детей на основе прямых биомаркеров: неинвазивный подход

Автор, ответственный за переписку:

Фатуллаев Садиг Талех оглы, врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии для детей Стационара для детей, лаборант-исследователь отдела научных основ детской гастроэнтерологии, гепатологии и метаболических нарушений НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 117593, Москва, Литовский бул., д. 1А, **тел.:** +7 (916) 888-49-45, **e-mail:** dr.sadig@gastrockb.ru

Цель исследования. Оценка диагностической информативности прямых серологических биомаркеров — гиалуроновой кислоты (НА), коллагена I и III типов (COL1, COL3), фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15), моноклитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) и протеина 1 экстраклеточного матрикса (ECM1) — для неинвазивной идентификации стадий фиброза печени (ФП) у детей. **Материалы и методы.** В исследование включены 60 пациентов (средний возраст $10,2 \pm 4,7$ года) с хроническими болезнями печени различной этиологии, из них с аутоиммунным гепатитом — 16, с первичным склерозирующим холангитом — 11, с гликогеновой болезнью — 10, с болезнью Вильсона — 6, с неуточненным ФП — 17. Всем детям выполнены ультразвуковое исследование органов брюшной полости с двумерной эластографией сдвиговой волной (ДЭСВ) и количественное определение вышеуказанных маркеров в сыворотке крови. Методом иммуноферментного твердофазного анализа (ИФА) в сыворотке крови пациентов определяли концентрации НА; методом ИФА типа «сэндвич» — COL1, COL3, ECM1, GDF-15 и MCP-1.

Результаты. Концентрации НА и GDF-15 в сыворотке крови статистически значимо возрастили с прогрессированием ФП ($p < 0,001$; $p = 0,001$ соответственно). Для определения пороговых значений НА в зависимости от стадий ФП получены высокие показатели чувствительности (90%) и специфичности (до 100%), наилучшие значения площади под ROC-кривой — для разграничения поздних стадий фиброза (AUC до 0,965). Концентрации GDF-15 в сыворотке отличаются максимальной чувствительностью при определении значений cut-off для определения стадии выраженного фиброза и начальных его проявлений, специфичность для близких стадий была ниже (до 70%). Концентрации COL1, COL3, MCP-1 и ECM1 достоверных различий между стадиями ФП не показали ($p = 0,108$; $p = 0,455$; $p = 0,158$; $p = 0,058$ соответственно). Выявлены прямые корреляции между сывороточными уровнями COL1 и COL3 ($p = 0,341$, $p = 0,008$), НА и GDF-15 ($p = 0,592$, $p < 0,001$), MCP-1 и COL3 ($p = 0,443$, $p < 0,001$), а также НА и GDF-15 с результатами ДЭСВ ($p = 0,534$, $p < 0,001$; $p = 0,505$, $p < 0,001$ соответственно). **Заключение.** Определение концентраций НА и GDF-15 может рассматриваться как ценный прогностический инструмент для неинвазивной стратификации ФП у детей. Использование этих показателей в составе диагностических алгоритмов может способствовать более точному определению стадии и динамики фиброза, позволяя в ряде случаев отказаться от инвазивных методов, таких как биопсия.

Ключевые слова: фиброз печени, дети, биомаркеры, гиалуроновая кислота, фактор дифференцировки роста-15, неинвазивная диагностика, хронические болезни печени

Для цитирования: Фатуллаев С.Т., Сурков А.Н., Гордеева О.Б., Изотова Н.А., Бессонов Е.Е., Джаркава И., Доброток А.В., Гусейнова А.Д., Руднева М.С., Ильяшенко Е.Н., Комарова Е.В., Ивардава М.И., Намазова-Баранова Л.С. Оценка выраженности печеночного фиброза у детей на основе прямых биомаркеров: неинвазивный подход. Педиатрическая фармакология. 2025;22(6):663–671. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2964>

ОБОСНОВАНИЕ

В современной педиатрической практике и особенно в гастроэнтерологии ранняя и точная диагностика фиброза печени (ФП) у детей является ключевым элементом успешного лечения и прогнозирования течения заболевания. Традиционный инвазивный метод, такой как биопсия печени, сопряжен с ограничениями и рисками, что стимулирует развитие и внедрение неинвазивных подходов на основе измерения сывороточных биомаркеров [1, 2], таких как гиалуроновая кислота (hyaluronic acid; HA), которая уже зарекомендовала

себя как показатель выраженности ФП благодаря своей высокой диагностической значимости и корреляции с гистологическими изменениями [3, 4]. Однако данных, подтверждающих ее информативность и клиническую ценность именно у детей, в литературе по-прежнему недостаточно, что требует проведения дополнительных исследований в педиатрических группах пациентов с болезнями печени. Остается спорной и роль коллагенов различных типов в патологическом фиброзообразовании, в том числе в печени. Например, коллагены I (collagen type 1; COL1) и III (collagen type 3; COL3) типов

представляют собой два основных структурных белка внеклеточного матрикса (ВКМ), играющих ключевую роль в формировании и поддержании прочности, эластичности и упругости тканей организма [5]. При этом COL1 является наиболее распространенным и образует толстые, прочные фибрillы, обеспечивающие механическую прочность костей, связок, сухожилий и кожи [6]. В свою очередь, COL3 формирует более тонкие и рыхлые фибрillы, присутствует в стенках кровеносных сосудов и внутренних органах, участвует в регуляции процессов заживления и ремоделирования тканей, а также влияет на клеточную миграцию и пролиферацию [7, 8]. В диагностических целях сывороточные уровни COL1 и COL3 используются в качестве маркеров фиброза различных органов, хотя применительно к печени эти данные весьма противоречивы [4].

Вместе с тем, в последние годы возрос научный интерес к биомаркерам, ранее применявшимся для диагностики различных заболеваний, которые теперь также рассматривают и как перспективные инструменты для неинвазивной оценки степени ФП.

В первую очередь, следует отметить фактор дифференцировки роста-15 (growth differentiation factor 15; GDF-15), изначально считавшийся макрофаг-индцирующим цитокином 1. Он был идентифицирован как плейотропный белок, играющий ключевую роль

в пренатальном развитии организма, индукции воспаления, регуляции клеточных реакций на стрессовые сигналы и восстановлении тканей после острых травм во взрослом возрасте [9]. Многочисленные исследования показали, что GDF-15 представляет собой цитокин из семейства трансформирующих факторов роста бета, который участвует в регуляции иммунного ответа, апоптоза,angiогенеза и ремоделирования тканей, воздействуя через SMAD-сигнальные пути (от названия белка *Mad* у *Drosophila* (ген *Mothers against dpp*) и гомологичных белков *Sma* нематоды *C. elegans* (Small body size)), оказывая одновременно антипролиферативное и иммуносупрессивное действие [10, 11]. В диагностических целях GDF-15 рассматривается как маркер различных патологических состояний, прежде всего сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца и сердечную недостаточность, а также онкологических процессов, патологии почек, метаболического синдрома, сахарного диабета, сепсиса и др. [12, 13]. В отношении к ФП исследования находятся в начальной стадии, однако выявлена повышенная экспрессия GDF-15 при повреждениях печени [14], в частности при аутоиммунном гепатите, вирусном гепатите С и первичном билиарном холангите [15–17], что связывают с его участием в активации звездчатых клеток и ремоделировании ВКМ [18].

Sadig T. Fatullaev¹, Andrey N. Surkov^{1, 2}, Olga B. Gordeeva^{1, 2}, Nataliya A. Izotova¹, Evgeniy E. Bessonov¹, Irine Dzharkava¹, Albina V. Dobrotok¹, Albina D. Guseynova², Mariya S. Rudneva², Elizaveta N. Il'yashenko², Elena V. Komarova^{1, 2}, Marika I. Ivardava^{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

Assessment of the Severity of Hepatic Fibrosis in Children Based on Direct Biomarkers: a Noninvasive Approach

The aim of the study is to evaluate the diagnostic information value of direct serological biomarkers — hyaluronic acid (HA), collagen types I and III (COL1, COL3), growth differentiation factor-15 (GDF-15), monocyte chemotactic factor-1 (MCP-1) and extracellular matrix protein 1 (ECM1) — for noninvasive stage identification hepatic fibrosis (HF) in children. **Material and methods.** The study included 60 patients (average age 10.2 ± 4.7 years) with chronic liver diseases of various etiologies, including autoimmune hepatitis (16), primary sclerosing cholangitis (11), glycogen disease (10), Wilson's disease (6), and unspecified HF (17). All children underwent ultrasound examination of the abdominal organs with two-dimensional shear wave elastography (2D-SWE) and quantitative determination of the above markers in the blood serum. The concentrations of HA in the blood serum of patients were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); COL1, COL3, ECM1, GDF-15 and MCP-1 were determined by sandwich ELISA. **Results.** The concentrations of HA and GDF-15 in blood serum increased statistically significantly with the progression of HF ($p < 0.001$; $p = 0.001$, respectively). To determine the threshold values of HA depending on the stages of HF, high sensitivity (90%) and specificity (up to 100%) were obtained, and the best values of the area under the ROC-curve were used to distinguish the late stages of fibrosis (AUC up to 0.965). The concentrations of GDF-15 in serum are characterized by maximum sensitivity when determining cut-off values to determine the stage of severe fibrosis and its initial manifestations, the specificity for close stages was lower (up to 70%). The concentrations of COL1, COL3, MCP-1, and ECM1 did not show significant differences between the HF stages ($p = 0.108$; $p = 0.455$; $p = 0.158$; $p = 0.058$, respectively). Direct correlations were found between serum levels of COL1 and COL3 ($p = 0.341$, $p = 0.008$), HA and GDF-15 ($p = 0.592$, $p < 0.001$), MCP-1 and COL3 ($p = 0.443$, $p < 0.001$), as well as HA and GDF-15 with the results of 2D-SWE ($p = 0.534$, $p < 0.001$; $p = 0.505$, $p < 0.001$, respectively). **Conclusion.** Determination of HA and GDF-15 concentrations can be considered as a valuable prognostic tool for noninvasive HF stratification in children. The usage of these indicators as part of diagnostic algorithms can help to more accurately determine the stage and dynamics of fibrosis, allowing in some cases to abandon invasive methods such as biopsy.

Keywords: hepatic fibrosis, children, biomarkers, hyaluronic acid, growth differentiation factor-15, noninvasive diagnosis, chronic liver diseases

For citation: Fatullaev Sadig T., Surkov Andrey N., Gordeeva Olga B., Izotova Nataliya A., Bessonov Evgeniy E., Dzharkava Irine, Dobrotok Albina V., Guseynova Albina D., Rudneva Mariya S., Il'yashenko Elizaveta N., Komarova Elena V., Ivardava Marika I., Namazova-Baranova Leyla S. Assessment of the Severity of Hepatic Fibrosis in Children Based on Direct Biomarkers: a Noninvasive Approach. *Pediatriccheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2025;22(6):663–671. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2964>

Еще один маркер — моноцитарный хемотаксический фактор-1 (monocyte chemotactic factor 1; MCP-1), также известный как CCL2 (C-C motif ligand 2), представляющий собой цитокин из группы СС-хемокинов и являющийся одним из наиболее мощных факторов, привлекающих моноциты, Т-клетки памяти и дендритные клетки к очагам воспаления в организме [19]. Он продуцируется преимущественно моноцитами, макрофагами и другими клетками при повреждении тканей или внедрении инфекционных агентов, таким образом участвуя в регуляции иммунного ответа и воспалительных процессов [20]. С диагностической целью MCP-1 используется как специфический маркер воспаления, поскольку подтверждена его продукция при развитии ряда заболеваний, таких как псориаз, ревматоидный артрит, атеросклероз, а также при нейродегенеративных заболеваниях и сосудистых осложнениях при сахарном диабете 2-го типа [21, 22]. Также MCP-1 рассматривают как перспективный сывороточный маркер для оценки степени ФП, поскольку его экспрессия ассоциируется с воспалительными и ремоделирующими процессами в органе [23, 24].

Протеин 1 экстраклеточного матрикса (extracellular matrix protein 1, ECM1) представляет собой гликопротеин, участвующий в структурной организации ВКМ и регуляции клеточных процессов, таких как миграция, пролиферация и дифференцировка клеток [25, 26]. С диагностической точки зрения ECM1 рассматривают как перспективный биомаркер различных патологических процессов, включая онкологические, воспалительные и фибротические поражения, поскольку уровень его экспрессии существенно изменяется при этих состояниях [27]. В контексте печеночного фиброза ECM1 является перспективным маркером, так как фиброз сопровождается нарушениями структуры и компонентов ВКМ [26]. Некоторые исследования свидетельствуют о корреляции уровней ECM1 с выраженностью фиброза и активностью звездчатых клеток печени [28], однако данные остаются противоречивыми и требуют дополнительного подтверждения для внедрения в клиническую практику.

Таким образом, несмотря на то, что, согласно данным ряда исследований, GDF-15, MCP-1 и ECM1 рассматриваются как перспективные мишени для создания неинвазивных диагностических методов, их реальная клиническая ценность при печеночном фиброзе пока остается недостаточно изученной и требует дальнейших исследований и подтверждения, особенно в условиях педиатрической практики.

Цель исследования

Оценка диагностической информативности прямых серологических биомаркеров — НА, COL1, COL3, GDF-15, MCP-1 и ECM1 — для неинвазивной идентификации стадий ФП у детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое одномоментное обсервационное поперечное исследование.

Условия проведения исследования

Условия проведения исследования включали работу на базе отделения гастроэнтерологии с дневным стационаром Стационара для детей Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (г. Москва) в течение 2022–2025 гг.

Обследование пациентов с хроническими болезнями печени проводили в строго регламентированных условиях согласно действующим федеральным клиническим рекомендациям, с соблюдением требований к обеспечению безопасности, информированности и соблюдению прав участников.

Подбор участников в группы

Подбор участников в группы осуществляли на основании заранее сформулированных критериев включения и невключения.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- 1) возраст от 1 года до 17 лет 11 мес;
- 2) подтвержденный диагноз из группы хронических болезней печени;
- 3) отсутствие другой хронической патологии и тяжелых инфекционных заболеваний;
- 4) подписанное законным представителем и участником, достигшим возраста 15 лет, информированное согласие.

Критерии невключения:

- 1) возраст более 17 лет 11 мес;
- 2) отсутствие подтвержденного диагноза из группы хронических болезней печени;
- 3) наличие другой хронической патологии и тяжелых инфекционных заболеваний;
- 4) отсутствие подписанного пациентом или его представителем информированного согласия;
- 5) отказ от участия в исследовании.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

Всем пациентам в день поступления в стационар проводили взятие венозной крови из локтевой или подкожной вены запястья с помощью системы однократного применения BD Vacutainer Safety-Lok (Becton, Dickinson and Company, США) в количестве 5 мл. Для взятия крови использовали одноразовые стерильные вакуумные пробирки BD Vacutainer SST II Advance с активатором свертывания и разделительным гелем для сыворотки (Becton, Dickinson and Company, США). Собранные образцы центрифугировали в течение 15 мин при 2000 g, после чего сыворотку аликовтировали в пробирки типа «Эпандорф» объемом 1,5 мл и замораживали при температуре -80°C . Повторные циклы замораживания/оттаивания не допускались. Затем проводили количественное определение содержания НА (Corigenix, США), COL1 (Cloude-Clone, США/Китай), COL3 (Cloude-Clone, США/Китай), GDF-15 (Cloude-Clone, США/Китай), MCP-1 (RayBiotech, США) и ECM1 (Cloude-Clone США/Китай) в сыворотке крови *in vitro* методом твердофазного ИФА — иммуноферментного анализа («сэндвич»-методом) с использованием специальных наборов реагентов для ИФА на автоматическом иммуноферментном анализаторе Lazurite (США).

Дополнительные показатели исследования

Всем детям было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости в сочетании с двумерной эластографией сдвиговой волной (ДЭСВ), что позволило получить значения жесткости печени в большом районе интереса (цветовом эластографическом окне), в котором различные значения кодируются разными цветами.

Измерение жесткости выполняли путем размещения в цветовом окне контрольного объема. Рекомендованная позиция пациента — лежа на спине с закинутой за голову правой рукой для расширения межреберных промежутков. Датчик размещали в межреберном промежутке, проводили поиск наилучшего акустического окна в условиях свободных дыхательных движений пациента и измерения при задержке дыхания в нейтральной позиции (на середине вдоха). Район интереса размещали на 1,5–2,0 см ниже капсулы Глиссона в участке паренхимы печени, свободном от крупных сосудов. Оценку жесткости проводили в VII или VIII сегменте печени. Как только цветовое эластографическое окно было установлено, пациенту предлагали задержать дыхание на середине вдоха, выжидали несколько секунд для стабилизации цветокодирования, после чего нажимали клавишу, фиксирующую изображение (freeze). На «замороженном» изображении оценивали карту качества исследования, где различными цветами представлено распространение сдвиговых волн, после чего проводили измерения в том участке, в котором распространение волн было корректным. Как только получали хорошее качество изображения, контрольный объем устанавливали внутри цветового окна и проводили как минимум 3 измерения жесткости.

Для обеспечения статистически корректной обработки проводили как минимум 10 измерений на различных «замороженных» изображениях в VII или VIII сегменте печени. После этого выполняли автоматический расчет медианы измерений, выражаемой в килопаскалях (кПа), которую, в свою очередь, сопоставляли со шкалой Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis (META VIR). Соотношение «интерквартильный размах / медиана» также использовали как фактор качества, который составлял $\leq 30\%$.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Формирование выборки проводили методом сплошного включения всех пациентов, соответствующих критериям исследования, поступивших в профильное отделение в течение установленного временного интервала. В рамках настоящего исследования предварительный расчет размера выборки не осуществляли. Итоговая численность участников определялась социально-эпидемиологическими возможностями клинической базы и операционными условиями организации исследования.

Статистические методы

Анализ проведен с использованием программы StatTech v. 4.6.3 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Поскольку распределение показателей отличалось от нормального, в исследовании использовали непараметрические методы статистического анализа. Количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_1; Q_3$). Сравнение трех и более групп по количественному показателю выполняли с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение двух групп по количественному показателю выполняли, используя U-критерий Манна – Уитни. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа

ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Корреляционный анализ между двумя количественными показателями проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Тесноту связи оценивали в соответствии со шкалой Чеддока, где 0,1–0,3 — слабая, 0,3–0,5 — умеренная, 0,5–0,7 — заметная, 0,7–0,9 — высокая, 0,9–0,99 — весьма высокая корреляция. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с действующей версией Хельсинкской декларации, положениями стандарта РФ ГОСТ Р 52379-2005 о Надлежащей клинической практике от 01 апреля 2006 г., Приказом Министерства здравоохранения РФ от 01 апреля 2006 г. № 200-н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» и положениями Качественной клинической практики (GCP). Проанализированы данные, полученные в результате обследования пациентов, включенных в научно-исследовательскую работу на тему «Разработка модели прогнозирования динамики фибротических процессов паренхиматозных органов при частых и редких болезнях у детей», рег. № 123030700115-9, FUSS-2023-0001.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Формирование исследуемых групп проводили на основании критерии включения и невключения, установленных в протоколе исследования.

В исследование включены данные 60 пациентов в возрасте от 2 лет 4 мес до 17 лет 11 мес (средний возраст $10,2 \pm 4,7$ года) с хроническими болезнями печени различной этиологии, из них с аутоиммунным гепатитом — 16, с первичным склерозирующим холангитом — 11, с гликогеновой болезнью — 10, с болезнью Вильсона — 6, с неуточненным ФП — 17 пациентов, госпитализированных в отделение гастроэнтерологии с дневным стационаром Стационара для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Москва) в период с 2023 по 2025 г. Данные получены из медицинской документации — историй болезни стационарных больных.

Основные результаты исследования

В сыворотке пациентов провели определение концентраций биомаркеров фиброзирования и оценили полученные результаты в зависимости от выраженности стадий ФП по данным ДЭСВ (табл. 1).

Как видно из представленных данных, анализ сывороточных концентраций НА в зависимости от результатов ДЭСВ выявил статистически значимые различия между пациентами с разными стадиями ФП ($p < 0,001$). Так, по мере прогрессирования фиброза медианные уровни НА в сыворотке крови значительно возрастали: от 19,0 нг/мл на стадии F0 до 66,5 и 85,0 нг/мл на стадиях F3 и F4 соответственно. Определены статистически значимые различия между стадиями F3 и F0 ($p = 0,003$), между стадиями F4 и F0 ($p = 0,001$), между стадиями F3 и F1 ($p = 0,009$), между стадиями F4 и F1 ($p = 0,004$), между стадиями F3 и F2 ($p = 0,024$), а также между F4 и F2 ($p = 0,012$). Результаты исследования отражают зависимость роста уровня НА от увеличения выраженности ФП. Полученные данные подтверждают роль НА

Таблица 1. Анализ сывороточных концентраций биомаркеров в зависимости от показателей ДЭСВ
Table 1. Analysis of serum concentrations of biomarkers depending on 2D-SWE parameters

Стадия ФП по данным ДЭСВ	Концентрация биомаркеров, Мe [Q ₁ ; Q ₃]					
	НА, нг/мл	COL1, нг/мл	COL3, нг/мл	GDF-15, пг/мл	MCP-1, пг/мл	ECM1, пг/мл
F0 (n = 11)	19,0 [10,0; 23,0]	423,0 [419,0; 435,0]	104,0 [95,0; 135,0]	156,0 [156,0; 159,0]	58,0 [35,0; 66,0]	245,0 [209,0; 257,0]
F1 (n = 22)	20,0 [12,0; 39,5]	432,0 [424,3; 450,3]	131,5 [97,8; 160,0]	158,0 [156,0; 169,5]	42,5 [30,0; 92,8]	269,5 [224,8; 311,0]
F2 (n = 9)	22,0 [14,0; 27,0]	426,0 [422,0; 433,0]	99,0 [92,0; 114,0]	161,0 [157,0; 170,0]	38,0 [18,0; 77,0]	303,0 [268,0; 397,0]
F3 (n = 10)	66,5 [56,5; 87,0]	410,0 [230,0; 422,8]	160,0 [62,5; 245,5]	176,0 [170,8; 189,5]	129,5 [90,3; 225,3]	235,5 [201,8; 280,0]
F4 (n = 8)	85,0 [62,0; 118,5]	413,5 [390,0; 428,5]	88,0 [67,3; 139,0]	170,0 [162,3; 194,0]	40,0 [15,3; 134,8]	296,0 [270,0; 344,3]
p	< 0,001 $p_{F3-F0} = 0,003$ $p_{F4-F0} = 0,001$ $p_{F3-F1} = 0,009$ $p_{F4-F1} = 0,004$ $p_{F3-F2} = 0,024$ $p_{F4-F2} = 0,012$	0,108	0,455	0,001 $p_{F3-F0} = 0,002$ $p_{F3-F1} = 0,014$	0,158	0,058

Примечание. ФП — фиброз печени; ДЭСВ — двумерная эластография сдвиговой волной; НА — гиалуроновая кислота; COL1 — коллаген I типа; COL3 — коллаген III типа; GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический фактор-1; ECM1 — протеин 1 экстраклеточного матрикса.

Note. HF(ФП) — hepatic fibrosis; 2D-SWE (ДЭСВ) — two-dimensional shear wave elastography; HA — hyaluronic acid; COL1 — type I collagen; COL3 — type III collagen; GDF-15 — growth differentiation factor-15; MCP-1 — monocyte chemotactic factor-1; ECM1 — extracellular matrix protein 1.

как значимого биомаркера ФП, способного неинвазивно и с высокой точностью отражать активность фибротических процессов. Это позволяет использовать измерение сывороточного уровня НА в клинической практике для оценки стадии фиброза и мониторинга эффективности терапии у пациентов с заболеваниями печени.

При анализе сывороточных концентраций COL1 в зависимости от стадии ФП по данным ДЭСВ выявлено отсутствие статистически значимых различий ($p = 0,108$). Медианы концентраций COL1 оставались относительно стабильными во всех группах, варьируя от 410,0 нг/мл на стадии F3 до 432,0 нг/мл на стадии F1. Отсутствие значимых изменений может свидетельствовать о том, что сывороточный COL1 не является информативным моноиндексированным маркером для дифференциации стадий ФП в условиях данного исследования. Это указывает на необходимость комплексного использования нескольких биомаркеров и других методов (например, эластографии) для более точной оценки степени и активности фибротического процесса. Данная стабильность уровня COL1 в крови при разных стадиях ФП также может отражать сложную динамику синтеза и деградации коллагена в тканях печени, требующую дальнейшего изучения с привлечением более масштабных выборок и дополнительных биохимических показателей.

При анализе сывороточных концентраций COL3 в зависимости от стадии фиброза по данным ДЭСВ показано отсутствие статистически значимых различий между группами ($p = 0,455$). Медианные значения COL3 варьировали без четкой тенденции: от 104,0 нг/мл на стадии F0 до пика 160,0 на стадии F3 и снижения до 88,0 на стадии F4. Такая неоднородность может отражать индивидуальные особенности метаболизма COL3

и динамику процессов синтеза и деградации ВКМ на различных этапах фиброза. Отсутствие значимых различий указывает на ограниченность COL3 как моноиндексированного биомаркера для дифференциации стадий ФП при применении отдельно, что предполагает необходимость использования его в комбинации с другими биохимическими и инструментальными методами диагностики для повышения точности оценки стадии заболевания.

При анализе сывороточных концентраций GDF-15 в зависимости от стадии ФП по данным ДЭСВ выявлены статистически значимые различия между группами ($p = 0,001$). Медианные значения GDF-15 возрастили с прогрессированием фиброза: от 156,0 пг/мл при F0 до 170,0–176,5 пг/мл при тяжелых стадиях — F3–F4. Особенно значимы различия между стадиями F3 и F0 ($p = 0,002$) и между F3 и F1 ($p = 0,014$), что свидетельствует о росте экспрессии GDF-15 на более поздних стадиях процесса. Повышение уровня GDF-15 может отражать усиленные процессы клеточной пролиферации и ремоделирования при развитии фиброза. Таким образом, GDF-15 представляет собой перспективный биомаркер, позволяющий объективно оценивать стадию фиброза, и может служить дополнительным инструментом для неинвазивного мониторинга прогрессирования заболевания.

Анализ сывороточных концентраций MCP-1 в зависимости от стадий ФП по данным ДЭСВ демонстрирует наличие вариабельности, однако статистически значимых различий между стадиями не выявлено ($p = 0,158$). Наиболее высокие значения MCP-1 наблюдаются на стадии F3 (медиана 129,5 пг/мл, IQR 90,3; 225,3), что может отражать активное воспаление и ремоделирование ВКМ в этой фазе. На других стадиях концентрация

MCP-1 существенно ниже и варьирует в широком диапазоне, особенно на F4, что указывает на возможное влияние комплементарных механизмов или индивидуальной вариабельности. Отсутствие статистической значимости может быть обусловлено ограниченной выборкой и высокой вариабельностью концентраций. Результаты указывают на необходимость дальнейших исследований с большим числом наблюдений и комплексным рассмотрением биомаркеров для полноценной оценки роли MCP-1 в патогенезе и прогрессировании фиброза печени.

Анализ сывороточных концентраций ECM1 в зависимости от стадий фиброза, определенных с помощью ДЭСВ, показал вариативность медианных значений по категориям ФП. На начальных стадиях, F0 и F1, сывороточная концентрация ECM1 составляет 245,0 и 269,5 пг/мл соответственно. На стадии F2 наблюдается максимальное повышение медианы — до 303,0 пг/мл, что может свидетельствовать о наибольшей активности ремоделирования ВКМ и прогрессировании фиброза. Интересно, что при более выраженных стадиях, F3 и F4, значения сокращаются до 235,5 и 296,0 пг/мл соответственно, что говорит о возможных компенсаторных или измененных механизмах в поздней фазе фибротического процесса. Статистически значимой разницы между группами не выявлено ($p = 0,058$), однако тенденция к росту концентрации наблюдается до стадии F2, после чего значения колеблются. Это требует дальнейшего изучения с привлечением более крупной когорты пациентов и дополнительных биомаркеров для уточнения диагностической и прогностической значимости ECM1 на разных этапах ФП.

Далее был проведен корреляционный анализ взаимосвязей сывороточных маркеров фиброзирования между собой (табл. 2).

Как видно из представленных данных, корреляционный анализ выявил преимущественно слабые и умеренные взаимосвязи между сывороточными маркерами фиброзирования, что отражает сложный и многогранный характер процессов ФП. Наиболее выражена умеренная положительная связь между COL1 и COL3 ($\rho = 0,341$, $p = 0,008$), что указывает на совместное участие этих структурных белков в формировании фибротической ткани. COL1 не показал значимых корреляций с другими изучаемыми маркерами, что может свидетельствовать о различиях в патогенетических путях или взаимодействиях. Интерес вызывает сильная положительная корреляция между НА и GDF-15 ($\rho = 0,592$, $p < 0,001$), указывающая на взаимодействие процессов воспаления и ремоделирования ВКМ. MCP-1 продемонстрировал умеренную связь с COL3 ($\rho = 0,443$, $p < 0,001$), что может отражать его роль в привлечении иммунных клеток и развитии воспалительной реакции.

Кроме того, корреляционный анализ продемонстрировал заметные прямые взаимосвязи между показателями ДЭСВ и концентрациями НА ($\rho = 0,534$, $p < 0,001$), а также GDF-15 ($\rho = 0,505$, $p < 0,001$) в крови. Полученные результаты свидетельствуют о возможной тесной ассоциации процессов, отражающих структурные изменения в печени, с биохимическими маркерами повреждения и ремоделирования тканей. Это может указывать на патогенетическую взаимосвязь и потенциал данных маркеров для дополнительной оценки тяжести и активности патологического процесса.

С другой стороны, отсутствующие корреляции между большинством маркеров говорят о необходимости комплексного подхода в оценке фиброза, включающего

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа взаимосвязей сывороточных маркеров фиброзирования между собой

Table 2. The results of a correlation analysis of the interrelationships of serum fibrosis markers with each other

Показатель	Характеристика корреляционной связи	
	ρ	p
COL1 – COL3	0,341	0,008
COL1 – НА	-0,245	0,059
COL1 – GDF-15	-0,246	0,059
COL1 – MCP-1	-0,053	0,688
COL1 – ECM1	0,043	0,743
COL3 – НА	0,216	0,097
COL3 – GDF-15	-0,156	0,235
COL3 – MCP-1	0,443	< 0,001
COL3 – ECM1	-0,256	0,048
НА – GDF-15	0,592	< 0,001
НА – MCP-1	0,240	0,065
НА – ECM1	-0,004	0,976
GDF-15 – MCP-1	0,226	0,082
GDF-15 – ECM1	0,087	0,506
ECM1 – MCP-1	-0,123	0,349

Примечание. НА — гиалиуроновая кислота; COL1 — коллаген I типа; COL3 — коллаген III типа; GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический фактор-1; ECM1 — протеин 1 экстраклеточного матрикса.

Note. НА — hyaluronic acid; COL1 — type I collagen; COL3 — type III collagen; GDF-15 — growth differentiation factor-15; MCP-1 — monocyte chemotactic factor-1; ECM1 — extracellular matrix protein 1.

мультипараметрический анализ для точной характеристики стадии и активности процесса. Полученные данные подчеркивают важность дальнейших исследований для уточнения патогенетических механизмов и разработки интегративных диагностических стратегий.

На следующем этапе работы с помощью ROC-анализа были установлены отсекающие значения (точки cut-off) сывороточных концентраций НА и GDF-15, которые позволяют прогнозировать наличие той или иной стадии ФП с высокой диагностической точностью. Результаты значений чувствительности и специфичности исследуемых показателей представлены в табл. 3.

Результаты ROC-анализа показали, что значение НА 47,0 нг/мл является пороговым (с высокой чувствительностью — 90% и специфичностью 80–100%) для разграничения стадии F3 от F0, F1 и F2. Особенно высока диагностическая точность значения cut-off для F3 против F2 (специфичность 100%) и для F3 против F0 (специфичность 84,6%). При значении 56,0 нг/мл для стадии F4 также достигаются высокая чувствительность (87,5%) и специфичность (85–100%). Пороговые значения GDF-15 — 163,0 и 171,0 пг/мл — демонстрируют максимальную чувствительность (100%) при разграничении F3 и F0/F1 соответственно, но специфичность оказывается заметно ниже, особенно для F3 и F1 (70%).

Диагностическая точность GDF-15 по AUC высока: при F3 против F0 — $0,938 \pm 0,057$; при F3 против F1 — $0,845 \pm 0,085$. Это указывает на то, что GDF-15 чувствителен к выраженному фиброзу, но хуже дифференцирует близкие стадии (F3 против F1). Оба маркера

Таблица 3. Анализ чувствительности и специфичности сывороточных концентраций НА и GDF-15 при разграничении различных стадий ФП у детей

Table 3. Analysis of sensitivity and specificity of serum concentrations of HA and GDF-15 in distinguishing different stages of HF in children

Пороговое значение	Стадии ФП	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под ROC-кривой
НА				
47,0 нг/мл	F3 и F0	90,0	84,6	0,908 ± 0,069
47,0 нг/мл	F3 и F1	90,0	80,0	0,870 ± 0,078
56,0 нг/мл	F4 и F1	87,5	85,0	0,912 ± 0,073
47,0 нг/мл	F3 и F2	90,0	100,0	0,950 ± 0,053
56,0 нг/мл	F4 и F2	87,5	100,0	0,965 ± 0,049
GDF-15				
163,0 пг/мл	F3 и F0	100,0	84,6	0,938 ± 0,057
171,0 пг/мл	F3 и F1	100,0	70,0	0,845 ± 0,085

Примечание. ФП — фиброз печени; НА — гиалуроновая кислота; GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15.

Note. HF (ФП) — hepatic fibrosis; HA — hyaluronic acid; GDF-15 — growth differentiation factor-15.

(НА и GDF-15) демонстрируют высокую эффективность для неинвазивной дифференциации стадий фиброза печени у детей.

Таким образом, НА характеризуется более сбалансированными показателями чувствительности и специфичности, а также большими значениями площади под ROC-кривой для многих пар стадий ФП. В свою очередь, GDF-15 обеспечивает идеальную чувствительность, что полезно для раннего скрининга, однако его специфичность для близких стадий фиброза несколько ниже. Определение этих маркеров в сыворотке позволяет точнее и объективнее прогнозировать стадию заболевания, что значительно облегчает ведение пациентов и персонализацию терапии. В то же время полученные пороговые значения требуют дальнейшей валидации на расширенных выборках и в многоцентровых исследованиях для подтверждения их универсальности и внедрения в клиническую практику.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В проведенном исследовании была дана сравнительная оценка диагностической значимости прямых серологических биомаркеров — НА, COL1, COL3, GDF-15, MCP-1 и ECM1 — для разграничения стадий ФП у детей с хроническими болезнями печени. Анализ данных показал, что наибольшую ценность в дифференциации выраженности фиброза продемонстрировали НА и GDF-15, которые обладают наиболее высокими значениями чувствительности, специфичности и площади под ROC-кривой при разграничении поздних стадий (F3–F4 по METAVIR) по сравнению с начальными (F0–F1).

В частности, для НА определены оптимальные пороговые значения, позволяющие достичь сбалансированных показателей чувствительности и специфичности, в том числе 100% специфичности при разграничении F3/F2 и F4/F2, а также $AUC \geq 0,95$, что соответствует очень высокой диагностической эффективности. Похожие результаты были получены и для GDF-15: максимальная чувствительность 100% при разграничении F3 от F0 и F1, но несколько меньшая специфичность по сравнению с НА. Это свидетельствует о высокой ценности данных маркеров для скрининга и неинвазивной оценки степени фиброза, в первую очередь, у пациентов с подозрением на выраженный фиброз или цирроз.

Результаты сопоставимы с опубликованными данными зарубежных исследований, где НА и GDF-15 рассматриваются как перспективные неинвазивные маркеры оценки прогрессирования ФП в основном у взрослых [29, 30]. В то же время работы с анализом их диагностической ценности применительно к педиатрической популяции остаются единичными. Полученные значения AUC в работе сопоставимы с результатами метаанализов по другим биомаркерам и не уступают эффективности широко используемых инструментальных методов (например, эластографии).

С другой стороны, COL1 и COL3, а также MCP-1 и ECM1 продемонстрировали значительно меньшую дискриминативную способность в разграничении стадий ФП, что согласуется с противоречивыми результатами в литературе о диагностической значимости этих показателей для неинвазивного мониторинга печеночного фиброза у детей. Их роль, вероятно, может быть более информативна в комплексной панели маркеров или для оценки специфических патофизиологических процессов, а не для рутинной стратификации пациентов по степени фиброза.

Ограничениями исследования являются относительно небольшой размер выборки и отсутствие дополнительной валидации на независимой когорте. Также важно учитывать гетерогенность нозологических форм и потенциальные сопутствующие состояния, которые могут влиять на концентрации биомаркеров. Тем не менее, полученные данные подтверждают перспективность внедрения прямых серологических биомаркеров, в частности НА и GDF-15, как инструментов неинвазивной стратификации риска и динамического мониторинга ФП в педиатрической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты работы демонстрируют высокую диагностическую эффективность НА и GDF-15 для выявления продвинутых стадий ФП у детей. Это открывает перспективы для внедрения данных маркеров в алгоритмы скрининга и клинического наблюдения пациентов с хроническими болезнями печени при условии дальнейшей стандартизации и мультицентровых исследований, направленных на оптимизацию их диагностических порогов и подтверждение клинической значимости.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.Т. Фатулаев — участие в проведении исследования, поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи, участие в редактировании.

А.Н. Сурков — планирование, поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи, участие в редактировании и утверждении окончательного варианта статьи для публикации.

О.Б. Гордеева — планирование, непосредственное участие в проведении исследования, поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи, участие в редактировании.

Н.А. Изотова — поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи.

Е.Е. Бессонов — поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи.

И. Джгаркова — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

А.В. Доброток — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

А.Д. Гусейнова — учет и регистрация данных, участие в написании текста рукописи.

М.С. Руднева — учет и регистрация данных, участие в написании текста рукописи.

Е.Н. Ильяшенко — учет и регистрация данных, участие в написании текста рукописи.

Е.В. Комарова — учет и регистрация данных, участие в написании текста рукописи.

М.И. Ивардава — учет и регистрация данных, участие в написании текста рукописи.

Л.С. Намазова-Баранова — научное руководство, разработка дизайна исследования, проведение критического анализа материалов и формирование выводов.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Sadig T. Fatullaev — conducting search and analytical work, writing, editing.

Andrey N. Surkov — planning, conducting search and analytical work, writing, editing and approving the final version of the article.

Olga B. Gordeeva — planning, direct participation in conducting research, search and analytical work, writing, editing.

Nataliya A. Izotova — conducting search and analytical work, writing.

Evgeniy E. Bessonov — conducting search and analytical work, writing.

Irine Dzharkava — conducting research, writing.

Albina V. Dobrotok — conducting research, writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Кулебина Е.А., Сурков А.Н. Прогресс неинвазивной диагностики фиброза печени: обзор современных лабораторных методик // Медицинский совет. — 2020. — № 11. — С. 224-232. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-224-232> [Kulebina EA, Surkov AN. Progress of non-invasive diagnostic of liver fibrosis: review of modern laboratory methods. *Medsitsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(11):224–232. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-224-232>]
2. Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Усольцева О.В. Неинвазивная диагностика фиброза печени: возможности инструментальных методик на современном этапе // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2020. — Т. 4. — № 5. — С. 297–301. — doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-5-297-301> [Kulebina EA, Surkov AN, Usoltseva OV. Non-invasive diagnostics of liver fibrosis: recent data on the possibilities of instrumental techniques. *Russian*

Albina D. Gusejnova — accounting and registration of data, writing.

Mariya S. Rudneva — accounting and registration of data, writing.

Elizaveta N. Il'yashenko — accounting and registration of data, writing.

Elena V. Komarova — accounting and registration of data, writing.

Marika I. Ivardava — accounting and registration of data, writing.

Leyla S. Namazova-Baranova — scientific guidance, development of research design, conducting critical analysis of materials and drawing conclusions.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID**С.Т. Фатулаев**

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

А.Н. Сурков

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

О.Б. Гордеева

<https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

Н.А. Изотова

<https://orcid.org/0009-0005-8188-9589>

Е.Е. Бессонов

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

И. Джгаркова

<https://orcid.org/0009-0004-0583-8010>

А.В. Доброток

<https://orcid.org/0000-0001-8116-598X>

А.Д. Гусейнова

<https://orcid.org/0009-0008-3355-4823>

М.С. Руднева

<https://orcid.org/0009-0002-2758-6729>

Е.Н. Ильяшенко

<https://orcid.org/0009-0007-8349-4286>

Е.В. Комарова

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

М.И. Ивардава

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

Medical Inquiry. 2020;4(5):297–301. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-5-297-301>

3. Rojano-Alfonso C, López-Vicario C, Romero-Grimaldo B, et al. Hyaluronic Acid in Liver Fibrosis: Role in Inflammation, Tissue Remodeling, and Disease Progression. *Int J Mol Sci.* 2025;26(20):10139. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms262010139>

4. Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Алябьева Н.М. и др. Изменения сывороточных концентраций прямых биомаркеров фиброзирования при хронических болезнях печени у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2021. — Т. 100. — № 2. — С. 112–118. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-2-112-118> [Kulebina EA, Surkov AN. Changes in concentration of serum fibrosis direct biomarkers in chronic liver diseases in children. *Pediatria. Journal n.a.*

- G.N. Speransky. 2021;100(2):112–118. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-2-112-118>
5. Graf F, Horn P, Ho AD, et al. The extracellular matrix proteins type I collagen, type III collagen, fibronectin, and laminin 421 stimulate migration of cancer cells. *FASEB J.* 2021;35(7):e21692. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.202002558RR>
6. Selvaraj V, Sekaran S, Dhanasekaran A, Warrier S. Type 1 collagen: Synthesis, structure and key functions in bone mineralization. *Differentiation.* 2024;136:100757. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diff.2024.100757>
7. Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene.* 2019;707:151–171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.05.003>
8. Singh D, Rai V, Agrawal DK. Regulation of Collagen I and Collagen III in Tissue Injury and Regeneration. *Cardiol Cardiovasc Med.* 2023;7(1):5–16. doi: <https://doi.org/10.26502/fccm.92920302>
9. Desmedt S, Desmedt V, De Vos L, et al. Growth differentiation factor 15: A novel biomarker with high clinical potential. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2019;56(5):333–350. doi: <https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1615034>
10. Huang J, Ding X, Dong Y, Zhu H. Growth Differentiation Factor-15 Orchestrates Inflammation-Related Diseases via Macrophage Polarization. *Discov Med.* 2024;36(181):248–255. doi: <https://doi.org/10.24976/Discov.Med.202436181.23>
11. Nyárády BB, Kiss LZ, Bagyura Z, et al. Growth and differentiation factor-15: A link between inflamming and cardiovascular disease. *Biomed Pharmacother.* 2024;174:116475. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116475>
12. Delrue C, Speeckaert R, Delanghe JR, Speeckaert MM. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in kidney diseases. *Adv Clin Chem.* 2023;114:1–46. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2023.02.003>
13. Siddiqui JA, Pothuraju R, Khan P, et al. Pathophysiological role of growth differentiation factor 15 (GDF15) in obesity, cancer, and cachexia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022;64:71–83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.11.002>
14. Lee ES, Kim SH, Kim HJ, et al. Growth Differentiation Factor 15 Predicts Chronic Liver Disease Severity. *Gut Liver.* 2017;11(2):276–282. doi: <https://doi.org/10.5009/gnl16049>
15. Arinaga-Hino T, Ide T, Akiba J, et al. Growth differentiation factor 15 as a novel diagnostic and therapeutic marker for autoimmune hepatitis. *Sci Rep.* 2022;12(1):8759. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12762-9>
16. Li Z, Liu Y, Li X, et al. Association between Circulating Growth Differentiation Factor 15 and Cirrhotic Primary Biliary Cholangitis. *Biomed Res Int.* 2020;2020:5162541. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/5162541>
17. Abou Zaghlal HMA, El Sebai AA, Ahmed OA, et al. Growth differentiation factor 15: an emerging diagnostic biomarker of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Egypt Liver J.* 2021;11(1):6. doi: <https://doi.org/10.1186/s43066-021-00075-x>
18. Sawant H, Borthakur A. Disease-Specific Novel Role of Growth Differentiation Factor 15 in Organ Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2025;26(12):5713. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms26125713>
19. Xi S, Zheng X, Li X, et al. Activated Hepatic Stellate Cells Induce Infiltration and Formation of CD163+ Macrophages via CCL2/CCR2 Pathway. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:627927. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.627927>
20. Guo S, Zhang Q, Guo Y, et al. The role and therapeutic targeting of the CCL2/CCR2 signaling axis in inflammatory and fibrotic diseases. *Front Immunol.* 2025;15:1497026. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1497026>
21. Tsai PH, Liou LB. Effective Assessment of Rheumatoid Arthritis Disease Activity and Outcomes Using Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1) and Disease Activity Score 28-MCP-1. *Int J Mol Sci.* 2024;25(21):11374. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms252111374>
22. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021;101(Pt B):107598. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>
23. Kobayashi K, Yoshioka T, Miyauchi J, et al. Role of monocyte chemoattractant protein-1 in liver fibrosis with transient myeloproliferative disorder in down syndrome. *Hepatol Commun.* 2018;2(3):230–236. doi: <https://doi.org/10.1002/hep4.1150>
24. Bauer A, Rawa T. Circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1333. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25021333>
25. Wang J, Huang Q, Ning H, et al. Extracellular matrix protein 1 in cancer: multifaceted roles in tumor progression, prognosis, and therapeutic targeting. *Arch Pharm Res.* 2025;48(9-10):843–857. doi: <https://doi.org/10.1007/s12272-025-01572-y>
26. Sun C, Fan W, Basha S, et al. Extracellular matrix protein 1 binds to connective tissue growth factor against liver fibrosis and ductular reaction. *Hepatol Commun.* 2024;8(11):e0564. doi: <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000564>
27. Link F, Li Y, Zhao J, et al. ECM1 attenuates hepatic fibrosis by interfering with mediators of latent TGF- β 1 activation. *Gut.* 2025;74(3):424–439. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-333213>
28. Fan W, Liu T, Chen W, et al. ECM1 Prevents Activation of Transforming Growth Factor β , Hepatic Stellate Cells, and Fibrogenesis in Mice. *Gastroenterology.* 2019;157(5):1352–1367.e13. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.036>
29. Mosca A, Braghini MR, Andolina G, et al. Levels of Growth Differentiation Factor 15 Correlated with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Children. *Int J Mol Sci.* 2025;26(13):6486. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms26136486>
30. Hartley JL, Brown RM, Tybulewicz A, et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with hepatic disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(2):217–221. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000228121.44606.9f>

Статья поступила: 12.10.2025, принята к печати: 16.12.2025

The article was submitted 12.10.2025, accepted for publication 16.12.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

- Фатуллаев Садиг Талех оглы** [Sadig T. Fatullaev, MD]; **адрес:** 117593, г. Москва, Литовский бульвар, д. 1А [address: 1A, Litovskij boulevard, Moscow, 117593, Russian Federation]; **телефон:** +7 (916) 888-49-45; **e-mail:** dr.sadig@gastrockb.ru; **eLibrary SPIN:** 8130-3344
- Сурков Андрей Николаевич**, д.м.н. [Andrej N. Surkov, MD, PhD]; **e-mail:** surkov@gastrockb.ru; **eLibrary SPIN:** 4363-0200
- Гордеева Ольга Борисовна**, к.м.н. [Olga B. Gordeeva, MD, PhD]; **e-mail:** obr@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2562-7725
- Изотова Наталья Александровна** [Natalya A. Izotova, MD]; **e-mail:** izotova@gastrockb.ru; **eLibrary SPIN:** 8386-8720
- Бессонов Евгений Евгеньевич** [Evgenij E. Bessonov, MD]; **e-mail:** bessonov@gastrockb.ru; **eLibrary SPIN:** 2463-1374
- Джгаркова Ирина** [Irine Dzharkava, MD]; **e-mail:** irinedzharkava@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1202-0773
- Доброток Альбина Витальевна** [Albina V. Dobrotok, MD]; **e-mail:** dobrotokav@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 4248-8015
- Гусейнова Альбина Джейхуновна**, студентка [Albina D. Gusejnova, student]; **e-mail:** goosealbina@yandex.com
- Руднева Мария Сергеевна**, студентка [Mariya S. Rudneva, student]; **e-mail:** mashaa.rudneva@gmail.com
- Ильяшенко Елизавета Никитична**, студентка [Elizaveta N. Il'yashenko, student]; **e-mail:** liza.il'yashenko.02@mail.ru
- Комарова Елена Владимировна**, д.м.н. [Elena V. Komarova, MD, PhD]; **e-mail:** dr.klv-27@rambler.ru; **eLibrary SPIN:** 2581-8021
- Ивардова Марика Индикоевна**, к.м.н. [Marika I. Ivardava, MD, PhD]; **e-mail:** makussa@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4865-4688
- Намазова-Баранова Лейла Сеймурновна**, 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

А.Н. Сурков^{1, 2}, О.Б. Гордеева^{1, 2}, О.Е. Краснова³, С.Т. Фатуллаев¹, Н.А. Изотова¹, Е.Е. Бессонов¹, И. Джаркава¹, А.В. Доброток¹, А.Д. Гусейнова², М.С. Руднева², Е.Н. Ильяшенко², Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 4}

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 Ивановская областная клиническая больница, Иваново, Российская Федерация

⁴ Университет МГУ-ППИ в Шэньчжэне, Шэньчжэнь, Китай

Диагностическая значимость человеческого богатого лейцином альфа-2-гликопротеина в сыворотке крови как неинвазивного биомаркера тяжести воспалительных заболеваний кишечника у детей

Автор, ответственный за переписку:

Сурков Андрей Николаевич, заведующий отделением, врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии с дневным стационаром Стационара для детей, заведующий отделом научных основ детской гастроэнтерологии, гепатологии и метаболических нарушений НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)

Адрес: 117593, Москва, Литовский бул., д. 1А, **тел.:** +7 (916) 656-31-27, **e-mail:** surkov@gastrockb.ru

Цель исследования. Оценка диагностической значимости человеческого богатого лейцином альфа-2-гликопротеина (*leucine-rich alpha-2 glycoprotein; LRG*) для неинвазивной диагностики активности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей. **Материалы и методы.** В исследование были включены 60 пациентов с ВЗК (болезнь Крона — 33 и язвенный колит — 27), находившихся на обследовании в 2023–2025 гг. Средний возраст — $9,7 \pm 4,9$ года. Уровень LRG в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), «сэндвич»-метод, набор «AssayPro», США. Активность заболевания оценивали с помощью специальных педиатрических индексов PUCAI и PCDAI. Дополнительно анализировали иммунологические маркеры: *anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA)*, IgG, IgM, IgA, а также стандартные клинико-лабораторные показатели. Данные представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 ; Q_3). Для сравнения трех и более групп использовали критерий Краскела – Уоллиса, а апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение двух групп выполняли с применением U-критерия Манна – Уитни. Корреляционную связь между переменными оценивали по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (ρ); статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. **Результаты.** Уровень LRG в сыворотке крови был статистически значимо выше у пациентов с высокой активностью воспаления по сравнению с легкой и умеренной активностью ВЗК по шкалам PUCAI ($p = 0,038$) и PCDAI ($p = 0,021$). Наиболее выраженные различия выявлены при стратификации по степени клинической активности заболевания. Также обнаружены статистически значимые положительные корреляции между концентрацией LRG в крови и индексами активности PUCAI ($\rho = 0,556$, $p = 0,021$) и PCDAI ($\rho = 0,902$, $p = 0,001$), а также с сывороточным уровнем ASCA ($\rho = 0,314$, $p = 0,039$). **Выводы.** Сывороточный уровень LRG, очевидно, является информативным лабораторным маркером активности ВЗК у детей и может быть рекомендован для внедрения в комплексную лабораторную диагностику и мониторинг эффективности терапии наряду с общепринятыми индексами и иммунологическими показателями.

Ключевые слова: дети, болезнь Крона, язвенный колит, богатый лейцином альфа-2-гликопротеин, биомаркер, воспалительные заболевания кишечника, *mucosal healing*

Для цитирования: Сурков А.Н., Гордеева О.Б., Краснова О.Е., Фатуллаев С.Т., Изотова Н.А., Бессонов Е.Е., Джаркава И., Доброток А.В., Гусейнова А.Д., Руднева М.С., Ильяшенко Е.Н., Намазова-Баранова Л.С. Диагностическая значимость человеческого богатого лейцином альфа-2-гликопротеина в сыворотке крови как неинвазивного биомаркера тяжести воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(6):672–678. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2994>

ОБОСНОВАНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), представляют собой хронические воспалительные процессы кишечной стенки с разнообразными клиническими проявлениями [1, 2]. Для эффективной диагностики и наблюдения за динамикой воспаления необходимы точные и информативные биомаркеры [2, 3]. Человеческий богатый лейцином альфа-2-гликопротеин (leucine-rich alpha-2 glycoprotein; LRG) — относительно недавно выделенный белок, который рассматривается как перспективный чувствительный маркер воспаления при ВЗК [4].

LRG — это гликопротеин с молекулярной массой около 50 кДа, содержащий повторяющиеся лейцин-богатые участки, обусловливающие его структурную и функциональную специфику. Основной синтез белка происходит в печени, однако LRG также образуется нейтрофилами, макрофагами и клетками слизистой оболочки кишечника. Его экспрессия стимулируется различными провоспалительными цитокинами — интерлейкином (IL) 22 и IL-1 β , фактором некроза опухоли альфа (TNF- α) и происходит независимо от IL-6, что отличает LRG от традиционных маркеров воспаления (например, С-реактивного белка (СРБ)) [4, 5].

LRG участвует в иммунных реакциях, регулирует воспаление и способствует тканевому заживлению, а его структура определяет важную роль в межклеточных вза-

имодействиях. Уровень LRG отражает не только системное воспаление, но и локальные процессы репарации слизистой оболочки — это подчеркивает его вклад в патогенез и клиническое течение ВЗК. В клинических исследованиях сывороточный LRG демонстрирует высокую корреляцию с активностью заболевания и с эндоскопическими признаками воспаления, позволяет улучшить диагностику и мониторинг ВЗК [6].

Особенно важно, что повышение LRG может служить индикатором воспалительного процесса в кишечнике даже при нормальном уровне СРБ в крови, что имеет диагностическую значимость — например, при ЯК [7]. Использование этого маркера облегчает раннюю диагностику, оценку ремиссии и прогнозирование обострений, а также позволяет выявлять mucosal healing — полное восстановление слизистой оболочки кишечника (макро- и микроскопически без признаков активного воспаления), подтвержденное эндоскопическими и/или гистологическими методами и являющееся одним из ключевых целей терапии у пациентов с ВЗК [6, 8]. Из данных других исследований известно, что чувствительность LRG уступает фекальному кальпротектину, но лабораторный анализ сыворотки проще в исполнении [8, 9].

Клинические данные, в том числе метаанализы и проспективные исследования, подтверждают надежность LRG как маркера воспалительной активности ВЗК: его сывороточный уровень увеличивается при обострении и снижается при ремиссии [10]. LRG полезен в дополн-

Andrey N. Surkov^{1, 2}, Olga B. Gordeeva^{1, 2}, Olga E. Krasnova³, Sadig T. Fatullaev¹, Natalya A. Izotova¹, Evgeniy E. Bessonov¹, Irine Dzharkava¹, Albina V. Dobrotok¹, Albina D. Guseynova², Mariya S. Rudneva², Elizaveta N. Il'yashenko², Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 4}

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 Ivanovo Regional Clinical Hospital, Ivanovo, Russian Federation

⁴ Shenzhen MSU-BIT University, Shenzhen, China

Diagnostic Significance of Human Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein in Serum as Noninvasive Biomarker of Inflammatory Bowel Diseases Severity in Children

Objective. The aim of the study is to evaluate diagnostic significance of human leucine-rich alpha-2 glycoprotein (LRG) for non-invasive diagnosis of inflammatory bowel disease (IBD) activity in children. **Methods.** The study included 60 patients with IBD (Crohn's disease — 33, ulcerative colitis — 27) who were examined in 2023–2025. The average age was 9.7 ± 4.9 years. Serum LRG levels were measured via enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), "sandwich method", AssayPro kit, USA. Disease activity was evaluated with specific pediatric indices PUCAI and PCDAI. We have additionally analyzed several immunological markers (anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), IgG, IgM, IgA), as well as standard clinical and laboratory parameters. All the data is presented as median, lower, and upper quartiles (Q_1 ; Q_3). We have used Kruskall – Wallis test for comparison of three or more groups, Dunn test with Holm correction for post hoc comparisons, Mann – Whitney U test for comparison of the two groups. The correlation between variables was estimated via Spearman's rank correlation coefficient (ρ); differences at $p < 0.05$ were considered statistically significant. **Results.** Serum LRG levels were statistically significantly higher in patients with high inflammatory activity compared to mild to moderate IBD activity according to PUCAI ($p = 0.038$) and PCDAI ($p = 0.021$) scales. The most profound differences were revealed when stratified by the degree of disease clinical activity. Statistically significant positive correlations were also mentioned between serum LRG levels and PUCAI ($\rho = 0.556$, $p = 0.021$) and PCDAI ($\rho = 0.902$, $p = 0.001$) activity indices, as well as with serum ASCA levels ($\rho = 0.314$, $p = 0.039$). **Conclusion.** Serum LRG level is obviously an informative laboratory marker of IBD activity in children and can be recommended for implementation in comprehensive laboratory diagnostics and monitoring of therapy efficacy along with generally accepted indices and immunological indicators.

Keywords: children, Crohn's disease, ulcerative colitis, Leucine-rich alpha-2 glycoprotein, biomarker, inflammatory bowel diseases, mucosal healing

For citation: Surkov Andrey N., Gordeeva Olga B., Krasnova Olga E., Fatullaev Sadig T., Izotova Natalya A., Bessonov Evgeniy E., Dzharkava Irine, Dobrotok Albina V., Guseynova Albina D., Rudneva Mariya S., Il'yashenko Elizaveta N., Namazova-Baranova Leyla S. Diagnostic Significance of Human Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein in Serum as Noninvasive Biomarker of Inflammatory Bowel Diseases Severity in Children. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(6):672–678. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2994>

нение к другим биомаркерам для комплексной оценки состояния и прогнозирования ответа на терапию, включая биологические препараты. В ряде стран этот маркер уже включен в клинические алгоритмы для наблюдения активности заболевания и оценки эффективности лечения [8–10].

Вместе с тем, несмотря на приведенные убедительные данные, необходима дальнейшая стандартизация пороговых значений LRG при учете возможного влияния сопутствующих воспалительных процессов [11]. Интеграция LRG с другими маркерами (например, уровень биологических препаратов в крови, цитокиновый профиль) [12–14], очевидно, могла бы повысить точность диагностики и контроля воспаления на фоне терапевтических вмешательств. Перспективным представляется расширение использования LRG в схемах индивидуализированной терапии ВЗК, особенно в сочетании с СРБ и кальпротектином, а также для оценки рисков осложнений и в качестве потенциальной терапевтической мишени.

При этом важно отметить, что существующие клинические данные получены преимущественно у взрослых пациентов, а информации по детской когорте крайне мало [15–17]. Это существенно ограничивает возможности интерпретации и клинического применения LRG в педиатрической практике, подчеркивая необходимость дополнительных мультицентровых исследований для подтверждения его значимости именно у детей.

Цель исследования

Оценка диагностической значимости сывороточного уровня LRG для неинвазивной диагностики активности ВЗК у детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое одномоментное обсервационное поперечное интервенционное исследование.

Условия проведения исследования

Условия проведения исследования включали работу на базе отделения гастроэнтерологии с дневным стационаром Стационара для детей Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (г. Москва) в течение 2022–2025 гг.

Обследование пациентов с ВЗК проводили в строго регламентированных условиях согласно действующим федеральным клиническим рекомендациям, с соблюдением требований к обеспечению безопасности, информированности и соблюдению прав участников.

Подбор участников в группы

Подбор участников в группу осуществляли на основании заранее сформулированных критериев включения и невключения.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- 1) возраст от 1 года до 17 лет 11 мес;
- 2) подтвержденный диагноз из группы ВЗК;
- 3) отсутствие другой хронической патологии и тяжелых инфекционных заболеваний;
- 4) подписанное законным представителем и участником, достигшим возраста 15 лет, информированное согласие.

Критерии невключения:

- 1) возраст более 17 лет 11 мес;
- 2) отсутствие подтвержденного диагноза из группы ВЗК;
- 3) наличие другой хронической патологии и тяжелых инфекционных заболеваний;
- 4) отсутствие подписанного пациентом или его представителем информированного согласия;
- 5) отказ от участия в исследовании.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

Всем пациентам в день поступления в стационар проводили взятие крови из локтевой вены с помощью системы однократного применения BD Vacutainer Safety-Lok (Becton, Dickinson and Company, США) в количестве 5 мл. Для взятия крови использовали одноразовые стерильные вакуумные пробирки BD Vacutainer SST II Advance с активатором свертывания и разделительным гелем для сыворотки (Becton, Dickinson and Company, США). Собранные образцы центрифугировали в течение 15 мин при 2000 g, после чего сыворотку аликвотировали в пробирки типа «Эплендорф» объемом 1,5 мл и замораживали при температуре –80 °C. Повторные циклы замораживания/оттаивания не допускались. Затем проводили количественное определение содержания LRG (набор AssayPro, США) в сыворотке крови *in vitro* методом ИФА — твердофазного иммуноферментного анализа («сэндвич»-методом) с использованием специальных наборов реагентов для ИФА на автоматическом иммуноферментном анализаторе Lazurite (США).

Дополнительные показатели исследования

Всем детям определяли массу тела, рост, продолжительность болезни, степень клинической активности ВЗК: для ЯК согласно индексу Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAL), для БК — согласно индексу Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) [18, 19]. Всем детям проводили комплексное лабораторное обследование, включавшее определение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации общего белка, альбумина, иммуноглобулинов классов G, M, A (IgG, IgM, IgA) и антител к сахаромицетам (*anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies; ASCA*), анализ кала на кальпротектин.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Формирование группы участников осуществляли путем последовательного включения всех пациентов, удовлетворяющих критериям исследования, госпитализированных в профильное отделение за определенный период. Предварительную оценку необходимого размера выборки в данной работе не проводили. Итоговое число наблюдаемых определялось возможностями клинической базы, а также условиями организации и доступностью пациентов в рамках исследуемого интервала.

Статистические методы

Анализ данных выполняли в программе StatTech v. 4.6.3 (ООО «Статтех», Россия). Для проверки количественных переменных на нормальность распределения использовали критерии Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. В связи с отклонением распределения от нормального в исследовании применяли непараметрические методы анализа. Описательные

методы статистики количественных данных представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q_1 ; Q_3). Для сравнения трех и более групп использовали критерий Краскела – Уоллиса, а апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение двух групп выполняли с применением U -критерия Манна – Уитни. Корреляционную связь между переменными оценивали по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (ρ); интерпретацию теста связи осуществлялась согласно шкале Чеддока: 0,1–0,3 — слабая, 0,3–0,5 — умеренная, 0,5–0,7 — заметная, 0,7–0,9 — высокая, 0,9–0,99 — весьма высокая. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в строгом соответствии с актуальной редакцией Хельсинкской декларации, стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» от 01.04.2006, Приказом Минздрава РФ № 200-н от 01.04.2006 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», а также принципами Качественной клинической практики (GCP). В анализ включены данные пациентов, проходивших обследование в рамках научно-исследовательской работы «Разработка системы мониторинга тяжести состояния при иммуновоспалительных болезнях желудочно-кишечного тракта у детей для оптимизации выбора патогенетической терапии», рег. № 224020700395-4, FURG-2023-0043.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Формирование исследуемых групп проводили на основании критериев включения и невключения, установленных в протоколе исследования.

В исследование включены данные 60 пациентов в возрасте от 3 лет 2 мес до 17 лет 11 мес (средний воз-

Таблица 1. Сывороточная концентрация LRG в зависимости от активности ЯК согласно индексу PUCAI
Table 1. Serum LRG level depending on UC activity according to PUCAI index

Клиническая активность ЯК согласно значениям PUCAI	Концентрация LRG1, мкг/мл		p
	Медиана (Me)	Квартилы Q_1 ; Q_3	
Низкая	52,0	40,3; 65,8	0,038 p высокая – низкая = 0,021 p высокая – умеренная = 0,029
Умеренная	53,0	51,5; 54,5	
Высокая	87,0	86,0; 91,0	

Примечание. ЯК — язвенный колит; PUCAI — Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index; LRG — leucine-rich alpha-2 glycoprotein (богатый лейцином альфа-2-гликопротеин).

Note. UC (ЯК) — ulcerative colitis; PUCAI — Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index; LRG — leucine-rich alpha-2 glycoprotein.

Таблица 2. Сывороточная концентрация LRG в зависимости от активности БК согласно индексу PCDAI
Table 2. Serum LRG level depending on CD activity according to PCDAI index

Клиническая активность БК согласно значениям PCDAI	Концентрация LRG, мкг/мл		p
	Медиана (Me)	Квартилы Q_1 ; Q_3	
Низкая	50,0	43,5; 52,0	0,021 p высокая – низкая = 0,016 p высокая – умеренная = 0,020
Умеренная	63,0	56,0; 74,5	
Высокая	110,0	95,0; 119,5	

Примечание. $<*>$ — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). БК — болезнь Крона; PCDAI — Pediatric Crohn's Disease Activity Index; LRG — leucine-rich alpha-2 glycoprotein (богатый лейцином альфа-2-гликопротеин).

Note. $<*>$ — differences in indicators are statistically significant ($p < 0,05$). CD (БК) — Crohn's disease; PCDAI — Pediatric Crohn's Disease Activity Index; LRG — leucine-rich alpha-2 glycoprotein.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа взаимосвязей сывороточных концентраций LRG с клинико-лабораторными показателями
Table 3. Results of correlation analysis between serum LRG levels and clinical and laboratory parameters

Показатель	Характеристика корреляционной связи	
	<i>p</i>	<i>p</i>
LRG – Масса тела	0,111	0,560
LRG – Рост	-0,009	0,963
LRG – Продолжительность болезни	0,193	0,306
LRG – PUCAI	0,556	0,021
LRG – PCDAI	0,902	< 0,001
LRG – Гемоглобин	0,080	0,681
LRG – Эритроциты	0,056	0,774
LRG – Лейкоциты	0,158	0,412
LRG – Тромбоциты	0,123	0,526
LRG – СОЭ	-0,140	0,468
LRG – Общий белок	0,017	0,927
LRG – Альбумин	0,051	0,789
LRG – CRP	0,167	0,379
LRG – IgG	0,069	0,717
LRG – IgM	0,279	0,143
LRG – IgA	0,251	0,189
LRG – Кальпротектин	-0,179	0,493
LRG – ASCA	0,314	0,039

Примечание. $p = 0,1\text{--}0,3$ — слабая, $0,3\text{--}0,5$ — умеренная, $0,5\text{--}0,7$ — заметная, $0,7\text{--}0,9$ — высокая, $0,9\text{--}0,99$ — весьма высокая. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. LRG — leucine-rich alpha-2 glycoprotein (богатый лейцином альфа-2-гликопротеин); PUCAI — Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index; PCDAI — Pediatric Crohn's Disease Activity Index; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; CRP (СРБ) — C-реактивный белок; IgG — иммуноглобулин класса G; IgM — иммуноглобулин класса M; IgA — иммуноглобулин класса A; ASCA — anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies.

Note. $p = 0,1\text{--}0,3$ — mild, $0,3\text{--}0,5$ — moderate, $0,5\text{--}0,7$ — noticeable, $0,7\text{--}0,9$ — high, $0,9\text{--}0,99$ — very high. Differences at $p < 0,05$ were considered statistically significant. LRG — leucine-rich alpha-2 glycoprotein; PUCAI — Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index; PCDAI — Pediatric Crohn's Disease Activity Index; ESR (СОЭ) — erythrocyte sedimentation rate; CRP (СРБ) — C-reactive protein; IgG — immunoglobulin G; IgM — immunoglobulin M; IgA — immunoglobulin A; ASCA — anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies.

номерности: весьма высокая положительная связь отмечена между концентрацией LRG и значениями PCDAI ($p = 0,902$, $p < 0,001$); заметная положительная — между LRG и PUCAI ($p = 0,556$, $p = 0,021$); слабая, но статистически значимая связь обнаружена между LRG и наличием антител ASCA в сыворотке крови ($p = 0,314$, $p = 0,039$).

Остальные клинико-лабораторные показатели (масса тела, рост, продолжительность болезни, концентрация гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, концентрация общего белка, альбумина, IgG, IgM, IgA в крови, уровень кальпротектина в кале) характеризуются отсутствием или слабой ста-

тистически незначимой корреляцией с уровнем LRG ($p > 0,05$).

Таким образом, сывороточный уровень LRG достоверно увеличивается с нарастанием активности ЯК и БК у детей согласно значениям PUCAI и PCDAI. LRG может использоваться как дополнительный биомаркер тяжести клинического состояния, особенно при выраженному воспалении. Уровень LRG тесно коррелирует с показателями активности воспалительного процесса при ВЗК (PUCAI, PCDAI), а также с иммунологической активацией (ASCA), что подтверждает его потенциальную роль как маркера выраженности воспаления и иммунного ответа. В то же время существенной связи с большинством стандартных лабораторных и клинических параметров не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В настоящем исследовании впервые в отечественной педиатрической практике приведены комплексные данные об информативности сывороточного уровня LRG у детей с ВЗК. Полученные результаты подтверждают высокую диагностическую значимость LRG как маркера активности заболевания, коррелирующего с индексами PUCAI и PCDAI, а также с показателями иммунологических маркеров (ASCA).

Сравнительный анализ с опубликованными зарубежными исследованиями [6–8] показывает, что сывороточный LRG обладает высокой чувствительностью и специфичностью при оценке как клинической, так и эндоскопической активности ВЗК, а также может служить суррогатным маркером достижения mucosal healing — одного из ключевых показателей успешности терапии.

Ряд публикаций [12–14] демонстрируют важность персонализированного лабораторного мониторинга у детей с ВЗК, включая уровень биологических препаратов и специфических аутоантител, для оптимизации терапии и дифференциальной диагностики. Наши результаты позволяют рассматривать LRG как дополнительный объективный критерий лабораторной стратификации пациентов, способный повысить точность оценки воспалительной активности и прогноза течения заболевания наряду с традиционными биомаркерами.

Анализ выявил статистически значимые корреляции между уровнем LRG и индексами активности ЯК и БК — PUCAI, PCDAI соответственно, а также иммунологическими показателями, что расширяет возможности ранней диагностики и динамического мониторинга эффективности терапии. Перспективными направлениями дальнейших исследований следует считать внедрение LRG в рутинную диагностику и изучение его прогностической ценности при подборе лечения, в том числе при биологической терапии.

Ограничениями данного исследования являются относительно небольшая выборка пациентов, а также отсутствие данных о динамике LRG в условиях длительного наблюдения и ремиссии. Тем не менее, полученные результаты могут служить основой для дальнейшей валидации маркера LRG в многоцентровых и проспективных исследованиях детского контингента с ВЗК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты работы демонстрируют высокую диагностическую информативность LRG для выявления активного течения ВЗК у детей. Это открывает перспективы для внедрения данного марке-

ра в алгоритмы скрининга и клинического наблюдения пациентов с ВЗК детского возраста при условии дальнейшей стандартизации и мультицентровых исследований, направленных на оптимизацию его диагностических порогов и подтверждение клинической значимости.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Н. Сурков — планирование, поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи, участие в редактировании и утверждении окончательного варианта статьи для публикации.

О.Б. Гордеева — планирование, непосредственное участие в проведении исследования, поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи, участие в редактировании.

О.Е. Краснова — поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи.

С.Т. Фатулаев — поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи.

Н.А. Изотова — поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи.

Е.Е. Бессонов — поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи.

И. Джгаркова — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

А.В. Доброток — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

А.Д. Гусейнова — учет и регистрация данных, участие в написании текста рукописи.

М.С. Руднева — учет и регистрация данных, участие в написании текста рукописи.

Е.Н. Ильяшенко — учет и регистрация данных, участие в написании текста рукописи.

Л.С. Намазова-Баранова — научное руководство, разработка дизайна исследования, проведение критического анализа материалов и формирование выводов.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Andrej N. Surkov — planning, conducting search and analytical work, participation in writing the text of the manuscript, editing and approving the final version of the article.

Olga B. Gordeeva — planning, direct participation in conducting research, search and analytical work, participation in writing and editing the text of the manuscript.

Olga E. Krasnova — conducting search and analytical work, participation in writing the text of the manuscript.

Sadig T. Fatullaev — conducting search and analytical work, participation in writing the text of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 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>]
- Хавкин А.И., Пермякова А.А., Цепилова М.О. и др. Современные представления о воспалительных заболеваниях кишечника у детей с очень ранним и ранним началом // Вопросы современной педиатрии. — 2024. — Т. 23. — № 3. — С. 145–151. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2768> [Khavkin AI, Permyakova AA, Tsepilova MO, et al. Modern View on Very Early Onset and Early Onset Inflammatory Bowel Diseases in Children. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2024;23(3):145–151. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2768>]
- Губанова С.Г., Сурков А.Н., Зеленкова И.В. и др. Клинико-иммунологические параметры воспаления у детей с иммуновоспалительными заболеваниями, ассоциированными с патологией верхних дыхательных путей (на примере посироза и воспалительных заболеваний кишечника, первые результаты исследования) // Педиатрическая фармакология. — 2025. — Т. 22. — № 5. — С. 553–566. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2961> [Gubanova SG, Surkov AN, Zelenkova IV, et al. Features of Upper Respiratory Tract Inflammation Phenotypes

- in Children with Various Skin, Respiratory, and Gastrointestinal Diseases (Preliminary Research Results). *Pediatric pharmacology*. 2025;22(5):553–566. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i5.2961>
4. Shinzaki S, Matsuo K, Iijima H, et al. Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein is a Serum Biomarker of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):84–91. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw132>
 5. Tashiro T, Shinzaki S, Yoshihara T, et al. Leucine-rich Alpha-2 glycoprotein could be clinically useful in active and postoperative Crohn's disease. *Sci Rep*. 2025;15(1):9031. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-93831-7>
 6. Shimoyama T, Yamamoto T, Yoshiyama S, et al. Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein Is a Reliable Serum Biomarker for Evaluating Clinical and Endoscopic Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(9):1399–1408. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izac230>
 7. Karashima R, Sagami S, Yamana Y, et al. Early change in serum leucine-rich α-2-glycoprotein predicts clinical and endoscopic response in ulcerative colitis. *Intest Res*. 2024;22(4):473–483. doi: <https://doi.org/10.5217/ir.2023.00135>
 8. Yasutomi E, Inokuchi T, Hiraoka S, et al. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein as a marker of mucosal healing in inflammatory bowel disease. *Sci Rep*. 2021;11(1):11086. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90441-x>
 9. Nakamura N, Honzawa Y, Ito Y, et al. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is useful in predicting clinical relapse in patients with Crohn's disease during biological remission. *Intest Res*. 2025;23(2):170–181. doi: <https://doi.org/10.5217/ir.2024.00042>
 10. Aoyama Y, Hiraoka S, Yasutomi E, et al. Changes of leucine-rich alpha 2 glycoprotein could be a marker of changes of endoscopic and histologic activity of ulcerative colitis. *Sci Rep*. 2025;15(1):5248. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-89615-8>
 11. Ojagh Shirmand F, Pourfaraji SM, Saeedian B, et al. The usefulness of serum leucine-rich alpha-2 glycoprotein as a novel biomarker in monitoring inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2025;37(8):891–904. doi: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002952>
 12. Илларионов А.С., Радыгина Т.В., Потапов А.С. и др. Терапевтический лекарственный мониторинг адалимумаба при воспалительных заболеваниях кишечника у детей // Вопросы детской диетологии. — 2021. — Т. 19. — № 3. — С. 14–25. — doi: <https://doi.org/10.1093/ir/19.3.14> [Илларионов AS, Radygina TV, Potapov AS, et al. Therapeutic drug monitoring of adalimumab in inflammatory bowel disease in children. *Voprosy detskoj dietologii = Pediatric Nutrition*. 2021;19(3):14–25. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-3-14-25>]
 13. Илларионов А.С., Потапов А.С., Петричук С.В. и др. Значение мониторинга уровня инфликсимаба и антител к нему в сыворотке крови для оптимизации терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей // Вопросы практической педиатрии. — 2021. — Т. 16. — № 2. — С. 14–21. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-2-14-21> [Il'iarionov AS, Potapov AS, Petrichuk SV, et al. Monitoring of serum levels of infliximab and anti-infliximab antibodies and its role in optimizing therapy of inflammatory bowel disease in children. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2021;16(2):14–21. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-2-14-21>]
 14. Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Петричук С.В. и др. Информативность определения анти-grp2 антител в сыворотке крови и копрофильтратах у детей с воспалительными заболеваниями кишечника // Медицинская иммунология. — 2020. — Т. 22. — № 4. — С. 717–728. — doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-DVO-1998> [Topytyna AP, Semikina EL, Petrichuk SV, et al. Diagnostic value of anti-GP2 antibodies determined in serum and coprofiltrates in children with inflammatory bowel disease. *Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology*. 2020;22(4):717–728. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-DVO-1998>]
 15. Yasuda R, Arai K, Kudo T, et al. Serum leucine-rich alpha-2 glycoprotein and calprotectin in children with inflammatory bowel disease: A multicenter study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38(7):1131–1139. doi: <https://doi.org/10.1111/jgh.16166>
 16. Yoshimura S, Okata Y, Ooi M, et al. Significance of Serum Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein as a Diagnostic Marker in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Kobe J Med Sci*. 2024;69(4):E122–E128. doi: <https://doi.org/10.24546/0100486228>
 17. Aksoy B, Çağan Appak Y, Akşit M, et al. Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein 1 as a Biomarker for Evaluation of Inflammatory Bowel Disease Activity in Children. *J Clin Med*. 2025;14(8):2803. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm14082803>
 18. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133(2):423–432. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.029>
 19. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991;12(4):439–447.

Статья поступила: 17.09.2025, **принята к печати:** 16.12.2025

The article was submitted 17.09.2025, accepted for publication 16.12.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Сурков Андрей Николаевич, д.м.н. [*Andrej N. Surkov*, MD, PhD]; **адрес:** 117593, г. Москва, Литовский бульвар, д. 1А [**address:** 1A, Litovskij boulevard, Moscow, 117593, Russian Federation]; **телефон:** +7 (916) 656-31-27; **e-mail:** surkov@gastrockb.ru; **eLibrary SPIN:** 4363-0200

Гордеева Ольга Борисовна, к.м.н. [*Olga B. Gordeeva*, MD, PhD]; **e-mail:** obr@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2562-7725

Краснова Ольга Евгеньевна [*Olga E. Krasnova*, MD]; **e-mail:** o-e-k@mail.ru

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

Изотова Наталья Александровна [*Natalya A. Izotova*, MD]; **e-mail:** izotova@gastrockb.ru

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

Джаркава Ирина [*Irine Dzharkava*, MD]; **e-mail:** irinedzharkava@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1202-0773

Доброток Альбина Витальевна [*Albina V. Dobrotok*, MD]; **e-mail:** dobrotokav@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 4248-8015

Гусейнова Альбина Джейхуновна, студентка [*Albina D. Gusejnova*, student]; **e-mail:** goosealbina@yandex.com

Руднева Мария Сергеевна, студентка [*Mariya S. Rudneva*, student]; **e-mail:** mashaa.rudneva@gmail.com

Ильяшенко Елизавета Никитична, студентка [*Elizaveta N. Il'yashenko*, student]; **e-mail:** liza.il'yashenko.02@mail.ru

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

У.Ш. Ашрафова, А.М. Мамедъяров, Е.К. Кармазина, О.А. Клочкова

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

Динамика статокинетических показателей походки у детей преддошкольного и дошкольного возраста с церебральным параличом на фоне экзоскелет-ассистированной реабилитации

Автор, ответственный за переписку:

Ашрафова Ульвия Шахиновна, младший научный сотрудник отдела 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.: +7 (968) 492-44-56, e-mail: doc.ashrafova@gmail.com

Обоснование. Роботизированная механотерапия — одно из актуальных и перспективных направлений в современной нейрореабилитации. Возможности применения экзоскелетов в реабилитации детей раннего и дошкольного возраста в настоящее время недостаточно изучены. **Цель исследования.** Оценить эффективность применения экзоскелетов для коррекции двигательного стереотипа и формирования паттернов ходьбы у детей раннего и дошкольного возраста с двигательными нарушениями. **Материалы и методы.** Пациенты были разделены на 3 группы: группу I составили 29 пациентов с ДЦП дошкольного возраста, получавшие традиционные реабилитационные процедуры, группу II — 29 детей дошкольного возраста с ДЦП, в реабилитационный комплекс которых входили тренинги с экзоскелетом ExoAtlet Bambini, и группу III — 14 детей младшего дошкольного возраста, в реабилитационную программу которых были включены тренировки с маленьким экзоскелетом ExoAtlet Sofia. Для анализа данных использовали современные шкалы, тесты, данные аппаратно-программного обеспечения, позволяющие оценить изменение биомеханических параметров и показателей работоспособности той или иной группы мышц. **Результаты.** Клиническая оценка на фоне комплекса реабилитационных мероприятий с применением экзоскелета к концу реабилитации показала достоверное улучшение вертикальной позы, ходьбы и постурального контроля в целом. Корреляционный анализ, проведенный по окончании реабилитации, выявил статистически значимые связи между общим количеством тренингов в экзоскелете, динамикой индекса Хаузера ($p = 0,033$ у группы II, $p = 0,045$ у группы III), динамикой по тесту «Встань и иди» ($p = 0,038$ у группы II, $p = 0,49$ у группы III). **Заключение.** Применение экзоскелета приводит к статистически значимому улучшению постурального контроля пациентов в исследовании, получивших полный курс индивидуализированной комплексной реабилитации с применением экзоскелета. Результаты сравнительного анализа не только продемонстрировали более высокую эффективность экзоскелет-ассистированной реабилитации у детей младшего и дошкольного возраста по сравнению с традиционными методами, но и позволили определить ключевые факторы, прогнозирующие успех данной технологии для этой категории пациентов.

Ключевые слова: роботизированная механотерапия, детская реабилитация, детский церебральный паралич, младший дошкольный возраст, двигательные нарушения, биомеханика ходьбы, экзоскелет

Для цитирования: Ашрафова У.Ш., Мамедъяров А.М., Кармазина Е.К., Клочкова О.А. Динамика статокинетических показателей походки у детей преддошкольного и дошкольного возраста с церебральным параличом на фоне экзоскелет-ассистированной реабилитации. Педиатрическая фармакология. 2025;22(6):679–689. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2993>

ОБОСНОВАНИЕ

Среди неврологических заболеваний детский церебральный паралич (ДЦП) по-прежнему остается одной из ведущих причин детской инвалидизации. Основными клиническими проявлениями ДЦП являются нарушения локомоторных функций и постурального контроля, препятствующие росту, развитию и полноценной социальной адаптации. Отсутствие должного постурального контроля у детей с ДЦП связано с формированием патологических двигательных стереотипов вследствие нарушения развития «здоровых» двигательных навыков с самого начала.

Двигательная активность относится к числу ключевых физиологических детерминант, необходимых для нормальных процессов формирования и функционирования человеческого организма на всех этапах онтогенеза — как в детском, так и в зрелом возрасте. Снижение объема двигательной активности запускает целый каскад патологических изменений: патология костно-мышечной системы провоцирует расстройство вегетативно-сосудистой регуляции и респираторной функции, что влечет за собой нарушения метаболических процессов и стойкое снижение работоспособности [1]. Для оптимальной работы не только опорно-двигательной, но и других систем организма необходима достаточная двигательная активность.

тельного аппарата, но и внутренних органов и нервной системы в целом человеку необходимо находиться в вертикальном положении — стоя или двигаясь [2]. В процессе пассивной и активной вертикализации (тренинга ходьбы) достигается несколько целей: формируется правильная поза тела, увеличиваются мобильность суставов и коммуникативная активность, в том числе психоэмоциональное состояние ребенка, осуществляется профилактика развития соматических сопутствующих заболеваний [3, 4]. Филогенетические и онтогенетические аргументы в пользу значимости вертикализации человека очевидны [5].

Ходьба — это сложный скоординированный акт, которым управляет нервная система. Согласно исследованием, регулярные локомоторные тренировки способствуют формированию новых нейронных связей, тем самым воздействуя на механизмы нейропластичности [6, 7]. Принципы нейрональной пластичности обосновывают необходимость ранней и активной стимуляции пораженных конечностей у детей с тяжелой неврологической и ортопедической патологией. Процесс вертикализации у данной группы пациентов не только способствует существенным позитивным сдвигам в физическом и функциональном состоянии, но и мотивирует их к ходьбе, помогая освоить новые двигательные навыки [8]. Поэтому раннее начало комплексной реабилитации детей с ДЦП в раннем периоде жизни позволит повысить шансы эффективности абилитации и реабилитации, тем самым снижая риск поздних осложнений, в частности формирования ранних контрактур и деформации суставов [9, 10].

На сегодняшний день в реабилитационной практике механотерапия утвердилась в качестве ключевого

направления, основанного на аппаратном выполнении дозированных упражнений на специализированных медицинских аппаратах, обеспечивающих активную нагрузку при совершении движений [9].

Возможности современной педиатрической реабилитации расширились благодаря появлению метода биологической обратной связи (БОС), при котором выполнение повторяющихся двигательных актов в формате компьютерной игры, сопровождаемое визуальной и акустической информацией в реальном времени, позволяет ребенку осуществлять осознанную коррекцию движений [11]. Согласно результатам проведенных авторским коллективом исследований и обзору международного опыта, применение параметров видеоигр в качестве элемента обратной связи ассоциировано не только с прогрессом в развитии моторных навыков у детей, но и с повышением уровня их мотивации, а также с формированием благоприятного эмоционального фона, что обеспечивает более эффективную мультисенсорную интеграцию, необходимую для планирования и исполнения двигательного акта [12–14].

Особое внимание в спектре восстановительных методик сейчас уделено роботизированной механотерапии, представляющей одно из самых актуальных направлений в двигательной реабилитации. Получен значительный объем доказательств, подтверждающих эффективность реабилитационных воздействий с использованием роботизированных тренажеров у подростков и взрослых. Особенно перспективны и восребованы такие механизированные реабилитационные комплексы, как система медицинских экзоскелетов, интерес к которым неуклонно растет в последнее

Ulviya Sh. Ashrafova, Ayaz M. Mamedyarov, Elena K. Karmazina, Olga A. Klochkova

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

Dynamics of Statokinetic Gait Parameters in Toddlers and Children of Preschool Age with Cerebral Palsy on the Background of Exoskeleton-assisted Rehabilitation

Background. Robotic mechanotherapy is one of the most relevant and promising areas in modern neurorehabilitation. The possibilities of using exoskeletons in the rehabilitation of children of early and preschool age are currently insufficiently studied. **The aim of the study is** to evaluate the effectiveness of using exoskeletons to correct motor stereotypes and form walking patterns in children of early and preschool age with motor disorders. **Materials and methods.** The patients were divided into 3 groups: group I consisted of 29 patients with cerebral palsy of preschool age who received traditional rehabilitation procedures, group II — 29 preschool children with cerebral palsy, whose rehabilitation complex included trainings with the ExoAtlet Bambini exoskeleton, and group III — 14 toddlers, whose rehabilitation program included training with a small ExoAtlet Sofia exoskeleton. To analyze the data, modern scales, tests, and hardware and software data were used to assess changes in biomechanical parameters and performance indicators of a particular muscle group. **Results.** A clinical assessment against the background of a complex of rehabilitation measures using an exoskeleton by the end of rehabilitation showed a significant improvement in vertical posture, walking, and postural control in general. Correlation analysis conducted at the end of rehabilitation revealed statistically significant relationships between the total number of exoskeleton training sessions, the dynamics of the Hauser index ($p = 0.033$ in group II, $p = 0.045$ in group III), and the dynamics of the timed "Up and Go" test ($p = 0.038$ in group II, $p = 0.49$ in group III). **Conclusion.** The usage of an exoskeleton leads to a statistically significant improvement in the postural control of patients in the study who received a full course of individualized comprehensive rehabilitation using an exoskeleton. The results of the comparative analysis demonstrated not only the higher efficiency of exoskeleton-assisted rehabilitation in toddlers and preschool children compared with traditional methods, but also allowed us to identify key factors predicting the success of this technology for this category of patients.

Keywords: robotic mechanotherapy, pediatric rehabilitation, cerebral palsy, toddlers, motor disorders, biomechanics of walking, exoskeleton

For citation: Ashrafova Ulviya Sh., Mamedyarov Ayaz M., Karmazina Elena K., Klochkova Olga A. Dynamics of Statokinetic Gait Parameters in Toddlers and Children of Preschool Age with Cerebral Palsy on the Background of Exoskeleton-assisted Rehabilitation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(6):679–689. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2993>

время [15]. С целью формирования физиологического паттерна ходьбы и реализации принципа ранней вертикализации для пациентов с локомоторными нарушениями по всему миру разрабатываются реабилитационные экзоскелеты. Экзоскелет — роботизированное устройство, настраиваемое под антропометрические параметры человека, предусмотренное для тренировки ходьбы за счет внешнего каркаса и приводов. Современные функциональные модели экзоскелетов разрабатываются, совершенствуются и производятся параллельно как ведущими зарубежными странами (США, Япония, Израиль, Испания), так и в Российской Федерации, что свидетельствует о глобальном характере данной технологической гонки [16–18].

Перспективной российской моделью является медицинский экзоскелет нового поколения ExoAtlet Albert — роботизированный тренажер с БОС для восстановления навыков ходьбы со встроенной системой синхронизированной электростимуляции, рекомендованный для использования людьми с полной или частичной утратой движений нижних конечностей [19]. В 2021 г. появилась детская версия аппарата — ExoAtlet Bambini, специально разработанная для детей с нарушениями опорно-двигательной системы, оснащенная более мягкими материалами и упругими элементами для уменьшения нагрузки на тело ребенка (предназначена для детей дошкольного возраста). Движения в таком экзоскелете осуществляются за счет расположенных в коленных, бедренных и голеных модулях электрических двигателей, управляющий сигнал на которые подается с центральной платы робота, расположенной в «спинке» робота в виде планшета.

К настоящему времени изобретено только несколько экзоскелетов, адаптированных для детей-инвалидов разных возрастов, поэтому возможности использования и степень эффективности реабилитации с применением экзоскелетов у детей раннего возраста на сегодняшний день изучены недостаточно. В процессе разработки экзоскелет, предназначенный для пациентов ростом от 73 до 120 см. Эта уникальная модель станет первым и единственным в своем классе тренажером-экзоскелетом, предназначенным для самых маленьких пациентов — детей раннего возраста (рис. 1).

Несмотря на широкий спектр существующих методик и тренажеров в области механотерапии, их эффективность напрямую зависит от персонализированного подхода к выбору и стратегии дальнейшего применения.



Рис. 1. Пациент раннего возраста в детском экзоскелете (ExoAtlet Sofia)
Fig. 1. An early-age patient in a children's exoskeleton (ExoAtlet Sofia)

Оптимальный лечебный эффект достичим лишь при условии, что решение об индивидуальном наборе оптимальных методик принимается мультидисциплинарной командой, учитывающей весь комплекс параметров конкретного пациента: специфику заболевания, возраст, характер двигательных нарушений, сопутствующие (в том числе ортопедические) патологические состояния и реабилитационные цели.

Анализ данных зарубежной и отечественной литературы показывает, что в настоящее время повышается интерес к применению роботизированных устройств в реабилитации пациентов с ДЦП, в том числе детского возраста. Результаты исследований, проведенных зарубежными [20] и отечественными [21, 22] авторами, показывают высокую эффективность использования робототехники в реабилитационных программах.

Однако результаты применения реабилитационного лечения, включающего использование экзоскелетов у детей младшего и дошкольного возраста с ДЦП, в доступной научной литературе не представлены.

Цель исследования

Изучить возможность и эффективность использования механизированной робототерапии у детей раннего и дошкольного возраста с ДЦП.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Простое когортноеmonoцентровое проспективное исследование.

Условия проведения исследования

У всех пациентов собирался анамнез, оценивались основные антропометрические показатели (рост, масса), проводился неврологический и ортопедический осмотр.

В программу реабилитации на основании индивидуальных показаний включались следующие методики: общий массаж, лечебная физкультура с применением пассивных упражнений с инструктором ЛФК по индивидуальной программе, коррекция нарушения двигательной функции с использованием компьютерных технологий (БОС), сухие иммерсионные ванны (кровать «Сатурн»), электрофорез синусоидальными модулированными токами (СМТ-форез; 2 поля), тренинг коррекции нарушений двигательной функции при помощи БОС-стабилоплатформы.

Персонализированно в реабилитационную программу пациента на основании возраста, показаний и показателей нейропсихического статуса назначалась тренировка с применением маленького или среднего экзоскелета (согласно возрастным и антропометрическим данным).

Средняя длительность сеанса тренировки с применением экзоскелета не превышала 1 ч, непосредственно время ходьбы в экзоскелете (то есть ходьбы без учета отдыха) составляло 15–25 мин (с постепенным увеличением длительности от сеанса к сеансу на основании индивидуальной переносимости пациентом). Учитывая возможные сопутствующие ортопедические ограничения, перед первой сессией с экзоскелетом у пациента проверяли отсутствие противопоказаний к тренировке, анализировали возможность применения экзоскелета по индивидуальным антропометрическим параметрам. Для применения тренажера в исследовании были разработаны антропометрические показатели для детей от 2 до 7 лет (табл. 1) для линейной и пространственной коррекции параметров медицинского аппарата и воз-

Таблица 1. Антропометрические данные группы детей с ДЦП возраста от 2 до 7 лет

Table 1. Anthropometric data of a group of children with cerebral palsy aged 2 to 7 years

Рост, см	110,4 ± 13,5
Ширина таза, см	24,2 ± 7,8
Длина от тазобедренного сустава до колена, см	31,3 ± 9,7
Длина от колена до пола, см	36,6 ± 11,2
Длина стопы, см	17,4 ± 6,3
Обхват бедра, см	38,2 ± 8,7
Обхват икроножной мышцы, см	24,3 ± 6,8
Обхват по голеностопу, см	15,6 ± 6,5

можности его использования в данной возрастной группе детей с ДЦП.

Перед инициацией тренировки пациента в экзоскелете инструктор осуществлял фиксацию костей таза, коленей и стоп ребенка в положении, близком к физиологическому, в самом тренажере. Далее из этого положения создавалась возможность отрабатывать паттерны ходьбы [23]. Тренировка — ходьба пациента в экзоскелете — проводилась в сопровождении инструктора, который, в свою очередь, управлял экзоскелетом, находясь позади пациента и придерживая аппарат.

Критерии соответствия

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Учитывая клиническую картину детей с ДЦП в виде сниженных интеллектуальных способностей и тяжелых двигательных нарушений, в том числе с костно-суставными изменениями и невозможностью выполнения того или иного упражнения, в работу были включены интеллектуально сохранные дети, способные передвигаться в пространстве без или с минимальной поддержкой (использование тростей, ходунков).

Критерии включения:

- диагноз ДЦП, установленный согласно действующим клиническим рекомендациям;
- возраст от 2 лет до 7 лет включительно;
- наличие двигательных нарушений уровня I–III согласно классификации Gross Motor Function Classification System (GMFCS) [11].

Критерии невключения:

- наличие противопоказаний к проведению реабилитации;
- наличие тяжелых деформаций конечностей (контрактуры, вывихи бедра);
- тяжелая интеллектуальная недостаточность.

Критерии исключения:

- серьезные нежелательные явления на фоне реабилитации;
- отказ пациента и/или его законного представителя от проводимой терапии.

Подбор участников в группы

В исследование включены 72 ребенка, из которых 37 (56%) мальчиков и 35 (44%) девочек, с установленным диагнозом ДЦП. Пациенты со спастической диплегией составили 86% (62 ребенка), со спастической

гемиплегией — 8% (6 детей), со смешанной формой — 5% (4 случая). Средний возраст пациентов составил $4,68 \pm 1,97$ года.

Для достижения поставленной цели — анализа эффективности различных методик роботизированной механотерапии у детей раннего и дошкольного возраста с двигательными нарушениями — все пациенты были разделены на 3 группы:

- группу I составили 29 пациентов с ДЦП дошкольного возраста (от 5 до 7 лет), которым был сформирован персонализированный комплекс реабилитационных воздействий;
- группу II — 29 детей с ДЦП дошкольного возраста (от 5 до 7 лет), которым в персонализированный комплекс реабилитационных воздействий на основании показателей нейропсихического статуса были дополнительно включены тренинги с экзоскелетом Bambini (согласно антропометрическим показателям, в том числе длины голени, высоты стопы пациента в обуви, индексу массы тела пациента), ориентированным на пациентов ростом от 115 до 160 см (рис. 2);
- в группу III вошли 14 пациентов с ДЦП младшего возраста (2–4 лет), в реабилитационную программу которых были также включены дополнительные персонализированные тренировки с экзоскелетом Sofia (согласно антропометрическим показателям, в том числе индексу массы тела пациента), так как данный экзоскелет ориентирован на детей ростом от 73 до 120 см.

Целевые показатели исследования

В ходе проспективного когортного исследования была проведена оценка влияния применяемой терапии (персонализированного реабилитационного комплекса мероприятий) на весь спектр патофизиологических проявлений ДЦП, включая спастичность, мышечную слабость, нарушение селективного моторного контроля и удержания позы.

Для измерения временных и пространственных параметров шага применялась компьютерная подография, по которой анализировали длину шага, ширину шага, время опоры на одну ногу, время переноса ноги во время шагового движения.

Методы измерения целевых показателей

Контрольная оценка динамики неврологических и реабилитационных показателей осуществлялась



Рис. 2. Пациент дошкольного возраста в экзоскелете (ExoAtlet Bambini)

Fig. 2. A preschool-age patient in an exoskeleton (ExoAtlet Bambini)

по результатам следующих стандартизованных инструментов (тестов и шкал): модифицированной шкалы Эшворта [24], шкалы оценки мышечной силы (Medical Research Council (MRC) Weakness Scale) [25], индекса ходьбы Хаузера, теста «Встань и иди», шкалы клинического наблюдения ходьбы, а также данных аппаратных измерений.

Для оценки функции ходьбы использовались индекс ходьбы Хаузера [26] и тест «Встань и иди».

Индекс ходьбы Хаузера (Hauser Ambulation Index; HAI) отражает общую мобильность больного, включает классификацию пациентов по 10 градациям в зависимости от необходимости посторонней помощи, времени прохождения тестового расстояния, использования средств опоры или инвалидной коляски. Особенностью индекса является простота выполнения тестов при относительно невысокой его чувствительности.

Тест «Встань и иди» (timed “Up and Go” test; TUG) позволяет оценить возможность испытуемого переходить из позы сидя в позу стоя, проанализировать ходьбу и динамику эффективности этих задач с течением времени. Кроме того, данный тест позволяет оценить функциональную мобильность испытуемого и является одним из стандартизованных тестов для оценки риска падения [27]. В исследовании использовали модифицированную версию теста для детей [28]. Задание заключается в том, что испытуемый встает со стула, проходит дистанцию 3 метра (до стены с зеркалом, ребенок шел навстречу себе) самостоятельно или с использованием технических средств реабилитации (трость, трости или ходунки), касается своей руки в зеркале, поворачивается на 180 градусов, возвращается обратно и садится на стул. По команде «Марш!» начинается время отсчета, после возвращения испытуемого в исходное положение таймер останавливается. Для этого инструмента оценки по объективным причинам не существует нормальных значений, на которые можно ориентироваться. Поэтому оценивали прогресс ребенка за период реабилитации, сравнивая с исходным показателем.

Особенности биомеханических характеристик ходьбы и устойчивости (положение тела в пространстве) вертикальной позы во время ходьбы оценивались с помощью подографии, а для оценки нарушения ходьбы использовалась шкала наблюдения походки.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Не использовались.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался.

Таблица 2. Показатели мышечного тонуса по шкале Эшворта в динамике у пациентов в исследовании
Table 2. Indicators of muscle tone on the Ashworth scale in dynamics in patients in the study

Шкала Эшворта, балл	До начала реабилитации			После курса реабилитации			Динамика		
	Группа								
	I (n = 29)	II (n = 29)	III (n = 14)	I (n = 29)	II (n = 29)	III (n = 14)	I (n = 29)	II (n = 29)	III (n = 14)
Правая рука	1,6 ± 0,6	1,6 ± 0,5	0,9 ± 0,5	0,9 ± 0,8	0,9 ± 0,5	0,5 ± 0,7	0,7 ± 0,4	0,7 ± 0,1	0,4 ± 0,5
Левая рука	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,9	0,8 ± 0,3	1,0 ± 0,8	1,0 ± 0,9	0,5 ± 0,8	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,6
Правая нога	2,8 ± 0,9	2,7 ± 0,9	2,1 ± 1,1	1,8 ± 0,7	1,9 ± 0,7	1,9 ± 1,8	1,0 ± 0,4	0,8 ± 0,4	1,1 ± 0,7
Левая нога	2,8 ± 0,8	2,8 ± 1,3	2,2 ± 1,7	1,8 ± 0,8	1,9 ± 0,6	1,8 ± 1,9	1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,7	0,9 ± 0,8

Статистические методы

Полученные в ходе исследования данные проанализированы с использованием методов описательной статистики. Для обработки данных использовался пакет программ Microsoft Office Excel (США). Данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). 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 «Разработка технологии применения роботизированной механотерапии у детей-инвалидов раннего возраста для формирования правильного паттерна самостоятельных движений», регистрационный номер № 123030700080-0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изменение показателей двигательных функций — эффективность персонализированного реабилитационного комплекса — анализировали в динамике, до начала мероприятий и после полного курса лечения.

По результатам проведенной реабилитации на фоне тренировок у всех детей (100%, $n = 72$) отмечалось уменьшение спастичности (табл. 2) и увеличение мышечной силы (табл. 3), значимо лучшие показатели — по нижним конечностям ($p < 0,05$). Однако достоверных различий в динамике мышечного тонуса и мышечной силы до и после реабилитации между группами не выявлено.

По результатам гониометрии прослеживалась положительная динамика у детей всех групп в виде увеличения объема движений в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах. Однако статистически значимая разница изменений амплитуды движений в голеностопных суставах прослеживалась у детей, получавших в комплексе реабилитационных воздействий индивидуализированные занятия с применением экзоскелета, — как дошкольного (группа II, рис. 3) ($p = 0,047$), так и раннего (или преддошкольного) (группа III) возраста (рис. 4) ($p = 0,035$), в отличие от детей группы I, которым тренировки с экзоскелетом вследствие наличия противопоказаний не проводились (рис. 5) ($p = 0,059$).

Оценка динамики качества походки, равновесия и функциональной мобильности у детей в исследовании приведена в табл. 4. Изменения походки пациентов, зафиксированные по шкале клинического наблюдения походки (Observational Gait Scale; OGS), показали положительный двигательный паттерн. Правая и левая нижние конечности оценивались отдельно, среднее значение максимального балла одной нижней конечности до нач-

Таблица 3. Показатели мышечной силы по шкале MRC в динамике
Table 3. Indicators of muscle strength on the MRC scale in dynamics

Шкала MRC, балл	1-й день реабилитации $M \pm SD$			10-й день реабилитации $M \pm SD$			Динамика		
	Группа								
	I (n = 29)	II (n = 29)	III (n = 14)	I (n = 29)	II (n = 29)	III (n = 14)	I (n = 29)	II (n = 29)	III (n = 14)
Правая рука	4,6 ± 0,5	4,4 ± 0,6	4,8 ± 0,4	4,7 ± 0,6	4,6 ± 0,7	4,9 ± 0,1	0,1 ± 0,4	0,2 ± 0,3	0,2 ± 0,7
Левая рука	4,3 ± 0,9	4,5 ± 0,7	4,9 ± 0,3	4,6 ± 0,6	4,7 ± 0,4	4,9 ± 0,1	0,3 ± 0,6	0,2 ± 0,7	0,1 ± 0,2
Правая нога	2,4 ± 0,5	2,5 ± 0,8	3,6 ± 0,8	2,8 ± 0,9	2,7 ± 0,7	3,8 ± 0,7	0,4 ± 0,5	0,2 ± 0,3	0,2 ± 0,4
Левая нога	2,5 ± 0,8	2,6 ± 0,9	3,8 ± 0,4	2,8 ± 0,6	2,8 ± 0,8	4,0 ± 0,9	0,3 ± 0,3	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,2

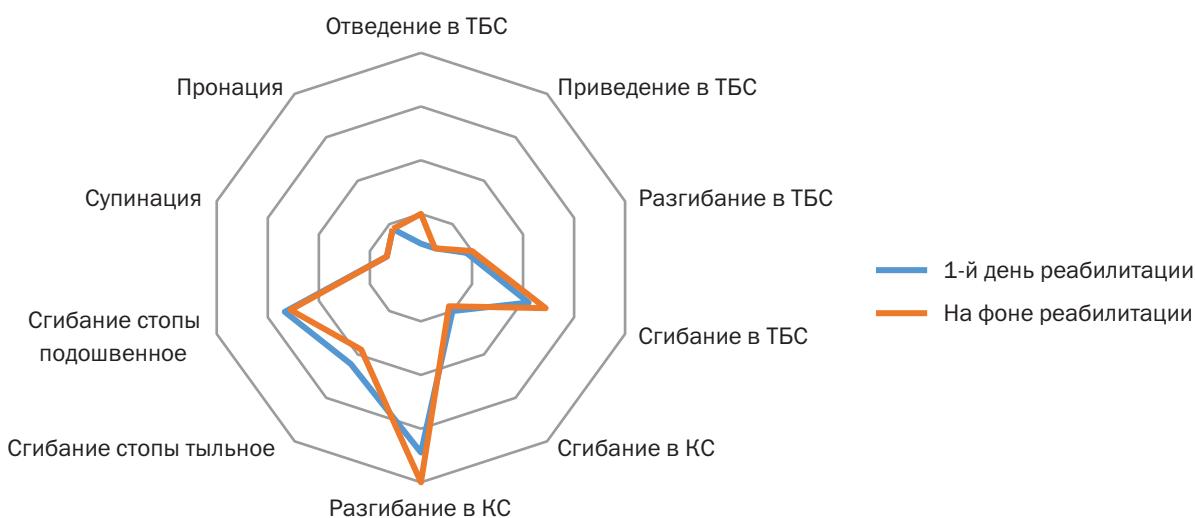


Рис. 3. Динамические показатели измерения амплитуды движений в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах в процентном соотношении по гониометрии у пациентов группы II на фоне реабилитации
Примечание. ТБС — тазобедренный сустав; КС — коленный сустав.

Fig. 3. Dynamic indicators of measuring the amplitude of movements in the hip, knee and ankle joints as a percentage of goniometry in group II patients during rehabilitation
Note. HJ (TBC) — hip joint; KJ (KC) — knee joint.

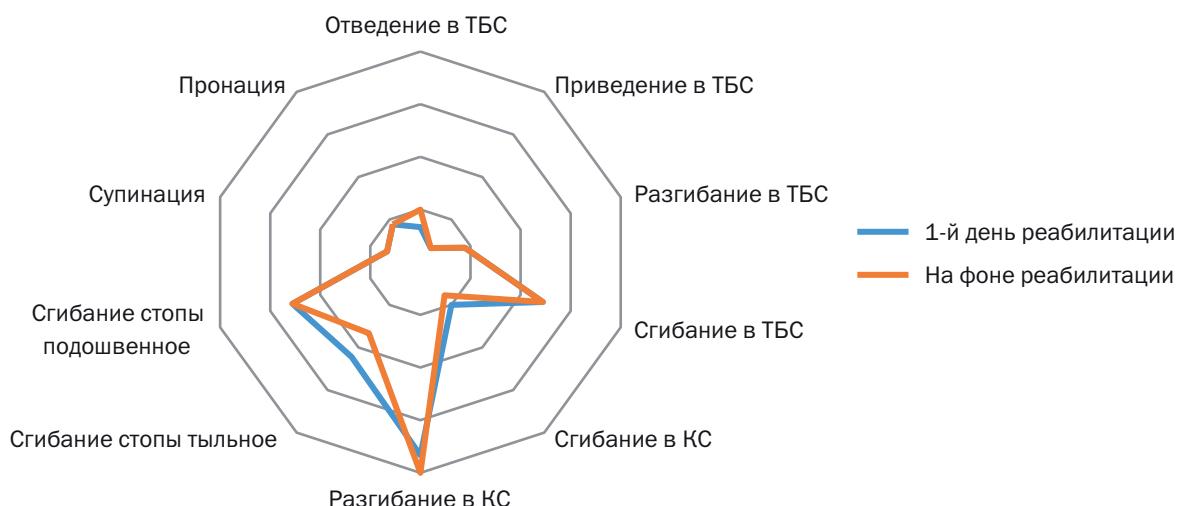


Рис. 4. Динамические показатели измерения амплитуды движений в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах в процентном соотношении по гониометрии у пациентов группы III на фоне реабилитации
Примечание. ТБС — тазобедренный сустав; КС — коленный сустав.

Fig. 4. Dynamic indicators of measuring the amplitude of movements in the hip, knee and ankle joints as a percentage of goniometry in group III patients during rehabilitation
Note. HJ (TBC) — hip joint; KJ (KC) — knee joint.

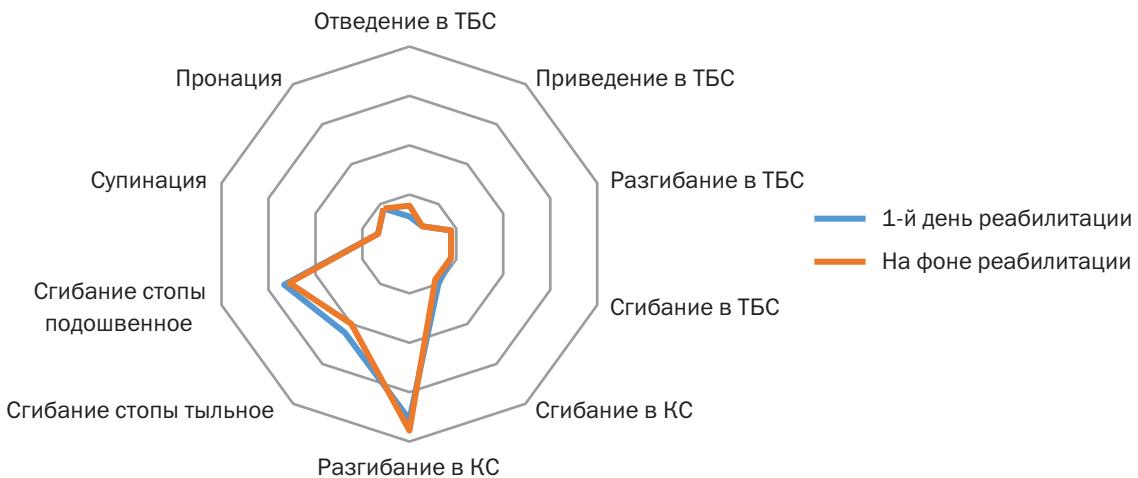


Рис. 5. Динамические показатели измерения амплитуды движений в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах в процентном соотношении по гониометрии у пациентов группы I на фоне реабилитации
Примечание. ТБС — тазобедренный сустав; КС — коленный сустав.

Fig. 5. Dynamic indicators of measuring the amplitude of movements in the hip, knee and ankle joints as a percentage of goniometry in group I patients during rehabilitation

Note. HJ (ТБС) — hip joint; KJ (КС) — knee joint.

Таблица 4. Оценка функциональной мобильности по шкалам в динамике по трем группам
Table 4. Assessment of functional mobility by scales in dynamics in three groups

Шкалы	1-й день реабилитации $M \pm SD$			10-й день реабилитации $M \pm SD$		
	Группа					
	I (n = 29)	II (n = 29)	III (n = 14)	I (n = 29)	II (n = 29)	III (n = 14)
HAI	4,4 ± 0,9	4,3 ± 0,8	4,0 ± 0,8	4,3 ± 1,6	3,9 ± 0,7	3,2 ± 0,6
TUG, с	22,34 ± 15,78	21,04 ± 16,12	23 ± 16,12	18,78 ± 15,54	16,06 ± 15,04	20 ± 16,12
OGS (для одной конечности)	12,8 ± 0,8	13,2 ± 0,7	13,1 ± 0,6	13,6 ± 0,7 ($p = 0,012$)	15,8 ± 0,9	16,3 ± 0,6

ла терапии составило у группы I 10,9 балла, у группы II — 9,4, у группы III — 8,9 балла; динамика изменений после 10-дневного курса реабилитации составила 12,4 ± 0,7 ($p = 0,012$), 13,8 ± 0,9 ($p = 0,008$), 13,7 ± 0,8 ($p = 0,007$) соответственно. Качество ходьбы и способность к удержанию равновесия определялись по тесту TUG (рис. 6). У пациентов группы II наблюдалась лучшая динамика по показателям, чем у детей групп I и III, что можно объяснить лучшей переносимостью индивидуализированных тренировок с экзоскелетом именно в этой возрастной категории. Оценка локомоторной функции по индексу HAI демонстрирует практически отсутствие положительной динамики у детей группы I.

Полученные в ходе подографического исследования показатели (табл. 5–7) свидетельствуют о статистически значимом улучшении походки у детей групп II и III в сравнении с детьми группы I, не получавшими занятий с экзоскелетом. Динамика зафиксирована в виде увеличения длины шага, уменьшения времени опоры на правую и левую ногу, снижения ширины шага и частоты шагов, улучшения равновесия и уменьшения асимметрии вертикальной позы и шага.

Также была прослежена биомеханическая динамика по параметрическим показателям непосредственно используемых экзоскелетов (табл. 8). Полученные изме-

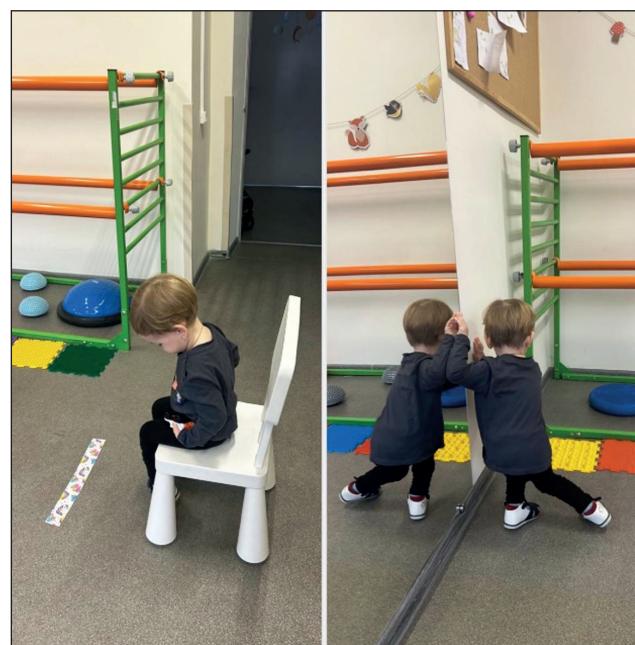


Рис. 6. Пациент во время выполнения теста «Встань и иди»
Fig. 6. A patient during the timed “Up and Go” test

Таблица 5. Подографические показатели детей группы I (без применения экзоскелета)
Table 5. Podographic indicators of group I children (without the use of an exoskeleton)

Показатели		1-й день реабилитации <i>M ± SD</i>	10-й день реабилитации <i>M ± SD</i>	Значение <i>P</i>
Длина шага, м	Левая	0,318 ± 0,06	0,336 ± 0,08	0,050
	Правая	0,316 ± 0,07	0,349 ± 0,07	0,058
Ширина шага, м	–	0,18 ± 0,03	0,16 ± 0,05	0,049
Время опоры, мин	Левая	1,40 ± 0,18	1,39 ± 0,09	0,053
	Правая	1,41 ± 0,12	1,40 ± 0,1	0,055
Дистанция, м	–	345 ± 1,33	980 ± 1,99	0,025
Распределение веса, %	Левая	88,5 ± 0,38	96,4 ± 0,43	0,046
	Правая	91,6 ± 0,52	97,8 ± 0,52	0,051
Частота шагов, в мин	–	97 ± 0,85	78,5 ± 0,78	0,036

Таблица 6. Подографические измерения пациентов группы II

Table 6. Podographic measurements of group II patients

Показатели		1-й день реабилитации <i>M ± SD</i>	10-й день реабилитации <i>M ± SD</i>	Значение <i>P</i>
Длина шага, м	Левая	0,319 ± 0,04	0,397 ± 0,05	0,025
	Правая	0,315 ± 0,05	0,406 ± 0,04	0,028
Ширина шага, м	–	0,18 ± 0,04	0,27 ± 0,03	0,046
	Левая	1,36 ± 0,12	1,02 ± 0,15	0,0520
Время опоры, мин	Правая	1,41 ± 0,04	1,05 ± 0,03	0,051
	–	388 ± 1,24	1130 ± 1,98	0,028
Распределение веса, %	Левая	86,6 ± 0,42	98,7 ± 0,56	0,046
	Правая	93,4 ± 0,48	99,8 ± 0,77	0,044
Частота шагов, в мин	–	81 ± 0,08	67,6 ± 0,08	0,007

Таблица 7. Подографические измерения пациентов группы III (дети младшего возраста, получавшие индивидуализированные тренировки с экзоскелетом)

Table 7. Podographic measurements of group III patients (toddlers who received individualized exoskeleton training)

Показатели		1-й день реабилитации <i>M ± SD</i>	10-й день реабилитации <i>M ± SD</i>	Значение <i>P</i>
Длина шага, м	Левая	0,319 ± 0,04	0,397 ± 0,05	0,026
	Правая	0,315 ± 0,05	0,406 ± 0,04	0,028
Ширина шага, м	–	0,18 ± 0,04	0,27 ± 0,03	0,021
	Левая	1,36 ± 0,12	1,02 ± 0,15	0,031
Время опоры, мин	Правая	1,41 ± 0,04	1,05 ± 0,03	0,039
	–	388 ± 1,24	1130 ± 1,98	0,009
Распределение веса, %	Левая	86,6 ± 0,42	98,7 ± 0,56	0,039
	Правая	93,4 ± 0,48	99,8 ± 0,77	0,028
Частота шагов, в мин	–	81 ± 0,08	67,6 ± 0,08	0,008

нения были статистически значимы ($p < 0,05$) у детей групп II и III.

Сравнительная оценка биомеханических параметров показала, что интеграция экзоскелетного тренинга в реабилитационную программу позволяет достичь значительно лучших показателей; в то же время эффективность такой роботизированной механотерапии выше у пациентов дошкольной возрастной подгруппы (группа II) в сравнении с детьми самой младшей возрастной

категории (группа III). Данный результат может быть объяснен наличием у таких пациентов предварительного адаптационного опыта, связанного с вертикализацией. Значимая положительная динамика была отмечена по ключевым параметрам моторного развития: времени, которое пациент способен проводить в вертикальном положении, общей продолжительности и дистанции ходьбы, а также количеству совершаемых шагов.

Таблица 8. Биомеханика ходьбы в группах II и III (по показателям экзоскелетов)
Table 8. Biomechanics of walking in groups II and III (according to exoskeletons)

Параметры	1-й день реабилитации <i>M ± SD</i>		10-й день реабилитации <i>M ± SD</i>		Значение <i>P</i>	
	II (<i>n</i> = 29)	III (<i>n</i> = 14)	II (<i>n</i> = 29)	III (<i>n</i> = 14)	II (<i>n</i> = 29)	III (<i>n</i> = 14)
Время тренировки, мин	19,02 ± 0,05	17,02 ± 0,25	39,05 ± 0,06	23,12 ± 0,18	0,021	0,04
Активность, %	44,21 ± 0,09	42,05 ± 0,21	81,1 ± 0,04	54,10 ± 0,81	0,019	0,06
Скорость, км/ч	0,10 ± 0,03	0,08 ± 0,04	0,16 ± 0,02	0,1 ± 0,08	0,062	0,06
Время вертикализации, мин	15,3 ± 0,22	12,8 ± 0,19	31,1 ± 0,15	23,5 ± 0,45	0,014	0,05
Расстояние, м	90,2 ± 0,04	50,5 ± 0,12	184,6 ± 0,03	74,5 ± 0,25	0,012	0,49
Время ходьбы, мин	13,2 ± 1,24	10,8 ± 1,34	27,4 ± 1,98	18,5 ± 1,18	0,025	0,54
Шаги	348,2 ± 0,42	95 ± 0,68	696,3 ± 0,56	118,4 ± 0,52	0,023	0,06

Полученные данные позволяют предположить, что реабилитационный потенциал пациентов с ДЦП в период преддошкольного и дошкольного возраста может достигать наилучшего уровня, дети демонстрируют наибольшую адаптационную способность и выносливость в сравнении с младшей возрастной категорией пациентов, находящихся в периоде активного роста. Отдельно следует отметить тот факт, что дети самого младшего возраста, несмотря на индивидуализацию параметров и режимов, испытывали объективные трудности при проведении тренингов с экзоскелетом. Процесс освоения экзоскелета проходил сложнее и занимал более длительный период, в том числе вследствие потребности в адаптации, а также вследствие наличия значимых психологических факторов (пациенты самого младшего возраста демонстрировали симптомы страха, тревожности, для купирования которых требовались дополнительные «ознакомительные» и пробные тренировки).

ОБСУЖДЕНИЕ

Важным результатом проведенной научной работы является достижение улучшения динамических показателей движений в суставах конечностей у пациентов с ДЦП. Согласно результатам исследования, у пациентов с ДЦП после курса реабилитационных мероприятий с тренингами в экзоскелете наблюдалось существенное ($p < 0,05$) увеличение объемов движений в голеностопных суставах в тыльном сгибании, что свидетельствует об улучшении устойчивости тела в пространстве за счет большей площади опоры в связи с купированием эквивалентной установки стоп. Выявлена тенденция к коррекции стереотипа ходьбы — улучшение скоростных и временных показателей шагового цикла при оценке по шкале OGS с последующим ремоделированием фаз ходьбы. При норме 62% от всей продолжительности цикла шага на стороне более значительного поражения обнаружены значимое сокращение периода опоры (до 40% и менее) и, соответственно, возрастание на другой стороне. Корреляционный анализ, проведенный по окончании реабилитации, выявил статистически значимые связи между общим количеством тренингов в экзоскелете, динамикой индекса Хаузера ($p = 0,033$ у группы II, $p = 0,045$ у группы III), динамикой по тесту «Встань иди» ($p = 0,038$ у группы II, $p = 0,49$ у группы III). При оценке данных подографического исследования отмечено статистически значимое улучшение походки в виде увеличения длины шага, уменьшения времени опоры на правую и левую ногу, уменьшения

ширины шага и частоты шагов, улучшения равновесия за счет уменьшения асимметрии вертикальной позы и шага, при этом у пациентов групп II и III (получавших тренинги с экзоскелетом) отмечена лучшая динамика практически по всем показателям ($p < 0,05$) в сравнении с детьми, получавшими только комплекс стандартных реабилитационных воздействий. К концу реабилитации наблюдалась положительная динамика баланса при вертикализации за счет повышения синхронизации функций нижних конечностей и более симметричного распределения нагрузки на них.

Таким образом, у всех пациентов после локомоторного тренинга повысилась так называемая упорядоченность временных характеристик шагового цикла и произошли изменения устойчивости их вертикализации в положении стоя и в момент походки в сторону нормализации. На основании динамических показателей можно сделать заключение и об улучшении постурального контроля пациентов в исследовании, получивших полный курс индивидуализированной комплексной реабилитации с применением экзоскелета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего момента нет единого унифицированного способа — стандартизованной методики для лечения и реабилитации детей с ДЦП, продолжаются исследования как отдельных методик, так и возможности применения и оценки преимуществ комплексных восстановительных программ.

Уникальность полученных в работе результатов обеспечена тем, что впервые в качестве объекта выделены и изучены когорты детей раннего и дошкольного возраста, проведена оценка реабилитационного потенциала экзоскелетных технологий у детей данных групп.

Полученные данные раскрывают двухуровневую картину адаптации: если организм в более старшем возрасте демонстрирует большую устойчивость и адаптацию к стандартным нагрузкам, то растущий организм (дети младшего возраста) обладает уникальным преимуществом — повышенным потенциалом нейропластичности. Это подтверждается объективными данными: у детей младшего возраста динамические показатели гониометрии и шкал оценки походки улучшались значительно, что свидетельствует о более гибких механизмах восстановления двигательного контроля, несмотря на общую меньшую выносливость.

Именно эта особенность растущего организма диктует необходимость повышенного внимания к детям младшей возрастной группы, реабилитационные программы

которых должны быть основаны на инициальной и динамической оценке антропометрических, соматических и нейропсихических параметров пациента и требуют особенно тщательного дозирования и контроля физиологических возможностей.

Таким образом, работа восполняет дефицит данных не только о специфике восстановительной терапии с применением экзоскелета для этой наиболее сложной и ранее не изучавшейся в подобном контексте категории пациентов, но и в целом о возможностях роботизированной механотерапии для детей с двигательными нарушениями.

Проведенный анализ эффективности экзоскелет-ассистированной реабилитации у детей младшего и дошкольного возраста в сравнении с традиционными методами восстановительного лечения, в том числе индивидуализированными, комплексными, позволил не только констатировать эффект, но и выявить вероятные предикторы успешной реабилитации с использованием экзоскелета для данной категории пациентов (возраст инициации вмешательств и положительный опыт ранней вертикализации пациента). Ранее подобные системные исследования в данной возрастной когорте не проводились. Масштабирование разработанной мультидисциплинарной реабилитационной программы, включающей персонализированный выбор методик роботизированной механотерапии для детей раннего и дошкольного возраста с двигательными нарушениями, позволит значительно улучшить возможности абилитации и реабилитации таких пациентов и их качество жизни.

ВКЛАД АВТОРОВ

У.Ш. Ашрафова — определение концепции, анализ данных, написание черновика рукописи, редактирование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Быкова О.В., Платонова А.Н., Баланская С.В., Батышева Т.Т. Детский церебральный паралич и эпилепсия: подходы к лечению и реабилитации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2014. — Т. 112. — № 7-2. — С. 25–34. [Bykova OV, Platonova AN, Balkanskaia SV, Batysheva TT. Children cerebral palsy and epilepsy: approaches to treatment and rehabilitation. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2012;112(7-2):64–70. (In Russ.)]
- Щербак С.Г., Терешин А.Е., Голота А.С., Крассий А.Б. Вертикализация: обоснование ключевой роли в общей системе реабилитации // Медицинский алфавит. — 2010. — Т. 1. — № 4. — С. 32–34. [Shcherbak SG, Tereshin AE, Golota AS, Krassii AB. Vertikalizatsiya: obosnovanie klyuchevoy roli v obshchei sisteme reabilitatsii. Medical alphabet. 2010;1(4):32–34. (In Russ.)]
- Schindl MR, Forstner C, Kern H, Hesse S. Treadmill training with partial body weight support in nonambulatory patients with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81(3):301–306. doi: [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(00\)90075-3](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(00)90075-3)
- Angulo-Barroso R, Burghardt AR, Lloyd M, Ulrich DA. Physical activity in infants with Down syndrome receiving a treadmill intervention. *Infant Behav Dev.* 2008;31(2):255–269. doi: <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2007.10.003>
- Bryce M. Muscles Alive: Their Functions Revealed by Electromyography. APTA. 1963;43(4):306–307. doi: <https://doi.org/10.1093/ptj/43.4.306a>
- Даминов В.Д., Ткаченко П.В. Экзоскелеты в медицине: мировой опыт и клиническая практика Пироговского Центра // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. — 2017. — Т. 12. — № 4-2. — С. 17–22. [Daminov VD, Tkachenko PV. Exoskeletons in medicine: world experience and clinical practice of the Pyrogov Center. Bulletin of Pyrogov National Medical & Surgical Center. 2017;12(4-2):17–22. (In Russ.)]
- Straudi S, Fanciullacci C, Martinuzzi C, et al. The effects of robot-assisted gait training in progressive multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler.* 2016;22(3):373–384. doi: <https://doi.org/10.1177/1352458515620933>
- Angulo-Barroso R, Burghardt AR, Lloyd M, Ulrich DA. Physical activity in infants with Down syndrome receiving a treadmill intervention. *Infant Behav Dev.* 2008;31(2):255–269. doi: <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2007.10.003>
- 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> [Ashraphova USh, Kupriianova OS, Karmazina EK, et al. A personalized approach to application of robotic mechanotherapy methods in children with cerebral palsy of different age groups (review). *Pediatric pharmacology. farmakologiya* — Pediatric pharmacology. 2023;20(6):588–596. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2668>]
- Beretta E, Storm FA, Strazzer S, et al. Effect of Robot-Assisted Gait Training in a Large Population of Children With Motor Impairment Due to Cerebral Palsy or Acquired Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020;101(1):106–112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.08.479>
- Герцик Ю.Г., Иванова Г.А., Суворов А.Ю. Методики и аппаратура для активно-пассивной механотерапии в здоровье сберегающих технологиях // Гуманитарный вестник. — 2013. — Вып. 4. — С. 1–6. [Gertsik YuG, Ivanova GE, Suvorov AYu. Methods and instruments for active-passive mechanotherapy in health-saving technologies. *Humanities bulletin of BMSTU.* 2013;(4):1–6. (In Russ.).] Доступно по: <https://hmbul.bmstu.ru/catalog/prmed/hidden/57.html>. Ссылка активна на 15.12.2025.

А.М. Мамедьяров — изучение и анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

Е.К. Кармазина — работа с данными, редактирование рукописи.

О.А. Клочкова — анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ulviya Sh. Ashrafova — definition of the concept, data analysis, writing a draft manuscripts, editing.

Ayaz M. Mamedyarov — study and analysis of data, revision and editing of the manuscript.

Elena K. Karmazina — working with data, editing the manuscript.

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

У.Ш. Ашрафова

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

А.М. Мамедьяров

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

Е.К. Кармазина

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

О.А. Клочкова

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

12. 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. *Pediatriccheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(6):481–491. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2839>]
13. Yoo JW, Lee DR, Cha YJ, You SH. Augmented effects of EMG biofeedback interfaced with virtual reality on neuromuscular control and movement coordination during reaching in children with cerebral palsy. *NeuroRehabilitation*. 2017;40(2):175–185. doi: <https://doi.org/10.3233/NRE-161402>
14. 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/10.20538/1682-03632020-3-156-165>]
15. Воробьев А.А., Засыпкина О.А., Кривоножкина П.С. и др. Экзоскелет — состояние проблемы и перспективы внедрения в систему абилитации и реабилитации инвалидов (аналитический обзор) // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. — 2015. — № 2. — С. 9–17. [Vorobiev AA, Zasypkina OA, Krivonozhkina PS, et al. Current use of exoskeleton and prospects of its implementation in habilitation and rehabilitation of disabled people (analytical review). *Journal of Volgograd State Medical University*. 2015;(2):9–17. (In Russ).]
16. Delgado E, Cumplido C, Ramos J, et al. ATLAS2030 Pediatric Gait Exoskeleton: Changes on Range of Motion, Strength and Spasticity in Children With Cerebral Palsy. A Case Series Study. *Front Pediatr*. 2021;9:753226. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.753226>
17. Cumplido-Trasmonte C, Ramos-Rojas J, Delgado-Castillejo E, et al. Effects of ATLAS 2030 gait exoskeleton on strength and range of motion in children with spinal muscular atrophy II: a case series. *J Neuroeng Rehabil*. 2022;19(1):75. doi: <https://doi.org/10.1186/s12984-022-01055-x>
18. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(4):214–223. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x>
19. Федоров А.В. Краткая история создания экзоскелетов // *Наука, техника и образование*. — 2017. — № 3. — С. 71–73. [Fedorov AV. Brief history of exoskeletons. *Nauka, tekhnika i obrazovanie*. 2017;(3):71–73. (In Russ).]
20. Moon BH, Kim JiW. Effects of WALKBOT Robotic Locomotor Training on Balance, Gait in Chronic Stroke. *Asia-pacific Journal of Convergent Research Interchange*. 2023;9(12):391–400. doi: <https://doi.org/10.47116/apcri.2023.12.32>
21. Петрова Л.Н., Шевцов А.В., Петров А.А., Яхин Д.Х. Опыт разработки пассивного экзоскелета для реабилитации нижних конечностей у детей с ДЦП // *Человек. Спорт. Медицина*. — 2019. — Т. 19. — № S2. — С. 103–109. — doi: <https://doi.org/10.14529/hsm19s214> [Petrova LN, Shevtsov AV, Petrov AA, Yakhin DKh. The Development of a Passive Exoskeleton for Rehabilitation of the Lower Extremities in Children with Cerebral Palsy. *Human. Sport. Medicine*. 2019;19(S2):103–109. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14529/hsm19s214>]
22. 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, Abdراхманова 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>]
23. Sukal-Moulton T, Krosschell KJ, GaeblerSpira DJ, Dewald JP. Motor Impairment Factors Related to Brain Injury Timing in Early Hemiparesis. Part I: Expression of Upper-Extremity Weakness. *Neurorehab Neural Repair*. 2014;28(1):13–23. doi: <https://doi.org/10.1177/1545968313500564>
24. Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Ильина К.А. и др. Валидация Модифицированной шкалы Эшвортса (Modified Ashworth Scale) в России // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2020. — Т. 14. — № 1. — С. 89–96. — doi: <https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.10> [Suponeva NA, Yusupova DG, Illyina KA, et al. Validation of the Modified Ashworth scale in Russia. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2020;14(1):89–96. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.10>]
25. John J. Grading of muscle power: comparison of MRC and analogue scales by physiotherapists. *Medical Research Council. Int J Rehabil Res*. 1984;7(2):173–181.
26. Pfeiffer G, Wicklein EM, Ratusinski T, et al. Disability and quality of life in Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(4):548–550. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.4.548>
27. Podsiadlo D, Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142–148. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>
28. Dhote SN, Khatri PA, Ganvir SS. Reliability of “Modified timed up and go” test in children with cerebral palsy. *J Pediatr Neurosci*. 2012;7(2):96–100. doi: <https://doi.org/10.4103/1817-1745.102564>

Статья поступила: 15.10.2025, **принята к печати:** 16.12.2025

The article was submitted 15.10.2025, accepted for publication 16.12.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Ашрафова Ульвия Шахиновна [Ulviia Sh. Ashraphova, MD]; **адрес:** 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1.

[address: 10, Fotievoi Str., building 1, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (968) 492-44-56;

e-mail: doc.ashrafova@gmail.com; **e-Library SPIN:** 1711-8463

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

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

Ключкова Ольга Андреевна, к.м.н. [Olga A. Klochkova, MD, PhD]; **e-mail:** dc.klochkova@gmail.com;

e-Library SPIN: 2999-4404

Г.А. Каркашадзе¹, А.И. Фирумянц¹, А.В. Фокин², В.В. Дьяченко¹, Г.Н. Киреева²,
 Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3}, О.П. Kovtun⁴, Э.Г. Домрачева², Н.С. Сергиенко¹,
 Ю.В. Нестерова¹, Л.М. Яцык¹, Е.Н. Руденко¹, Т.А. Салимгареева¹, Т.Ю. Гогберашвили¹,
 Н.Е. Сергеева¹, Т.А. Константиниди¹, С.Х. Садиллоева¹, М.А. Куракина¹, А.И. Рыкунова¹,
 Н.С. Шилко¹, Е.А. Вишнева^{1, 3}, Е.В. Кайтукова^{1, 3}, К.Е. Эфендиева^{1, 3}

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

² Челябинская областная детская клиническая больница, Челябинск, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Одномоментное исследование распределения макроструктурных изменений головного мозга среди общей популяции российских детей младшего школьного возраста и детей с расстройствами из группы легких когнитивных нарушений и синдромом дефицита внимания с гиперактивностью

Автор, ответственный за переписку:

Каркашадзе Георгий Арчилович, кандидат медицинских наук, врач-невролог, заведующий отделом 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 (903) 673-94-52, e-mail: karkga@mail.ru

Обоснование. Распространенность структурных аномалий головного мозга среди российских детей остается неизвестной, что препятствует эффективному планированию профилактики тяжелых неврологических и нейрохирургических осложнений. Также остается дискуссионной значимость ряда условно-патологических находок, случайно выявляемых с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), в клинической практике. **Цель исследования** — определить среди детей младшего школьного возраста частоту макроструктурных изменений головного мозга, выявленных с помощью МРТ головного мозга, и оценить их клиническую значимость относительно расстройств из группы легких когнитивных нарушений (ЛКН) и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). **Методы.** Всем участникам — детям 7–8 лет из Челябинска и Москвы — проведена МРТ головного мозга, представителям московской когорты детей дополнительно проведено углубленное клинико-психологическое обследование: консультация невролога/психиатра, нейропсихологическое и логопедическое тестирование, оценка интеллекта по Векслеру. **Результаты.** Обследованы 162 ребенка общей (челябинской и московской) популяционной выборки и 114 московских детей группы патологии — СДВГ, ЛКН и их сочетанных вариантов. Также из московской популяционной когорты была выделена подгруппа в количестве 30 неврологически здоровых детей. Наиболее частыми находками в популяционной группе были асимметрии желудочков (35,8%), расширения периваскулярных пространств (11,1%), кисты эпифиза (4,3%) и увеличение размеров большой цистерны мозга (4,3%). По результатам обследования 2,5% детей были направлены на углубленное обследование в связи с обнаруженными находками. Условно-патологические находки в целом и конкретно расширения периваскулярных пространств и арахноидальные кисты значимо чаще регистрируются среди детей с ЛКН и сочетанной патологией ЛКН + СДВГ по сравнению с неврологически здоровыми детьми и общей популяцией детей. **Заключение.** Проведение сплошного скрининга российских детей с помощью МРТ может выявить около 2,5% детей с подозрением на серьезные отклонения, требующие специализированного наблюдения. Кроме того, некоторые считающиеся незначимыми находки могут сигнализировать о нетяжелой нейропатологии.

Ключевые слова: МРТ, головной мозг, дети, случайные находки, структурные аномалии, распространенность, асимметрия желудочков, расширение периваскулярных пространств, арахноидальные кисты, легкие когнитивные нарушения, дисфазия развития, СДВГ

Для цитирования: Каркашадзе Г.А., Фирумянц А.И., Фокин А.В., Киреева Г.Н., Намазова-Баранова Л.С., Ковтун О.П., Домрачева Э.Г., Дьяченко В.В., Сергиенко Н.С., Нестерова Ю.В., Яцык Л.М., Руденко Е.Н., Салимгареева Т.А., Гогберашвили Т.Ю., Сергеева Н.Е., Константиниди Т.А., Саддилоева С.Х., Куракина М.А., Рыкунова А.И., Шилко Н.С., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В., Эфендиева К.Е. Одномоментное исследование распределения макроструктурных изменений головного мозга среди общей популяции российских детей младшего школьного возраста и детей с расстройствами из группы легких когнитивных нарушений и синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. *Педиатрическая фармакология.* 2025;22(6):690–704. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2992>

ОБОСНОВАНИЕ

Несмотря на то, что в зарубежной литературе периодически публикуются данные о распространенности случайных (инцидентальных) структурных изменений, выявляемых при магнитно-резонансной

томографии (МРТ) головного мозга у детей [1, 2], остается актуальной проблема их клинической интерпретации и врачебной тактики после обнаружения таких изменений. Первые работы с 1990-х по первое десятилетие 2000-х гг. базировались на информации о находках,

George A. Karkashadze¹, Aleksey I. Firumyants¹, Andrey V. Fokin², Galina N. Kireeva², Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 3}, Olga P. Kovtun⁴, Elvira G. Domracheva², Viktor V. Dyachenko¹, Nataliya S. Sergienko¹, Yuliya V. Nesterova¹, Leonid M. Yatsyk¹, Elena N. Rudenko¹, Tatiana A. Salimgareeva¹, Tinatin Yu. Gogberashvili¹, Nataliya E. Sergeeva¹, Tatiana A. Konstantinidi¹, Safarbegim Kh. Saddiloeva¹, Marina A. Kurakina¹, Anastasiya I. Rykunova¹, Nikita S. Shilko¹, Elena A. Vishneva^{1, 3}, Elena V. Kaytukova^{1, 3}, Kamilla E. Efendieva^{1, 3}

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

² Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

A Cross Sectional Study of the Distribution of Macrostructural Changes in the Brain Among the General Population of Russian Primary School Children and Children with Disorders from the Group of Mild Cognitive Impairment and Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Background. The prevalence of structural brain abnormalities among Russian children remains unknown, which hinders effective planning for the prevention of severe neurological and neurosurgical complications. The significance of a number of conditionally pathological findings that are accidentally detected by magnetic resonance imaging (MRI) in clinical practice also remains debatable. **The aim of the study is** to determine the frequency of macrostructural changes in the brain among primary school-age children, detected by MRI of the brain, and to assess their clinical significance in relation to disorders from the group of mild cognitive impairment (MCI) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Methods.** All participants, 7–8 year old children from Chelyabinsk and Moscow, underwent an MRI scan of the brain, representatives of the Moscow cohort of children additionally underwent an in-depth clinical and psychological examination: consultation with a neurologist/psychiatrist, neuropsychological and speech therapy testing, and Wexler intelligence assessment. **Results.** 162 children of the combined (Chelyabinsk and Moscow) population sample and 114 Moscow children of the pathology group — ADHD, MCI and their combined variants were examined. A subgroup of 30 neurologically healthy children was also isolated from the Moscow population cohort. The most common findings in the population group were ventricular asymmetries (35.8%), dilation of perivascular spaces (11.1%), epiphysis cysts (4.3%), and an increase in the size of the large brain cistern (4.3%). According to the survey results, 2.5% of the children were referred for in-depth examination in connection with the findings. Conditionally pathological findings in general and specifically perivascular space dilation and arachnoid cysts are significantly more common among children with MCI and combined pathology of MCI + ADHD compared with neurologically healthy children and the general population of children. **Conclusion.** Continuous screening of Russian children using MRI can identify about 2.5% of children with suspected serious abnormalities requiring specialized monitoring. In addition, some findings that are considered insignificant may signal mild neuropathology.

Keywords: MRI, brain, children, accidental findings, structural abnormalities, prevalence, ventricular asymmetry, dilation of perivascular spaces, arachnoid cysts, mild cognitive impairment, developmental dysphasia, ADHD

For citation: Karkashadze George A., Firumyants Aleksey I., Fokin Andrey V., Kireeva Galina N., Namazova-Baranova Leyla S., Kovtun Olga P., Domracheva Elvira G., Dyachenko Viktor V., Sergienko Nataliya S., Nesterova Yuliya V., Yatsyk Leonid M., Rudenko Elena N., Salimgareeva Tatiana A., Gogberashvili Tinatin Yu., Sergeeva Nataliya E., Konstantinidi Tatiana A., Saddiloeva Safarbegim Kh., Kurakina Marina A., Rykunova Anastasiya I., Shilko Nikita S., Elena A. Vishneva Elena A., Kaytukova Elena V., Efendieva Kamilla E. A Cross Sectional Study of the Distribution of Macrostructural Changes in the Brain Among the General Population of Russian Primary School Children and Children with Disorders from the Group of Mild Cognitive Impairment and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2025;22(6):690–704. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2992>

полученных как побочный результат поисков других аномалий, по поводу которых проводились МРТ, в традиционной клинической практике [1–3]. Случайными такие находки называются, так как они не имеют отношения к тем структурным аномалиям, для поиска которых назначалось МРТ-исследование, и, соответственно, они являются случайными относительно основного заболевания. Инцидентальные структурные аномалии могут обнаруживаться в ходе диагностических поисков при любых типичных клинических показаниях к МРТ: подозрении на опухоль, черепно-мозговой травме, головных болях, инсультах, эпилепсиях и пр. И хотя порой размер выборок бывает довольно внушительным, частота тех или иных случайных находок в подобных исследованиях не может отождествляться с истинной распространенностью изменений в популяции, так как исходные когорты обследуемых формируются исключительно из детей с нейропатологией, что не релевантно популяции детского населения в целом.

Примерно со второго десятилетия 2000-х гг. стали появляться истинно популяционные исследования, но термин «случайные находки» «перекочевал» туда и продолжает активно использоваться. Прицельные популяционные исследования большей частью сосредоточены на взрослом населении [4, 5]. Исследования в общей детской популяции более редки и сосредоточены на малых выборках [6–8]. Единственным из по-настоящему крупных популяционных исследований является исследование американских ученых в рамках глобальной исследовательской инициативы «Исследование когнитивного развития подростков» (Adolescent Brain Cognitive Development; ABCD), которое предоставило данные обследования 11 810 американских детей [9]. Результаты этого исследования показывают, что те или иные структурные аномалии имеются у 21,1% 9–10-летних детей, хотя в других работах данные варьируют от 10 до 25% [1, 6]. При этом пол и раса могут влиять на распространенности находок [9, 10].

Российских исследований в данном направлении не проводилось. Основными препятствиями организации российских популяционных исследований в данной области являются неготовность родителей подвергать обследованию условно здоровых детей и дороговизна процедуры обследования, которая исключает ее использование в профилактических и скрининговых программах.

Представление об истинной распространенности структурных изменений мозга у детей необходимо для понимания фундаментальных основ популяционного здоровья, нейроонтогенеза, а также с организационной целью адекватного распределения медицинских ресурсов для своевременного выявления различной нейропатологии.

Несмотря на полученные точные данные по зарубежным (главным образом американской) детским популяциям, основной нерешенной проблемой остается вопрос интерпретации тех или иных находок с клинической точки зрения и соответственно алгоритмов организации дальнейших действий по наблюдению или углубленному обследованию ребенка в зависимости от типа выявленной аномалии. Помощь в этом может оказать сравнение популяционной распространенности клинически неоднозначных находок у детей из общей популяции и у детей с нейропатологией, которая ранее не рассматривалась в качестве имеющей значимые структурно-анатомические изменения и, таким образом, не принималась в расчет при разработках алгоритмов применения МРТ в педиатрии. В качестве таких состояний авторами

выбраны заболевания из так называемой группы легких когнитивных нарушений (ЛКН) и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), которые, как показывают последние морфометрические исследования, имеют микроморфометрические нейроанатомические субстраты, но традиционно не рассматриваются как показания к проведению МРТ в сравнении с такими состояниями, как опухоли, инсульты, черепно-мозговые травмы, рассеянный склероз, эпилепсии и другие органические заболевания.

Цель исследования

Определить среди детей младшего школьного возраста частоту макроструктурных изменений головного мозга, выявленных с помощью МРТ головного мозга, и оценить их клиническую значимость относительно расстройств из группы ЛКН и СДВГ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование является наблюдательным одномоментным проспективным панельным.

Условия проведения исследования

Представленная работа является частью серии нейровизуализационных исследований, результаты первого из которых уже были опубликованы ранее [11, 12].

В эту часть исследования запланировано включение когорт детей из различных российских городов. В настоящей публикации представлены данные обследования когорт участников из городов Москвы и Челябинска.

В Челябинске исследование проводили на базе двух государственных средних общеобразовательных школ. Выбор школ осуществлен при участии местных департаментов образования, которые получали от местного органа здравоохранения подготовленное исследовательским коллективом письмо — приглашение к участию в исследовании. Условиями включения школ было обучение школьников по стандартной образовательной программе и расположение школ в различных районах города. В каждой включенной в исследование школе приглашали принять участие в исследовании отдельные классы с наибольшей долей родителей, устроившихся на такое участие. Приглашение в виде электронного письма вместе с формами информированного добровольного согласия пересыпалось родителям администраций школ. Запланированное время на ответ — 1 неделя, повторная рассылка не проводилась.

Московская популяционная когорта детей формировалась из числа детей, данные на которых имелись в базе обратившихся в НКЦ №2 за вакцинацией, но без истории обращения за психоневрологической помощью, родители которых откликнулись на приглашение исследовательского коллектива принять участие в исследовании и декларировали отсутствие со стороны родителей относительно детей каких-либо жалоб психоневрологического характера. Обследование московской когорты проводилось в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (г. Москва).

Московская когорта детей с патологией формировалась из детей, родители которых обратились за неврологической помощью в консультативно-диагностический центр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (г. Москва).

К исследованию допускались дети, чьи законные представители представили информированное добровольное согласие в бумажной форме.

Серия исследований началась с января 2022 г. и продолжается по настоящее время. Обследование участников проводилось в интервале от 1 дня до 3 мес с момента включения в исследование. В настоящей публикации собраны результаты участников, обследованных с момента начала исследования по ноябрь 2025 г.

Критерии соответствия

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Общие критерии включения для всех участников: возраст от 7 лет 1 дня до 8 лет 11 мес 31 дня включительно в интервале от момента включения до завершения обследования; заполненное и подписанное законными представителями детей информированное добровольное согласие в бумажной форме.

Критерии включения в основную (популяционную) группу:

1) для Челябинской когорты — обучение в средней общеобразовательной школе города Челябинска;

2) для Московской когорты — обучение в средней общеобразовательной школе Московской агломерации, отсутствие на этапе согласия со стороны родителей относительно детей жалоб психоневрологического характера, которые бы были причиной обращения к неврологу или психиатру.

Критерии включения в подгруппу неврологически здоровых основной группы:

1) критерии включения в московскую когорту основной популяционной группы;

2) отсутствие жалоб родителей/учителей/воспитателей на трудности учебной/познавательной деятельности и на проблемное поведение ребенка;

3) отсутствие резидуальных неврологических симптомов при исследовании неврологического статуса неврологом;

4) отсутствие любых отклонений в когнитивных и речевых функциях по результатам специализированного нейропсихологического и логопедического обследования;

5) отсутствие органических и функциональных неврологических заболеваний (включая тики, энурез, изолированные дизартрии, дислалии, регулярные головные боли, нарушения сна, пароксизмальные состояния и другие патологические состояния), расстройства из группы лёгких когнитивных нарушений, умственной отсталости, расстройства аутистического спектра, других психических расстройств;

6) отсутствие хронических инвалидизирующих соматических заболеваний.

Критерии определялись на основании консультации невролога и психиатра (по показаниям), а также результатов специализированного нейропсихологического и логопедического обследования.

Критерии включения в группу сравнения (патологии): проживание в Московской агломерации; наличие у ребенка СДВГ и/или одного или нескольких расстройств из группы ЛКН (дисфазия развития, диспрексия, дислексия, дисграфия, специфическое расстройство арифметических навыков, смешанные специфические расстройства психологического развития).

Для всех кандидатов к включению в основные группы верификация диагнозов, служащих основанием к включению в исследование, проводилась в соответствии с критериями МКБ-10 по результатам осмотра невролога с обязательным подтверждением соответствую-

щих когнитивных нарушений (для невнимательного типа СДВГ — функции произвольного внимания, для импульсивно-гиперактивного типа СДВГ — функции торможения импульсов, для комбинированного типа — обеих этих функций, для дисфазии развития — функций речи, для диспрексии — функции праксиса, для дислексии — функции чтения, для дисграфии — функции письменной речи, для дискалькулии — функции счета и арифметических действий, для смешанных расстройств — несколько из перечисленных и других когнитивных функций) по результатам выполнения специализированных тестов при тестировании нейропсихологом и логопедом. Для подтверждения симптомов СДВГ использовался опросник ADHD RS-IV. Для исключения интеллектуальной недостаточности (умственной отсталости) всем кандидатам к включению в группу патологии проводилось тестирование интеллекта по Векслеру. Для исключения других психиатрических диагнозов невключение в исследование проводилась консультация психиатра.

Последующая стратификация делила группу сравнения на три подгруппы: СДВГ без коморбидной патологии, СДВГ с ЛКН, ЛКН без СДВГ.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основной показатель исследования — частота макроструктурных аномалий в сводной популяционной выборке.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные показатели исследования:

1) межполовые различия в частоте структурных аномалий в сводной выборке;

2) различия в частоте структурных аномалий между московской популяционной когортой и московскими группами патологии.

Методы измерения целевых показателей

Для получения основных показателей всем участникам проводилась МРТ головного мозга на высокопольных MP-томографах GE 1,5T Signa HDxt и 3T Philips Ingenia с помощью 32-канальной головной радиочастотной катушки. Седация обследуемых не проводилась. Обзорная оценка МР-изображений головного мозга осуществлялась централизованно одним и тем же врачом лучевой диагностики на базе НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Данные о зафиксированных аномалиях вносились в регистрационную карту. За вентрикуломегалию принимались размеры боковых желудочков с показателем индекса Эванса $> 0,3$, за асимметрию желудочков принимались различия в размере поперечника желудочка (от межжелудочковой перегородки до стенки бокового желудочка) между левым и правым боковыми желудочками более 10%.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер основной выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Статистический анализ данных проводился в программе IBM SPSS Statistics version 26 (Нью-Йорк, США). Для сравнения частот распределения аномалий между полами и между основной популяционной выбор-

кой и группами патологии использовался хи-квадрат Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Когорта челябинских участников основной группы формировалась из учеников четырех классов двух средних общеобразовательных школ. Суммарно информированное согласие предоставили родители 119 детей, что составило 94,4% учащихся отобранных классов. На процедуру МРТ были заявлены 115 детей, из них все ее успешно завершили.

Первоначально московская популяционная когорта основной группы была сформирована из 50 детей, в ней была выделена подгруппа неврологически здоровых детей, которую составили 32 участника. На процедур-

ру МРТ были заявлены 48 детей московской когорты, 47 из них успешно завершили исследование, в том числе 30 неврологически здоровых детей, определенных по жестким критериям соответствия, и 17 детей с условной или безусловной психоневрологической патологией.

К включению в группу патологии исходно были рекомендованы 118 московских детей, процедуру МРТ головного мозга прошли 114 участников: 63 — только с расстройствами из группы ЛКН, 30 участников — с ЛКН и коморбидными СДВГ, 21 участник — с СДВГ без ЛКН.

По результатам проверки пригодности МР-изображений к окончательному анализу были допущены МР-изображения головного мозга 276 участников: 162 участника общепопуляционной группы и 114 участников группы патологии.

Этапы формирования выборок и групп представлены на рисунке.

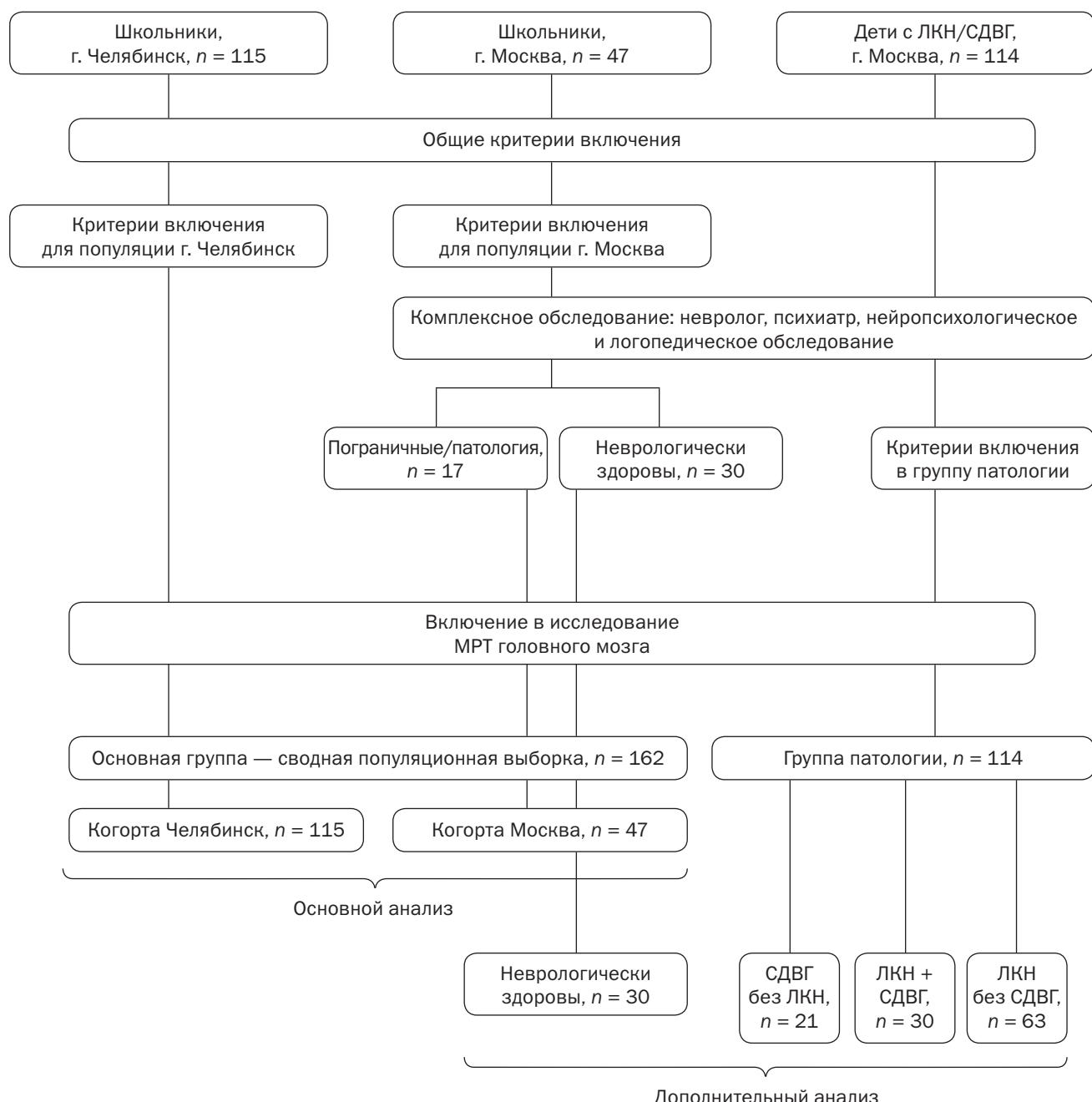


Рисунок. Дизайн формирования выборок и групп
Figure. Sample and group formation design

Характеристики выборки (групп) исследования

Сводная популяционная выборка включала 162 участника, из них 75 девочек (46,6%), средний возраст участников популяционной выборки составил $8,31 \pm 0,89$ года.

Средний возраст и распределение полов в основных когортах были сопоставимыми (табл. 1). Различия в гендерной структуре между челябинской популяционной и московской группой патологии можно не принимать в расчет, так как при основном и дополнительном анализе данных эти контингенты между собой не сравнивались.

Основные результаты исследования

Для упорядоченного оформления полученных результатов типы структурных аномалий были разделены на три уровня: безусловной патологии, условной патологии, варианта нормы. При этом исходили из основанных на практике и обзорах литературы представлений авторов-специалистов в области лучевой диагностики и неврологии о потенциальной причастности той или аномалии к развитию заболеваний нервной системы, а не только на основании угроз нейрохирургических осложнений. К безусловно-патологическим относили изменения, которые сопровождают или являются источниками клинически значимой нейропатологии; к условно-патологическим — изменения, которые могут как быть бессимптомными, так и сопровождаться нейропсихическими расстройствами; к вариантам нормы относили отклонения, которые в нейровизуализационной практике не принято ассоциировать с заболеваниями (табл. 2).

Частота представленности каждой из структурных аномалий в двух когортах достоверно не различалась, соответственно, имеется основание к объединению когорт и к проведению анализа данных объединенной выборки, приведенных в 5-м столбце табл. 2.

Всего доля участников с безусловной патологией среди всей выборки составила 6,8%, объединенная доля участников с безусловной и условной патологией — 46%. По результатам обследования и уточнения дополнительных нейrorентгенологических характеристик выявленных аномалий двое детей были направлены на плановую консультацию к нейрохирургу (1,2% обследованных), один ребенок — на срочную консультацию в центр рассеянного склероза, один — на плановый визит к неврологу. Суммарно на углубленное обследование были направлены 2,5%, а на срочную консультацию — 0,6%.

Дополнительные результаты исследования

Проведен анализ различий распределения структурных аномалий в общей выборке по полу (табл. 3).

Таблица 1. Общая характеристика участников
Table 1. General characteristics of the participants

Показатели	Основная (популяционная) выборка, n = 162		Патология (ЛКН), n = 114	p
	Челябинск (1), n = 115	Москва (2), n = 47		
Средний возраст ± стандартная ошибка среднего, годы	$8,35 \pm 1,08$	$8,23 \pm 0,45$	$8,12 \pm 0,16$	> 0,05
Пол женский, n (%)	57 (49,6)	19 (40,4)	28 (23,7)	0,000 ¹⁻³

Примечание. ЛКН — легкие когнитивные нарушения.

Note. MCI (ЛКН) — mild cognitive impairment.

Как видно, суммарно мальчики достоверно чаще имеют патологические находки. Вентрикуломегалия, асимметрия желудочков и расширение периваскулярных пространств вносят наибольший вклад в эту закономерность, хотя в отдельности каждая из этих аномалий лишь приближается к значимым различиям в частоте по полу. Другие типы аномалий не характеризуются особыми гендерными различиями.

Условно-патологические структурные изменения в целом встречаются достоверно чаще в группе объединенной патологии и в частности среди ЛКН без СДВГ по сравнению с общепопуляционной когортой детей, при этом разница составляет чуть более 20%. Среди частных изменений арахноидальные кисты достоверно чаще выявляются среди пациентов с патологией по сравнению с общей популяцией детей.

Примерно такая же разница в 22% фиксируется между группой объединенной патологии и ЛКН без СДВГ в частоте всех находок суммарно.

Для группы патологии в целом и отдельных состояний различия в частоте как условно-патологических, так и всех находок существенно выраженнее при сравнении с неврологически здоровыми детьми, чем с популяционной когортой. Условно-патологические находки встречаются почти в три раза чаще во всех подгруппах патологии по сравнению со здоровыми, при этом различия высокодостоверны. Расширение периваскулярных пространств встречается достоверно чаще по сравнению со здоровыми в объединенной группе патологии и при ЛКН без СДВГ. Также группа объединенной патологии демонстрирует тенденцию к более высокой частоте асимметрии желудочков и неспецифические изменения белого вещества.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Установлено, что наиболее частыми находками в популяционной группе российских младших школьников были асимметрии желудочков (35,8%), расширения периваскулярных пространств (11,1%), кисты эпифиза (4,3%) и увеличение размеров большой цистерны мозга (4,3%). По результатам обследования 2,5% детей были направлены на углубленное обследование в связи с обнаруженными находками. Условно-патологические находки в целом и конкретно расширения периваскулярных пространств и арахноидальные кисты значимо чаще регистрируются среди детей с ЛКН и сочетанной патологией ЛКН + СДВГ по сравнению с неврологически здоровыми детьми и общей популяцией детей.

Ограничения исследования

Хотя основная группа называлась популяционной, этим подчеркивалось условие формирования дан-

Примечание. ЛКН — легкие когнитивные нарушения.

Note. MCI (ЛКН) — mild cognitive impairment.

Таблица 2. Частота структурных аномалий в основной группе (популяционная выборка) детей
Table 2. Frequency of structural anomalies in the main group (population sample) of children

Патология	Когорта Челябинск, n = 115	Когорта Москва, n = 47	pχ ²	Вся выборка, n = 162
Патология, всего n (%)	7 (6,1)	4 (8,7)	0,56	11 (6,8%)
В том числе:				
Вентрикуломегалия, n (%)	4 (3,5)	0 (0)	0,2	4 (2,5)
Корковые гетеротопии (дисплазии), n (%)	2 (1,7)	1 (2,2)	0,85	3 (1,9)
Неспецифические очаги в белом веществе, n (%)	1 (0,9)	1 (2,2)	0,5	2 (1,2)
Очаг острого рассеянного энцефаломиелита, n (%)	0 (0)	1 (2,2)	0,85	1 (0,6)
Венозная кавернома, n (%)	0 (0)	1 (2,2)	0,3	1 (0,6)
Условная патология, всего n (%)	69 (60)	21 (45,6)	0,27	90 (55,6)
В том числе:				
Асимметрия желудочков, n (%)	45 (39,1)	13 (28,3)	0,19	58 (35,8%)
Расширение периваскулярных пространств, n (%)	12 (10,4)	6 (12,8)	0,64	18 (11,1)
Киста эпифиза, n (%)	7 (6,1)	0 (0)	0,08	7 (4,3)
Пустое турецкое седло, n (%)	4 (3,5)	0 (0)	0,2	4 (2,5)
Эктопия миндалин мозжечка, n (%)	1 (0,9)	2 (4,3)	0,25	3 (1,9)
Варианты нормы, всего n (%)	11 (9,6)	10 (21,3)	0,089	21 (12,9)
В том числе:				
Расширение большой затылочной цистерны, n (%)	4 (3,5)	3 (6,4)	0,15	7 (4,3)
Киста прозрачной перегородки, n (%)	1 (0,9)	2 (4,3)	0,37	3 (1,9)
Другие*, n (%)	4 (3,5)	3 (6,4)	0,45	7 (4,3)
Все находки				122 (75,3)

Примечание. <*> — другие аномалии включали расширение полости Верге, расширение цистерны четверохолмия, кисту хориодальянной щели.

Note. <*> — other anomalies included the expansion of the Verge cavity, the expansion of the cistern of the quadrilateral, and a cyst of the choroidal fissure.

Таблица 3. Наиболее значимые различия в распределении структурных аномалий в общей выборке по полу
Table 3. The most significant differences in the distribution of structural anomalies in the general sample by gender

Патология	Девочки, n = 75	Мальчики, n = 86	pχ ²
Объединенная патология (патология и условная патология), n (%)	32 (42,7%)	58 (67,4)	0,007
Вентрикуломегалия	0 (0)	4 (4,7)	0,06
Асимметрия желудочков	22 (29,3)	36 (41,9)	0,09
Расширение периваскулярных пространств	6 (8)	12 (14)	0,23

ной группы детей — из общей популяции школьников, а не из обращающихся за неврологической помощью. Однако размер выборки недостаточно крупен для отнесения исследования к популяционным, следовательно, следует проявлять осторожность в экстраполяции результатов исследования на всю популяцию российских младших школьников.

Обзорная оценка МР-изображений головного мозга на предмет структурных изменений носит в известной степени субъективный характер, что может приводить к несоответствию некоторых результатов ожиданиям отдельных специалистов в области лучевой диагностики.

Интерпретация результатов исследования

Это первое российское исследование распространенности структурных изменений головного мозга у представителей обычной популяции детей. Хотя размеры выборки несопоставимы с тремя крупными

когортными зарубежными исследованиями (два в США и одно в Нидерландах), тем не менее, они стоят в одном ряду со следующими по размерам исследованиями (еще двумя американскими и одним японским) и пре-восходят по размеру несколько других работ, ставших предметом метаанализа самых крупных популяционных исследований [10]. С учетом ожидаемых межконти-нентальных, межнациональных и межгосударственных когортных отличий результаты исследования интересны тем, что могут отражать российскую специфику структурных аномалий. Наибольшим достоинством исследования является предоставленная возможность углубить интерпретацию условно-патологических популяционных находок путем дополнительного сравнения их распро-страненности у углубленно обследованных детей из популяционной выборки и детей, имеющих нейропатологию, которая ранее считалась лишенной структурно-патоло-гической основы.

Таблица 4. Сравнительная частота выявленных структурных аномалий в популяции и в группах патологии московских школьников
Table 4. Comparative frequency of detected structural anomalies in the population and in pathology groups of Moscow school children

Патология	Популяция (1), n = 47	СДВГ без ЛКН (2), n = 21	СДВГ + ЛКН (3), n = 30	ЛКН без СДВГ (4), n = 63	Объединенная патология (5), n = 114	pχ ² **
Безусловная патология, всего n (%) В том числе:	4 (8,5)	1 (4,8)	3 (10)	8 (12,7)	12 (10,5)	—
Вентрикуломегалия, n (%)	0 (0)	1 (4,8)	0 (0)	1 (1,6)	2 (1,8)	—
Корковые гетеротопии (дисплазии), n (%)	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)	1 (0,9)	—
Неспецифические очаги в белом веществе, n (%)	1 (2,1)	0 (0)	3 (10)	6 (9,5)	9 (7,9)	—
Очаг острого рассеянного энцефаломиелита, n (%)	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
Венозная кавернома, n (%)	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
Условная патология, всего n (%) В том числе:	20 (42,6)	13 (61,9)	18 (60)	41 (65,1)	72 (63,2)	Для 1–4 = 0,019 Для 1–5 = 0,017
Асимметрия желудочков, n (%)	13 (27,7)	7 (33,3)	10 (33,3)	24 (38,1)	41 (35,9)	—
Расширение периваскулярных пространств, n (%)	6 (12,8)	3 (14,3)	3 (10)	9 (14,3)	15 (13,2)	—
Арахноидальные кисты	0 (0)	0 (0)	4 (13,3)	3 (4,7)	7 (6,1)	Для 1–5 = 0,039
Киста эпифиза, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,2)	2 (1,8)	—
Пустое турецкое седло, n (%)	0 (0)	2 (9,5)	1 (3,3)	2 (3,2)	5 (4,4)	—
Эктопия миндалин мозжечка, n (%)	1 (2,1)	1 (4,8)	0 (0)	1 (1,6)	2 (1,8)	—
Варианты нормы, всего n (%) В том числе:	8 (17,0)	3 (14,3)	2 (6,7)	12 (19,0)	17 (14,9)	—
Расширение большой затылочной цистерны, n (%)	3 (6,4)	1 (4,8)	2 (6,7)	5 (7,9)	8 (7,2)	—
Киста прозрачной перегородки, n (%)	2 (4,3)	1 (4,8)	0 (0)	3 (4,8)	4 (3,6)	—
Другие*, n (%)	3 (6,4)	1 (4,8)	0 (0)	4 (6,3)	5 (4,4)	—
Вся патология (безусловная и условная)	24 (51,1)	14 (66,7)	17 (56,7)	46 (73,0)	84 (73,7)	Для 1–4 = 0,018 Для 1–5 = 0,006

Примечание. <*> — другие аномалии включали расширение полости Верге, расширение цистерны четверохолмия, кисту хориоидальной щели; <**> — достоверность различий по критерию хи-квадрат представлена только для значимых различий $p\chi^2 < 0,05$. СДВГ — синдром дефицита внимания с гиперактивностью; ЛКН — легкие когнитивные расстройства.

Note. <*> — other anomalies included enlargement of the Verge cavity, enlargement of the cistern of the quadriceps, and a cyst of the choroidal fissure; <**> — the significance of differences according to the chi-square criterion is presented only for significant differences $p\chi^2 < 0,05$. ADHD (СДВГ) — attention deficit hyperactivity disorder; MCI (ЛКН) — mild cognitive disorders.

Так как при планировании исследования ориентировались на практическую востребованность результатов, была использована принятая в отечественной детской нейровизуализационной практике система выделения структурных аномалий. Однако отечественные подходы отличаются от зарубежных в части регистрации условно-патологических находок и вариантов нормы. В частности, в упомянутом американском исследовании не учитывались асимметрии желудочков, расширения периваскулярных пространств, расширение полости Верге. За вычетом этих находок общая частота всех находок в авторском исследовании составляет 24,2%, что сопоставимо с мировыми данными.

Асимметрия желудочков представляет собой наиболее частую находку, встречаясь примерно у трети детей (35,8%). По данным зарубежных исследователей, асимметрия желудочков является распространенным вариантом нормы, встречающимся у 5–12% популяции [4, 13]. Исследования не показывают однозначной связи асимметрии желудочков с ведущей рукой (латерализацией функций) и с полом [14–16]. Но и связь с клиническими проявлениями остается спорной. Клинически значимой считается только выраженная асимметрия, сопровождающаяся другими аномалиями или симптомами [13]. В отсутствие специальных крупномасштабных исследований связи асимметрий боковых желу-

Таблица 5. Сравнительная частота выявленных структурных аномалий среди московских школьников: неврологически здоровых детей из популяционной когорты и детей из группы патологии

Table 5. Comparative frequency of detected structural anomalies among Moscow school children: neurologically healthy children from the population cohort and children from the pathology group

Патология	Неврологически здоровые из популяции (1), n = 30	СДВГ без ЛКН (2), n = 21	СДВГ + ЛКН (3), n = 30	ЛКН без СДВГ (4), n = 63	Объединенная патология (5), n = 114	pχ ² **
Безусловная патология, всего n (%) В том числе:	1 (3,3)	1 (4,8)	3 (10)	8 (12,7)	12 (10,5)	—
Вентрикулодилатация, n (%)	0 (0)	1 (4,8)	0 (0)	1 (1,6)	2 (1,8)	—
Корковые гетеротопии (дисплазии), n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)	1 (0,9)	—
Неспецифические очаги в белом веществе, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (10)	6 (9,5)	9 (7,9)	Для 1–4 = 0,081
Очаг острого рассеянного энцефаломиелита, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
Венозная кавернома, n (%)	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
Условная патология, всего n (%) В том числе:	7 (23,3)	13 (61,9)	18 (60)	41 (65,1)	72 (63,2)	Для 1–2 = 0,006 Для 1–3 = 0,004 Для 1–4 = < 0,001 Для 1–5 = < 0,001
Асимметрия желудочков, n (%)	6 (20,0)	7 (33,3)	10 (33,3)	24 (38,1)	41 (35,9)	Для 1–4 = 0,081 Для 1–5 = 0,098
Расширение периваскулярных пространств, n (%)	0 (0) ⁵	3 (14,3)	3 (10)	9 (14,3)	15 (13,2) ¹	Для 1–4 = 0,030 Для 1–5 = 0,036
Арахноидальные кисты, n (%)	0 (0)	0 (0)	4 (13,3)	3 (4,7)	7 (6,1)	—
Киста эпифиза, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,2)	2 (1,8)	—
Пустое турецкое седло, n (%)	0 (0)	2 (9,5)	1 (3,3)	2 (3,2)	5 (4,4)	—
Эктопия миндалин мозжечка, n (%)	1 (3,3)	1 (4,8)	0 (0)	1 (1,6)	2 (1,8)	—
Варианты нормы, всего n (%) В том числе:	4 (13,3)	3 (14,3)	2 (6,7)	12 (19,0)	17 (14,9)	—
Расширение большой затылочной цистерны, n (%)	3 (10)	1 (4,8)	2 (6,7)	5 (7,9)	8 (7,2)	—
Киста прозрачной перегородки, n (%)	0 (0)	1 (4,8)	0 (0)	3 (4,8)	4 (3,6)	—
Другие*, n (%)	1 (3,3)	1 (4,8)	0 (0)	4 (6,3)	5 (4,4)	—
Вся патология (безусловная и условная)	8 (26,7) ^{2–5}	14 (66,7) ¹	17 (56,7) ¹	46 (73,0) ¹	84 (73,7) ¹	Для 1–2 = 0,005 Для 1–3 = 0,019 Для 1–4 = < 0,001 Для 1–5 = < 0,001

Примечание. * — другие аномалии включали расширение полости Верге, расширение цистерны четверохолмия, кисту хориоидальной щели; ** — достоверность различий по критерию хи-квадрат представлена только для различий $p\chi^2 < 0,1$. СДВГ — синдром дефицита внимания с гиперактивностью; ЛКН — легкие когнитивные расстройства.

Note. * — other anomalies included enlargement of the Verge cavity, enlargement of the cistern of the quadriceps, and a cyst of the choroidal fissure; ** — the significance of differences according to the chi-square criterion is presented only for differences $p\chi^2 < 0,1$. ADHD (СДВГ) — attention deficit hyperactivity disorder; MCI (ЛКН) — mild cognitive disorders.

дочек и долгосрочных неврологических исходов пока доминирует представление, что небольшие объемные различия между боковыми желудочками нормального размера, вероятно, не имеют клинического значения и не влияют на долгосрочные исходы нейроразвития [17]. Поэтому во многих популяционных исследованиях асимметрию желудочеков не регистрируют. Между тем отдельные наблюдения указывают на клиническую значимость данной находки. Взрослые с асимметриями боковых желудочеков чаще страдают головными болями, но не более тяжелыми расстройствами [4, 13]. Одно из исследований показало, что асимметрия и морфологические изменения в левом боковом желудочке у недоношенных новорожденных могут быть связаны с изменениями в подкорковом белом веществе, что указывает на уязвимость подкорковой области к преждевременным родам [18]. На основании связи морфологических аномалий желудочеков с фоновым повреждением белого вещества было высказано предположение, что незначительная асимметрия желудочеков может быть признаком незначительных аномалий белого вещества или глубоких аномалий серого вещества, которые могут быть не видны при визуализации [17]. В другом исследовании группа детей с асимметричными, но нормальными по объему желудочеками отличалась от контрольной группы в худшую сторону по шкале оценки поведения BRS, хотя не отличалась по индексу психомоторного развития (шкала Бейли) [19]. Связь асимметрии желудочеков с неврологическими и психиатрическими исходами предполагается и дискутируется [20]. В упомянутом выше исследовании взрослых участников фиксировалась тенденция к большей представленности нейропсихических расстройств в группе асимметрий желудочеков (9,4% против 5,8% у контрольной группы) без достижения статистической значимости в условиях некрупной выборки [14]. В целом накопленный нами опыт изучения механизмов формирования нейропатологии и анализ литературы подсказывают, что клиническая значимость асимметрии желудочеков скорее недооценивается, так как спектр ее последствий лежит в области легких, но не тяжелых расстройств, научно-доказательная регистрация которых весьма затруднительна, что и демонстрируют результаты приведенных выше немногочисленных разрозненных исследований. В предыдущем исследовании авторов аналогичным образом было показано, что выявляемое МР-морфометрически, но скрытое от традиционной обзорной оценки легкое расширение желудочеков связано с группой легких когнитивных нарушений у детей [11]. Эти расстройства характеризуются стабильно фиксирующимися с раннего возраста нетяжелыми и нетотальными нарушениями когнитивных функций, прежде всего связанных с речью, в пределах нормального интеллектуального развития, что вызывает трудности в учебной деятельности. Их этиология остается не до конца изученной, рассматриваются полигенное наследование, социально-средовое воздействие и анте- и перинатальные события. В настоящем исследовании авторами также использованы для сравнения данные обследования группы детей с легкими когнитивными нарушениями. ЛКН подходят для проверки авторской гипотезы о нетяжелых последствиях патологии мозга, ассоциированной с асимметрией желудочеков. Немаловажное значение в контексте асимметрий желудочеков, встречающихся с большой частотой, имеет и то, что ЛКН — это распространенные состояния, частота которых может достигать 10% среди детского населения [21]. Результаты исследования авторов этой статьи показали, что по сравнению с общепопу-

ляционной выборкой дети с ЛКН чаще имеют асимметрию (38,1% против 27,7% в московской выборке), но различия не достигают статистической значимости. После вычленения из общепопуляционной выборки неврологически здоровых детей тенденция усилилась: дети из группы ЛКН и группы сочетанной патологии (ЛКН + СДВГ) имеют превышения частоты асимметрий боковых желудочеков по сравнению с неврологически здоровой частью детской популяции (в 38,1 и 35,9% случаев соответственно против 20% случаев), но различия лишь приближены к достоверным (см. табл. 5). Таким образом, выявленная тенденция показывает перспективы дальнейшего изучения вопроса клинической значимости асимметрий желудочеков. В любом случае, как бы ни развивалась дальше нейропсихологизация этих и других нейропсихических отклонений, полученные результаты обосновывают необходимость фиксации специалистами лучевой диагностики асимметрий даже нормальных по размерам желудочеков на МР-томограммах — как в научных исследованиях, так и в рутинной клинической практике.

Расширение периваскулярных пространств в выборке представлено у 11,1% детей, что является второй по частоте находкой. Метаанализ зарубежных данных показал также их относительно высокую частоту — 7,4%, но на основании лишь двух небольших когорт (24 и 170 детей), в большинстве других исследований этот структурный паттерн не учитывался [10]. В основном расширение периваскулярных пространств в клинической практике используют во взрослом неврологии как один из критериев сосудистых энцефалопатий и старения [22, 23]. Хотя при отдельных нейродегенеративных заболеваниях, таких как мукополисахаридозы и адренолейкодистрофии [24, 25], расширенные периваскулярные пространства присутствуют у детей, тем не менее, в детской практике они остаются малоизученными и не используются ни в качестве клинических диагностических критерии, ни, за редким исключением, в научных изысканиях, подобных упоминаемым выше значимым крупногортным исследованиям. Между тем, имея опыт анализа наблюдений расширений периваскулярных пространств и понимание их дифференцированной вовлеченности в течение мукополисахаридозов (в частности, они специфичны для МПС II типа и часто регистрируются как инициальные структурные паттерны патологии) [26], авторы полагают, что расширенные периваскулярные пространства требуют более пристального изучения на предмет вовлеченности в патогенез различной нейропатологии. Поэтому в этом контексте было интересно сравнение данных авторов по популяционной выборке и подгруппам патологии ЛКН и СДВГ. Сравнение подгрупп патологии и общей выборки не показало достоверных различий. Сравнения подгрупп патологии с неврологически здоровыми из общей популяции продемонстрировали достоверные различия: дети из группы ЛКН и группы сочетанной патологии (ЛКН + СДВГ) имеют превышения частоты расширений периваскулярных пространств по сравнению с неврологически здоровой частью детской популяции (в 14,3 и 13,2% случаев соответственно против 0% случаев, $p\chi^2 = 0,030$ и 0,036; см. табл. 5). Это важный результат, доказывающий что расширение периваскулярных пространств имеет связь с нейропатологией, но только с той, которая обычно не рассматривается в клинике как показание к проведению МРТ головного мозга. Дальнейшие исследования должны углубить понимание роли и вклада расширенных периваскулярных пространств в развитие ЛКН у детей.

Следующие по частоте находки — кисты эпифиза и расширения большой затылочной цистерны (по 4,3%). Кисты эпифиза действительно являются самой частой находкой в тех наиболее показательных крупных когортных исследованиях, в которых не оценивались асимметрии боковых желудочков и расширения периваскулярных пространств: в крупнейшем исследовании ABCD они фиксировались у 7,8% детей, но в более ранних исследованиях — в 2,3% случаев [9, 10]. Высказывается предположение, что это обосновано большей разрешающей способностью современных 3-тесловых аппаратов по сравнению с 1,5-тесловыми и другими поколениями аппаратов, так как выявляемость мелких условно-патологических находок в последние годы в целом увеличивается [9, 10]. Кисты эпифиза обычно представляют собой доброкачественные глиальные кисты, состоящие из трех слоев: наружной фиброзной капсулы, среднего слоя паренхимы железы и внутренней глиальной выстилки [27]. Клиническое значение pineальныхных кист может быть двояким [28]. Подавляющее большинство кист (особенно размером менее 10 мм) бессимптомны. Клиническая симптоматика возникает лишь при достижении кистой больших размеров, когда она начинает сдавливать четверохолмную пластинку (паралич взора вверх и/или клиника окклюзионной гидроцефалии) [29]. Наблюдения показывают, что кисты шишковидной железы, даже превышающие 10 мм в диаметре, чаще всего остаются неизмененными или демонстрируют минимальный рост [30]. Предполагается, что размер этих кист менее важен, чем масс-эффект. В случае масс-эффекта кисты шишковидной железы могут быть пропущены как непрогрессирующий нормальный вариант [30].

Увеличение большой затылочной цистерны относят к вариантам нормы: расширение большой цистерны мозга (> 10 мм) при сохранном черве мозжечка. В зарубежных когортах состояние встречается несколько реже, чем в данном исследовании (1,9–2,5%) [9, 10]. Обычно является вариантом нормы, но требует дифференциации с аномалией Денди – Уокера.

В исследовании ни pineальные кисты, ни увеличение большой затылочной цистерны не показали никаких различий в распределении среди детей популяции и отдельно московских пациентов с ЛКН.

Арахноидальные кисты регистрируются с частотой 1,1–2,2% среди зарубежных популяций [9, 10]. В популяционной выборке авторов они не фиксировались, но устойчиво регистрировались в подгруппах ЛКН (4,7%) и ЛКН с СДВГ (13,3%), достигая достоверных различий между группой объединенной патологии и популяционной выборкой в целом (6,1% против 0%, $p\chi^2 = 0,039$, см. табл. 4). Есть основания полагать, что даже при наращивании мощности выборок и приближении частоты арахноидальных кист в российской популяции детей к зарубежным показателям значимые различия будут сохранены, если частота в группе патологии не снизится существенно. Арахноидальные кисты представляют собой врожденные скопления спинномозговой жидкости (ликвора) между листками паутинной оболочки. Наиболее типичной локализацией является средняя черепная ямка (область сильвиевой щели) в районе височных долей больших полушарий мозга. Хотя они также в большинстве случаев считаются благоприятными и остаются стабильными в размерах на протяжении всей жизни, небольшая их доля (0,2% от всей популяции) может быть отнесена к категории, требующей наблюдения и консультации нейрохирурга из-за признаков масс-эффекта [9]. В литературе приводятся единичные случаи

разрыва и внутренних кровоизлияний в кисту [31, 32]. Наиболее частыми клиническими симптомами являются головные боли, судороги и когнитивные нарушения [33–35]. Аналогично исследованию авторов, только в отношении не когнитивных нарушений, а головных болей, была показана высокая частота арахноидальных кист при головных болях у взрослых пациентов (5%) [36, 37]. Таким образом, имеются предпосылки считать, что клиническая значимость арахноидальных кист не ограничивается возможным нейрохирургическим осложнением, а может служить фактором других, ненейрохирургических заболеваний.

Среди более редких находок особое внимание уделяется неспецифическим очагам белого вещества, которые в выборке встречались с сопоставимой с зарубежными когортами частотой — 1,2% (в зарубежных исследованиях 1,6–1,9%). К неспецифическим очагам белого вещества относят очаговые изменения различного генеза: ишемического, инфекционного, воспалительного, дисмиелинического. Среди детей они встречаются на несколько порядков реже, чем у взрослых (18–28%), так как, видимо, отражают перенесенные события, а не текущие патологические процессы, как это происходит во взрослом возрасте. В исследовании они были представлены в основном мелкими единичными очагами перивентрикулярной или глубинной локализации и реже — единичными очагами глиоза, что обычно трактуется как резидуальные явления ишемического или инфекционно-воспалительного генеза. Дополнительный анализ показал тенденцию к их большей представленности в группе объединенной патологии (7,9%) и подгруппе ЛКН (9,5%) против 0% в неврологически здоровой части московской популяции (см. табл. 5).

Хотя отдельные типы аномалий, такие как расширения периваскулярных пространств и арахноидальные кисты, показали достоверно более частое присутствие при ЛКН, чем у неврологически здоровых или даже у популяции в целом, несколько находок продемонстрировали тенденцию к схожим распределениям частот, и можно предположить, что наращивание мощности выборки приведет к статистической фиксации значимых различий. Действительно, в подтверждение этому, когда авторы объединили находки в условно-патологические и патологические (условные и безусловные), суммация находок показала их достоверную преимущественную встречаемость в подгруппах и группе патологии не только по сравнению с неврологически здоровыми детьми (здесь различия были более значимыми), но и в сравнении с популяционной выборкой в целом (см. табл. 4, 5). Причем для сочетанной патологии и ЛКН в сравнении с неврологически здоровыми детьми были получены очень достоверные различия ($p\chi^2 < 0,001$) по встречаемости условно-патологических находок, частота которых среди сочетанной патологии и ЛКН достигала 63%, превышая представленность среди здоровых почти в 3 раза. Этот результат показывает, что условно-патологические МРТ-находки, ведущее место среди которых занимают расширения периваскулярных пространств и асимметрии желудочков, имеют отношение к группе ЛКН, в том числе комбинированных с СДВГ, в связи с чем необходимо пересматривать их роль настолько незначимых находок, что в ведущих зарубежных популяционных исследованиях они даже не регистрируются.

Необходимость организации превентивных неврологических и нейрохирургических вмешательств, кардинально предотвращающих будущие драматические события, является очевидным мотивом изучения истин-

ной распространенности частоты структурных аномалий, которая на самом деле может отличаться в различных странах. Но другой причиной проведения массовых исследований частоты структурных аномалий в популяции и при распространенных ненейрохирургических кондициях может быть поиск новых возможностей применения МРТ в клинической практике ведения состояний, которые ранее считались не связанными с потребностью в МРТ головного мозга, а также потенциал открытия новых патогенетических механизмов этих состояний. Группа легких нарушений у детей является одним из беспорных объектов для подобных изучений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что среди популяционных групп российских детей наиболее частыми находками являются асимметрии желудочков, расширения периваскулярных пространств, кисты эпифиза и увеличение размеров большой цистерны мозга. Плановое углубленное неврологическое или нейрохирургическое обследование по результатам МРТ понадобилось 2,5% обследованных детей. Полученные данные распространенности коррелируют с результатами зарубежных крупно- и среднекогортных исследований. Условно-патологические находки в целом и расширения периваскулярных пространств и арахноидальные кисты в частности могут иметь ранее не рассматривавшееся в практической медицине отношение к ЛКН у детей. Результаты исследования указывают на то, что популяционные исследования с проведением МРТ головного мозга необходимы не только для планирования ранней профилактики нейрохирургических и значимых неврологических осложнений, но и для изучения развития других неургентных и неинвалидизирующих заболеваний нервной системы, таких как ЛКН.

ВКЛАД АВТОРОВ

Г.А. Каркашадзе — планирование и организация исследования, включение пациентов, неврологическое обследование, статистическая обработка, анализ результатов, подготовка публикации.

А.И. Фирумянц — обзорная оценка МР-изображений, регистрация и анализ данных, подготовка публикации.

А.В. Фокин — проведение МРТ-обследования.

В.В. Дьяченко — проведение МРТ-обследования.

Л.С. Намазова-Баранова — планирование исследования, общее руководство, подготовка публикации.

Г.Н. Киреева — планирование исследования, организация исследования.

О.П. Kovtun — планирование исследования, подготовка публикации.

Э.Г. Домрачева — организация исследования, включение пациентов.

Н.С. Сергиенко — включение пациентов, неврологическое обследование.

Ю.В. Нестерова — включение пациентов, неврологическое обследование.

Л.М. Яцык — включение пациентов, неврологическое обследование.

Е.Н. Руденко — включение пациентов, неврологическое обследование.

Т.А. Салимгареева — координация и контроль проведения исследования, логопедическое обследование.

Т.Ю. Гогберашвили — нейропсихологическое тестирование.

Н.Е. Сергеева — нейропсихологическое тестирование.

Т.А Константиниди — нейропсихологическое тестирование.

С.Х. Садиллоева — нейропсихологическое тестирование.

М.А. Куракина — логопедическое обследование.

А.И. Рыкунова — статистическая обработка данных.

Н.С. Шилко — нейропсихологическое тестирование.

Е.А. Вишнева — планирование исследования.

Е.В. Кайтукова — организация исследования, включение пациентов.

К.Е. Эфендиева — подготовка публикации.

AUTHORS' CONTRIBUTION

George A. Karkashadze — planning and organization of research, inclusion of patients, neurological examination, statistical processing, analysis of results, preparation of publication.

Alexey I. Firumyants — review assessment of MR images, registration and analysis of data, preparation of publication.

Andrey V. Fokin — conducting an MRI examination.

Viktor V. Dyachenko — conducting an MRI examination.

Leyla S. Namazova-Baranova — research planning, general guidance, publication preparation.

Galina N. Kireeva — research planning, research organization.

Olga P. Kovtun — research planning, publication preparation.

Elvira G. Domracheva — research organization, inclusion of patients.

Natalia S. Sergienko — inclusion of patients, neurological examination.

Yulia V. Nesterova — inclusion of patients, neurological examination.

Leonid M. Yatsyk — inclusion of patients, neurological examination.

Elena N. Rudenko — inclusion of patients, neurological examination.

Tatiana A. Salimgareeva — coordination and control of research, speech therapy examination.

Tinatin Y. Gogberashvili — neuropsychological testing.

Natalia E. Sergeeva — neuropsychological testing.

Tatiana A. Konstantinidi — neuropsychological testing.

Safarbegim H. Sadilloeva — neuropsychological testing.

Marina A. Kurakina — speech therapy examination.

Anastasiya I. Rykunova — statistical data processing.

Nikita S. Shilko — neuropsychological testing.

Elena A. Vishneva — research planning.

Elena V. Kaitukova — research organization, inclusion of patients.

Kamilla E. Efendieva — preparation of the publication.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСПРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Г.А. Каркашадзе — чтение лекций для фармацевтических компаний Opella Healthcare Russia, «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.

DISCLOSURE OF INTEREST

George A. Karkashadze — lecturing for pharmaceutical companies Opella Healthcare Russia, Geropharm, Organon, Sotex.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., AstraZeneca Pharmaceuticals LLC, Gilead / PRA Pharmaceutical Research Associates Technologies, Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / PPD Development (Smolensk) LLC, StallerGen S.A. / Quintiles GmbH (Austria).

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

ORCID

Г.А. Каркашадзе

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

А.И. Фирумянц

<https://orcid.org/0000-0002-5282-6504>

Л.С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Gupta SN, Belay B. Intracranial incidental findings on brain MR images in a pediatric neurology practice: a retrospective study. *J Neurol Sci.* 2008;264(1-2):34–37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.06.055>
- Gurkas E, Karalok ZS, Taskin BD, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in children with headache. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(6):e349–e355. doi: <https://doi.org/10.55546/aap.2017.eng.e349>
- Trotti LM, Bliwise DL. Brain MRI findings in patients with idiopathic hypersomnia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;157:19–21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.03.010>
- Gibson LM, Paul L, Chappell FM, et al. Potentially serious incidental findings on brain and body magnetic resonance imaging of apparently asymptomatic adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;363:k4577. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k4577>
- Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT Jr, et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009;339:b3016. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b3016>
- Gur RE, Kaltman D, Melhem ER, et al. Incidental findings in youths volunteering for brain MRI research. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(10):2021–2025. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3525>
- Graf WD, Kayyali HR, Abdelmoaty AT, et al. Incidental neuroimaging findings in nonacute headache. *J Child Neurol.* 2010;25(10):1182–1187. doi: <https://doi.org/10.1177/0883073809353149>
- Sullivan EV, Lane B, Kwon D, et al. Structural brain anomalies in healthy adolescents in the NCANDA cohort: relation to neuropsychological test performance, sex, and ethnicity. *Brain Imaging Behav.* 2017;11(5):1302–1315. doi: <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9634-2>
- Li Y, Thompson WK, Reuter C, et al. Rates of Incidental Findings in Brain Magnetic Resonance Imaging in Children. *JAMA Neurol.* 2021;78(5):578–587. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0306>
- Dangouloff-Ros V, Roux CJ, Boulouis G, et al. Incidental Brain MRI Findings in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(11):1818–1823. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6281>
- Каркашадзе Г.А., Фирумянц А.И., Шилко Н.С. и др. Структурная морфометрия головного мозга у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности и коморбидными легкими когнитивными нарушениями // Вопросы современной педиатрии. — 2024. — Т. 23. — № 6. — С. 466–482. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2838> [Karkashadze GA, Firumyants AI, Shilko NS, et al. Structural morphometry of the brain in children with attention deficit hyperactivity disorder and comorbid mild cognitive impairment. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2024;23(6):466–482. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2838\]](https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2838)
- Фирумянц А.И., Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А. и др. Морфометрия головного мозга — передовой метод нейровизуализационного картирования у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2023. — Т. 22. — № 6. — С. 521–527. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2707> [Firumyants AI, Namazova-Baranova LS, Karkashadze GA, et al. Brain Morphometry is an Advanced Method of Neuroimaging Mapping in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2023;22(6):521–527. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2707\]](https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2707)
- Grosman H, Stein M, Perrin RC, et al. Computed tomography and lateral ventricular asymmetry: clinical and brain structural correlates. *Can Assoc Radiol J.* 1990;41(6):342–346.
- Kiroğlu Y, Karabulut N, Oncel C, et al. Cerebral lateral ventricular asymmetry on CT: how much asymmetry is representing pathology? *Surg Radiol Anat.* 2008;30(3):249–255. doi: <https://doi.org/10.1007/s00276-008-0314-9>
- Erdogan AR, Dane S, Aydin MD, et al. Sex and handedness differences in size of cerebral ventricles of normal subjects. *Int J Neurosci.* 2004;114(1):67–73. doi: <https://doi.org/10.1080/00207450490249428>
- Zipursky RB, Lim KO, Pfefferbaum A. Volumetric assessment of cerebral asymmetry from CT scans. *Psychiatry Res.* 1990;35(1):71–89. doi: [https://doi.org/10.1016/0925-4927\(90\)90010-4](https://doi.org/10.1016/0925-4927(90)90010-4)
- Scelsi CL, Rahim TA, Morris JA, et al. The Lateral Ventricles: A Detailed Review of Anatomy, Development, and Anatomic Variations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(4):566–572. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6456>
- Paquette N, Shi J, Wang Y, et al. Ventricular shape and relative position abnormalities in preterm neonates. *Neuroimage Clin.* 2017;15:483–493. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.05.025>
- Sadan S, Malinger G, Schweiger A, et al. Neuropsychological outcome of children with asymmetric ventricles or unilateral mild ventriculomegaly identified in utero. *BJOG.* 2007;114(5):596–602. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01301.x>
- Spierer R, Zari DS, Shrot S. Cerebral lateral ventricular asymmetry: a meta-analysis and meta-regression of volumetric MRI studies. *Neuroradiology.* 2025. doi: <https://doi.org/10.1007/s00234-025-03853-1>

21. Каркашадзе Г.А., Гогберашвили Т.Ю., Константиниди Т.А. и др. Одномоментное популяционное исследование распространенности легких когнитивных нарушений у детей среднего школьного возраста // Вестник РАМН. — 2023. — Т. 78. — № 4. — С. 329–347. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn14392> [Karkashadze GA, Kaitukova EV, Gogberashvili TY, et al. A Single-Stage Population-Based Study of the Relationship between Cognitive and Somatic Health Parameters in Children of Secondary School Age. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(5):408–430. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn14392>]
22. Patankar TF, Mitra D, Varma A, et al. Dilatation of the Virchow-Robin space is a sensitive indicator of cerebral microvascular disease: study in elderly patients with dementia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:1512–1520.
23. Ramirez J, Berezuk C, McNeely AA, et al. Visible Virchow-Robin spaces on magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease patients and normal elderly from the Sunnybrook Dementia Study. *J Alzheimers Dis.* 2014;43(2):415–424. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-132528>
24. Piantino J, Boespflug EL, Schwartz DL, et al. Characterization of MR Imaging-Visible Perivascular Spaces in the White Matter of Healthy Adolescents at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(11):2139–2145. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6789>
25. Murata R, Nakajima S, Tanaka A, et al. MR imaging of the brain in patients with mucopolysaccharidosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1989;10(6):1165–1170.
26. Рыкунова А.И., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В. и др. Структурные параметры головного мозга и костных структур головы и шеи у пациентов с различными типами мукополисахаридозов по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга // Вестник РАМН. — 2023. — Т. 78. — № 5. — С. 431–440. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11613> [Ry kunova AV, Vashakmadze ND, Zhurkova NV, et al. Structural Parameters of the Brain and Bone Structures of the Head and Neck in Patients with Various Types of Mucopolysaccharidoses According to Magnetic Resonance Imaging of the Brain. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(5):431–440. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11613>]
27. Barboriak DP, Lee L, Provenzale JM. Serial MR imaging of pineal cysts: implications for natural history and follow-up. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(3):737–743. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.176.3.1760737>
28. Maher CO, Piatt JH Jr. Incidental findings on brain and spine imaging in children. *Pediatrics.* 2015;135(4):e1084–e1096. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0071>
29. Fakhru S, Escott EJ. Pineocytoma mimicking a pineal cyst on imaging: true diagnostic dilemma or a case of incomplete imaging? *AJR Am J Neuroradiol.* 2008;29(1):159–163. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0750>
30. Jussila MP, Olsén P, Salokorpi N, et al. Follow-up of pineal cysts in children: is it necessary? *Neuroradiology.* 2017;59(12):1265–1273. doi: <https://doi.org/10.1007/s00234-017-1926-8>.
31. Gündüz B, Yassa M, Ofluoglu E, et al. Two cases of arachnoid cyst complicated by spontaneous intracystic hemorrhage. *Neurology India.* 2010;58(2):312–315. doi: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.63795>
32. Lohani S, Robertson RL, Proctor MR. Ruptured temporal lobe arachnoid cyst presenting with severe back pain. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;12(3):281–283. doi: <https://doi.org/10.3171/2013.6.PEDS13122>
33. Khan IS, Sonig A, Thakur JD, Nanda A. Surgical Management of Intracranial Arachnoid Cysts: Clinical and Radiological Outcome. *Turk Neurosurg.* 2013;23(2):138–143. doi: <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.5592-11.1>
34. B Gjerde P, Schmid M, Hammar A, Wester K. Intracranial arachnoid cysts: impairment of higher cognitive functions and postoperative improvement. *J Neurodev Disord.* 2013;5(1):21. doi: <https://doi.org/10.1186/1866-1955-5-21>
35. Wester K, Hugdahl K. Arachnoid cysts of the left temporal fossa: impaired preoperative cognition and postoperative improvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59(3):293–298. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.59.3.293>
36. Toker RT, Mutlucan IO, Tanrıverdi C, Demir AB. MRI findings in children with migraine or tension-type headache. *BMC Pediatrics.* 2023;23(1):435. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04264-y>
37. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007;6(7):611–619. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70170-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70170-9)

Статья поступила: 12.10.2025, **принята к печати:** 16.12.2025

The article was submitted 12.10.2025, accepted for publication 16.12.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Каркашадзе Георгий Арчилович, к.м.н. [George A. Karkashadze, MD, PhD]; **адрес:** 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10, Fotievoi Str., Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** karkaga@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6248-0970

Фирумянц Алексей Игоревич [Alexey I. Firumyantc, MD]; **e-mail:** alexfirum@gmail.com

Фокин Андрей Викторович [Andrey V. Fokin, MD], **e-mail:** andreyvfokin@yabdex.ru

Дьяченко Виктор Владимирович [Viktor V. Dyachenko, MD]; **e-mail:** vikovod@yandex.ru

Киреева Галина Николаевна [Galina N. Kireeva, MD]

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

Ковтун Ольга Петровна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Olga P. Kovtun, MD, PhD, Professor, corresponding member of the RAS]; **e-mail:** usma@usma.ru; **eLibrary SPIN:** 9919-9048

Домрачева Эльвира Геннадьевна [Elvira G. Domracheva, MD]; **e-mail:** domracheva_elvira@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. [Julia V. Nesterova, MD, PhD]; **e-mail:** ermolina_jv@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5547-6239

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

Руденко Елена Николаевна [Elena N. Rudenko, MD]; **e-mail:** 9253200005@mail.ru

Салимгареева Татьяна Амирновна [Tatiana A. Salimgareeva, MD]; **e-mail:** salim_tat@mail.ru

Гогберашвили Тинатин Юзовна, к.пс.н. [Tinatin Yu. Gogberashvili, MD, PhD]; **e-mail:** tinatina2004@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5723-4805

Сергеева Наталья Евгеньевна [Natalia E. Sergeeva, MD]; **e-mail:** natalia_023@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9332-5010

Константиниди 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

Куракина Марина Александровна [Marina A. Kurakina, MD]; **e-mail:** kyrakina.marina@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 7472-6286

Рыкунова Анастасия Ивановна [Anastasiya I. Rykunova, MD]; **e-mail:** enigma.spr20@gmail.com;
eLibrary SPIN: 7873-9284

Шилко Никита Сергеевич [Nikita S. Shilko, MD]; **e-mail:** nikita@shilko.ru

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

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

Эфендиева Камилла Евгеньевна, к.м.н. [Kamilla E. Efendieva, MD, PhD]; **e-mail:** kamillaef@inbox.ru;
eLibrary SPIN: 5773-3901

А.А. Алексеева¹, Т.В. Апханова², А.А. Баранов^{1, 3}, С.М. Батаев^{4, 5}, Т.Т. Батышева^{6, 7},
С.В. Бельмер⁸, И.А. Беляева^{1, 8}, Т.Н. Будкина⁹, О.В. Быкова^{6, 7}, Е.А. Вишнева^{1, 8},
Г.В. Волынец^{8, 10}, В.П. Гаврилюк¹¹, Е.А. Гордеева¹², О.С. Гундобина¹, М.М. Гурова^{13, 14, 15},
С.Э. Загорский¹⁶, Н.З. Зокиров^{4, 5}, Е.В. Кайтукова^{1, 8}, М.С. Карасева⁶, Ю.А. Климов^{6, 17},
Е.В. Комарова^{1, 8}, Т.В. Кончугова¹⁸, Е.А. Корниенко¹³, Г.А. Королев⁹, Н.В. Куликова¹²,
М.М. Лохматов^{3, 9}, Н.Е. Луппова, З.Б. Митупов⁸, А.В. Налетов¹⁹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 8, 20},
В.П. Новикова¹³, В.И. Олдаковский⁹, Н.Л. Пахомовская²¹, Д.В. Печкуров²², М.М. Платонова¹,
И.В. Поддубный^{5, 23}, А.С. Потапов^{3, 9}, В.Ф. Приворотский²⁴, А.Ю. Разумовский⁸, Г.В. Ревуненков¹,
Л.Р. Селимзянова^{1, 3, 8}, А.Н. Сурков^{1, 8}, В.В. Сытьков^{5, 23}, С.В. Тихонов^{6, 7}, В.О. Теплов¹²,
А.В. Тупыленко⁹, Т.В. Турти^{1, 8}, А.И. Хавкин^{10, 14}, М.В. Федосеенко^{1, 8}, М.В. Цаца⁵, В.А. Щербак²⁴,
К.Е. Эфендиева^{1, 8}, Е.А. Яблокова^{3, 10}

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

² Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии,
Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна,
Москва, Российская Федерация

⁵ Федеральный научно-клинический центр детей и подростков, Москва, Российская Федерация

⁶ Научно-практический центр детской психоневрологии, Москва, Российская Федерация

⁷ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

⁸ Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет),
Москва, Российская Федерация

⁹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

¹⁰ Научно-исследовательский клинический институт детства, Москва, Российская Федерация

¹¹ Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

¹² Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова, Москва, Российская Федерация

¹³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁴ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород, Российская Федерация

¹⁵ Консультативно-диагностический центр для детей, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁶ Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

¹⁷ Российский государственный социальный университет, Москва, Российская Федерация

¹⁸ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии, Москва,
Российская Федерация

¹⁹ Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького,
Донецк, Российская Федерация

²⁰ Университет МГУ-ППИ в Шэньчжэне, Шэньчжэнь, Китай

²¹ Союз педиатров России, Москва, Российская Федерация

²² Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

²³ Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

²⁴ Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов,
Москва, Российская Федерация

Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Автор, ответственный за переписку:

Кайтукова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, заместитель руководителя по медицинской деятельности, руководитель консультативно-диагностического центра для детей, старший научный сотрудник, врач-гастроэнтеролог

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, e-mail: sunrise_ok@mail.ru

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это хроническое состояние, при котором происходит регулярный обратный заброс желудочного содержимого в пищевод вследствие нарушения функции нижнего пищеводного сфинктера. Это приводит к характерным симптомам, таким как изжога, регургитация и дисфагия, а также к неспецифическим проявлениям — кашлю, першению, болям за грудиной. Внедрение современных диагностических методов и индивидуализированных терапевтических стратегий позволяет значительно снизить симптоматику, предотвратить развитие осложнений и повысить качество жизни пациентов с ГЭРБ. Представленные клинические рекомендации описывают комплексный подход к диагностике, который включает сбор анамнеза, физикальное обследование, проведение инструментальных методов исследования. Важное место занимает дифференциальная диагностика с другими заболеваниями, вызывающими схожие симптомы. Лечение ГЭРБ должно быть системным и включать нефармакологические меры — коррекцию образа жизни, а также медикаментозную терапию (применение антацидных средств, ингибиторов протонной помпы и прокинетиков). Особое внимание уделяется профилактике осложнений. Данные клинические рекомендации являются основой для своевременной и комплексной помощи пациентам с ГЭРБ.

Ключевые слова: дети, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диагностика, лечение, клинические рекомендации

Для цитирования: Алексеева А.А., Апханова Т.В., Баранов А.А., Батаев С.М., Батышева Т.Т., Бельмер С.В., Беляева И.А., Будкина Т.Н., Быкова О.В., Вишнева Е.А., Волынец Г.В., Гаврилюк В.П., Гордеева Е.А., Гундобина О.С., Гурова М.М., Загорский С.Э., Зокиров Н.З., Кайтукова Е.В., Карасева М.С., Климов Ю.А., Комарова Е.В., Кончугова Т.В., Корниенко Е.А., Королев Г.А., Куликова Н.В., Лохматов М.М., Луппова Н.Е., Митупов З.Б., Налетов А.В., Намазова-Баранова Л.С., Новикова В.П., Олдаковский В.И., Пахомовская Н.Л., Печкуров Д.В., Платонова М.М., Поддубный И.В., Потапов А.С., Приворотский В.Ф., Разумовский А.Ю., Ревуненков Г.В., Селимзянова Л.Р., Сурков А.Н., Сытьков В.В., Тихонов С.В., Теплов В.О., Тупыленко А.В., Турти Т.В., Хавкин А.И., Федосеенко М.В., Цаца М.В., Щербак В.А., Эфендиева К.Е., Яблокова Е.А. Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Педиатрическая фармакология.* 2025;22(6):705–726. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2982>

Anna A. Alekseeva¹, Tatiana V. Apkhanova², Alexandr A. Baranov^{1, 3}, Saidhasan M. Bataev^{4, 5},
 Tatiana T. Batysheva^{6, 7}, Segrey V. Bel'mer⁸, Irina A. Belyaeva^{1, 8}, Tatiana N. Budkina⁹, Olga V. Bykova^{6, 7},
 Elena A. Vishneva^{1, 8}, Galina V. Volynets^{8, 10}, Vasiliy P. Gavrilyuk¹¹, Elena A. Gordeeva¹², Olga S. Gundobina¹,
 Margarita M. Gurova^{13, 14, 15}, Sergey E. Zagorskiy¹⁶, Nurali Z. Zokirov^{4, 5}, Elena V. Kaytukova^{1, 8},
 Maria S. Karaseva⁶, Yuryi A. Klimov^{6, 17}, Elena V. Komarova^{1, 8}, Tatiana V. Konchugova¹⁸, Elena A. Kornienko¹³,
 Grigoriy A. Korolev⁹, Nadezhda V. Kulikova¹², Maksim M. Lohmatov^{3, 9}, Natalia E. Luppova,
 Zorikto B. Mitupov⁸, Andrew V. Naletov¹⁹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 8, 20}, Valeriya P. Novikova¹³,
 Vladislav I. Oldakovskiy⁹, Nadezhda L. Pakhomovskaya²¹, Dmitry V. Pechkurov²², Maria M. Platonova¹,
 Igor V. Poddubny^{5, 23}, Alexandr S. Potapov^{3, 9}, Valeriy F. Privorotskiy²⁴, Alexander Yu. Razumovskiy⁸,
 Grigory V. Revunenkov¹, Liliya R. Selimzyanova^{1, 3, 8}, Andrey N. Surkov^{1, 8}, Valentin V. Syt'kov^{5, 23},
 Sergey V. Tikhonov^{6, 7}, Vadim O. Teplov¹², Artem V. Tupylenko⁹, Tatiana V. Turti^{1, 8}, Anatoly I. Khavkin^{10, 14},
 Marina V. Fedoseenko^{1, 8}, Maksim V. Tsatsa⁵, Vladimir A. Shcherbak²⁴, Kamilla E. Efendieva^{1, 8},
 Ekaterina A. Yablokova^{3, 10}

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

² National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

⁵ Federal Clinical Research Center for Children and Adolescents, Moscow, Russian Federation

⁶ Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology, Moscow, Russian Federation

⁷ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

⁸ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Clinical Research Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation

¹¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

¹² Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov, Moscow, Russian Federation

¹³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁴ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

¹⁵ Consultative and Diagnostic Center for Children, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁶ Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

¹⁷ Russian State Social University, Moscow, Russian Federation

¹⁸ National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russian Federation

¹⁹ Donetsk National Medical University, Donetsk, Russian Federation

²⁰ Shenzhen MSU-BIT University, Shenzhen, China

²¹ The Union of Pediatricians of Russia, Moscow, Russian Federation

²² Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

²³ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

²⁴ Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Moscow, Russian Federation

Modern Clinical Guidelines for the Management of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic condition with recurrent retrograde flow of gastric contents to esophagus due to impaired lower esophageal sphincter function. It leads to typical symptoms such as heartburn, regurgitation, and dysphagia, as well as non-specific manifestations such as cough, sore throat, retrosternal pain. Implementation of modern diagnostic methods and personalized therapeutic strategies can significantly reduce symptoms, prevent complications, and improve quality of life of patients with GERD. The presented clinical guidelines describe integrated approach to diagnosis including history taking, physical examination, and imaging studies. Differential diagnosis with other diseases with similar symptoms is crucial as well. GERD management should be systemic and include non-pharmacological measures: lifestyle correction and drug therapy (antacids, proton pump inhibitors, and prokinetics). Particular attention is paid to complications prevention. These guidelines are the basis for timely and comprehensive management for GERD patients.

Keywords: children, gastroesophageal reflux disease, diagnosis, management, clinical guidelines.

For citation: Alekseeva Anna A., Apkhanova Tatiana V., Baranov Alexandr A., Bataev Saidhasan M., Batysheva Tatiana T., Bel'mer Sergey V., Belyaeva Irina A., Budkina Tatiana N., Bykova Olga V., Vishneva Elena A., Volynets Galina V., Gavril'yuk Vasiliy P., Gordeeva Elena A., Gundobina Olga S., Gurova Margarita M., Zagorskii Sergey E., Zokirov Nirali Z., Kaytukova Elena V., Karaseva Maria S., Klimov Yuriy A., Komarova Elena V., Konchugova Tatiana V., Kornienko Elena A., Korolev Grigorii A., Kulikova Nadezhda V., Lokhmatov Maksim M., Luppova Natalia E., Mitupov Zorikto B., Naletov Andrew V., Namazova-Baranova Leyla S., Novikova Valeriya P., Oldakovskiy Vladislav I., Pakhomovskaya Nadezhda L., Pechkurov Dmitry V., Platonova Maria M., Poddubny Igor V., Potapov Aleksandr S., Privorotskiy Valeriy F., Razumovskiy Alexander Yu., Revunenkov Grigory V., Selimzyanova Liliya R., Surkov Andrey N., Syt'kov Valentin V., Tikhonov Sergey V., Teplov Vadim O., Tupylenko Artem V., Turti Tatiana V., Khavkin Anatoly I., Fedoseenko Marina V., Tsatsa Maksim V., Shcherbak Vladimir A., Efendieva Kamilla E., Yablokova Ekaterina A. Modern Clinical Guidelines for the Management of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *Pediatriccheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(6):705–726. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2982>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это состояние, развивающееся в случаях, когда заброс содержимого желудка в пищевод вызывает причиняющие беспокойство симптомы и/или приводит к развитию осложнений [1]. У детей старшего возраста (в отличие от детей раннего возраста, когда в основе развития ГЭРБ лежит моррофункциональная незрелость, а морфологические изменения слизистой оболочки пищевода нехарактерны) определение ГЭРБ может быть несколько расширено: под ГЭРБ понимается хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и преимущественно гастроэзофагеальной зоны, характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и в ряде случаев желудочно-кишечного содержимого, что приводит к появлению клинических пищеводных и внепищеводных симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, к повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, неэрозивного или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных — цилиндроклеточной метаплазии и к другим рефлюкс-индуцированным патологическим состояниям [2].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ГЭРБ — многофакторное заболевание, непосредственной причиной которого является гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) — непроизвольный заброс желудочного либо желудочно-кишечного содержимого в пищевод, который вследствие патологически высокой частоты и/или продолжительности эпизодов способен вызвать физико-химическое повреждение слизистой оболочки пищевода. Патогенез ГЭРБ определяется нарушением равновесного состояния («модель весов») между «факторами агрессии» (гиперсекреция соляной кислоты; агрессивное воздействие лизолецитина, желчных кислот, панкреатического сока при дуоденогастраль-

ном рефлюксе; некоторые лекарственные препараты и некоторые продукты питания) и «факторами защиты» (антирефлюксная функция кардии; резистентность слизистой оболочки пищевода, эффективный клиренс, своевременная эвакуация желудочного содержимого). Превалирование факторов агрессии при достаточной защите, дефекты защиты при неизмененном уровне агрессивных факторов или же сочетание повышенной агрессивности внутрипросветной среды с недостаточной защитой приводят к развитию ГЭРБ.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Согласно метаанализу, опубликованному в 2018 г., общемировая распространённость ГЭРБ составляет 13,3% (95% ДИ 12,0–14,6%) [3]. В России распространённость ГЭРБ варьирует от 11,3 до 23,6% [4]. В детской популяции, согласно имеющимся публикациям, распространённость ГЭРБ в подростковом возрасте составляет 12,4–18,8% [5, 6].

В то же время ГЭРБ является распространенным состоянием у детей со следующими патологическими состояниями: неврологические нарушения (детский церебральный паралич, нейромышечные заболевания и т.д.), хронические заболевания легких, включая муковисцидоз, ожирение, после оперативного лечения пороков развития пищевода, выявляясь более чем в 70% случаев [7].

ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

Гастроэзофагеальный рефлюкс (К 21):

К 21.0 Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом

К 21.9 Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

1. Выделяют две основные формы ГЭРБ [1]:

- неэрозивную (НЭРБ) — ГЭРБ без видимых эрозивных повреждений слизистой оболочки пищевода (вкл-

чая эндоскопически негативную ГЭРБ), составляющую примерно 60% всех случаев заболевания;

- эрозивную (эррозивный эзофагит) — характеризующуюся наличием эрозивных изменений слизистой оболочки пищевода, составляющую около 35%.

2. В случае эрозивной ГЭРБ (по результатам эндоскопического исследования) указывается стадия А–Д по Лос-Анджелесской классификации.

3. Внепищеводные проявления ГЭРБ (при наличии):

- бронхологические;
- оториноларингологические;
- кардиологические;
- стоматологические.

4. Осложнения ГЭРБ (при наличии):

- язва пищевода;
- кровотечение;
- перфорация;
- стриктура/стеноз пищевода;
- постгеморрагическая анемия;
- пищевод Барретта.

Для оценки тяжести эрозивного рефлюкс-эзофагита применяется унифицированная Лос-Анджелесская классификация (1994) [8–10] (табл. 1).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Принято выделять эзофагеальные и экстразофагальные симптомы.

Эзофагеальные симптомы

- Изжога — являясь ключевой жалобой у взрослых и пациентов подросткового возраста с ГЭРБ, может отсутствовать у детей дошкольного и младшего школьного возраста.
- Регургитация — это пассивное продвижение желудочного содержимого вследствие рефлюкса в нижнюю часть глотки, ротовую полость и/или за пределы ротовой полости. Усугубляется в положении лежа или при наклоне туловища (вследствие повышения внутрибрюшного давления).
- Отрыжка воздухом, кислым, горьким. Отрыжка воздухом после обильного приема пищи или газированных напитков считается физиологическим явлением. Отрыжка горьким характерна не столько для ГЭР, сколько для нарушений моторики дуоденальной области с повышением внутрив просветленного давления две-

надцатиперстной кишки. Отрыжка кислым нередко оценивается больными как изжога.

- Периодическая боль за грудиной, боль или неприятные ощущения при прохождении пищи по пищеводу (одинофагия). Развивается вследствие раздражения рефлюксатом болевых рецепторов пищевода. Данный симптом у детей отмечается относительно редко, хотя во взрослом практике, по мнению ряда авторов, болевой синдром занимает второе место после изжоги.
- Дисфагия — ощущение препятствия нормальному прохождению пищи из полости рта в желудок при глотании. В основе этой жалобы лежит нарушение моторной функции пищевода. Нарушение моторики пищевода функционального генеза возможно при различных дискинезиях пищевода, а также в результате нейрогенного спазма циркулярных мышц глотки или устья пищевода, например, у истероидных личностей. Некоторые дети, чтобы избавиться от дисфагии, помогают себе, делая частые глотательные движения, запивая пищу водой, сжимая грудную клетку, занимая во время глотания вынужденное положение, немного наклоняясь вперед. Дисфагия, возникающая после приема любой пищи, более характерна для эзофагита, а после приема жидкой пищи — для функциональных нарушений. Появление этого симптома после приема твердой пищи нередко отмечается на фоне тяжелой органической патологии (опухоль, стриктура, стеноз). Возможна парадоксальная дисфагия, когда твердая пища проходит лучше жидкой, а большие ее объемы — лучше, чем небольшие (симптом Лихтенштерна). Для возникновения дисфагии имеет значение температура принимаемой пищи (очень холодная или горячая пища проходит хуже). Кроме того, эмоции, торопливая еда, еда всухомятку, прием некоторых продуктов (например, хурмы), испуг могут вызвать кратковременную дисфагию даже у здоровых лиц.
- Ком в горле (*globus pharyngeus*) — ощущение комка в горле, не связанное с глотанием. Ощущение может возникать из-за отраженных болей при эзофагите, дискоординации мышц пищевода, крикофарингеальной гипертензии или из-за прямого раздражающего действия рефлюксата на слизистую оболочку гортани.

Таблица 1. Лос-Анджелесская классификация тяжести эрозивного рефлюкс-эзофагита (1994) [8–10]

Table 1. Los Angeles classification of erosive reflux esophagitis (1994) [8–10]

Стадия	Эндоскопические критерии
A*	Одно или более повреждение слизистой оболочки, каждое ≤ 5 мм в длину
B	По крайне мере один дефект слизистой оболочки > 5 мм в длину, но не распространяющийся между вершинами соседних складок
C	По крайней мере один дефект слизистой оболочки, распространяющийся между вершинами соседних складок, но не циркулярный (< 75% окружности пищевода)
D	Дефект, занимающий не менее 75% окружности пищевода
Осложнения	Язва, кровотечение, перфорация, стриктура, пищевод Барретта, adenокарцинома

Примечание. <*> — ограничением Лос-Анджелесской классификации является отсутствие критериев для оценки неэррозивных изменений слизистой оболочки пищевода и пищеводно-желудочного соединения, поэтому врачу-эндоскописту следует отдельно описывать в протоколе исследования признаки минимально выраженного или неэррозивного рефлюкс-эзофагита [11, 12].

Note. <*> — The limitation of Los Angeles classification is the lack of criteria for evaluating non-erosive changes in mucous membrane of esophagus and esophagogastric junction, therefore, endoscopist should separately describe any signs of mild or non-erosive reflux esophagitis in the examination protocol [11, 12].

Экстразофагеальные симптомы

Экстразофагеальные симптомы в основном представлены жалобами, свидетельствующими о вовлечении в процесс бронхолегочной системы, ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы и зубов [13–17]:

- длительный хронический кашель; приступы кашля и/или удушья в ночное время, провоцируемые обильным приемом пищи;
- рецидивирующий бронхит/пневмония;
- апноэ (у детей раннего возраста);
- периодическое чувство першения и охриплости голоса;
- гипертрофия аденоидов [17] при исключении хронических персистирующих вирусных инфекций и аллергического ринита [18, 19];
- рецидивирующие отиты;
- нарушения ритма и проводимости;
- эрозии эмали зубов.

При этом внепищеводные проявления редко протекают изолированно, без основных жалоб, характерных для ГЭРБ.

В ряде случаев могут отсутствовать какие-либо клинические признаки ГЭРБ, а факт последней устанавливается в результате проведения специальных исследований (например, эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС), выполненных по поводу патологии желудка и двенадцатеростной кишки).

Особенности течения ГЭРБ у детей первого года жизни и раннего возраста

У детей раннего возраста с ГЭРБ чаще отмечаются рецидивирующие рвоты, срыгивания. У них нередко выявляются «симптомы тревоги»: снижение массы тела, рвота фонтаном, рвота с примесью крови или желчи, а также респираторные нарушения вплоть до развития апноэ и синдрома внезапной смерти.

Частота срыгиваний у детей первого года жизни варьирует в довольно широком диапазоне: от 50–66% в первом полугодии до 5–10% — к концу первого года.

При оценке степени тяжести срыгиваний рекомендуется учитывать их частоту и объем:

- легкое течение (до 3–5 срыгиваний в день объемом 2,5–5,0 мл);
- среднетяжелое течение (срыгивания в половине кормлений или чаще до 1/2 объема съеденной пищи);
- тяжелое — срыгивания более чем в половине кормлений, объем более 1/2 кормления и/или отставание в физическом развитии.

Патологический ГЭР у детей первого года жизни, согласно литературным данным, встречается с частотой 8–11% [16, 20].

Среди основных причин развития этого состояния выделяют натальную травму шейного отдела позвоночника, аллергию на белки коровьего молока, лактазную недостаточность, скользящую грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, нарушение вегетативной регуляции, недоношенность.

Многочисленные исследования, проведенные в разных странах, не обнаружили связи между выраженностью клинических, гистологических, эндоскопических и pH-метрических изменений у детей первого года жизни и раннего возраста с ГЭРБ. В этой возрастной группе невозможно судить о наличии и выраженности эзофагита только на основании клинических проявлений [16, 20, 21].

ДИАГНОСТИКА

Критерии установления ГЭРБ

Диагноз ГЭРБ устанавливается на основании:

- жалоб с учетом выраженности симптомов или признаков, которые могут быть связаны с ГЭРБ, принимая во внимание, что субъективные симптомы ненадежны у детей раннего возраста и большинство предполагаемых симптомов ГЭРБ неспецифичны;
- анамнестических данных — наличие патологических состояний/заболеваний, при которых увеличивается частота встречаемости ГЭРБ, ранее установленный диагноз ГЭРБ;
- инструментальных данных (при необходимости) — рентгеноскопии пищевода с контрастированием (ультразвуковое исследование (УЗИ) верхних отделов желудочно-кишечного тракта с водно-сифонной пробой (УЗИ пищевода, рентгенологическое исследование (рентгеноскопия и рентгенография) пищевода с пероральным контрастированием), эндосонография желудка), ЭГДС, внутрипищеводной pH-метрии (рН-импедансометрия, пищеводная манометрия);
- диагноз ГЭРБ устанавливается только при наличии стойкой клинической («пищеводной») симптоматики или при условии четкой связи симптомов и признаков с эпизодами рефлюкса при исключении альтернативных диагнозов.

Критерии рефрактерной к медикаментозной терапии ГЭРБ:

- отсутствие убедительной клинической и эндоскопической ремиссии в течение 4–8 нед проведения терапии стандартной дозой ингибитора протонной помпы (ИПП).

Жалобы и анамнез

Клинические проявления ГЭРБ неспецифичны, многочисленны и зависят от возраста пациентов (табл. 2).

В связи с отсутствием специфических симптомов, характерных для ГЭРБ, рекомендовано обратить внимание на наличие симптомов тревоги для проведения дифференциальной диагностики и выявления заболеваний, имеющих сходную клиническую картину с ГЭРБ [11].

Симптомы тревоги:

- рвота с примесью желчи, ночная или упорная рвота;
- стойкая дисфагия;
- увеличение в объеме живота;
- гематемезис;
- лихорадка;
- патологические изменения, выявленные при осмотре пациента (со стороны желудочно-кишечного тракта, респираторной, сердечно-сосудистой или нервной системы);
- потеря в массе тела / отставание в физическом развитии;
- нарушение психомоторного развития;
- рецидивирующие бронхиты/пневмонии.

Физикальное обследование

Рекомендовано проведение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической, аусcultации терапевтической ребенку с клиническими признаками ГЭРБ с диагностической целью [21]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Патогномоничных для ГЭРБ физикальных симптомов нет. Следует провести стандартный полный осмотр ребенка.

Физикальное обследование проводится в рамках приема (осмотра, консультаций) врача-педиатра первичного и/или врача-гастроэнтеролога первичного и/или

Таблица 2. Симптомы ГЭРБ в зависимости от возраста детей
Table 2. GERD symptoms according to children age

Симптомы ГЭРБ у детей первого года жизни и раннего возраста	Симптомы ГЭРБ у детей старшего возраста
Персистирующие срыгивания, рвоты	Персистирующие рвоты
Повышенное беспокойство, плач, усиливающиеся во время кормления	Изжога, дисфагия, отрыжка, боли за грудиной
Проблемы с приемом пищи: могут отмечаться снижение аппетита, отказ от еды или затруднения при глотании	Ощущение кислого, горького или другого неприятного привкуса во рту
В тяжелых случаях возможны плохие прибавки массы тела	Ночной храп как проявление синдрома обструктивного апноэ сна
Персистирующий кашель, стридор (шумное дыхание), в тяжелых случаях возможно возникновение апноэ и аспирационной пневмонии	Утренний кашель, осиплость голоса
Персистирующая икота	Поражение зубной эмали

приема (осмотра, консультации) врача детского хирурга первичного.

Лабораторные диагностические исследования

Рекомендовано детям с подозрением на ГЭРБ при жалобах на рвоту и плохую прибавку массы тела проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с целью исключения инфекционной природы симптоматики и сопутствующих состояний, таких как анемия [22]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Анемия имеет железодефицитный характер: гипохромная, микро- или нормоцитарная, норморегенераторная. Уровень железа и ферритина в сыворотке крови снижен, железосвязывающая способность повышена.

Рекомендовано детям с подозрением на ГЭРБ при жалобах на рвоту и плохую прибавку массы тела провести оценку уровня pH крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови с целью контроля водно-электролитного состояния на фоне повторной рвоты для исключения ацетонемического синдрома [22]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Ацетонемический синдром (синдром циклической рвоты) — это заболевание преимущественно детского возраста, которое проявляется повторными эпизодами рвоты вследствие повышения уровня кетоновых тел в крови и развивающегося ацидоза.

Рекомендовано детям до 1 года с подозрением на ГЭРБ при жалобах на рвоту и плохую прибавку массы тела провести исследование кала на скрытую кровь с целью дифференциальной диагностики [22]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

В этом возрасте нередко подобные жалобы обусловлены аллергией на белки коровьего молока. Исследование желательно проводить иммуноhistохимическим методом. Аллергоисследование проводится согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

Инструментальные диагностические исследования

Рекомендовано пациентам с клиническими признаками ГЭРБ при подозрении на грыжу пищеводного отверстия диафрагмы выполнить УЗИ верхних отделов желудочно-кишечного тракта с водно-сифонной пробой (УЗИ пищевода) с диагностической целью с последующим проведением рентгеноскопии желудка [11, 23].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Визуализация пищевода обычно возможна на протяжении 1,5–2,5 см брюшного отдела. За нормальный диаметр пищевода у детей приняты значения 7–10 мм. При диаметре более 13 мм (во время глотка — 15 мм и более) заключение о скользящей грыже пищеводного отверстия диафрагмы у детей становится практически достоверным.

Применение УЗИ для диагностики ГЭРБ в настоящее время Европейским обществом детских гастроэнтерологов не рекомендуется, поскольку при высокой чувствительности метода (около 95%) специфичность составляет всего 11%. Также отсутствует корреляция между толщиной стенки пищевода и признаками эзофагита [7].

Детям с подозрением на ГЭРБ с диагностической целью и для дифференциальной диагностики рекомендовано проведение ЭГДС [2, 11]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

В ходе исследования оценивается состояние слизистой оболочки пищевода. Исследование позволяет:

- диагностировать ряд врожденных аномалий развития верхних отделов ЖКТ (атрезии, стенозы, «короткий пищевод» и др.), приобретенные заболевания воспалительного и невоспалительного генеза;
- диагностировать эрозивный рефлюкс-эзофагит, что определяется по наличию видимых эрозивных повреждений слизистой оболочки дистального отдела пищевода [8];
- выявить осложнения ГЭРБ — пептический стеноз, язвы пищевода, пищевод Барретта;
- исключить другие заболевания, которые могут протекать со сходными симптомами (эозинофильный эзофагит, инфекционный эзофагит, воспалительные заболевания кишечника, врожденные пороки и т.д.);
- диагностировать заболевания, предрасполагающие к ГЭРБ (например, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы). Однако необходимо учитывать анатомические особенности детского организма в различные возрастные периоды во избежание гипердиагностики [24];
- выявлять и диагностировать опухолевые заболевания пищевода, контролировать состояние пищевода после оперативных вмешательств.

ЭГДС показана при наличии симптомов тревоги [11].

Выявление при ЭГДС эрозивных дефектов слизистой оболочки (без уточнения размера) при наличии симптомов подтверждает диагноз ГЭРБ у детей [11].

Оценку тяжести эрозивного рефлюкс-эзофагита необходимо выполнять по унифицированной Лос-Анджелесской классификации (1994) [8, 9].

Однако универсальное применение Лос-Анджелесской классификации ограничивается отсутствием международно одобренных дополнительных критериев для оценки неэрозивных изменений слизистой оболочки пищевода и пищеводно-желудочного соединения [11, 12].

Несмотря на признанную ненадежность таких эндоскопических критериев рефлюкс-эзофагита, как гиперемия и отек слизистой оболочки пищевода, нечеткость или прерывистость Z-линии, при выполнении ЭГДС детям с подозрением на ГЭРБ и при наличии симптомов следует обращать внимание на признаки минимально выраженного или неэрозивного рефлюкс-эзофагита и фиксировать их в протоколе эндоскопического исследования.

К ним относятся:

- спрямление, уплотнение, мелкие треугольные выпячивания и сегментарные подъемы Z-линии (менее 10 мм);
- гиперемия и мельчайшие циркулярные/треугольные эрозии в зоне пищеводно-желудочного соединения;
- реактивная гиперплазия кардиального эпителия с или без формирования гиперпластических полипов;
- линейное утолщение слизистой оболочки по верхушкам складок нижней трети пищевода (белесые полосы).

Следует отметить, что для повышения качества диагностики врачу-эндоскописту при наличии технической возможности следует использовать уточняющие методы кроме осмотра в белом свете (например, осмотр в узком спектре света) [25–28].

Нормальная эндоскопическая картина не исключает диагноза ГЭРБ у детей. Лечение ИПП до ЭГДС может приводить к переходу ГЭРБ в фенотип НЭРБ, что снижает чувствительность эндоскопии как диагностического метода [11].

У детей при возможности следует проводить ЭГДС под наркозом (предпочтительно — под общей анестезией или под глубокой седацией) с тщательным врачебным контролем [24, 29].

Рекомендуется детям с клиническими признаками ГЭРБ для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, протекающими со сходными симптомами (эозинофильный эзофагит, болезнь Крона, инфекционный эзофагит и т.д.), а также для своевременной диагностики пищевода Барретта и его возможных осложнений проведение биопсии с последующим гистологическим исследованием биоптатов [1, 2, 11]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).**

Выполнение биопсии из пищевода при ЭГДС позволяет установить микроскопические признаки рефлюкс-эзофагита (эозинофильная инфильтрация, удлинение сосочеков эпителия, гиперплазия клеток базального слоя, расширение межклеточных пространств) — микроскопический эзофагит.

Важно отметить, что даже небольшие отклонения в технике взятия биоптата влияют на достоверность патологоанатомического исследования как диагностического метода в определении рефлюкс-эзофагита. Для достоверной диагностики необходимо взятие не менее двух биоптатов (лучше четырех) на расстоянии 2 см и более выше Z-линии.

Однако микроскопические изменения достоверно не исключают и не подтверждают ГЭРБ у детей, поэтому

рутинное взятие биопсии при ЭГДС нецелесообразно для ее диагностики [11].

Диагностика пищевода Барретта

Пищевод Барретта — приобретенное патологическое состояние, возникающее как осложнение длительно текущей ГЭРБ, заключающееся в замещении нормального многослойного плоского эпителия пищевода метапластическим цилиндроклеточным. Распространенность у детей низкая, и возраст дебюта заболевания остается неясным.

Пищевод Барретта диагностируется преимущественно у детей с тяжелыми врожденными или сопутствующими заболеваниями (диафрагмальные грыжи и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, атрезия пищевода, нервно-мышечные заболевания, хронические респираторные заболевания, тяжелое ожирение), а также при наличии генетической предрасположенности. Особое внимание следует обратить на группу детей с тяжелой патологией опорно-двигательного аппарата и умственной отсталостью (детским церебральным параличом), для которой характерна поздняя диагностика в связи с отсутствием специфических симптомов [11].

Для детей единые рекомендации по диагностике и лечению пищевод Барретта отсутствуют. Рекомендуется в диагностике опираться на 2 критерия — эндоскопический и гистологический [30].

При выполнении ЭГДС необходимо четкое определение анатомических ориентиров: пищеводное отверстие диафрагмы, пищеводно-желудочное соединение, Z-линия (место соединения многослойного плоского и цилиндрического эпителия).

Сегмент метаплазии определяется между пищеводно-желудочным соединением и смещенной выше него Z-линией, для его описания необходимо использовать Пражские критерии (The Barrett's Prague C&M Criteria, 2004) — определение в сантиметрах проксимальной границы циркулярного сегмента метаплазии (значение «С»), а также самой верхней границы наиболее длинного «языка» метаплазии (значение «М») [31].

При подозрении на пищевод Барретта у детей рекомендуется использовать термин «подозрение на цилиндроклеточную метаплазию пищевода» с указанием протяженности сегмента, последующим взятием биопсии (множественные биоптаты) для гистологического исследования.

Следует проводить четырехквадрантную биопсию через каждый 1 см циркулярного сегмента метаплазии с выполнением максимального количества биопсий ближе к проксимальному краю «языков пламени», так как кишечная метаплазия наиболее часто выявляется именно там — как у взрослых, так и у детей.

При обнаружении цилиндрического эпителия в биоптатах термин «пищевод Барретта» должен быть применен независимо от наличия кишечной метаплазии и от протяженности ее сегмента [11].

С 2022 г. это не противоречит определению пищевода Барретта у взрослых, что, согласно последнему Киотскому консенсусу, определяется как патологическое состояние, при котором цилиндроклеточный метапластический эпителий (независимо от его типа), предрасположенный к неоплазии, заменяет нормальный плоский эпителий дистального отдела пищевода (независимо от длины сегмента метаплазии) [32].

Детям с рефрактерным течением ГЭРБ (отсутствие убедительной клинической и эндоскопической ремиссии в течение 4–8 нед проведения терапии) и при подо-

зрении на грыжу пищеводного отверстия диафрагмы по данным ЭГДС рекомендуется выполнение рентгеноскопии пищевода с контрастированием в целях дифференциальной диагностики и исключения/подтверждения анатомических аномалий [2, 11]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Применяемая методика рентгеновского выявления ГЭРБ проводится в соответствии с методическими рекомендациями Министерства здравоохранения СССР 1981 г. [33]. Показанием к рентгеновскому обследованию является наличие клинических данных в пользу ГЭРБ и внепищеводных проявлений ГЭРБ. У детей первого года жизни (в том числе первых месяцев жизни) показанием является повторяющаяся рвота давностью более 3 сут, если она не сопровождается симптомами, определенно указывающими на механическую или функциональную непроходимость [34].

Исследование необходимо выполнять натощак, перед очередным кормлением. Проводится предварительная рентгеноскопия пищевода и брюшной полости. Далее необходимо заполнить желудок. Заполнение желудка может осуществляться как через зонд (с соблюдением правил выполнения постановки), так и самостоятельно, из стакана, кружки, поильника. Объем вводимого контраста (бария сульфат без супспенсирующих препаратов) должен соответствовать объему разового кормления. Так, детям до 3 мес вводится 40–80 мл, старше — от 60 до 200 мл. Давать свыше 200 мл независимо от возраста нецелесообразно. На этом этапе при укладывании пациента или в результате ротации в некоторых случаях может регистрироваться ГЭРБ.

После тугого заполнения желудка следующим этапом является постановка водно-сифонной пробы. Водносифонная пробы заключается в питье воды в горизонтальном положении. Положительной считается пробы, при которой происходит заброс бария сульфата, содержащегося в желудке, в пищевод. Принимаются во внимание высота заброса, объем рефлюкта, скорость очищения пищевода от рефлюкта, кратность повторения рефлюксов. При этом можно осуществлять маятниковообразные умеренные надавливания на переднюю брюшную стенку для оценки состояния нижнего пищеводного сфинктера [35]. Во время постановки водно-сифонной пробы можно зафиксировать наличие скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Далее выполняется полипозиционный осмотр желудка, двенадцатиперстной кишки: оцениваются их анатомия и топография, скорость эвакуации бария сульфата из желудка и из двенадцатиперстной кишки, наличие препятствий пассажу, дискинезии, маятникообразных движений бария. Осмотр необходимо проводить в положении на спине, на правом и левом боку, вертикально.

При заболеваниях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки может проводиться пальпация для ускорения пассажа и как провоцирующий фактор. Провоационные пробы включают в себя ротацию пациента, умеренную компрессию на живот, напряжение мышц живота (кашель, натуживание, приподнимание

пациентом ног). Положительной (у младенцев) считается пробы, при которой в результате компрессии на живот в течение 30 с и сразу после этого отмечаются как минимум два эпизода заброса бария сульфата из желудка в пищевод.

При отрицательных результатах рентгеноскопии пищевода с контрастированием пациент осматривается в положении Тренделенбурга. Данный прием позволяет увеличить процент выявляемости ГЭРБ и особенно грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [36], в частности скользящей. Далее стол переводится в положение, параллельное полу. Для оценки проходимости и моторики пищевода должна проводиться нагрузочная пробы: глотание густой контрастной массы бария сульфата [34] в объеме одного глотка (если пациент умеет осознанно глотать). Продвижение густого контрастного комка позволяет адекватно оценить эвакуационную способность пищевода, его моторику, особенности работы сфинктеров пищевода.

При подозрении на неэрозивную ГЭРБ, рефрактерную ГЭРБ, выраженные и/или стойкие внепищеводные симптомы ГЭРБ детям рекомендована при возможности внутрипищеводная pH-метрия (registriert только кислые рефлюксы) [2, 37–39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Суточная внутрипищеводная pH-метрия позволяет с высокой точностью выявить заброс кислого содержимого желудка в пищевод. Используя этот метод, можно не только зафиксировать сам факт ацидификации пищевода, но и оценить его продолжительность.

При исследовании у детей используются стандартные 2-, 3- или 5-канальные pH-зонды. Один из электродов устанавливается в пищеводе на 5 см выше кардии.

Данная методика позволяет не только зафиксировать рефлюкс, но и определить степень его выраженности, а также выяснить влияние различных провоцирующих факторов на его возникновение и подобрать адекватную терапию.

При оценке полученных результатов используются принятые во всем мире нормативные показатели, разработанные T.R. DeMeester (табл. 3) [40].

Определяется также индекс рефлюкса, который представляет собой отношение времени исследования с pH < 4 к общему времени исследования (в %). При кислотном рефлюксе нормальные значения индекса рефлюкса составляют 4,45%. Анализ полученных результатов проводится с помощью специальной компьютерной программы. Одним из кардинальных интегративных показателей считается обобщенный показатель DeMeester, который в норме не должен превышать значений.

Этими показателями можно пользоваться у детей старше 12 лет.

Для детей раннего возраста J. Boix-Ochoa и соавт. [41] разработана отдельная нормативная шкала. По мнению авторов, показатели суточного pH-мониторинга у детей до 1 года отличаются от таковых у взрослых (колебания ±10%). Нормативные показатели для детей этой возрастной группы приводятся в табл. 4.

Таблица 3. Нормальные показатели 24-часового pH-мониторинга (по T.R. DeMeester) [40]
Table 3. Normal 24-hour pH monitoring (according to T.R. DeMeester) [40]

	pH < 4 (общее, %)	pH < 4 (стоя, %)	pH < 4 (лежа, %)	Число ГЭР с pH < 4	Число ГЭР > 5 мин	Макс. ГЭР, мин
Норма	4,5	8,4	3,5	46,9	3,5	20

Таблица 4. Нормальные показатели 24-часового рН-мониторинга у детей в возрасте до 1 года (по J. Boix-Ochoa и соавт.) [41]
Table 4. Normal 24-hour pH monitoring in infants (according to J. Boix-Ochoa et al.) [41]

Показатели	Среднее значение	Верхняя граница нормы
Общее время рН < 4, %	1,9 ± 1,6	5,0
Число эпизодов рефлюкса	10,6 ± 8,8	27,0
Число эпизодов рефлюкса длительностью более 5 мин	1,7 ± 1,2	5,8
Наиболее продолжительный эпизод, мин	8,1 ± 7,2	22,5

Метод доступен не повсеместно, при необходимости его проведения ребенка следует направить в специализированный стационар или специализированный лечебно-консультативный центр.

Рекомендуется детям с рефрактерной ГЭРБ, неэрозивной формой ГЭРБ, выраженными внепищеводными симптомами проведение при возможности рН-импедансометрии для уточнения характера рефлюкса (кислотный, щелочной, смешанный) и выявления взаимосвязи между симптомами (например, кашель, боль за грудиной) и эпизодами рефлюкса, а также для выявления детей со свистящим дыханием и другими респираторными симптомами, для которых рефлюкс может являться отягощающим фактором [11]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Проведение суточной рН-импедансометрии позволяет преодолевать ограничение метода суточной рН-метрии и выявлять как кислотный, так и некислотный рефлюкс (щелочной и слабокислый). Дополнительно метод позволяет определить высоту заброса рефлюкса в пищевод и прогнозировать риск развития аспирации рефлюкса. Комбинированный мониторинг суточной рН-импедансометрии перспективен в качестве объективного метода диагностики ГЭРБ, однако необходимо больше нормативных данных, прежде чем этот метод можно будет считать тестом «золотого стандарта» [11].

Щелочной и смешанный типы рефлюкса выявляются у детей не менее чем в половине случаев [11].

Нормативных стандартов для щелочного ГЭР не существует, поскольку уже сам факт попадания дуоденального содержимого в пищевод является патологическим признаком.

Метод доступен не повсеместно, при необходимости его проведения ребенка следует направить в специализированный стационар или специализированный лечебно-консультативный центр.

При неэффективности стандартных схем терапии (отсутствие убедительной клинической и эндоскопической ремиссии в течение в среднем 4–8 нед проведения терапии), при подозрении на нарушение моторики пищевода, а также перед планируемым хирургическим антирефлюксным лечением у детей рекомендуется селективное проведение пищеводной манометрии [2, 11, 42–44].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Пищеводная манометрия — один из наиболее точных методов исследования функции нижнего пищевого сфинктера, благодаря которому устанавливаются его границы, оценивается состоятельность и способность к релаксации при глотании. Многочисленные исследования показали, что нижними границами нормы для нижнего пищевого сфинктера является давление 6 мм рт. ст., общая длина — 2 см, а протяженность его внутрибрюшного сегмента — 1 см. Наиболее перспективным в настоящее время считается синхронное исследование

рН в пищеводе с манометрией нижнего пищевого сфинктера. Ограничением метода является его низкая доступность и сложность проведения у детей младше 15 лет.

Дифференциальная диагностика

Перечень заболеваний и патологических состояний, при которых могут наблюдаться симптомы, характерные для ГЭРБ.

1. Заболевания пищевода:
 - 1.1. Эзофагит острый, хронический;
 - 1.2. Язва пищевода;
 - 1.3. Стеноз пищевода;
 - 1.4. Дивертикулы пищевода;
 - 1.5. Опухоли пищевода;
 - 1.6. Склеродермия;
 - 1.7. Сидеропения;
2. Заболевания центральной и периферической нервной и мышечной систем:
 - 2.1. Эзофагоспазм;
 - 2.2. Атония пищевода;
 - 2.3. Ахалазия кардии;
3. Сужения пищевода, вызванные патологическими изменениями в соседних органах:
 - 3.1. Опухоли и кисты средостения;
 - 3.2. Инородные тела;
 - 3.3. Задний медиастинит;
 - 3.4. Плевропульмональный фиброз;
 - 3.5. Митральный порок;
 - 3.6. Аневризма аорты;
 - 3.7. Праволежащая аорта;
 - 3.8. Аномалии сосудов;
 - 3.9. Увеличение щитовидной железы;
4. Лекарственное воздействие;
5. Психические заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия ГЭРБ, учитывая многокомпонентность данного патофизиологического феномена, комплексная. Она включает диетотерапию, постуральную, медикаментозную и немедикаментозную терапию, хирургическую коррекцию («степ-терапия»). Выбор метода лечения или их комбинации проводится в зависимости от причин рефлюкса, его степени и спектра осложнений.

Лечение строится на трех основных принципах:

- 1) комплекс немедикаментозных воздействий, главным образом нормализация образа жизни, режима дня и питания;
- 2) медикаментозная терапия, направленная на:
 - нормализацию перистальтической деятельности пищевода и желудка;
 - восстановление и нормализацию кислотообразующей функции желудка;
 - восстановление структуры слизистой оболочки пищевода, борьбу с воспалительными изменениями, возникающими в слизистой оболочке;
- 3) хирургическое лечение.

В практике обычно применяется следующая тактика у детей с ГЭРБ:

- 1) стартовое лечение ИПП в течение примерно 8 нед;
- 2) наблюдение за ребенком после прекращения приема ИПП;
- 3) при возвращении симптомов — проведение рентгеноконтрастного исследования, при необходимости — других инструментальных исследований;
- 4) на основании оценки результатов обследования, а также констатации отсутствия эффекта рассмотреть хирургическое лечение (обычно процесс лечения, наблюдения и оценки результатов терапии занимает в среднем около 1 года).

Консервативное лечение

Лечение детей первого года жизни и раннего возраста

Рекомендована постуральная терапия или терапия положением при кормлении детей грудного возраста с функциональным ГЭР и жалобами на срыгивания и рвоту — при кормлении держать ребенка под углом 45–60°, что препятствует регургитации и аэрофагии. В ночное время целесообразно приподнимать головной конец кроватки на 10–15 см. Перекармливание детей с означенной патологией недопустимо [1, 2, 45]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

При неэффективности постуральной терапии рекомендована диетическая коррекция с использованием антирефлюксных молочных смесей, вязкость которых повышается за счет введения в состав загустителей. Применение смесей с загустителями у детей с синдромом срыгиваний и рвот уменьшает частоту ГЭР [45]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Использование специализированных продуктов, обогащенных сложными углеводами, позволяющее предупредить обратное движение содержимого желудка и улучшить его опорожнение, является принципиальным направлением диетотерапии ГЭР у детей первого года жизни. Для детей с нетяжелыми срыгиваниями и достаточными или несколько замедленными темпами нарастания массы тела такой диетологический подход является весьма эффективным. Его результативность в сочетании с постуральной терапией составляет 90–95%. Наилучший эффект достигается при введении антирефлюксных смесей на самых ранних стадиях заболевания.

При назначении смесей, в которых в качестве загустителя используются неперевариваемые полисахариды (камедь рожкового дерева), следует помнить, что:

- смеси являются лечебными и должны назначаться врачом;
- требуют четкого подбора объема в суточном рационе ребенка (1/2, 1/3 или 1/4);
- длительность применения определяется индивидуально на основании клинических симптомов (до 2–3 мес);
- не рекомендуются здоровым детям, не страдающим срыгиваниями;
- являются только одним из компонентов лечебных программ.

Варианты назначения антирефлюксных смесей:

- 1) в начале каждого кормления адаптированной смесью назначается антирефлюксная смесь в количестве 1/2–1/4 от объема кормления;

- 2) антирефлюксная смесь назначается 1–3 раза в день в объеме кормления, в остальных случаях используется адаптированная смесь;
- 3) антирефлюксная смесь назначается в полном суточном объеме, длительность применения определяется индивидуально;
- 4) вопрос о медикаментозном лечении грудных детей с синдромом срыгивания решается строго индивидуально, а выбор программы зависит от конкретного случая и не подлежит схематизации.

При отсутствии эффекта от назначения антирефлюксной смеси, плохих прибавках массы тела рекомендуется применение смеси на основе высокогидролизованного белка или аминокислотной смеси. Отсутствие улучшения клинической симптоматики в течение 2 нед свидетельствует о неэффективности выбранной тактики диетотерапии и предполагает возврат к применяемой ранее смеси. В случае положительного эффекта рекомендуется продолжить прием смеси до 12 мес, но не менее чем на 6 мес [46–53].

Рутинно детям грудного возраста с неосложненным ГЭР медикаментозная терапия не рекомендована в связи с тем, что в большинстве случаев симптоматика у младенцев исчезает самостоятельно после 6 мес [11, 54–56]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендована терапия ИПП (антисекреторные препараты) детям старше 1 года с выраженным симптомами ГЭРБ (беспокойство, отказ от кормления, плохая прибавка массы тела) и картиной эзофагита среднетяжелой и тяжелой степени тяжести при неэффективности немедикаментозного лечения [57]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Лечение детей старшего возраста

Немедикаментозное лечение

Всем детям и подросткам с ГЭРБ следует рекомендовать изменение образа жизни (снижение массы тела при ее избытке, избегание ситуаций, повышающих внутрибрюшное давление и др.) (табл. 5) с целью немедикаментозного антирефлюксного лечения [11]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

При составлении программы диетотерапии у детей с ГЭРБ следует учитывать, что в большинстве случаев это заболевание сочетается с гастритом, гастродуоденитом, заболеваниями билиарной системы и поджелудочной железы, кишечника. Поэтому в качестве «базисной» диеты рекомендованы соответствующие диетические столы: 1-й, 5-й, 4-й.

Следует проводить постуральную терапию, особенно в ночное время. Это простейшее мероприятие препятствует рефлюксу желудочного содержимого в пищевод в горизонтальном положении. Попытка выполнить это за счет увеличения числа или величины подушек является ошибкой. Оптимально подкладывать под ножки кровати бруски высотой до 15 см. Сон на левом боку и возвышенный головной конец кровати уменьшают частоту ГЭР.

Еще одним методом лечения является использование минеральных вод. Следует употреблять слабоминерализованные щелочные воды, такие как Ессентуки 4, Славянская, Смирновская и т. д., которые назначаются в теплом и дегазированном виде за 30–40 мин до еды в течение 4 нед [58].

Таблица 5. Рекомендации больным ГЭРБ по изменению образа жизни
Table 5. Recommendations for GERD patients on lifestyle changes

Рекомендации	Комментарии
1. Спать с приподнятым головным концом кровати не менее чем на 15 см	Уменьшает продолжительность закисления пищевода
2. Диетические ограничения: • снизить содержание жира (сливки, сливочное масло, жирная рыба, свинина, гусь, утка, баранина, торты); • повысить содержание белка; • снизить объем пищи; • избегать раздражающих продуктов (соки цитрусовых, томаты, кофе, чай, шоколад, мятая, лук, чеснок, алкоголь и др.)	• Жиры снижают давление НПС; • белки повышают давление НПС; • уменьшаются объем желудочного содержимого и рефлюксы; • кофе, чай, шоколад, мята, алкоголь несут прямой повреждающий эффект, также снижают давление НПС
3. Снизить массу тела при ожирении	Избыточная масса тела — предполагаемая причина рефлюкса
4. Не есть перед сном, не лежать после еды	Уменьшает объем желудочного содержимого в горизонтальном положении
5. Избегать тесной одежды, тугих поясов	Повышают внутрибрюшное давление, усиливают рефлюксы
6. Избегать глубоких наклонов, длительного пребывания в согнутом положении («поза огородника»), поднятия руками тяжестей более 8–10 кг на обе руки, физических упражнений, связанных с перенапряжением мышц брюшного пресса	Тот же механизм действия
7. Избегать приема ряда лекарств: седативных, снотворных, транквилизаторов, антагонистов кальция, теофиллина, холинолитиков	Снижают давление НПС и/или замедляют перистальтику
8. Прекратить табакокурение	Табакокурение значительно уменьшает давление НПС

Примечание. НПС — нижний пищевой сфинктер.

Note. LES (НПС) — lower esophageal sphincter.

Медикаментозное лечение

Детям старше года при наличии пищеводных проявлений ГЭРБ в качестве препаратов выбора рекомендуются ИПП (антисекреторные препараты) омепразол, эзомепразол, рабепразол курсом в среднем 4–8 нед или дольше при наличии подтвержденного эзофагита [1, 2, 11, 59]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

По данным рандомизированных сравнительных исследований (включая метаанализы), показана наибольшая эффективности ИПП в лечении данной категории пациентов по сравнению с другими антисекреторными препаратами (блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов) [60, 61]. Омепразол назначается детям старше 2 лет в дозе 1–4 мг/кг/день (максимально до 40 мг в два приема) 1 раз в сутки. Эзомепразол показан к применению у детей старше года в дозе 0,5 мг/кг на 1–2 приема, максимально до 40 мг 1–2 раз в сутки. Рабепразол может применяться с 12 лет до 20 мг в день.

Существуют данные, указывающие, что при длительном приеме ИПП повышаются риски некоторых метаболических, инфекционных и пищевых расстройств по мере увеличения продолжительности приема препарата. Это необходимо принимать во внимание при увеличении времени приема препарата более 8 нед [11, 62–64].

Детям старше 6 лет для защиты слизистой оболочки пищевода от повреждения рефлюксом и восстановления ее целостности совместно с ИПП рекомендуется назначение эзофагопротекторной терапии. Комбинированная терапия с применением ИПП и средства для создания желудочно-пищеводного барьера способствует более выраженному устранению пищевод-

ных и внепищеводных симптомов ГЭРБ и достоверно эффективнее монотерапии ИПП для эпителизации эрозий пищевода у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ [65, 66]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Комбинация натрия гиалуроната и хондроитина сульфата натрия обеспечивает защиту слизистой оболочки желудка и пищевода. Наличие в составе компонента полоксамера 407, обладающего высокой способностью к биоадгезии, обеспечивает надежный контакт комплекса «гиалуроновая кислота – хондроитина сульфат» с поверхностью стенки пищевода, способствуя ее защите от агрессивного воздействия соляной кислоты желудка. Хондроитина сульфат также способствует восстановлению слизистой оболочки пищевода и желудка. Биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата для защиты слизистой оболочки способствует снижению воспаления и заживлению эрозий пищевода, в том числе при комбинированном применении с ИПП. Следует принимать по 1 пакетику (10 мл) после еды и на ночь.

В клинических исследованиях доказана эффективность при применении в течение 4–5 нед. Применение эзофагопротекторной терапии в виде комбинации натрия гиалуроната и хондроитина сульфата на биоадгезивном носителе полоксамере 407 у детей было зафиксировано в двойном слепом рандомизированном исследовании у пациентов с эзофагитом [67] и многоцентровом наблюдательном исследовании при сочетании пищеводных и экстразэзофагеальных симптомов ГЭРБ [65]. По сравнению с плацебо применение эзофагопротекторной терапии позволило добиться более выражен-

ного устранения изжоги и боли в эпигастрии, а также способствовало улучшению эндоскопической картины в виде уменьшения выраженности воспаления [67].

При сочетании пищеводных и внепищеводных симптомов ГЭРБ по завершении исследования у 70,5% (95% ДИ 57,4–81,5) пациентов, применявшим комбинацию натрия гиалуроната и хондроитина сульфата на биоадгезивном носителе полоксамере 407, отмечалось полное исчезновение экстразофагеальных симптомов ГЭРБ, у пациентов, у которых сохранялись симптомы к концу исследования, отмечен достоверный регресс выраженности как пищеводных, так и внепищеводных проявлений ГЭРБ. Доля пациентов, принимавших антацидсодержащие препараты, значимо сократилась: с 34,4% (95% ДИ 21,7–47,2) до 4,9% (95% ДИ 0,0–11,2), при этом 24,6% пациентов в исследовании не принимали ИПП.

При невозможности приема ИПП или наличии противопоказаний рекомендовано селективно использовать блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов фамотидин 1 мг/кг/сут курсом 4–8 нед в лечении эрозивного эзофагита, связанного с рефлюксом, у детей старше 3 лет [11]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Применяются с осторожностью: блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов имеют меньшую эффективность, неблагоприятный фармакотерапевтический профиль, а также высокий риск развития тахифилаксии.

Детям рекомендовано назначение антацидов и антацидов в комбинациях, преимущественно в виде геля или суппозиций (алюминия фосфат, алгелдрат + магния гидроксид (детям с возраста 10 лет), натрия алгинат + натрия гидрокарбонат + кальция карбонат (детям с 12 лет)), в комплексной терапии при лечении изжоги с целью быстрого купирования болевых ощущений [11]. Не следует использовать эти препараты длительно для лечения ГЭРБ. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано селективное применение препаратов групп «Синтетические антихолинергические средства, эфиры с третичной аминогруппой», «Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта» (корректоров моторики ЖКТ, прокинетиков) при лечении ГЭРБ у детей [68, 69]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Применение данных лекарственных препаратов при ГЭРБ у детей ограничено. Наибольший эффект прокинетики оказывают при сочетании ГЭРБ и функциональной диспепсии. Эффективность прокинетиков в лечении ГЭРБ обусловлена их способностью влиять на патогенез ГЭРБ: повышать тонус нижнего пищеводного сфинктера, ускорять эвакуацию из желудка. Ускорение опорожнения желудка под действием прокинетиков ведет к уменьшению воздействия на пищевод патологического ГЭР у пациентов с рефлюкс-эзофагитом. Данные препараты следует применять у пациентов по показаниям при сопутствующих жалобах на задержку эвакуации желудочного содержимого и/или запор [70].

Дозы тримебутина зависят от возраста:

- 3–5 лет — 25 мг × 3 раза в сутки;
 - 6–12 лет — 50 мг × 3 раза в сутки;
 - 12 и старше — 100–200 мг × 3 раза в сутки.
- С 16 лет может применяться итоприд.

Противорецидивное лечение

Не рекомендовано назначение ИПП, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, спазмолитических средств

(«Другие желудочно-кишечные средства») (корректоров моторики ЖКТ, прокинетиков), антацидов и антацидов в комбинациях в период стойкой клинико-морфологической ремиссии виду отсутствия целесообразности [11].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

В качестве противорецидивной терапии детям с ГЭРБ рекомендовано селективное проведение реабилитационных мероприятий: бальнеолечение, физиопроцедуры [58]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Учитывая, что ГЭРБ часто протекает на фоне хронического гастродуоденита и колонизации *Helicobacter pylori*, в программу наблюдения за пациентами рекомендовано включать основные этапы обследования и ведения пациентов с патологией желудка и двенадцатиперстной кишки [71, 72]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Пациентам с ГЭРБ в стадии неполной клинико-эндоскопической ремиссии рекомендуются занятия физкультурой в подготовительной группе; в стадии полной клинико-эндоскопической ремиссии — в основной группе [58].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Хирургическое лечение

Пациентам с ГЭРБ, рефрактерной к медикаментозной терапии (отсутствие убедительной клинической и эндоскопической ремиссии в течение 4–8 нед проведения терапии стандартной дозой ИПП, необходимость постоянного применения фармакотерапии для контроля симптомов ГЭРБ, наличие стриктуры, пищевода Барретта) или приводящей к жизнеугрожающим осложнениям, в том числе эпизодам апноэ, а также рецидивирующими аспирации, реактивным заболеваниям дыхательных путей, неврологическим нарушениям, задержке физического развития, образованию стриктур пищевода, при наличии тяжелого основного заболевания (неврологического или, например, кистозного фиброза (муковисцидоза)), если есть значимый риск осложнений, связанных с ГЭРБ, рекомендуется хирургическое лечение — фундопликация лапароскопическая / фундопликация (по Ниссену) [11, 73–75]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Антирефлюксная хирургия обычно проводится после того, как другие методы лечения оказались безуспешными, или как вариант лечения осложнений, связанных с ГЭРБ [76]. Фундопликация уменьшает рефлюкс за счет повышения исходного давления в нижнем пищеводном сфинктере, снижения частоты преходящего расслабления нижнего пищеводного сфинктера и понижения начального давления во время глотательного расслабления, увеличения длины внутрибрюшного отдела пищевода, акцентирования угла Гиса и уменьшения хиатальной грыжи, если она имеется.

Существуют различные антирефлюксные хирургические вмешательства. Лапароскопическая фундопликация (по Ниссену) считается «золотым стандартом» хирургического лечения тяжелой ГЭРБ, и она в значительной степени заменила открытую фундопликацию (по Ниссену) в качестве предпочтительной антирефлюксной операции благодаря снижению травматичности, более короткому пребыванию в стационаре и меньшему количеству периоперационных проблем [77–79]. Робот-ассистированная фундопликация по Ниссену представляет собой безопасную альтернативу обычной лапароскопической опера-

ции у детей, но не обеспечивает существенных клинических преимуществ [80, 81].

Большая часть литературы по хирургическому лечению детей с ГЭРБ состоит из ретроспективных серий случаев, в которых отсутствуют документальное подтверждение диагноза ГЭРБ и подробная информация о предшествующей медикаментозной терапии. Это затрудняет оценку показаний к операции и реакции на нее. Кроме того, во многих сериях хирургических вмешательств большой процент составляют дети с заболеваниями, предрасполагающими к наиболее тяжелым формам ГЭРБ. В целом результаты антирефлюксной хирургии были более тщательно оценены у взрослых, чем у детей. У взрослых лапароскопическая фундопликация (по Ниссену) ассоциируется примерно с 95% удовлетворенностью пациентов и улучшением качества жизни у пациентов с хронической ГЭРБ. Согласно рекомендациям Общества американских гастроинтестинальных и эндоскопических хирургов (SAGES), хирургическое лечение ГЭРБ дает положительный результат в 85–93% случаев [82–85].

Систематический обзор литературы для взрослых показал, что антирефлюксная хирургия может быть более эффективной в профилактике adenокарциномы пищевода по сравнению с медикаментозной терапией у пациентов с пищеводом Барретта [86]. Частота неудачных результатов при лапароскопической фундопликации у взрослых составляет от 3 до 16%, однако от 37 до 62% пациентов принимают ИПП через несколько лет после вмешательства [79, 87–89].

Послеоперационная дисфагия, хотя и разрешающаяся со временем, является наиболее частым осложнением, о котором сообщается в литературе относительно взрослых пациентов и детей [90–93].

По данным систематического обзора литературы по педиатрии, антирефлюксная хирургия у детей демонстрирует хороший общий процент успеха (медиана 86%) в плане полного облегчения типичных симптомов ГЭРБ [94].

По результатам проспективного многоцентрового исследования 25 детей (возраст 2–18 лет) с резистентной к терапии ГЭРБ, лапароскопическая фундопликация (по Ниссену) уменьшила симптомы рефлюкса, общее время воздействия кислоты и количество эпизодов (слабокислого) рефлюкса. Однако у 3/25 пациентов отмечались сохраняющиеся/рецидивирующие симптомы рефлюкса, а у 3 пациентов развилась дисфагия [95].

В ретроспективном обзоре 823 детей (возраст < 18 лет), перенесших лапароскопическую фундопликацию (по Ниссену), частота повторной операции составила 12,2%. Этот риск увеличивался при наличии диссекции пищеводного отверстия диафрагмы, рвотных позывов в послеоперационном периоде и более раннего возраста при первоначальной операции [96]. В другой серии, из 2008 лапароскопических фундопликаций (по Ниссену) у детей (возраст 5–19 лет) частота неудач при фундопликации составила 4,6% после первоначальной операции и 6,8% — после повторной операции [79]. Антирефлюксная хирургия имеет наименьший процент успеха при лечении экстразофагеальных симптомов, включая аспирационную пневмонию, у пациентов с неврологическими нарушениями [97]. При этом есть данные об очень хороших исходах операции (более 90% улучшения) [98].

Антирефлюксная хирургия может быть полезной для детей с подтвержденной ГЭРБ, которые не могут придерживаться оптимальной медикаментозной тера-

пии или имеют жизнеугрожающие осложнения доказанной ГЭРБ. Перед операцией необходимо исключить причины симптомов, не связанные с ГЭРБ, и убедиться, что диагноз хронической/рецидивирующей ГЭРБ твердо установлен. Во всех случаях необходимо взвесить риски операции и потенциальную пользу, и отбор пациентов имеет решающее значение; только пациенты с четко доказанной ГЭРБ должны рассматриваться для проведения операции. Риски лапароскопической фундопликации (по Ниссену) включают вздутие вследствие повышенного газообразования, раннее насыщение, дисфагию, позывы на рвоту, демпинг-синдром, увеличение риска аспирации из-за застоя в пищеводе и несостоительности манжеты, что приводит к необходимости повторной операции.

Иное лечение

Рекомендовано селективное проведение кормления через гастростому у детей с ГЭРБ и неврологическими нарушениями, проблемами с кормлением, недостаточным набором массы с целью предотвращения осложнений ГЭРБ и улучшения нутритивного статуса [99–102].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Обычно проводится без хирургического лечения с медикаментозной антирефлюксной терапией (при наличии показаний).

В случае отсутствия эффекта в качестве второй линии проводится хирургическое лечение.

Рекомендовано детям с тяжелой ГЭРБ и высоким риском аспирации (например, при серьезных неврологических нарушениях), а также детям с синдромом короткой кишки в случае тяжелой ГЭРБ или тяжелой дисмоторики желудка либо верхнего отдела кишечника, когда пероральное или желудочное энтеральное питание неэффективно, селективное использование кормления через назоэнаральный зонд (назоэнтеральный зонд) (установка назоинтестинального зонда) в качестве альтернативы фундопликации / фундопликации лапароскопической и кормлению через гастростому [103].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Ограничение данного вмешательства: нарушение процесса адаптации кишечника и усугубление абсорбционной способности, которая у пациентов с синдромом короткой кишки и так уже ограничена. Кроме того, наличие назоэнарального зонда может увеличить риск кишечного загрязнения с изменением микробиома кишечника и последующим избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке. Но если питание через назоэнаральный зонд является единственным способом доставки энтерального питания, его следует использовать при возможности и при отсутствии противопоказаний.

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение детей с ГЭРБ включает рекомендации по изменению образа жизни, физические упражнения, бальнеотерапию [104, 105].

Рекомендуется детям с ГЭРБ коррекция образа жизни, включающая обучение позиционированию, для уменьшения выраженности жалоб и улучшения качества жизни [104, 105]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Обучение позиционированию включает следующие рекомендации: исключается положение лежа на спине

после еды, рекомендуется сон на левом боку, поскольку в положении лежа на правом боку усиливается рефлюкс кислого содержимого желудка в пищевод, также пациенты должны быть информированы, что положение с поднятым головой минимизирует рефлюкс и снижает внутрибрюшное давление [104]. Детям с ГЭРБ следует избегать ношения одежды и ремней, которые плотно облегают грудь и талию, рекомендуется исключение занятий спортом сразу после еды, прием пищи маленькими порциями, поднятие изголовья кровати примерно на 15 см, снижение избыточной массы тела при ее наличии, возможно жевание жевательной резинки без сахара после еды, способствующее выработке слюны и нейтрализации кислоты.

Детям с ГЭРБ следует исключить продукты и напитки, которые вызывают усиление симптомов заболевания: кофе, газированные напитки, шоколад, цитрусовые, помидоры и томатный соус, острую или жирную пищу, жирные молочные продукты [106].

Рекомендуется детям с ГЭРБ селективное назначение лечебной физкультуры при заболеваниях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки (физических упражнений по методике Р. Шейкер) для улучшения глотания и уменьшения дисфагии [107]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Исследования показали, что выполнение упражнений, разработанных Р. Шейкер, способствует улучшению глотания и уменьшению дисфагии [107].

Применение данных упражнений способствует укреплению мышц нижнего пищеводного сфинктера, что приводит к предотвращению попадания содержимого желудка в пищевод.

Методика физических упражнений по Р. Шейкер

Исходное положение лежа на спине на твердой ровной поверхности, без подушки, руки вытянуты вдоль туловища. Дыхание медленное и ровное в течение всего упражнения.

Поднятие и удерживание головы (чтобы смотреть на пальцы ног).

Плечи должны быть прижаты к поверхности, поднимается только голова.

Удержание позы в течение 1 мин, затем голова опускается в исходное положение.

Повторение еще 2 раза с расслаблением в течение 1 мин между каждым повторением.

Подъем и опускание головы: подъем головы вверх, чтобы посмотреть на подбородок, а затем возвращение в исходное положение. Повторение 30 раз с расслаблением.

Проводится по показаниям.

Детям с ГЭРБ рекомендуется селективное проведение санаторно-курортного лечения с применением питьевых минеральных вод, терренкуров, климатотерапии для уменьшения выраженности дисфагии и изжоги [108]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Санаторно-курортное лечение пациентов с ГЭРБ включает климатотерапию, бальнеотерапию (внутренний прием природных минеральных вод), а также терренкурные прогулки по разработанным маршрутам в курортных парках низкогорных, равнинных, приморских курортов.

Лечебная ходьба (терренкур) в период пребывания на курорте проводится ежедневно, в нежаркое время суток (утром, перед обедом, в предвечернее время),

не ранее чем через 2 ч после приема пищи с обязательным режимом гидратации, при этом индивидуально дозируют интенсивность нагрузки (дистанцией, величиной угла подъема от 3 до 20°, темпом ходьбы, количеством и продолжительностью остановок), определяемой по уровню субмаксимальной частоты сердечных сокращений (при выполнении теста на толерантность к физической нагрузке), с целью достижения тренирующего воздействия на сердечно-сосудистую систему, снижения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, улучшения показателей углеводного и жирового обмена.

В рандомизированном клиническом исследовании изучалась эффективность внутреннего приема питьевой маломинерализованной минеральной воды (сульфатной натриево-магниево-кальциевой с минерализацией 1,9–3,2 г/дм³) у детей с ГЭРБ в возрасте 9–17 лет. Минеральную воду пациентам основной группы назначали в составе комплексной терапии (антацид, прокинетик) на 2-й нед лечения из расчета 5 мл/кг с троекратным приемом в теплом виде ($t = 28\text{--}30^\circ\text{C}$) за 1–1,5 ч до еды в течение 3 нед. В группу сравнения вошли 40 детей с ГЭРБ I степени, получавших антацид и прокинетик в течение 4 нед. Изучение pH среди пищевода и желудка проводилось с помощью пристеночной эндоскопической pH-метрии. Исследовали содержание свободных сиаловых кислот, олигосвязанных сиаловых кислот, связанной с белком фукозы в желудочном соке. После прошедшего курса лечения у детей группы наблюдения базальная кислотность приближалась к нормальным показателям в пищеводе (до лечения $1,92 \pm 0,14$; после лечения $4,83 \pm 0,3$; $p < 0,001$), теле желудка (до лечения $1,92 \pm 0,14$; после лечения $2,45 \pm 0,18$; $p < 0,05$), в антральном отделе желудка (до лечения $1,23 \pm 0,1$; после лечения $3,63 \pm 0,23$; $p < 0,05$). В группе сравнения после курса терапии также имело место некоторое повышение pH в пищеводе и своде желудка, но в целом показатели свидетельствовали о сохранении гиперацидности. В группе наблюдения концентрация уровня олигосвязанных сиаловых кислот достоверно снизилась в 3,4 раза ($p < 0,001$), свободных сиаловых кислот — в 1,6 раза ($p < 0,05$), связанной с белком фукозы — в 1,4 раза ($p < 0,05$). Авторы пришли к выводу, что применение маломинерализованной минеральной воды в условиях бальнеологического курорта при лечении ГЭРБ у детей приводит к антацидному и противовоспалительному эффекту [108]. Необходимы дальнейшие исследования в отношении катамнестического наблюдения пациентов, получавших минеральные воды.

Возможно использование физиотерапевтических методик, таких как воздействие синусоидальными модулированными токами (СМТ-терапия), электросонотерапия (импульсная низкочастотная электротерапия по методике электросона), сверхвысокочастотная терапия (СВЧ-терапия) (электромагнитное поле сверхвысокой частоты), структурно-резонансная электромагнитотерапия (СРТ), низкочастотная магнитотерапия локальная (переменное магнитное поле низкой частоты) [58].

Противопоказания к применению физических факторов:

- тяжелая форма ГЭРБ, осложненная стриктурами, язвами, кровотечениями из вен пищевода;
- наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, подлежащей хирургическому лечению;
- пищевод Барретта;
- наличие доброкачественной или злокачественной опухоли;

- наличие общих противопоказаний для применения методов физической терапии [109, 110].

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

- Мероприятия, профилактирующие развитие ГЭРБ:
- борьба с избыточной массой тела;
 - ограничение употребления продуктов, повышающих внутрибрюшное давление (газированные напитки, пиво, бобовые);
 - исключение продуктов, усиливающих перистальтику и гастроэзофагеальный рефлюкс (кофе, шоколад, жирная и острыя пища и т.д.);
 - ограничение употребления продуктов с кислотостимулирующим действием (мучные изделия, шоколад, цитрусовые, специи, жирные и жареные блюда, редька, редис);
 - прием пищи небольшими порциями, медленно прожевывая, исключение разговоров во время приема пищи;
 - ограничение подъема тяжестей (не более 8–10 кг);
 - приподнимание из головья кровати на 10–15 см;
 - ограничение приема медикаментов, расслабляющих пищеводный сфинктер;
 - избегание горизонтального положения после еды в течение 2–3 ч;
 - пациентам следует объяснять неблагоприятное воздействие табачного дыма и алкоголя на слизистую оболочку пищевода и состояние кардиального сфинктера [11].

Вакцинация

ГЭРБ не является противопоказанием к проведению вакцинации с использованием вакцин любого типа.

Диспансерное наблюдение

Рекомендованная частота осмотров специалистом составляет не менее 2 раз в год в течение 3 лет с момента последнего обращения [102] с учетом выраженности клинической симптоматики и клинико-эндоскопических данных. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Частота проведения ЭГДС зависит от клинико-анамнестических данных, результатов предшествовавших эндоскопических исследований и длительности клинической ремиссии:

А) при эндоскопически негативной форме ГЭРБ и рефлюкс-эзофагите I степени ЭГДС показана при обострении заболевания;

Б) при ГЭРБ и/или рефлюкс-эзофагите II–III степени ЭГДС показана 1 раз в год, а также при обострении заболевания;

В) при ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом IV степени (язва пищевода, пищевод Барретта) ЭГДС показана 1 раз в 6 мес на первом году наблюдения и 1 раз в год (при условии достижения клинической ремиссии заболевания) в последующие годы наблюдения.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Детям с ГЭРБ может оказываться медицинская помощь любой формы, условий и вида в зависимости от клинической ситуации.

- Дети с ГЭРБ наблюдаются врачом-педиатром / врачом общей практики (семейным врачом) и врачом-гастроэнтерологом, при наличии сопутствующей

патологии — совместно с соответствующими специалистами, в том числе врачом детским хирургом.

- Пациенты с осложненным течением ГЭРБ (со стриктурами пищевода, кровотечениями, пищеводом Барретта) наблюдаются совместно с врачом детским хирургом, при подозрении на малигнизацию детей с пищеводом Барретта следует направить к врачу детскому онкологу.
- Пациентам с симптомами, требующими неотложного вмешательства (дисфагия, потеря массы тела, гематемезис или рецидивирующая рвота), необходима срочная консультация врача детского хирурга [102]. Как правило, дети с ГЭРБ не нуждаются в лечении в условиях круглосуточного стационара, за исключением осложненного течения и показаний к хирургическому вмешательству. Для установления диагноза и возможной коррекции терапии, а также для проведения реабилитационных мероприятий целесообразна госпитализация в дневной стационар. Показанием к неотложной госпитализации являются повторяющиеся эпизоды апноэ и обильное кровотечение из эрозий или язв пищевода.
- Организация диетического питания пациентов при стационарном лечении в медицинских организациях проводится в соответствии с Приложением З Приказа Минздрава России от 23.09.2020 № 1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием».

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи пациентам с ГЭРБ представлены в табл. 6.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Грозным осложнением ГЭРБ являются стриктуры пищевода, которые возникают при рубцевании язвенных дефектов. В этом случае на фоне хронического воспаления в процесс вовлекаются глубокие слои стенки пищевода и околопищеводных тканей, то есть возникает периззофагит. Преобладание фиброза приводит к образованию рубца, вследствие чего развивается пептическая стриктура пищевода.

Одним из наиболее серьезных осложнений ГЭРБ является пищевод Барретта — предраковое состояние, фоновое заболевание для развития adenокарциномы пищевода. В литературе приводятся данные, согласно которым частота его у детей с эзофагитом составляет 6,2–13%. В одной из работ приводятся результаты эндоскопических исследований, при которых пищевод Барретта выявлен у 2,7% детей. Основным методом диагностики, который помогает заподозрить это состояние, является ЭГДС. Данный метод позволяет дать визуальную оценку пищевода и зоны пищеводно-желудочного перехода и взять биопсионный материал для проведения гистологического и, по необходимости, иммуногистохимического исследования.

Другим серьезным осложнением ГЭРБ является постгеморрагическая анемия, которая может возникнуть как при скользящей грыже пищеводного отверстия диафрагмы, ущемление которой травмирует слизистую оболочку диафрагмального «мешка», так и в результате эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки пищевода.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

У большинства детей с ГЭРБ — благоприятный.

При пищеводе Барретта у детей следует помнить о вероятности развития adenокарциномы или плоско-

Таблица 6. Критерии качества медицинской помощи и оценка ее выполнения у пациентов с ГЭРБ
Table 6. Quality criteria of medical care and evaluation of its implementation in patients with GERD

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнены визуальный осмотр терапевтический, пальпация терапевтическая, аускультация терапевтическая	Да/Нет
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый при диагностике	Да/Нет
3	Выполнена эзофагогастроудоденоскопия при необходимости оценки осложнений и проведения дифференциальной диагностики	Да/Нет
4	Выполнена рентгеноскопия пищевода с контрастированием (рентгенологическое исследование (рентгеноскопия и рентгенография) пищевода с пероральным контрастированием) при рефрактерном течении ГЭРБ и при подозрении на грыжу пищеводного отверстия диафрагмы / анатомические аномалии	Да/Нет
5	Выполнено лечение ингибиторами протонной помпы детям старше 1 года с выраженным симптомами ГЭРБ и картиной эзофагита среднетяжелой и тяжелой степени течения при неэффективности немедикаментозного лечения (при наличии показаний и отсутствии противопоказаний)	Да/Нет
6	Выполнена фундопликация лапароскопическая (по Ниссену) при рефрактерной к медикаментозной терапии или приводящей к рецидивирующей аспирации, эпизодам апноэ, реактивным заболеваниям дыхательных путей, неврологическим нарушениям, задержке физического развития, образованию структур пищевода ГЭРБ (при условии точного установления диагноза хронической/рецидивирующей ГЭРБ, оценки риска операции и потенциальной пользы)	Да/Нет

клеточного рака, даже несмотря на проводимое лечение. Прогностически неблагоприятными признаками считаются площадь метаплазии эпителия пищевода диаметром 8 см и более, а также наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Малигнизация пищевода Барретта у детей встречается крайне редко, однако есть данные, что у 33% детей с клиникой ГЭР может появиться злокачественное новообразование в пищеводе в следующие 50 лет жизни.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.А. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0002-1320-6839>

Т.В. Апханова

<https://orcid.org/0000-0003-3852-2050>

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

С.М. Батаев

<https://orcid.org/0000-0003-0191-1116>

Т.Т. Батышева

<https://orcid.org/0000-0003-0928-2131>

С.В. Бельмер

<https://orcid.org/0000-0002-1228-443X>

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-1368-4806>

Т.Н. Будкина

<https://orcid.org/0000-0002-7379-7298>

О.В. Быкова

<https://orcid.org/0000-0002-0753-1539>

Е.А. Вишнева

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

Г.В. Волынец

<https://orcid.org/0000-0002-5413-9599>

В.П. Гаврилюк

<https://orcid.org/0000-0003-4792-1862>

Е.А. Гордеева

<https://orcid.org/0000-0002-3382-9574>

О.С. Гундобина

<https://orcid.org/0000-0001-6381-0367>

М.М. Гурова

<https://orcid.org/0000-0002-2666-4759>

С.Э. Загорский

<https://orcid.org/0000-0003-2126-821X>

Е.В. Кайтукова

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

М.С. Карасева

<https://orcid.org/0000-0002-9883-0445>

Ю.А. Климов

<https://orcid.org/0000-0001-5946-094X>

Е.В. Комарова

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

Т.В. Кончугова

<https://orcid.org/0000-0003-0991-8988>

Е.А. Корниенко

<https://orcid.org/0000-0003-2743-1460>

Г.А. Королев

<https://orcid.org/0000-0003-4038-8217>

Н.В. Куликова

<https://orcid.org/0000-0001-7287-4071>

М.М. Лохматов

<https://orcid.org/0000-0002-8305-7592>

З.Б. Митупов

<https://orcid.org/0000-0002-0016-6444>

А.В. Налетов

<https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

Л.С. Намазова-Баранова

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

В.П. Новикова

<https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

В.И. Олдаковский<https://orcid.org/0000-0002-8805-8164>**Н.Л. Пахомовская**<https://orcid.org/0000-0002-2258-8859>**Д.В. Печкуров**<https://orcid.org/0000-0002-5869-2893>**И.В. Поддубный**<https://orcid.org/0000-0001-6152-5693>**А.С. Потапов**<https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>**А.Ю. Разумовский**<https://orcid.org/0000-0002-9497-4070>**Г.В. Ревуненков**<https://orcid.org/0000-0001-7834-213X>**Л.Р. Селимзянова**<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>**А.Н. Сурков**<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>**В.В. Сытьков**<https://orcid.org/0000-0001-6152-5693>**С.В. Тихонов**<https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>**Б.О. Теплов**<https://orcid.org/0000-0002-7042-439X>**А.В. Тупыленко**<https://orcid.org/0000-0003-4299-3269>**Т.В. Турти**<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>**А.И. Хавкин**<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>**М.В. Федосеенко**<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>**М.В. Цаца**<https://orcid.org/0009-0005-5882-6053>**К.Е. Эфендиева**<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>**Е.А. Яблокова**<https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–1920; quiz 1943. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
- Ивашин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2020. — Т. 30. — № 4. — С. 70–97. — doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97> [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(4):70–97. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>]
- Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut.* 2018;67(3):430–440. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // Терапевтический архив. — 2011. — Т. 83. — № 1. — С. 45–50. [Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, et al. Results of a multicenter trial “Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia” (MEGRE). *Terapevticheskii arkhiv.* 2011;83(1):45–50. (In Russ).]
- Zagorskii SE, Korzhik AV, Fursa Tlu, Pechkovskiaia EV. Epidemiological aspects of gastroesophageal reflux disease in children in the conditions of large industrial city. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2013;5(5):17–22.
- Gilger MA, El-Serag HB, Gold BD, et al. Prevalence of endoscopic findings of erosive esophagitis in children: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(2):141–146. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31815eeabe>
- Gonzalez Ayerbe JI, Hauser B, Salvatore S, Vandenplas Y. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease in infants and children: From guidelines to clinical practice. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019;22(2):107–121. doi: <https://doi.org/110.5223/pghn.2019.22.2.107>
- Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(5):1278–1295; quiz 1296. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.129>
- Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999;45(2):172–180. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.45.2.172>
- Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology.* 1996;111(1):85–92. doi: <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v111.pm8698230>
- Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):516–554. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001889>
- Krugmann J, Neumann H, Vieth M, Armstrong D. What is the role of endoscopy and oesophageal biopsies in the management of GERD? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(3):373–385. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.06.010>
- Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: учебное пособие. — СПб.: Коста; 2015. — 75 с. [Privorotskii VF, Luppova NE. *Gastroezofageal'naya reflyuksnaya bolezn' u detei:* Textbook. St. Petersburg: Costa; 2015. 75 p. (In Russ).]
- Болезни пищевода у детей / под ред. С.В. Бельмера, А.Ю. Разумовского, В.Ф. Приворотского, А.И. Хавкина. — М.: ИД «Медпрактика-М»; 2016. — 316 с. [Bolezni pishchevoda u detei. Bel'mer SV, Razumovskiy AYu, Privorotskij VF, Khavkin Al. Moscow: ID "Medpraktika-M"; 2016. 316 s. (In Russ).]
- ГЭРБ. Глобальные перспективы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. World Gastroenterology Organisation; 2015. [GERD. Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease: World Gastroenterology Organisation. Global Guidelines World Gastroenterology Organisation; 2015. (In Russ).] Available online: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/gastroesophageal-reflux-disease-russian-2015.pdf>. Accessed on November 30, 2025.
- Espinheira M, Dias J. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей: терапевтическая тактика // Педиатрия. *Consilium Medicum.* — 2018. — № 3. — С. 16–23. — doi: https://doi.org/10.26442/2413-8460_2018.3.16-23 [Espinheira M, Dias J. Management of gastroesophageal reflux in pediatrics. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2018;(3):16–23. (In Russ). doi: https://doi.org/10.26442/2413-8460_2018.3.16-23]
- Niu X, Wu ZH, Xiao XY, Chen X. The relationship between adenoid hypertrophy and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(41):e12540. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012540>
- Белан Э.Б., Садчикова Т.Л., Панина А.А. и др. Оптимизация терапии рецидивирующего ринофарингита, ассоциированного с цитомегаловирусом или вирусом Эпштейна–Барр, у детей // Фарматека. — 2015. — № 14. — С. 63–66. [Belan EB, Sadchikova TL, Panina AA, et al. Optimizatsiya terapii retsidiiviruyushchego rinofaringita, assotsiirovannogo s

- tsitomegalovirusom ili virusom Epshtaina–Barr, u detei. *Pharmateca*. 2015;(14):63–66. (In Russ.)]
19. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н., Щубелко Р.В. Проблемы лечения и профилактики рецидивирующих воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей: взгляд иммунолога // *Терапевтический архив*. — 2024. — Т. 96. — № 11. — С. 1076–1082. — doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.11.203033>
20. Ванденплас И., Хаузер Б., Сальваторе С. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у младенцев и детей раннего возраста: от рекомендаций к клинической практике // *Педиатрия. Consilium Medicum*. — 2019. — № 3. — С. 14–23. — doi: <https://doi.org/10.26442/26586630.2019.3.190438>
21. Детская гастроэнтерология: национальное руководство / под ред. С.В. Бельмера, А.И. Хавкина. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. — С. 110–158. [Detskaya gastroenterologiya: National leadership. Belmer SV, Khavkin AI, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. pp. 110–158. (In Russ.)]
22. Hyams JS, Ricci A Jr, Leichtner AM. Clinical and laboratory correlates of esophagitis in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7(1):52. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-198801000-00011>
23. Valusek PA, St Peter SD, Keckler SJ, et al. Does an upper gastrointestinal study change operative management for gastroesophageal reflux? *J Pediatr Surg.* 2010;45(6):1169–1172. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.02.083>
24. Детская эндоскопия: методические рекомендации / под ред. М.П. Королева. — СПб.: Российское эндоскопическое общество; 2020. — 112 с. [Detskaya endoskopiya: Methodological recommendations. Korolev MP, ed. St. Petersburg: Russian Endoscopic Society; 2020. 112 p. (In Russ.)]
25. Щербаков П.Л., Заблодский А.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: роль эндоскопии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2014. — № 1. — С. 66–73. [Scherbakov PL, Zablodsky AN. Gastroesophageal reflux disease in children: the role of endoscopy. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2014;(1):66–73. (In Russ.)]
26. Zhang NN, Ma YM, Sun Q, et al. Evaluation of Minimal Change Lesions Using Linked Color Imaging in Patients With Nonerosive Reflux Esophagitis. *J Clin Gastroenterol.* 2022;56(5):405–411. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001538>
27. Deng P, Min M, Dong T, et al. Linked color imaging improves detection of minimal change esophagitis in non-erosive reflux esophagitis patients. *Endosc Int Open.* 2018;6(10):E1177–E1183. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0602-3997>
28. Shiotani A, Kasugai K. Pharynx and esophagus: Esophageal benign diseases. *Dig Endosc.* 2022;34(Suppl 2):31–35. doi: <https://doi.org/10.1111/den.14109>
29. Thomson M, Tringali A, Dumonceau JM, et al. Paediatric Gastrointestinal Endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):133–153. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001408>
30. Raicevic M, Saxena AK. Barrett's esophagus in children: what is the evidence? *World J Pediatr.* 2018;14(4):330–334. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0170-6>
31. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology.* 2006;131(5):1392–1399. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.08.032>
32. Sugano K, Spechler SJ, El-Omar EM, et al. Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction. *Gut.* 2022;71(8):1488–1514. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327281>
33. Рентгенологическое исследование органов пищеварительного тракта у детей: методические рекомендации. М.: Минздрав СССР; 1981. [Rentgenologicheskoe issledovanie organov pishchevaritel'nogo trakta u detei: Methodological recommendations. Moscow: USSR Ministry of Health; 1981. (In Russ.)]
34. Тагер И.Л., Филиппин М.А. Рентгенодиагностика заболеваний органов пищеварения у детей. — М.: Медицина; 1974. — 287 с. [Tager IL, Filippkin MA. Rentgenodiagnostika zabolovanii organov pishchevareniya u detei. Moscow: Meditsina; 1974. 287 p. (In Russ.)]
35. Левин М.Д., Коршун З., Мендельсон Г. Патологическая физиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Гипотеза (обзор литературы) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2013. — № 5. — С. 72–88. [Levine MD, Korshun Z, Mendelson G. Pathological physiology of gastroesophageal reflux disease. Hypothesis (Review). *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2013;(5):72–88. (In Russ.)]
36. Римашевский В.Б. Способ диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных: материалы областной научно-практической конференции. — Гродно; 2012. — С. 106–108. [Rimashevskii VB. Sposob diagnostiki gastroezofageal'noi reflyuksnoi bolezni. In: *Aktual'nye voprosy diagnostiki, lecheniya i rehabilitatsii bol'nykh*: Abstract book of the regional scientific and practical conference. Grodno; 2012. pp. 106–108. (In Russ.)]
37. Winter HS. Gastroesophageal reflux in infants. In: *UpToDate*. Feb 18, 2025. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/gastroesophageal-reflux-in-infants?source=history#H507464716>. Accessed on November 30, 2025.
38. Алхасов А.Б., Разумовский А.Ю., Кучеров Ю.И., Батаев С.М. Суточный pH-мониторинг пищевода в диагностике гастроэзофагеального рефлюкса у детей // Детская хирургия. — 2000. — № 1. — С. 47–50. [Alkhasov AB, Razumovskii AYu, Kucherov YuI, Bataev SM. Sutochnyi pH-monitoring pishchevoda v diagnostike gastroezofageal'nogo reflyuksa u detei. *Detskaya khirurgiya = Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2000;(1):47–50. (In Russ.)]
39. Vandenplas Y, Salvatore S, Devreker T, Hauser B. Gastroesophageal reflux disease: oesophageal impedance versus pH monitoring. *Acta Paediatr.* 2007;96(7):956–962. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00306.x>
40. Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 1974;62(4):325–332.
41. Boix-Ochoa J, Lafuente JM, Gil-Vernet JM. Twenty-four hour exophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg.* 1980;15(1):74–78. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(80\)80407-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(80)80407-6)
42. Степанян М.Ю., Комарова Е.В., Лохматов М.М., Гордеева И.Г. Маномпидансометрическая диагностика функции пищевода у детей с диспепсией // Педиатрическая фармакология. — 2018. — Т. 15. — № 5. — С. 402–409. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i5.1963> [Stepanyan MJu, Komarova EV, Lohmatov MM, Gordeeva IG. Mano-Impedancemetric Diagnosis of Esophageal Function in Children With Dyspepsia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018;15(5):402–409. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i5.1963>]
43. Hsing TY, Tsai IJ, Hsu CT, Wu JF. Role of esophageal manometry in children with refractory gastroesophageal reflux symptoms. *Pediatr Int.* 2019;61(8):807–811. doi: <https://doi.org/10.1111/ped.13917>
44. Аруин Л.И., Исаков В.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и Helicobacter pylori // Клиническая медицина. — 2000. — Т. 78. — № 10. — С. 62–68. [Aruin LI, Isakov VA. Gastroezofageal'naya reflyuksnaya bolezn' i Helicobacter pylori. *Clinical Medicine (Russian Jurnal)*. 2000;78(10):62–68. (In Russ.)]
45. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. — М.; 2019. [Programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii: Methodological recommendations. Moscow; 2019. (In Russ.)]
46. Zeevenhooven J, Koppen IJ, Benninga MA. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017;20(1):1–13. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.1.1>

47. Pados BF, Basler A. Gastrointestinal Symptoms in Healthy, Full-Term Infants Under 7 Months of Age. *J Pediatr Nurs.* 2020;53:1–5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2020.03.011>
48. Younes M, Aquilina G, Castle L, et al. Re-evaluation of locust bean gum (E 410) as a food additive in foods for infants below 16 weeks of age and follow-up of its re-evaluation as a food additive for uses in foods for all population groups EFSA Panel on Food Additives and Flavourings (FAF). *EFSA J.* 2023;21(2):e07775. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7775>
49. Salvatore S, Savino F, Singendonk M, et al. Thickened infant formula: What to know. *Nutrition.* 2018;49:51–56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.10.010>
50. Meunier L, Garthoff JA, Schaafsma A, et al. Locust bean gum safety in neonates and young infants: an integrated review of the toxicological database and clinical evidence. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2014;70(1):155–169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.06.023>
51. Salvatore S, Klymenko V, Karpushenko Y, et al. Tolerance and safety of an anti-regurgitation formula containing locust bean gum, pre- and postbiotics: an international multicenter prospective randomized controlled trial in infants with regurgitation. *Nutrients.* 2024;16(6):899. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16060899>
52. Bellaiche M, Ludwig T, Arciszewska M, et al. Safety and Tolerance of a Novel Anti-Regurgitation Formula: A Double-Blind, Randomised, Controlled Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(5):579–585. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003289>
53. Bellaiche M, Tounian P, Oozeer R, et al. Digestive Tolerance and Safety of an Anti-Regurgitation Formula Containing Locust Bean Gum, Prebiotics and Postbiotics: A Real-World Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2023;26(5):249–265. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2023.26.5.249>
54. Kwok TC, Ojha S, Dorling J. Feed thickener for infants up to six months of age with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD003211. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003211.pub2>
55. Chevalier I, Beck CE, Doré-Bergeron MJ, Orkin J. Medical management of gastro-esophageal reflux in healthy infants. *Paediatr Child Health.* 2022;27(8):503–511. doi: <https://doi.org/10.1093/pch/pxac068>.
56. Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr.* 2009;154(4):514–520.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.09.054>
57. Hassall E, Kerr W, El-Serag HB. Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration. *J Pediatr.* 2007;150(3):262–267, 267.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.08.078>
58. Голубева В.В. Немедикаментозные методы лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2013. — № 5. — С. 10–14. [Golubeva VV. Non-medical methods for the treatment of the patients presenting with gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation.* 2013;(5):10–14. (In Russ.)]
59. Tighe M, Afzal NA, Bevan A, et al. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(11):CD008550. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008550.pub2>
60. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotective drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(4):231–241. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30037-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30037-2)
61. Hu ZH, Shi AM, Hu DM, Bao JJ. Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol.* 2017;23(1):11–19. doi: <https://doi.org/10.4103/1319-3767.199117>
62. Jimenez J, Drees M, Loveridge-Lenza B, et al. Exposure to Gastric Acid-Suppression Therapy Is Associated With Health Care- and Community-Associated Clostridium difficile Infection in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(2):208–211. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000790>
63. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics.* 2006;117(5):e817–e820. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1655>
64. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* 2015;37(7):1237–1241. doi: <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1057800>
65. Шумилов П.В., Хавкин А.И., КучерявыЙ Ю.А. и др. Оценка эффективности эзофагопротектора в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с экстразофагеальной симптоматикой у детей и подростков: результаты открытого наблюдательного многоцентрового исследования // Вопросы детской диетологии. — 2022. — Т. 20. — Т. 6. — С. 5–13. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-6-5-13> [Shumilov PV, Khavkin AI, Kucheryavy YuA, et al. Evaluation of esophagoprotective therapy for gastroesophageal reflux disease with extraesophageal symptoms in children and adolescents: results of an open-label, multicenter, observational study. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition.* 2022;20(6):5–13. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-6-5-13>]
66. Ипатова М.Г. Эзофагопротекция в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей // Эффективная фармакотерапия. — 2022. — Т. 18. — № 50. — С. 8–14. — doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-50-8-14> [Ipatova MG. Esophagoprotection in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease in Children. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2022;18(50):8–14. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-50-8-14>]
67. Palmieri B, Corbascio D, Capone S, Lodi D. Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of esophagitis and gastritis: symptomatic effect. *Trends Med.* 2009;9(4):219–225.
68. Шептулин А.А., Курбатова А.А., Баранов С.А. Современные возможности применения прокинетиков в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2018. — Т. 28. — № 1. — С. 71–77. — doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77> [Sheptulin AA, Kurbatova AA, Baranov SA. Modern options of prokinetics in gastroesophageal reflux disease treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(1):71–77. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77>]
69. Sintusek P, Mutualib M, Thapar N. Gastroesophageal reflux disease in children: What's new right now? *World J Gastrointest Endosc.* 2023;15(3):84–102. doi: <https://doi.org/10.4253/wjge.v15.i3.84>
70. Winter HS. Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: Management. In: UpToDate. Jan 22, 2024. Available online: https://www.uptodate.com/contents/management-of-gastroesophageal-reflux-disease-in-children-and-adolescents?source=history_widget#H10. Accessed on November 30, 2025.
71. Moon A, Solomon A, Beneck D, Cunningham-Rundles S. Positive association between Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(3):283–288. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31818eb8de>
72. Lupu VV, Beşer ÖF, Gurzu S, et al. Pediatric Gastroenterology Research. *Life (Basel).* 2023;13(9):1810. doi: <https://doi.org/10.3390/life13091810>
73. Horgan S, Pellefrini CA. Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Clin North Am.* 1997;77(5):1063–1082. doi: [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70605-8](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70605-8)
74. Детская гастроэнтерология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. С.В. Бельмера, А.Ю. Разумовского, А.И. Хавкина. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. — 688 с. [Detskaya gastroenterologiya: natsional'noe rukovodstvo. Kratkoе izdanie. Belmer SV, Razumovskiy AYu, Khavkin AI, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. 688 p. (In Russ.)]
75. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б. Хирургическое лечение гастроэзофагеального рефлюкса у детей: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. — 200 с. — (Библиотека врача-специалиста). [Razumovskii AYu, Alkhasov AB. *Khirurgicheskoe lechenie gastroezofageal'nogo reflyuksa u detei:* A guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 200 p. (In Russ.)]

76. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(4):498–547. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181b7f563>
77. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Батаев С.Х.М., Екимовская Е.В. Лапароскопическая фундопликация по Ниссену — золотой стандарт лечения гастроэзофагеального рефлюкса у детей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтэрология. — 2015. — № 1. — С. 72–77. [Razumovsky AY, Alhasov AB, Bataev SHM, Yekimovskaya EV. Laparoscopic fundoplication nissen — gold standard treatment of gastroesophageal reflux in children. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2015;(1):72–77. (In Russ.)]
78. Разумовский А.Ю., Екимовская Е.В. Хирургические аспекты лечения рецидивов желудочно-пищеводного рефлюкса у детей и подростков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2014. — № 6. — С. 77–80. [Razumovskij AYu, Ekimovskaya EV. Aspects of surgical treatment of gastroesophageal reflux relapse in children and teens. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2014;(6):77–80. (In Russ.)]
79. Rothenberg SS. Two decades of experience with laparoscopic nissen fundoplication in infants and children: a critical evaluation of indications, technique, and results. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2013;23(9):791–794. doi: <https://doi.org/10.1089/lap.2013.0299>
80. Hambraeus M, Arnbjornsson E, Anderberg M. A literature review of the outcomes after robot-assisted laparoscopic and conventional laparoscopic Nissen fundoplication for gastro-esophageal reflux disease in children. *Int J Med Robot.* 2013;9(4):428–432. doi: <https://doi.org/10.1002/rics.1517>
81. Killaars REM, Mollema O, Cakir H, et al. Robotic-Assisted Nissen Fundoplication in Pediatric Patients: A Matched Cohort Study. *Children (Basel).* 2024;11(1):112. doi: <https://doi.org/10.3390/children11010112>
82. Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, et al. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2010;24(11):2647–2669. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1267-8>
83. Moore M, Afaneh C, Benhuri D, et al. Gastroesophageal reflux disease: A review of surgical decision making. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(1):77–83. doi: <https://doi.org/10.4240/wjgs.v8.i1.77>
84. Разумовский А.Ю., Екимовская Е.В., Алхасов А.Б. и др. Рецидивы желудочно-пищеводного рефлюкса у детей после лапароскопической фундопликации: модификация операции и анализ факторов риска // Детская хирургия. — 2015. — Т. 19. — № 1. — С. 4–8. [Razumovsky AYU, Ekimovskaya EV, Alkhakov AB, et al. Recurrent gastroesophageal reflux in children after laparoscopic fundoplication: modified operation and analysis of risk factors. *Detskaya khirurgiya = Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2015;19(1):4–8. (In Russ.)]
85. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Батаев С.Х.М., Екимовская Е.В. Повторные операции при желудочно-пищеводном рефлюксе у детей // Детская хирургия. — 2014. — Т. 18. — № 4. — С. 4–8. [Razumovsky AYU, Alkhakov AB, Bataev S-KhM, Ekimovskaya EV. Repeated surgical interventions on the children with gastroesophageal reflux. *Detskaya khirurgiya = Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2014;18(4):4–8. (In Russ.)]
86. Maret-Ouda J, Konings P, Lagergren J, et al. Antireflux Surgery and Risk of Esophageal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2016;263(2):251–257. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001438>
87. Kubiak R, Andrews J, Grant HW. Long-term outcome of laparoscopic nissen fundoplication compared with laparoscopic thal fundoplication in children: a prospective, randomized study. *Ann Surg.* 2011;253(1):44–49. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181fc98a0>
88. Smith CD, McClusky DA, Rajad MA, et al. When fundoplication fails: redo? *Ann Surg.* 2005;241(6):861–869. doi: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000165198.29398.4b>
89. Pascoe E, Falvey T, Jiwane A, et al. Outcomes of fundoplication for paediatric gastroesophageal reflux disease. *Pediatr Surg Int.* 2016;32(4):353–361. doi: <https://doi.org/10.1007/s00383-015-3843-4>
90. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Куликова Н.В. и др. Малоинвазивная хирургия в лечении гастроэзофагеального рефлюкса у детей // Детская хирургия. — 2006. — № 3. — С. 9–12. [Razumovsky AYu, Alkhakov AB, Kulikova NV, et al. Low-invasive surgery of gastroesophageal reflux in children. *Detskaya khirurgiya = Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2006;(3):9–12. (In Russ.)]
91. Kellokumpu I, Voutilainen M, Haglund C, et al. Quality of life following laparoscopic Nissen fundoplication: assessing short-term and long-term outcomes. *World J Gastroenterol.* 2013;19(24):3810–3818. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i24.3810>
92. Davis CS, Baldea A, Johns JR, et al. The evolution and long-term results of laparoscopic antireflux surgery for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *J SLS.* 2010;14(3):332–341. doi: <https://doi.org/10.4293/108680810X12924466007007>
93. Wakeman DS, Wilson NA, Warner BW. Current status of surgical management of gastroesophageal reflux in children. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(3):356–362. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000341>
94. Mauritz FA, van Herwaarden-Lindeboom MY, Stomp W, et al. The effects and efficacy of antireflux surgery in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(10):1872–1878. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1644-1>
95. Mauritz FA, Conchillo JM, van Heurn LW, et al. Effects and efficacy of laparoscopic fundoplication in children with GERD: a prospective, multicenter study. *Surg Endosc.* 2017;31(3):1101–1110. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5070-z>
96. Baerg J, Thorpe D, Bultron G, et al. A multicenter study of the incidence and factors associated with redo Nissen fundoplication in children. *J Pediatr Surg.* 2013;48(6):1306–1311. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.03.028>
97. Srivastava R, Berry JG, Hall M, et al. Reflux related hospital admissions after fundoplication in children with neurological impairment: retrospective cohort study. *BMJ.* 2009;339:b4411. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b4411>
98. Esposito C, Saxena A, Irtan S, et al. Laparoscopic Nissen Fundoplication: An Excellent Treatment of GERD-Related Respiratory Symptoms in Children-Results of a Multicentric Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018;28(8):1023–1028. doi: <https://doi.org/10.1089/lap.2017.0631>
99. Aumar M, Lalanne A, Guimber D, et al. Influence of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy on Gastroesophageal Reflux Disease in Children. *J Pediatr.* 2018;197:116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.02.003>
100. Barnhart DC, Hall M, Mahant S, et al. Effectiveness of fundoplication at the time of gastrostomy in infants with neurological impairment. *JAMA Pediatr.* 2013;167(10):911–918. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.334>
101. Yap BK, Nah SA, Chen Y, Low Y. Fundoplication with gastrostomy vs gastrostomy alone: a systematic review and meta-analysis of outcomes and complications. *Pediatr Surg Int.* 2017;33(2):217–228. doi: <https://doi.org/10.1007/s00383-016-4028-5>
102. Sulaeman E, Udall JN Jr, Brown RF, et al. Gastroesophageal reflux and Nissen fundoplication following percutaneous endoscopic gastrostomy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;26(3):269–273. doi: <https://doi.org/10.1097/000005176-199803000-00006>
103. Broekaert IJ, Falconer J, Bronsky J, et al. The Use of Jejunal Tube Feeding in Children: A Position Paper by the Gastroenterology and Nutrition Committees of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition 2019. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(2):239–258. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002379>
104. Goodman CC, Fuller KS. *Pathology: Implications for the Physical Therapist.* 3rd edn. St. Louis: Saunders Elsevier; 2009.
105. Бельмер С.В., Приворотский В.Ф. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: отечественный рабочий протокол 2013 года // Лечящий врач. — 2013. — № 8. — С. 66–71. [Belmer SV, Privorotskii VF. Gastroezofageal'naya reflyuksnaya bolezn' u detei: otechestvennyi rabochii protokol 2013 goda. Lechashchi Vrach. 2013;(8):66–71. (In Russ.)]

106. U.S. National Library of Medicine — The World's Largest Medical Library. A.D.A.M. Medical Encyclopedia. *Gastroesophageal reflux disease*. Available online: <https://web.archive.org/web/20140104160640/http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001311>. Accessed on November 29, 2025.
107. Padwal T, Gurudut P, Hajare S. Effect of shakers exercise with kinesio taping in subjects with gastroesophageal reflux disease: A randomized controlled trial. *Int J Med Res Health Sci*. 2016;5(10):170–178.
108. Буторина Н.В., Вахрушев Я.М. Оценка эффективности комплексного лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с применением бальнеотерапии, в перспективе дальнейшей реабилитации детей в санаторно-курортных условиях // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2023. — № 4. — С. 42–45. — doi: <https://doi.org/10.48612/cgma/m6ru-b2xb-nhbe> [Butorina NV, Vakhrushev JaM. Evaluation of the effectiveness of comprehensive treatment strategies in the management of patients with gastroesophageal reflux disease including balneotherapy and rehabilitation in sanatoriums and health-resortsn. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.48612/cgma/m6ru-b2xb-nhbe>]
109. Агасаров Л.Г., Андронов С.В., Апханова Т.В. и др. Санаторно-курортное лечение: научно-практическое руководство для врачей: в 2 т. / науч. ред. А.П. Рачин, М.Ю. Яковлев. — М.: Реновация; 2022. [Agasarov LG, Andronov SV, Apkhanova TV, et al. *Sanatorno-kurortnoe lechenie: Scientific and practical guide for doctors*: in 2 vol. Rachin AP, Yakovlev MYu, sci. eds. Moscow: Renovatsiya; 2022. (In Russ).]
110. Tounian P, Meunier L, Speijers G, et al. Effectiveness and tolerance of a locust bean gum thickened formula: a real-life study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(6):511–520. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.6.511>

ПРИЛОЖЕНИЕ

Методология разработки клинических рекомендаций

При разработке соблюдались принципы, являющиеся залогом высококачественных и надежных клинических рекомендаций.

Методы, использованные для сбора/секции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/секции доказательств

Доказательной базой для публикации являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

Консенсус экспертов.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)
Table 1. Scale of assessment of levels of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 2. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, curative, rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай — контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 3. Scale of assessment of levels of persuasiveness of recommendations for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества — все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Статья поступила: 01.10.2025, принята к печати: 16.12.2025
The article was submitted 01.10.2025, accepted for publication 16.12.2025

Н.В. Устинова^{1, 2}, Е.А. Горбунова¹

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

² Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой, Москва, Российская Федерация

Перспективы использования мультиомиксных технологий в изучении расстройств аутистического спектра

Автор, ответственный за переписку:

Устинова Наталия Вячеславовна, доктор медицинских наук, заведующая отделом социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения 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:** ust-doctor@mail.ru

Расстройства аутистического спектра (PAC) — группа расстройств психологического развития, характеризующаяся высокой гетерогенностью как фенотипических, так и лежащих в их основе биологических механизмов. На сегодняшний день нет единой концепции этиологии и патогенеза PAC, однако во многих исследованиях говорится о комплексном воздействии генетических, эпигенетических и экспосомальных факторов на нарушение нейроразвития у детей. Несмотря на активное изучение проблемы аутизма, в настоящее время терапевтические подходы при PAC являются симптоматическими. Высокая степень этиопатогенетических и клинических различий диктует необходимость поиска новых методов исследования аутизма. Рост количества людей с PAC во всем мире в последние десятилетия, трудности ранней диагностики, своевременной постановки диагноза и терапии требуют более глубокого, всестороннего изучения проблемы PAC с применением инновационных методов исследования. Настоящий обзор посвящен мультиомике — интегративному подходу к анализу данных, полученных с применением высокотехнологичных омиксных исследований (геномики, транскриптомики, эпигеномики, протеомики, метаболомики и микробиомики), применение которого дает возможность лучше понять этиопатогенетические механизмы развития и разработать персонализированные стратегии диагностики и лечения аутизма.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, омиксные технологии, мультиомика, интегративный подход, геномика, метаболомика, протеомика, транскриптомика, микробиомика, эпигенетика

Для цитирования: Устинова Н.В., Горбунова Е.А. Перспективы использования мультиомиксных технологий в изучении расстройств аутистического спектра. Педиатрическая фармакология. 2025;22(6):727–731. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2981>

Natalia V. Ustinova^{1, 2}, Elena A. Gorbunova¹

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

² Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named after G.E. Sukhareva, Moscow, Russian Federation

Multi-Omics Technologies Perspectives in Studying of Autism Spectrum Disorders

Autism spectrum disorders (ASD) are a group of psychological development disorders characterized by high heterogeneity of phenotypical and underlying biological mechanisms. To this date, there is no single concept of ASD etiology and pathogenesis; however, many studies discuss complex impact of genetic, epigenetic, and exposomal factors on impaired neurodevelopment in children. Currently therapeutic approaches for ASD are symptomatic despite the dynamic research of autism issue. The high degree of etiopathogenetic and clinical differences dictates the need to find new methods for studying autism. Increasing number of people with ASD worldwide in recent decades, challenging early diagnosis, timely diagnosis and therapy require deeper, comprehensive study of ASD with innovative research methods. This review focuses on multi-omics — integrative approach to analysis of data obtained via high-tech omix studies (genomics, transcriptomics, epigenomics, proteomics, metabolomics, and microbiomics). Its implementation will provide the opportunity for better understanding of etiopathogenetic mechanisms and development of personalized strategies for autism diagnosis and management.

Keywords: autism spectrum disorders, omics technologies, multi-omics, integrative approach, genomics, metabolomics, proteomics, transcriptomics, microbiomics, epigenetics

For citation: Ustinova Natalia V., Gorbunova Elena A. Multi-Omics Technologies Perspectives in Studying of Autism Spectrum Disorders. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(6):727–731. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2981>

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства аутистического спектра (PAC) характеризуются нарушениями в социальной коммуникации и наличием стереотипных моделей поведения. Их этиология является многофакторной, включающей сложное взаимодействие генетической предрасположенности (наследуемость оценивается в 60–90%) [1], факторов окружающей среды и их эпигенетического взаимодействия. Несмотря на интенсивные исследования, в настоящее время не существует лекарства, способного устраниить основные причины PAC. Подходы к терапии являются симптоматическими и поддерживающими, фокусируясь на развитии коммуникативных и социальных навыков, уменьшении проблемного поведения и лечении сопутствующих, психиатрических и неврологических нарушений (например, тревожности, нарушений сна, эпилепсии) [2]. Высокая распространенность и сложности диагностики и лечения PAC во всем мире диктуют необходимость поиска новых методов изучения данного нарушения. Классические геномные исследования выявили сотни генов, связанных с риском PAC [3], однако ни один из них не является причиной более чем 1% случаев. Эта вариабельность указывает на то, что PAC — это не единое заболевание, а спектр многих нарушений с общими поведенческими проявлениями и сопутствующими коморбидными нарушениями. Возможные варианты решения этой проблемы предлагает инновационное направление в науке — мультиомика. Традиционные подходы, фокусирующиеся на отдельных омиксных уровнях (например, геномика), не смогли полностью объяснить сложности процессов, происходящих в организме при аутизме. Настоящий обзор освещает мультиомику — интегративный подход, который одновременно анализирует данные геномики, транскриптомики, эпигеномики, протеомики, метаболомики и микробиомики. Этот подход помогает лучше понять этиологию PAC, позволяет выделять биологические подтипы заболевания и открывает путь к разработке персонализированных стратегий диагностики и лечения.

Мультиомика — это совокупность подходов к анализу большого массива данных, полученных в результате омиксных исследований, которые с помощью высокопроизводительных методов анализа изучают совокупности объектов биологических систем на уровне генов, белков, метаболитов и других биомолекул. Анализ большого массива данных, полученных в результате омиксных исследований, помогает получить новую информацию о состоянии организма, причинах, механизмах развития и прогрессирования заболевания, повысить точность прогнозов медикаментозного лечения. По данным научных исследований, PAC развивается в результате взаимодействия генетических и экологических факторов, при этом полигенные взаимодействия играют основную роль в генетическом фоне заболевания. Различные исследования выявили более 100 генов, которые соответствуют строгим статистическим пороговым значениям для ассоциации с фенотипом PAC. С помощью генетических омиксных исследований были идентифицированы сотни генетических локусов, которые связаны с повышенным риском PAC. Эти гены часто принимают участие в важных процессах, таких как развитие мозга, нейронная сигнализация и межклеточные взаимодействия. Достижения в области биомедицины позволили применить мультиомиксные технологии к изучению природы и механизмов развития аутизма. Это особенно важно для такой патологии, как PAC, ввиду

гетерогенности этиопатогенеза и клинических проявлений аутизма [4].

ВОЗМОЖНОСТИ МУЛЬТИОМИКИ В ИЗУЧЕНИИ PAC

1. **Преодоление гетерогенности:** интеграция данных позволяет стратифицировать разные проявления PAC на более однородные биологические подгруппы (биоподтипы), учитывая не только поведенческие проявления, но и положенные в основу подтиповирования их молекулярные профили [5]. **Это значит, что два человека с диагнозом «аутизм» могут иметь совершенно разные биологические профили.**
2. **Отражение динамики развития:** PAC — это нарушения нейроразвития. Мультиомиксные данные, особенно транскриптомные и эпигеномные, могут отразить динамические изменения в ходе развития мозга, которые невозможно увидеть при анализе статичной геномной последовательности [6].
3. **Учет влияния окружающей среды:** эпигеномные, метаболомные и микробиомные данные служат связующим звеном между воздействием факторов окружающей среды (диета, токсины, стресс) и их влиянием на экспрессию генов и функционирование [7].

КЛЮЧЕВЫЕ ОМИКСНЫЕ УРОВНИ В ИССЛЕДОВАНИИ PAC

- **Геномика** — изучение последовательности ДНК для поиска генетических вариаций, связанных с PAC. Определяет наследственные и *de novo* генетические вариации, составляющие основную часть риска развития аутизма. Гены риска часто вовлечены в синаптогенез, хроматин-ремоделирование и транскрипционную регуляцию [3, 8].
- **Транскриптомика** — изучает совокупность всех транскриптов, синтезируемых одной клеткой или группой клеток, включая мРНК и некодирующие РНК. Транскриптом называют первым уровнем фенотипа, так как именно на этом уровне начинает реализовываться генетическая информация, заключенная в геноме. Изучение экспрессии генов проводят, как правило, в постмортальном тканях или *in vitro* моделях, что позволяет продемонстрировать риск генетических вариантов экспрессии генов в критических для PAC областях мозга и клетках нервной системы (например, кортикальных нейронах, микроглии) [6].
- **Эпигеномика** — анализ метилирования ДНК, модификаций гистонов и некодирующих РНК. Изучение изменений в активности генов, не затрагивающих последовательность самой ДНК, позволяет изучать, как воздействие окружающей среды (инфекции, питание матери) в пренатальные и ранние постнатальные периоды программирует экспрессию генов, влияя на риск PAC [7]. Для изучения аутизма проводятся исследования экспосомальных воздействий, которые выявляют факторы риска развития и прогрессирования PAC (например, гестационный сахарный диабет и метаболический синдром матери, употребление лекарственных средств в период беременности и грудного вскармливания и др.) и являются значимыми при программировании оптимального развития. Исследования показывают, что факторы окружающей среды не действуют изолированно, а модулируют экспрессию генов, влияя на ключевые процессы нейроразвития. Риск PAC повышается при совмест-

ном действии нескольких неблагоприятных факторов, причем критическим является период раннего развития мозга [9].

- **Протеомика** — изучение белков — основных «исполнителей» функций в клетке. Протеомный анализ тканей мозга и биологических жидкостей пациентов с РАС позволяет идентифицировать изменения в белках, связанных с организацией синапсов, нейророспалением и клеточным метаболизмом. Эти изменения отражают патофизиологические процессы при РАС и могут служить основой для разработки объективных диагностических тестов [10]. Протеомные исследования, изучающие экспрессию белков в сыворотке пациентов с РАС, показали изменение уровня белков, участвующих в формировании синапсов (BDNF и GFAP), а также белков, регулирующих иммунную систему, что представляется перспективным для выявления биомаркеров аутизма и понимания патогенеза данного нарушения [11].
- **Метаболомика** — анализ метаболитов, которые являются продуктами биохимических реакций. Ученые, такие как R.E. Frye, разрабатывают персонализированные подходы, основанные на выявлении метаболических нарушений у пациентов с РАС. Например, при дефиците определенных ферментов или нарушениях в синтезе нейромедиаторов могут быть назначены специфические добавки (витамины, аминокислоты), что значительно улучшает когнитивные и поведенческие показатели [12].

- **Микробиомика** — исследование сообщества кишечных бактерий. Кишечная микробиота модулирует иммунную систему, производит метаболиты и влияет на ось «кишечник — мозг» через блуждающий нерв и нейротрансмиттеры. Дисбиоз наблюдается у части пациентов с РАС и коррелирует с тяжестью симптомов, особенно гастроинтестинальных [13].

Мультиомика не просто изучает биологические уровни организма, а интегрирует данные с помощью биоинформатики и машинного обучения, чтобы построить целостную системную модель того, как нарушения на одном уровне (например, генетическая мутация) влияют на другие уровни (экспрессию генов, синтез белка, метаболизм) и в конечном итоге приводят к специфическим чертам РАС [14].

Мультиомиксный подход в изучении РАС предполагает разные возможные варианты интеграции.

Генетический риск и экспрессия генов позволяют определить, влияют ли генетические варианты, ассоциированные с РАС, и на активность генов в соответствующих тканях мозга [15].

Микробиом и метаболом помогают установить связь между изменением количества определенных бактерий и уровнями специфических метаболитов в крови у пациентов с РАС, которые, в свою очередь, могут влиять на нейроразвитие. Мультиомиксный анализ кишечной микробиоты выявляет специфические штаммы бактерий и их метаболиты, связанные с симптомами аутизма. Это позволяет разрабатывать индивидуализированные диетические рекомендации или пробиотические протоколы. Одно исследование показало, что изучение микробного разнообразия и бактериальных метапротеинов помогает определить механизмы, через которые микробиом влияет на нейроразвитие, открывая путь для персонализированной коррекции [13, 16].

Вместе **протеом и метаболом отражают** конечные функциональные продукты клеточных процессов и состояние метаболических путей. Исследования пла-

мы крови, спинномозговой жидкости или тканей выявляют биомаркеры воспаления, окислительного стресса, нарушения митохондриальных функций и аномалий в метаболизме пуринов и аминокислот, характерные для подгрупп пациентов с РАС [10].

Понимание молекулярных механизмов, участвующих в РАС, является предметом **геномных, транскриптомных и протеомных** исследований, последние два указывают на аномальное развитие нейронов и воспаление [17].

Комбинация **геномных, метаболомных и протеомных** данных позволяет идентифицировать уникальные биомаркеры, которые могут предсказывать ответ на лечение. Например, исследования демонстрируют, что интеграция мультиомиксных данных помогает выделить подгруппы пациентов с общими молекулярными паттернами, что критично для выбора целевой терапии [18]. Биомаркеры, обнаруженные таким способом, обеспечивают объективные критерии для улучшения диагностики и корректировки лечения [19].

Совмещение **омикс**-информации с клиническими показателями (например, неврологическими симптомами или поведенческими профилями) позволяет разрабатывать алгоритмы, предсказывающие реакцию пациента на конкретные вмешательства. Это формирует основу для «таргетной персонализированной медицины» в РАС [20]. Например, машинное обучение на основе таких данных помогает определить, какие пациенты могут отреагировать на коррекцию метаболических нарушений [21].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

МУЛЬТИОМИКСНОГО ПОДХОДА В ИЗУЧЕНИИ РАС

1. **Биомаркеры РАС.** Разработка панелей мультиомиксных биомаркеров. Определение объективных биомаркеров для ранней диагностики (например, по метаболитам крови, а не только на основе поведенческих наблюдений). Разработка диагностических панелей, интегрирующих данные нескольких омиксовых уровней (например, метаболомные, протеомные и транскриптомные биомаркеры), позволяет создать высокоточные инструменты для объективной ранней диагностики РАС, что потенциально может предвосхитить появление выраженных поведенческих симптомов [22, 23].
2. **Стратификация РАС.** Разделение общего диагноза «РАС» на молекулярно определенные подтипы для персонализированной терапии (например, противороспастильная — для одного подтипа, метаболическая коррекция — для другого). Изучение процессов на уровне биомолекул с анализом совокупных данных дает возможность выделить отдельные подтипы РАС. Чтобы определить молекулярные подтипы, пациентов сначала классифицируют, применяя методы кластеризации к различным типам данных омики (геном, протеом, транскриптом, микробиом, метаболом, метагеном), затем эти результаты интегрируются с клиническими данными для характеристики отдельных подтипов аутизма. Так, выделены подтипы, характерные для мутации в генах CHD8, ADNP, DYRK1A, PTEN [24–26]. Субтиповирование может помочь в снижении гетерогенности РАС и усовершенствовать персонализированные подходы к оказанию медицинской помощи детям с аутизмом [4].
3. **Новые мишени для терапии.** Понимание конкретных биологических путей, нарушенных у пациентов с РАС, открывает путь к персонализированной

медицине — созданию таргетной терапии, направленной на конкретную мишень (белок, метаболический путь) [19].

4. Понимание этиопатогенеза коморбидных нарушений. Помогает понять биологическую основу ассоциированных с РАС нарушений (расстройства желудочно-кишечного тракта, нарушения сна, тревожность, иммунные дисфункции) [19].

5. Прецзионная медицина. Позволяет провести оценку вероятности развития РАС и профилактику у детей из групп риска [27].

Крупные биобанки, объединяющие геномные, клинические и микробиомные данные пациентов, служат основой для разработки алгоритмов, предсказывающих эффективность терапии. Эти ресурсы подчеркивают потенциал мультиомикса в переходе от «одинакового лечения для всех» к стратегиям, адаптированным под биологический профиль конкретного человека [28]. Мультиомиксный подход преобразует понимание РАС из синдрома с едиными рекомендациями в подтипы, требующие индивидуального терапевтического вмешательства. Это не только повышает точность диагностики, но и открывает путь к терапиям, нацеленным на молекулярные механизмы, уникальные для каждого пациента.

Существуют известные сложности в проведении мультиомиксных исследований у пациентов с РАС:

- огромный объем данных, требующий мощных вычислительных ресурсов и сложных алгоритмов AI;
- высокая стоимость исследований;
- необходимость крупных когорт пациентов и контроля. Сложность мультигенных взаимодействий означает, что генетические исследования РАС требуют крупномасштабных геномных данных для выявления вариантов, увеличивающих риск развития аутизма;
- интерпретация результатов и их перевод в клиническую практику занимает значительное время.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наука об аутизме проходит сложный путь от феноменологического описания симптомов к изучению фундаментальных биологических процессов, что позволяет нам приблизиться к пониманию этиопатогенетических механизмов развития РАС. Использование мульти-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Grove J, Ripke S, Als TD, et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet.* 2019;51(3):431–444. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0344-8>
2. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet.* 2018;392(10146):508–520. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2)
3. Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, et al. Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell.* 2020;180(3):568–584.e23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.036>
4. Higdon R, Earl RK, Stanberry L, et al. The promise of multi-omics and clinical data integration to identify and target personalized healthcare approaches in autism spectrum disorders. *OMICS.* 2015;19(4):197–208. doi: <https://doi.org/10.1089/omi.2015.0020>
5. Phillips JW, Schulmann A, Hara E, et al. A repeated molecular architecture across thalamic pathways. *Nat Neurosci.* 2019;22(11):1925–1935. doi: <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0483-3>
6. Parikhshak NN, Swarup V, Belgard TG, et al. Genome-wide changes in lncRNA, splicing, and regional gene expression patterns in autism. *Nature.* 2016;540(7633):423–427. doi: <https://doi.org/10.1038/nature20612>
7. Loke YJ, Hannan AJ, Craig JM. The Role of Epigenetic Change in Autism Spectrum Disorders. *Front Neurol.* 2015;6:107. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00107>
8. Nóbrega IS, Teles E Silva AL, Yokota-Moreno BY, Sertié AL. The Importance of Large-Scale Genomic Studies to Unravel Genetic Risk Factors for Autism. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5816. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25115816>
9. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism.* 2017;8:13. doi: <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>
10. Broek JA, Guest PC, Rahmoune H, Bahn S. Proteomic analysis of post mortem brain tissue from autism patients: evidence for opposite changes in prefrontal cortex and cerebellum in synaptic connectivity-related proteins. *Mol Autism.* 2014;5:41. doi: <https://doi.org/10.1186/2040-2392-5-41>
11. Borkowska EM, Kruk A, Jedrzejczyk A, et al. Molecular subtyping of bladder cancer using Kohonen self-organizing maps. *Cancer Med.* 2014;3(5):1225–1234. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.217>

омиксных технологий в изучении аутизма даст возможность провести субтиповирование большой разнородной группы нарушений развития, которая в настоящее время называется РАС, позволит определить инструменты (биомаркеры) для ранней диагностики (возможно, даже на преконцепционном этапе) и разработать подходы к таргетной терапии в соответствии с определенными субтипами. Интеграция и анализ данных омических и клинических исследований РАС позволят разработать персонализированные подходы к ведению пациентов с аутизмом.

Таким образом, последние достижения в области биотехнологий предполагают смену парадигмы в понимании РАС и возможное смещение традиционного фенотипического подхода на мультиомиксный.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.В. Устинова — разработка концепции, концепция статьи, формирование идеи, окончательное редактирование.

Е.А. Горбунова — анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редактирование текста рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Natalia V. Ustinova — concept development, study concept, idea development, final manuscript editing.

Elena A. Gorbunova — literature analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

ПАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Н.В. Устинова

<https://orcid.org/0000-0002-3167-082X>

Е.А. Горбунова

<https://orcid.org/0009-0001-0440-2715>

12. Frye RE. Metabolic and mitochondrial disorders associated with epilepsy in children with autism spectrum disorder. *Epilepsy Behav.* 2015;47:147–157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.08.134>
13. Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell.* 2019;177(6):1600–1618.e17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.004>
14. Kovac J, Aleksic B, Krgovic D. Editorial: Multiomics approaches for understanding autism spectrum disorder. *Front Neurosci.* 2025;19:1542260. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1542260>
15. Gandal MJ, Zhang P, Hadjimichael E, et al. Transcriptome-wide isoform-level dysregulation in ASD, schizophrenia, and bipolar disorder. *Science.* 2018;362(6420):eaat8127. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aat8127>
16. Osama A, Anwar AM, Ezzeldin S, et al. Integrative multi-omics analysis of autism spectrum disorder reveals unique microbial macromolecules interactions. *J Adv Res.* 2025;S2090-1232(25)00055-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.01.036>
17. Yoon S, Munoz A, Yamrom B, et al. Rates of contributory de novo mutation in high and low-risk autism families. *Commun Biol.* 2021;4(1):1026. doi: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02533-z>
18. Lombardo MV, Prampano T, Gazestani V, et al. Large-scale associations between the leukocyte transcriptome and BOLD responses to speech differ in autism early language outcome subtypes. *Nat Neurosci.* 2018;21(12):1680–1688. doi: <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0281-3>
19. Zhuang H, Liang Z, Ma G, et al. Autism spectrum disorder: pathogenesis, biomarker, and intervention therapy. *MedComm* (2020). 2024;5(3):e497. doi: <https://doi.org/10.1002/mco.2.497>
20. Parikhshak NN, Luo R, Zhang A, et al. Integrative functional genomic analyses implicate specific molecular pathways and circuits in autism. *Cell.* 2013;155(5):1008–1021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.031>
21. Kosmicki JA, Sochat V, Duda M, Wall DP. Searching for a minimal set of behaviors for autism detection through feature selection-based machine learning. *Transl Psychiatry.* 2015;5(2):e514. doi: <https://doi.org/10.1038/tp.2015.7>
22. Hewitson L, Mathews JA, Devlin M, et al. Blood biomarker discovery for autism spectrum disorder: A proteomic analysis. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246581. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246581>
23. West PR, Amaral DG, Bais P, et al. Metabolomics as a tool for discovery of biomarkers of autism spectrum disorder in the blood plasma of children. *PLoS One.* 2014;9(11):e112445. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112445>
24. Frazier TW, Embacher R, Tilot AK, et al. (2014). Molecular and phenotypic abnormalities in individuals with germline heterozygous PTEN mutations and autism. *Mol Psychiatry.* 2015;20(9):1132–1138. doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2014.125>
25. Bernier R, Golzio C, Xiong B, et al. Disruptive CHD8 mutations define a subtype of autism early in development. *Cell.* 2014;158(2):263–276. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.06.017>
26. O’Roak BJ, Vives L, Girirajan S, et al. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature.* 2012;485(7397):246–250. doi: <https://doi.org/10.1038/nature10989>
27. Jensen AR, Lane AL, Werner BA, et al. Modern Biomarkers for Autism Spectrum Disorder: Future Directions. *Mol Diagn Ther.* 2022;26(5):483–495. doi: <https://doi.org/10.1007/s40291-022-00600-7>
28. Frye RE, Rose S, Boles RG, Rossignol DA. A Personalized Approach to Evaluating and Treating Autism Spectrum Disorder. *J Pers Med.* 2022;12(2):147. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12020147>

Статья поступила: 25.09.2025, **принята к печати:** 16.12.2025

The article was submitted 25.09.2025, **accepted for publication** 16.12.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Устинова Наталия Вячеславовна, д.м.н. [**Natalia V. Ustinova**, MD, PhD]; **адрес:** 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [**address:** 10, Fotieva Str., building 1, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 137-01-97; **e-mail:** ust-doctor@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5003-3852

Горбунова Елена Алексеевна, к.м.н. [**Elena A. Gorbunova**, MD, PhD]; **e-mail:** lema020817@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 7418-5571

А.И. Хавкин^{1,7}, Е.В. Лошкова^{2,3}, Е.А. Яблокова^{1,4}, Г.Н. Янкина², А.В. Налетов⁵, В.А. Желев², А.В. Будкин⁶, К.Д. Завражная¹, А.Д. Попова², М.В. Федосова²

¹ Научно-исследовательский институт детства, Мытищи, Российская Федерация

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

³ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁵ Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация

⁶ Областной дом ребенка, Томск, Российская Федерация

⁷ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Ультракороткая целиакия: клинические, иммунофенотипические, морфологические, генетические особенности

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии им. А.В. Мазуриной Научно-исследовательского клинического института детства; профессор кафедры педиатрии Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; **тел.:** (499) 237-0223, **e-mail:** khavkin@nikid.ru

Ультракороткая целиакия является одним из фенотипов обычной целиакии и характеризуется обнаружением гиперрегенераторной атрофии и/или интраэпителиального лимфоцитоза в луковице двенадцатиперстной кишки при отсутствии повреждения слизистой оболочки в ее дистальном отделе, серологической позитивностью, присутствием HLA-DQ2. Однако частота серопозитивности и носительства классических гаплотипов HLA-DQ2 отличается от таковой при обычной целиакии, что вызывает значительные трудности на этапе дифференциально-диагностического поиска. Данные о распространности, клинических проявлениях, гистологических поражениях, генетических особенностях и исходе ультракороткой целиакии немногочисленны и нуждаются в накоплении. Настоящий обзор посвящен анализу результатов исследований ультракороткой целиакии и описанию клинических, иммунологических и генетических особенностей этого фенотипа болезни.

Ключевые слова: ультракороткая целиакия, луковица двенадцатиперстной кишки, тканевая трансглутаминаза, TCRγδ⁺ интраэпителиальные лимфоциты, HLA-DQ2

Для цитирования: Хавкин А.И., Лошкова Е.В., Яблокова Е.А., Янкина Г.Н., Налетов А.В., Желев В.А., Будкин А.В., Попова А.Д., Федосова М.В. Ультракороткая целиакия: клинические, иммунофенотипические, морфологические, генетические особенности. Педиатрическая фармакология. 2025;22(6):732–738. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2988>

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия определяется как иммуноопосредованная энтеропатия, вызванная глютеном и связанными с ним проламинами у генетически восприимчивых людей, поражающая приблизительно 1% общей популяции [1–5]. Высокий уровень и глубина научных знаний в области целиакии позволяют ученым выделять отдельные фенотипы и фокусироваться на их изучении, как и при других распространенных социально значимых заболеваниях, например бронхиальной астме, метаболически ассоциированной жировой болезни печени и многих других. А также расширять представления и совершенствовать алгоритмы диагностики общей группы глютен-ассоциированных заболеваний [6–10]. Последние годы ознаменованы совершенствованием методов диагностики целиакии, в частности проточной цитометрии для иммунофенотипирования лимфоцитов, транскриптомного анализа, отложений депозитов антител к тканевой трансглутаминазе (TTГ), экспрессии мРНК [11, 12]. Однако по-прежнему сохраняется гиподиагностика целиакии,

что обусловлено комплексом причин, включая неспецифическую клиническую картину, легкие отклонения или отрицательные результаты серологических тестов (серонегативная целиакия) [13] и несоответствие между клиническими, серологическими и гистологическими данными [14]. В этой связи представляет значительный практический интерес отдельный фенотип, названный ультракороткой целиакией (УКЦ), который относительно недавно был описан как у детей, так и у взрослых [15, 16]. УКЦ является одной из форм заболевания, ограниченной исключительно луковицей двенадцатиперстной кишки (ДПК), которая может проявляться более стертым клиническим, серологическим, гистологическим, иммунологическим фенотипом [17].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА УЛЬТРАКОРОТКОЙ ЦЕЛИАКИИ

Одно из первых исследований, посвященных изучению особенностей фенотипа УКЦ, было выполнено Р.Д. Mooney и соавт., которые среди 1378 обследованных у 268 (19,4%) диагностировали целиакию, причем

у 9,7% этих пациентов атрофия ворсинок была ограничена луковицей ДПК ($p < 0,0001$) [15]. P.D. Mooney и соавт. показали, что взятие одного дополнительного образца биопсии из любого участка луковицы ДПК увеличивает чувствительность обнаружения целиакии на 9,3–10,8% ($p < 0,0001$). Пациенты с УКЦ были моложе ($p = 0,03$), имели более низкие титры антител к ТТГ ($p = 0,001$) и реже страдали диареей ($p = 0,001$), чем пациенты с обычной целиакией. На фоне обычной целиакии чаще регистрировался дефицит ферритина ($p = 0,007$), дефицит фолиевой кислоты ($p = 0,003$), чем у пациентов с УКЦ или обследованных из контрольной группы. У пациентов с целиакией медиана интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ) составляла 50 ИЭЛ/100 энтероцитов в луковице ДПК и 48 ИЭЛ/100 энтероцитов в постбульбарном отделе ДПК ($p = 0,7$). Авторы не обнаружили различий фенотипа ИЭЛ у пациентов с УКЦ и у больных обычной целиакией.

Распространенность УКЦ колеблется от 5 до 10% по результатам отдельных исследований. Так, израильское исследование, включившее 648 детей с целиакией, выявило 71 ребенка (11%) с УКЦ [16, 17]. R. Doyev и соавт. обращают внимание на преобладание девочек ($p = 0,021$) подросткового возраста ($p = 0,005$), меньшую распространенность диареи ($p = 0,003$), анемии ($p = 0,007$), более низкий титр антител к ТТГ ($p < 0,001$), более низкую частоту эндоскопических отклонений, более низкий балл по шкале Marsh и тенденцию к более короткому времени для нормализации антител к ТТГ на фоне безглютеновой диеты (БГД) по сравнению с обычной целиакией, при этом не было различий в показателях физического развития, нутритивного статуса и продолжительности симптомов до постановки диагноза целиакии [17].

E. Zifman и соавт. (Израиль) показали, что среди 586 детей с целиакией 459 (78%) имели обычный фенотип заболевания, а 127 (22%) — УКЦ, из них 376 (64,2%) девочек, медиана возраста составила 7 лет (5–11). Атрофия

ворсин (55,1% против 17,3%, $p < 0,001$, ОШ 4,7, 95% ДИ 2,8–8), отставание роста (9,8% против 9,4%, $p = 0,012$, ОШ 2,7, 95% ДИ 1,4–5,5) и уровень антител к ТТГ > 10 верхней границы нормы (71,5% против 29,9%, $p < 0,001$, ОШ 4,5, 95% ДИ 2,8–7,2) были связаны с более высокой вероятностью наличия классической целиакии [18].

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА УЛЬТРАКОРОТКОЙ ЦЕЛИАКИИ

Биопсия ДПК по-прежнему является распространенной клинической практикой при диагностическом обследовании детей с подозрением на целиакию [3]. M. Ahmed и соавт. (Великобритания) провели ретроспективное исследование для изучения эффективности биопсии луковицы ДПК в гистологической диагностике целиакии. Гистологические образцы были проанализированы в течение 10-летнего периода (2014–2024 гг.) у 230 пациентов в возрасте от 0 до 16 лет, у которых были повышены антитела к ТТГ и/или которые были направлены на эндоскопию верхних отделов желудочно-кишечного тракта для подтверждения или исключения целиакии. Биоптаты, взятые из проксимального (D1) и дистального отдела ДПК (D2, 3, 4), сравнивались у 145 детей, у которых был подтвержден диагноз целиакии. Результаты показали, что у значительного числа детей (56/145; 38,6%) были гистологические изменения, наблюдаемые только в проксимальном отделе ДПК, при полностью нормальной гистологией в дистальном отделе ДПК. Для сравнения: только 4/145 (2,8%) детей имели гистологические изменения дистального отдела ДПК с нормальной гистологической картиной в проксимальном отделе ДПК. Таким образом, биопсия проксимального дуоденального сегмента имела самую высокую чувствительность (97%), отрицательную прогностическую ценность (95,5%) и точность (98%). Авторы делают выводы о важности получения достаточного количества проксимальных дуоденальных образцов для гистологического анализа у детей, обследованных на целиакию,

Anatoly I. Khavkin^{1,7}, Elena V. Loshkova^{2,3}, Ekaterina A. Yablokova^{1,4}, Galina N. Yankina², Andrew V. Nalyotov⁵, Victor A. Zhelev², Alexandr V. Budkin⁶, Kristina D. Zavrazhnaya¹, Anastasiya D. Popova², Marina V. Fedosova²

¹ Scientific Research Institute of Childhood, Mytishchi, Russian Federation

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation

⁶ Regional orphanage, Tomsk, Russian Federation

⁷ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Ultra-Short Celiac Disease: Clinical, Immunophenotypic, Morphological, and Genetic Features

Ultra-short celiac disease is one of the phenotypes of common celiac disease, it is characterized by hyper-regenerative atrophy and/or intraepithelial lymphocytosis in duodenal bulb along with no mucosal damage in distal duodenum, serological positivity, the presence of HLA-DQ2. However, seropositivity and classical HLA-DQ2 haplotypes frequency differs from usual celiac disease, thus, there are significant difficulties in differential diagnosis. Data on prevalence, clinical manifestations, histological lesions, genetic features, and outcome of ultra-short celiac disease is insufficient and should be accumulated. This review focuses on analyzing the studies results about ultra-short celiac disease and describes the clinical, immunological, and genetic features of this disease phenotype.

Keywords: ultra-short celiac disease, duodenum bulb, tissue transglutaminase, TCRγδ⁺ intraepithelial lymphocytes, HLA-DQ2

For citation: Khavkin Anatoly I., Loshkova Elena V., Yablokova Ekaterina A., Yankina Galina N., Nalyotov Andrew V., Zhelev Victor A., Budkin Alexandr V., Zavrazhnaya Kristina D., Popova Anastasiya D., Fedosova Marina V. Ultra-Short Celiac Disease: Clinical, Immunophenotypic, Morphological, and Genetic Features. *Pediatrics farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(6):732–738. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2988>

чтобы избежать запоздалой или ложноотрицательной диагностики в этой возрастной группе. M. Ahmed и соавт. также делают выводы о том, что биопсия луковицы ДПК имеет более высокую чувствительность и отрицательную прогностическую ценность по сравнению с биопсией дистальной части ДПК, а врач-эндоскопист должен получить достаточное количество образцов из проксимальной части ДПК (луковицы ДПК), чтобы избежать ложноотрицательных результатов [19].

Отечественные клинические рекомендации, обновленные и подготовленные в форме проекта, также рекомендуют взятие биоптата D1: «С учетом имеющихся данных о возможности изолированной атрофии слизистой оболочки луковицы ДПК у пациентов с целиакией забор биоптата из этой зоны является необходимым в процессе эндоскопического исследования. Учитывая очаговость атрофических изменений, следует брать не менее 4 биоптатов из дистальной части ДПК и 1–2 биоптата из луковицы ДПК. Взятие биоптата из луковицы ДПК позволяет диагностировать целиакию у 9,3–13% больных, у которых в дистальной части ДПК характерные гистологические изменения отсутствуют». Методические рекомендации, утвержденные в мае 2025 г., обозначают как оптимальное взятие 5 биоптатов (4 из дистального отдела ДПК и 1 из луковицы) [20]. Однако в реальной клинической практике количество биоптатов редко достигает рекомендуемых 5–6, дополнительные сложности вызывает и неправильная ориентация биоптата, а также зачастую отсутствие морфометрии.

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАКОРОТКОЙ ЦЕЛИАКИИ

Существует ряд иммунофенотипических особенностей, присущих УКЦ [17, 21]. Повышение количества ИЭЛ, гиперплазия крипт и укорочение/уплощение ворсинок представляют собой патологический спектр изменений слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) согласно классификации, определенной M.N. Marsh [22]. Плоскую слизистую оболочку с интраэпителиальным лимфоцитозом патологу относительно легче связать с целиакией, тогда как случаи с едва заметными изменениями, такими как интраэпителиальный лимфоцитоз, который, по мнению M.N. Marsh, является самым ранним признаком целиакии, даже когда ворсинчатая архитектура сохранена, обычно серонегативны и более трудны для диагностики. Более того, интраэпителиальный лимфоцитоз или «микроскопический энтерит/дуоденит» [23], как его еще называют, может наблюдаться при различных клинических состояниях, включая аутоиммунные расстройства, инфекции, пищевую непереносимость, аутоиммунную энтеропатию, избыточный бактериальный рост, тропическую спру, воспалительное заболевание кишечника и прием лекарств, и поэтому не может считаться специфическим для целиакии [24, 25]. Порог «нормального» количества ИЭЛ снизился параллельно с изменением практики биопсии тонкой кишки на ДПК и в настоящее время составляет 25 ИЭЛ на 100 энтероцитов на окрашенных гематоксилином и эозином предметных стеклах, что является общепринятым во всем мире.

В начале 1990-х гг. было общепризнано, что как α -бета-позитивные Т-клеточные рецепторы (T-cell receptor alpha-beta positive; TCR $\alpha\beta^+$), так и гамма-дельта-позитивные (T-cell receptor gamma-delta positive; TCR $\gamma\delta^+$) ИЭЛ были повышены в тонком кишечнике [26–28] и слизистой оболочке прямой кишки у пациентов с целиакией [29, 30]. Напротив, несколько исследований показали, что TCR $\gamma\delta^+$ ИЭЛ также были повышены при нецелиакийных энтеро-

патиях, таких как пищевая непереносимость и иммуно-дефицитные состояния, включая ВИЧ-инфекцию [31–33]. Их увеличение на ранних стадиях нелеченой целиакии [34] и сохранение у лечебных пациентов [35] предполагают особую связь между целиакией и TCR $\gamma\delta^+$ ИЭЛ и таким образом повышают возможность использования TCR $\gamma\delta^+$ ИЭЛ в качестве маркера в случаях с минимальными (Marsh 1) или отсутствующими (Marsh 0) гистопатологическими изменениями, характерными для латентной или потенциальной целиакии. Однако до недавнего времени патологи не могли подсчитать TCR $\gamma\delta^+$ ИЭЛ, поскольку не существовало антитела против TCR $\gamma\delta$, подходящего для фиксированной формалином и залитой парафином ткани, что ограничивало использование TCR $\gamma\delta^+$ ИЭЛ исследованиями при целиакии [36]. В настоящее время иммунофенотипирование TCR $\gamma\delta^+$ ИЭЛ доступно не только для научных целей, но и для клинической практики. Иммуногистохимия CD3, рекомендованная международными руководствами по целиакии [14, 37], и тканевые трансглутамина-специфические IgA-депозиты, выявляемые иммунофлуоресцентной микроскопией, могут помочь в диагностике таких случаев с нормальным состоянием СОТК [38, 39], особенно когда серология сомнительна, как в случае УКЦ.

Иммунофенотипически УКЦ характеризуется увеличением абсолютного числа TCR $\gamma\delta^+$ ИЭЛ до 25% всех ИЭЛ по сравнению с 4% у здоровых лиц [34]. Т-клеточный рецептор (T-cell receptor; TCR) представляет собой поверхностный белковый комплекс Т-лимфоцитов, ответственный за распознавание процессированных антигенов, связанных с молекулами главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex; МНС) на поверхности антигенпрезентирующих клеток. TCR состоит из двух субъединиц, заякоренных в клеточной мембране, и ассоциирован с мультисубъединичным комплексом CD3. Взаимодействие TCR с молекулами МНС и связанным с ними антигеном ведет к активации Т-лимфоцитов и является ключевой точкой в запуске иммунного ответа. TCR представляет собой гетеродимерный белок, состоящий из двух субъединиц — α и β либо γ и δ , представленных на поверхности клетки. Субъединицы закреплены в мембране и связаны друг с другом дисульфидной связью. Субъединицы TCR агрегированы с мембранным полипептидным комплексом CD3. CD3 образован четырьмя типами полипептидов — γ , δ , ϵ и ζ . Субъединицы γ , δ и ϵ кодируются тесно сцепленными генами и имеют схожую структуру. Каждая из них образована одним постоянным иммуноглобулиновым доменом, трансмембранным сегментом и длинной (до 40 аминокислотных остатков) цитоплазматической частью. Поскольку структура белков комплекса CD3 инвариантна (не имеет вариабельных участков), они не способны определять специфичность рецептора к антигену. Распознавание является исключительно функцией TCR, а CD3 обеспечивает передачу сигнала в клетку. Трансмембранный сегмент каждой из субъединиц CD3 содержит отрицательно заряженный аминокислотный остаток, а TCR — положительно заряженный. За счет электростатических взаимодействий они объединяются в общий функциональный комплекс Т-клеточного рецептора [40, 41].

Еще одной особенностью, наблюдаемой при УКЦ, является снижение подгруппы CD3-ИЭЛ с функцией натуральных киллеров (NK), которая становится практически неопределенной при активном течении заболевания [42]. Два недавних исследования продемонстрировали высокую диагностическую ценность такого иммунофено-

типа СОТК, исследователи рекомендуют использование иммунофенотипирования для установления диагноза даже в случае серонегативной целиакии [43, 44]. Особую значимость иммунофенотипирование TCRγδ⁺ ИЭЛ имеет при легких изменениях СОТК, соответствующих 1-й и 2-й стадиям по классификации Marsh, что наблюдается и при УКЦ. Е.Н. Kozan и соавт. включили в свое исследование 167 пациентов с целиакией, 117 из них с впервые выявленным заболеванием без соблюдения БГД, включая 29 пациентов с Marsh 1, 29 — с Marsh 2, 39 — с Marsh 3, и 20 пациентов, соблюдающих БГД, 24 человека контрольной группы случая и 26 пациентов с лимфоцитозом СОТК, не связанным с целиакией [45]. Авторами было показано, что экспрессия TCRγδ⁺ ИЭЛ была значительно выше при целиакии ($24,83 \pm 16,13$) по сравнению с лимфоцитозом, не связанным с целиакией ($6,72 \pm 6,32$), и коррелировала со степенью повреждения слизистой оболочки. Как количество TCRγδ⁺ ИЭЛ, так и их соотношение показали более высокую эффективность в дифференциации нелеченой целиакии от контрольной группы с чувствительностью 83,76; 85,57 и специфичностью 95,83; 79,17 соответственно. Количество TCRγδ⁺ ИЭЛ отличало целиакию Marsh 1 ($20,41 \pm 13,57$) от лимфоцитоза, не связанного с целиакией ($9,42 \pm 7,28$) ($p = 0,025$) [45].

Кроме того, было показано, что исходное подавление NK-клеток при УКЦ значительно ниже по сравнению с таковым у больных классической целиакией. NK-клетки являются первой линией иммунологической защиты, и подавление цитотоксических рецепторов NK-клеток представляет собой одну из стратегий ускользания от иммунной системы хозяина. Активное воспаление при целиакии коррелирует с резким сокращением

Таблица. Особенности ультракороткой целиакии
Table. Features of ultra-short celiac disease

	Контроль (n = 378)	p	Целиакия (n = 120)	УКЦ (n = 7)	p
Демографические характеристики					
Возраст, лет (Ме, Q ₂₅ –Q ₇₅)	41 (1–85)	< 0,001	25 (1–73)	19 (4–32)	0,4
Дети < 14 лет	41 (11%)	< 0,001	50 (42%)	2 (28%)	0,4
Женский пол	268 (71%)	0,1	74 (58%)	4 (50%)	0,8
Семейные случаи целиакии	26 (7%)	< 0,001	33 (28%)	4 (57%)	0,1
Сопутствующие заболевания	41 (11%)	0,1	21 (18%)	1 (14%)	0,8
Клиническая манифестация					
Изменение характера стула	75 (20%)	0,3	22 (18%)	0	0,2
Диарея	143 (38%)	0,4	44 (37%)	1 (14%)	0,2
Абдоминальная боль	234 (62%)	0,04	59 (49%)	4 (50%)	0,7
Вздутие	120 (32%)	0,06	26 (22%)	1 (14%)	0,6
Диспепсия	124 (33%)	< 0,001	11 (9%)	3 (42%)	0,006
Изжога	53 (14%)	0,05	8 (7%)	0	0,4
Тошнота, рвота	94 (25%)	0,08	21 (17%)	0	0,2
Астения	34 (9%)	0,1	5 (4%)	0	0,6
Лабораторные особенности					
Анемия	124 (33%)	0,9	40 (33%)	2 (28%)	0,8
Гипоферритинемия	87 (23%)	0,002	48 (37%)	1 (14%)	0,2
Генетические особенности					
HLA-DQ2	42%	0,001	95%	71%	0,003
HLA-DQ8			15%	14%	0,7
Отсутствие DQ2 и DQ8				14%	

NK-клеток [46], напротив, количество NK-клеток имеет тенденцию к нормализации после назначения БГД [47].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАКОРОТКОЙ ЦЕЛИАКИИ

Что касается генетических особенностей, то, во-первых, при УКЦ наблюдается значительно меньшая частота присутствия гаплотипа DQ2. Гетеродимер HLA-DQ2.5, один из вариантов молекулы DQ2, является наиболее характерным гетеродимером для целиакии, имеющимся примерно у 90% пациентов с этим диагнозом [48]. Показано, что гомозиготность HLA-DQ2 повышает на 25–30% риск раннего начала целиакии у младенцев с членом семьи первой степени родства, больным целиакией [49]. Результаты исследований фенотипа УКЦ свидетельствуют о более низкой частоте гетеродимера HLA-DQ2 [21].

В частности, в исследовании P. Mata-Romero и соавт., включившем 505 пациентов, из которых 95 (19%) были детьми, целиакия диагностирована у 25% (127 пациентов), из которых 7 (5,5%) страдали УКЦ (3,8% у детей, 6,6% у взрослых) [21]. P. Mata-Romero и соавт. показали, что УКЦ были присущи отдельные клинические, иммунологические и генетические особенности (см. таблицу).

В многоцентровом исследовании S.A. Raju и соавт. (Великобритания, Италия, Испания, Иран, Турция) сравнивались клинические и лабораторные паттерны у пациентов с УКЦ и классической целиакией [50]. Было показано, что пациенты с УКЦ ($n = 137$, Ме возраста 27 лет (21–43 года); 73% женщин) были моложе, чем пациенты с обычной целиакией (27 против 38 лет соответственно, $p < 0,001$). Титры иммуноглобулина A к ткане-

вой трансглутаминазе (IgA-tTG) были ниже у пациентов с УКЦ по сравнению с больными обычной целиакией ($1,8 \times$ верхняя граница нормы (ВГН)) (1,1–5,9) по сравнению с $12,6 \times$ ВГН (3,3–18,3), $p < 0,001$). Кроме того, у пациентов с УКЦ и с обычной целиакией было одинаковое количество клинических симптомов ($Me\ 3$ (2–4) и $Me\ 3$ (1–4) соответственно, $p = 0,875$). У пациентов с УКЦ наблюдалась меньшая частота дефицита железа (41,8% против 22,4%, $p = 0,006$). Пациенты с УКЦ и с обычной целиакией имели одинаковую картину иммунофенотипа ИЭЛ-положительных CD3 и CD8. При последующем наблюдении после начала БГД ($Me\ 1181$ день (440–2160 дней)) наблюдалось одинаковое снижение титров IgA-tTG (0,5 (МКР 0,2–1,4) против 0,7 (МКР 0,2–2,6), $p = 0,312$). Это исследование еще раз подтверждает рекомендацию по необходимости взятия проб из луковицы ДПК (D1) как части эндоскопического диагностического обследования при подозрении на целиакию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Далеко не всеми практикующими специалистами и учеными на сегодняшний день признается существование ультракороткой формы целиакии, однако это обусловлено, в первую очередь, сложностями в постановке диагноза, что наблюдается в реальной клинической практике, когда берется недостаточное количество биоптатов, не говоря уже об их адекватной ориентации в процессе фиксации и подготовки для морфометрического исследования. Далеко не во всех центрах и патологоанатомических лабораториях проводится морфометрия. Тем не менее, в процессе описания клинических особенностей УКЦ авторами был сделан акцент на отсутствие корреляции между клинической картиной, формированием осложнений, выраженностью и протяженностью атрофических изменений на СОТК, следовательно, УКЦ встречается в структуре как симптомных, так и асимптомных, латентных и серонегативных форм целиакии, что в конечном итоге должно поддерживать клиническую настороженность в выявлении фенотипа УКЦ.

Целью исследований последних лет является определение характеристики генетических, клинических, серологических, гистологических и иммунофенотипических изменений у пациентов с УКЦ по сравнению с пациентами с диагнозом обычной целиакии и контрольной группы без целиакии. Такие исследования, несомненно, нуждаются в продолжении, также необходимо создание биорепозиториев данных пациентов с целиакией для более углубленного анализа и совершенствования диагностических алгоритмов в этой когорте больных.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

При проведении исследования было получено информированное согласие родителей или законных представителей пациентов.

INFORMED CONSENT

Informed consent from patients' parents or legal representatives was obtained during the study.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — научная концепция рукописи, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Е.В. Лошкова — научная концепция публикации, структурирование материала, написание статьи. Обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Е.А. Яблокова — редактирование и обсуждение рукописи.

Г.Н. Янкина — обсуждение рукописи.

А.В. Налетов — обсуждение рукописи.

В.А. Желев — обсуждение рукописи.

А.В. Будкин — обсуждение рукописи.

К.Д. Завражная — обсуждение рукописи и техническое оформление.

А.Д. Попова — обсуждение рукописи и техническое оформление.

М.В. Федосова — обсуждение рукописи и техническое оформление.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — scientific concept, manuscript discussion and content verification, manuscript final approval for publication.

Elena V. Loshkova — scientific concept, data structuring, manuscript writing, manuscript discussion and content verification, manuscript final approval for publication.

Ekaterina A. Yablokova — manuscript editing and discussion.

Galina N. Yankina — manuscript discussion.

Andrew V. Nalyotov — manuscript discussion.

Victor A. Zhelev — manuscript discussion.

Alexandr V. Budkin — manuscript discussion.

Kristina D. Zavrazhnaya — manuscript discussion and technical design.

Anastasia D. Popova — manuscript discussion and technical design.

Marina V. Fedosova — manuscript discussion and technical design.

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>

Е.В. Лошкова

<https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>

Е.А. Яблокова

<https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>

Г.Н. Янкина

<https://orcid.org/0000-0001-5792-2012>

А.В. Налетов

<https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

В.А. Желев

<https://orcid.org/0000-0002-2133-665X>

А.В. Будкин

<https://orcid.org/0009-0008-7135-7361>

К.Д. Завражная

<https://orcid.org/0009-0005-7887-8168>

А.Д. Попова

<https://orcid.org/0009-0005-4065-074X>

М.В. Федосова

<https://orcid.org/0009-0008-5732-9823>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet.* 2022;399(10344):2413–2426. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00794-2)
2. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):3. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z>
3. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141–156. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497>
4. Makharia GK, Singh P, Catassi C, et al. The global burden of coeliac disease: opportunities and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(5):313–327. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00552-z>
5. Целиакия у детей и взрослых: монография / под ред. С.В. Бельмера, М.О. Ревновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. — 293 с. [Tseliakiya u detei i vzroslykh: Monograph. Belmer SV, Revnova MO, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. 293 p. (In Russ.)]
6. Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Лошкова Е.В. Различные варианты непереносимости белка пшеницы. Современные представления // Вопросы диетологии. — 2016. — Т. 6. — № 3. — С. 57–66. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2016-3-57-65> [Kondrat'eva EI, Yankina GN, Loshkova EV. Variants of wheat protein intolerance. Modern understanding. *Voprosy Dietologii = Nutrition.* 2016;3(3):57–66. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2016-3-57-65>]
7. Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Терентьева А.А. Особенности диагностики и лечения различных форм непереносимости белка пшеницы // Вопросы детской диетологии. — 2017. — Т. 15. — № 1. — С. 13–24. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2017-1-13-24> [Yankina GN, Kondrat'eva EI, Loshkova EV, Terentyeva AA. Specificities of diagnosis and management of various forms of wheat protein intolerance. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition.* 2017;15(1):13–24. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2017-1-13-24>]
8. Янкина Г.Н., Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И. и др. Коморбидность при целиакии // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2017. — Т. 96. — № 6. — С. 140–149. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-140-149> [Yankina GN, Loshkova EV, Kondratyeva EI, et al. Comorbidity in celiac disease. *Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2017;96(6):140–149. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-140-149>]
9. Хавкин А.И., Быстрова В.И., Шрайнер Е.В. и др. Целиакия: старая проблема, новые решения // Вопросы диетологии. — 2023. — Т. 13. — № 4. — С. 64–71. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-4-64-71> [Khavkin AI, Bystrova VI, Schreiner EV, et al. Celiac disease: old problem, new solutions. *Voprosy dietologii = Nutrition.* 2023;13(4):64–71. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-4-64-71>]
10. Carroccio A, Rostami K, Fasano A, et al. Nonceliac Wheat Sensitivity: Bridging Research, Clinical Experience, Uncertainties, and Future Prospective. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2025;35(4):893–909. doi: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2025.02.010>
11. Kowalski MK, Domżał-Magrowska D, Małecka-Wojcieszko E. Celiac Disease-Narrative Review on Progress in Celiac Disease. *Foods.* 2025;14(6):959. doi: <https://doi.org/10.3390/foods14060959>
12. Хавкин А.И., Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И. и др. Роль макрофагов в патогенезе целиакии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2024. — Т. 34. — № 4. — С. 86–93. — doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-86-93> [Khavkin AI, Loshkova EV, Kondratyeva EI, et al. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of Celiac Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2024;34(4):86–93. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-86-93>]
13. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О. и др. Серонегативная целиакия в свете рекомендаций Европейского общества изучения целиакии (ESsCD) 2019 года // Вопросы детской диетологии. — 2019. — Т. 17. — № 6. — С. 14–22. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-14-22> [Shapovalova NS, Novikova VP, Revnova MO, et al. Seronegative
- coeliac disease in the light of the guidelines by the European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) 2019. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition.* 2019;17(6):14–22. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-14-22>]
14. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(5):583–613. doi: <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>
15. Mooney PD, Kurien M, Evans KE, et al. Clinical and Immunologic Features of Ultra-Short Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2016;150(5):1125–1134. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.029>
16. Doyev R, Cohen S, Ben-Tov A, et al. Ultra-short Celiac Disease Is a Distinct and Milder Phenotype of the Disease in Children. *Dig Dis Sci.* 2019;64(1):167–172. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5323-x>
17. Volta U, Rostami K, Auricchio R, Lundin KEA. Diagnosis of Seronegative and Ultrashort Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2024;167(1):104–115. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.01.029>
18. Zifman E, Berland J, Sofer B, et al. The Characteristics of Isolated Duodenal Bulb Coeliac Disease in Children: A Multicentre Retrospective Study. *Acta Paediatr.* 2025;114(10):2697–2701. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.70169>
19. Ahmed M, Tolufase T, Gill P, Sayed MI. Effectiveness of duodenal bulb biopsies in histological diagnosis of coeliac disease. *Eur J Pediatr.* 2025;184(5):277. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-025-06113-9>
20. Аверкина Н.А., Баранов А.А., Бельмер С.В. и др. «Целиакия-2025»: проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению целиакии у детей // Педиатрическая фармакология. — 2025. — Т. 22. — № 4. — С. 495–522. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2941> [Averkina NA, Baranov AA, Bel'mer SV, et al. “Celiac Disease-2025”: Project of Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2025;22(4):495–522. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2941>]
21. Mata-Romero P, Martín-Holgado D, Ferreira-Nossa HC, et al. Ultra-short celiac disease exhibits differential genetic and immunophenotypic features compared to conventional celiac disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2022;45(9):652–659. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.03.011>
22. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (‘celiac sprue’). *Gastroenterology.* 1992;102(1):330–354.
23. Rostami K, Aldulaimi D, Holmes G, et al. Microscopic enteritis: Bucharest consensus. *World J Gastroenterol.* 2015;21(9):2593–2604. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i9.2593>
24. Owen DR, Owen DA. Celiac Disease and Other Causes of Duodenitis. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(1):35–43. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0608-RA>
25. Kröger S, Repo M, Hiltunen P, et al. Differential diagnosis and long-term outcomes of non-atrophic duodenal changes in children. *Front Pediatr.* 2022;10:982623. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.982623>
26. Mäki M, Holm K, Collin P, Savilahti E. Increase in gamma/delta T cell receptor bearing lymphocytes in normal small bowel mucosa in latent celiac disease. *Gut.* 1991;32(11):1412–1414. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.32.11.1412>
27. Holm K, Mäki M, Savilahti E, et al. Intraepithelial gamma delta T-cell-receptor lymphocytes and genetic susceptibility to celiac disease. *Lancet.* 1992;339(8808):1500–1503. doi: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91262-7](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91262-7)
28. Arranz E, Bode J, Kingstone K, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of coeliac disease: association with gamma/delta T cell receptor expression by intraepithelial lymphocytes, and other indices of potential coeliac disease. *Gut.* 1994;35(4):476–482. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.35.4.476>
29. Loft D, Marsh M, Crowe P. Rectal gluten challenge and diagnosis of coeliac disease. *Lancet.* 1990;335(8701):1293–1295. doi: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91183-b](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91183-b)

30. Ensari A, Marsh MN, Loft DE, et al. Morphometric analysis of intestinal mucosa. V. Quantitative histological and immunocytochemical studies of rectal mucosae in gluten sensitivity. *Gut*. 1993;34(9):1225–1229. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.34.9.1225>
31. Abadie V, Discepolo V, Jabri B. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2012;34(4):551–566. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0316-x>
32. Alonso S, Edelblum K. Metabolic regulation of γδ intraepithelial lymphocytes. *Discov Immunol*. 2023;2(1):kyad011. doi: <https://doi.org/10.1093/discim/kyad011>
33. Nazmi A, McLanahan KG, Olivares-Villagomez D. Unconventional Intestinal Intraepithelial Lymphocytes in Health and Disease. *Crit Rev Immunol*. 2021;41(4):23–38. doi: <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2021039957>
34. Järvinen TT, Kaukinen K, Laurila K, et al. Intraepithelial Lymphocytes in Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1332–1337. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07456.x>
35. Kutlu T, Brousse N, Rambaud C, et al. Numbers of T cell receptor (TCR) alpha beta+ but not of TcR gamma delta+ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet. *Gut*. 1993;34(2):208–214. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.34.2.208>
36. Paparo F, Petrone E, Tosco A, et al. Clinical, HLA, and small bowel immunohistochemical features of children with positive serum antiendomysium antibodies and architecturally normal small intestinal mucosa. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(10):2294–2298. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41134.x>
37. Villanacci V, Ciacci C, Salvato T, et al. Histopathology of celiac disease. Position statements of the Italian Group of Gastrointestinal Pathologists (GIPAD-SIAPEC). *Transl Med UniSa*. 2020;23:28–36. doi: <https://doi.org/10.37825/2239-9747.1005>
38. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabo IR, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut*. 2006;55(12):1746–1753. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2005.071514>
39. Popp A, Taavela J, Graziano P, et al. A New Intraepithelial γδ T-Lymphocyte Marker for Celiac Disease Classification in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded (FFPE) Duodenal Biopsies. *Dig Dis Sci*. 2021;66(10):3352–3358. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06680-x>
40. Christophersen A, Zühlke S, Lund EG, et al. Pathogenic T Cells in Celiac Disease Change Phenotype on Gluten Challenge: Implications for T-Cell-Directed Therapies. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8(21):e2102778. doi: <https://doi.org/10.1002/advs.202102778>
41. Aitella E, Cozzolino D, Ginaldi L, Romano C. Celiac Disease: A Transitional Point of View. *Nutrients*. 2025;17(2):234. doi: <https://doi.org/10.3390/nu17020234>
42. Calleja S, Vivas S, Santiuste M, et al. Dynamics of non-conventional intraepithelial lymphocytes-NK, NKT, and γδ T-in celiac disease: relationship with age, diet, and histopathology. *Dig Dis Sci*. 2011;56(7):2042–2049. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1534-5>
43. Nijboer Q, van Gils T, Reijm M, et al. Gamma-delta T lymphocytes in the diagnostic approach of coeliac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(5):e208–e213. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.00000000000001060>
44. Fernández-Bañares F, Crespo L, Nunez C, et al. Gamma delta*intraepithelial lymphocytes and coeliac lymphogram in a diagnostic approach to coeliac disease in patients with seronegative villous atrophy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(7):699–705. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.15663>
45. Koza EN, Kirmizi BA, Kirsaciglu CT, et al. A new algorithm for coeliac disease based on the 'long forgotten' TCRγδ⁺ intraepithelial lymphocytes detected with an antibody working on FFPE sections. *Histopathology*. 2025;86(3):397–409. doi: <https://doi.org/10.1111/his.15330>
46. Kornberg A, Botella T, Moon CS, et al. Gluten induces rapid reprogramming of natural memory γδ and γδ intraepithelial T cells to induce cytotoxicity in celiac disease. *Sci Immunol*. 2023;8(85):eadf4312. doi: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adf4312>
47. Abadie V, Han AS, Jabri B, Sollid LM. New Insights on Genes, Gluten, and Immunopathogenesis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2024;167(1):4–22. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.03.042>
48. Brown NK, Guandalini S, Semrad C, Kupfer SS. A clinician's guide to celiac disease HLA genetics. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(10):1587–1592. doi: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000310>
49. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med*. 2014;371(1):42–49. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313977>
50. Raju SA, Greenaway EA, Schiepatti A, et al. New entity of adult ultra-short coeliac disease: the first international cohort and case-control study. *Gut*. 2024;73(7):1124–1130. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330913>

Статья поступила: 07.07.2025, принята к печати: 16.12.2025

The article was submitted 07.07.2025, accepted for publication 16.12.2025

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

Лошкова Елена Владимировна, к.м.н. [**Elena V. Loshkova**, MD, PhD]; **e-mail**: loshkova@rambler.ru; **eLibrary SPIN**: 9242-5976

Яблокова Екатерина Александровна, к.м.н. [**Ekaterina A. Yablokova**, MD, PhD]; **e-mail**: yablokova_e_a@staff.sechenov.ru; **eLibrary SPIN**: 9347-8757

Янкина Галина Николаевна, д.м.н. [**Galina N. Yankina**, MD, PhD]; **e-mail**: gal.happy@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 1332-1262

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

Желев Виктор Александрович, д.м.н., профессор [**Victor A. Zhelev**, MD, PhD, Professor]; **e-mail**: dozd5@yandex.ru; **eLibrary SPIN**: 2088-2865

Будкин Александр Владимирович [**Aleksandr V. Budkin**, MD]; **e-mail**: pyos13@gmail.com

Завражная Кристина Дмитриевна [**Kristina D. Zavrazhnaya**, MD]; **e-mail**: kristina_zavrazhnaya@mail.ru

Попова Анастасия Дмитриевна [**Anastasiya D. Popova**, MD]; **e-mail**: npd19072003@mail.ru

Федосова Марина Витальевна [**Marina V. Fedosova**, MD]; **e-mail**: fvmarr21@mail.ru

Г.В. Кузьмич¹, Г.А. Каркашадзе¹, С.Г. Никитина¹, Ю.В. Нестерова¹, Л.М. Яцык¹,
Н.В. Устинова^{1, 2}, Е.А. Горбунова¹

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

² Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой,
Москва, Российская Федерация

Применение транскраниальной магнитной стимуляции в лечении аутизма у детей. Обзор научных исследований

Автор, ответственный за переписку:

Кузьмич Григорий Викторович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (909) 691-04-05, e-mail: kuzmihcgv@mail.ru

Расстройства аутистического спектра (PAC) — нарушение нейроразвития полизиологичного характера, ведущее значение в возникновении которого принадлежит генетическим и средовым факторам. Основными направлениями лечения в настоящее время являются методики психолого-педагогической коррекции. Последние десятилетия ведется активный поиск биологических причин и патогенетических механизмов с целью разработки подходов к дополнительным методам лечения. Одним из методов аппаратной нейромодуляции, применяемой при PAC, является транскраниальная магнитная стимуляция (TMC). В статье представлен аналитический обзор текущих научных исследований, посвященных применению TMC при PAC. Рассмотрены нейробиологические гипотезы патогенеза PAC, являющиеся обоснованием применения аппаратной нейромодуляции. Особое внимание уделено возможности таргетного подхода применения TMC в зависимости от клинических характеристик пациентов. Цель обзора — проанализировать и обобщить современные научные исследования применения TMC при PAC в различных клинических группах, а также определить направления дальнейших исследований. Анализ 39 публикаций, включая двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, показывает безопасность и хорошую эффективность применения TMC у пациентов с аутизмом. Наряду с чем отмечается отсутствие единых подходов в выборе протоколов стимуляции, в определении клинических групп пациентов с PAC, а также в методах контроля динамики клинических показателей. Выраженная клиническая и биологическая гетерогенность PAC, а также указанная разнородность исследований приводят к отсутствию протоколов TMC, которые могут быть включены в клинические рекомендации, что обуславливает необходимость дальнейших исследований.

Ключевые слова: аутизм, расстройство аутистического спектра, нейроразвитие, транскраниальная магнитная стимуляция, нейромодуляция

Для цитирования: Кузьмич Г.В., Каркашадзе Г.А., Никитина С.Г., Нестерова Ю.В., Яцык Л.М., Устинова Н.В., Горбунова Е.А. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в лечении аутизма у детей. Обзор научных исследований. Педиатрическая фармакология. 2025;22(6):739–751. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2987>

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства аутистического спектра (PAC) — нарушение нейропсихического развития, характеризующееся качественными отклонениями в социальном взаимодействии и коммуникации, а также ограниченными, стереотипными, повторяющимися паттернами поведения, интересов или действий [1]. В большинстве случаев первые симптомы проявляются в раннем детстве. Критериями диагноза являются исключительно психометрические методы, а не данные инструментальных, лабораторных исследований и конкретных этиологических факторов. Клиническая группа формируется на синдромальной основе, а не на понимании этиологии и патогенеза. Поэтому в современном понимании диагностики аутизма совокупность пациентов с PAC крайне гетерогенна

по этиологии и патогенезу. Нередко это разные серьезные, преимущественно генетические, заболевания с сопутствующей симптоматикой аутизма [2]. С учетом того, что диагноз устанавливается на основе клинического наблюдения и психометрических инструментов, основными методами лечения,ключенными в клинические рекомендации, являются различные комплексные методики психолого-педагогической коррекции [3]. Несмотря на это, большинство исследователей PAC обращают свое внимание на возможные биологические основы или патогенетические механизмы нарушения нейроразвития, а также предлагают различные методы воздействия на основную симптоматику PAC и коморбидные нарушения [4]. Широко известным физиотерапевтическим направлением, применяемым для снижения выра-

женности симптоматики РАС, является транскраниальная магнитная стимуляция (TMC) [5–7]. Исследования эффективности ТМС при психических расстройствах ведутся больше 30 лет, а первые обобщенные клинические рекомендации были опубликованы в 1998 г. [5]. К настоящему времени доказанным и рекомендуемым к применению является протокол ритмической ТМС (rTMS) у пациентов с депрессивными расстройствами [6, 7].

Транскраниальная магнитная стимуляция — неинвазивный метод нейростимуляции и нейромодуляции, основанный на принципе электромагнитной индукции локализованного электрического поля в головном мозге, вызывающего деполяризацию и активацию нейронов. При многократном применении импульсов ТМС достигается эффект модуляции возбудимости коры головного мозга. В зависимости от параметров стимуляции возможно как снижение, так и повышение возбудимости с долгосрочным эффектом, выходящим за пределы длительности импульса, что является основой терапевтического потенциала [6].

При проведении rTMS происходит подача ритмичных импульсов ТМС в выбранную область мозга с частотой от 0,5 до 20 Гц [8]. На низких частотах rTMS приводит к долгосрочному подавлению кортикальной возбудимости в выбранной области, тогда как применение непрерывных магнитных импульсов на частотах выше 5 Гц в основном приводит к облегчению кортикальной возбудимости [9]; однако эти эффекты подвержены значительной индивидуальной вариабельности [10]. Альтернативным способом ТМС является стимуляция тета-вспышками (theta-burst stimulation; TBS), при которой магнитные импульсы поставляются пачками по 3 импульса частотой 50 Гц

с интервалом 200 мс. Непрерывная TBS (c-TBS) подавляет кортикальную возбудимость, в то время как прерывистая TBS (i-TBS), при которой стимулы предъявляются в течение 2 с с перерывами по 8 с, приводит к облегчению возбудимости нейронов [11]. По данным исследований, эффекты ТМС не ограничиваются только зонами стимуляции, так как за счет локального изменения корковой возбудимости изменения происходят и в функционально связанных областях головного мозга, включая глубоколежащие отделы, малодоступные неинвазивной стимуляции, такие как гиппокамп [12].

Исследования по применению ТМС при аутизме ведутся с 2009 г. [13], однако по настоящее время не существует убедительных доказательств эффективности данного метода, сопоставимых с таковыми относительно применения поведенческих и развивающих вмешательств [3]. При этом, по данным популяционного исследования терапевтических вмешательств при РАС, больше половины пациентов с аутизмом в течение жизни получают лечение хотя бы по одной методике аппаратной нейромодуляции и отмечают положительные результаты [14], что свидетельствует о высоком потенциале применения этих методов. Недавние систематические обзоры и метаанализы предполагают, что использование ТМС и других методов нейромодуляции может быть эффективно в диагностике РАС, а также в снижении выраженности как основных клинических проявлений, так и сопутствующих расстройств, таких как нарушения исполнительных функций, речи и пр. [15–17]. Однако выраженная неоднородность дизайна исследований выступает существенным ограничивающим фактором при разработке клинических рекомендаций по ведению детей с РАС,

Grigory V. Kuzmich¹, George A. Karkashadze¹, Svetlana G. Nikitina¹, Yuliya V. Nesterova¹, Leonid M. Yatsyk¹, Nataliya V. Ustinova^{1, 2}, Elena A. Gorbunova¹

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

² Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named after G.E. Sukhareva,
Moscow, Russian Federation

Transcranial Magnetic Stimulation Implementation in Management of Children with Autism. Research Digest

Autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders of polyetiological nature. The leading role in their development belongs to genetic and environmental factors. Nowadays, the main treatment landscapes are methods of psychological and pedagogical correction. Over the past decades, there has been an active search for biological causes and pathogenetic mechanisms in order to develop additional treatments approaches. One of the methods of hardware neuromodulation used in ASD is transcranial magnetic stimulation (TMS). This article provides the analytical review of modern research on TMS implementation in ASD. Neurobiological hypotheses of ASD pathogenesis that underlie the use of hardware neuromodulation, are considered. Special emphasis is paid to targeted approach in using TMS according to the clinical signs of patients. The purpose of this review is to analyze and summarize modern scientific studies on TMS usage in ASD in various clinical groups, as well as to determine further research directions. Analysis of 39 publications, including double-blind, placebo-controlled studies, has shown TMS safety and good efficacy in patients with autism. However, there is no uniform approaches in selection of stimulation protocols, in definition of clinical groups of ASD patients, as well as in methods for monitoring the dynamics of clinical indicators. The profound clinical and biological heterogeneity of ASD, as well as indicated heterogeneity in studies, lead to the absence of TMS protocols that can be included in clinical guidelines, which necessitates further research.

Keywords: autism, autism spectrum disorder, neurodevelopment, transcranial magnetic stimulation, neuromodulation

For citation: Kuzmich Grigory V., Karkashadze George A., Nikitina Svetlana G., Nesterova Yuliya V., Yatsyk Leonid M., Ustinova Nataliya V., Gorbunova Elena A. Transcranial Magnetic Stimulation Implementation in Management of Children with Autism. Research Digest. Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2025;22(6):731–751. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2987>

что дополнительно подчеркивается в недавних консенсусных заявлениях и рекомендациях экспертов [18, 19].

Фундаментальной проблемой внедрения инноваций в лечении РАС с позиций доказательной медицины, включая исследования эффективности применения ТМС, является совокупность заложенной в текущем понимании РАС клинико-патогенетической гетерогенности и отсутствия последовательной опоры на биологические маркеры [20]. На настоящий момент времени отсутствуют исследования, направленные на выбор подгрупп пациентов с РАС по данным ЭЭГ, которые будут лучше отвечать как на применение метода в целом, так и на выбор из многочисленных протоколов ТМС. Также остаются неопределенными оптимальные параметры стимуляции и целевые структуры мозга. В имеющихся обзорах и метаанализах мало внимания уделено оценке эффективности метода в зависимости от исходных клинических данных или биологических маркеров, но подчеркивается важность данной проблематики в будущем [16, 17].

Все исследования и обзоры показывают высокую безопасность применения ТМС у детей и взрослых при различной патологии, включая РАС [21]. Однако актуальным остается утверждение консенсусного отчета по безопасности и клиническому применению ТМС, касающееся того, что существует бесконечное множество комбинаций и протоколов, эффекты и безопасность которых могут различаться, и что небольшие изменения могут иметь серьезные последствия [6].

Цель исследования

Обобщить современные знания об использовании ТМС путем аналитического обзора с акцентом на применение методики в разных клинических группах и возможность персонализированного подхода к назначению ТМС.

МЕТОДЫ

Поиск проводился в PubMed, Google Scholar и eLibrary по ключевым словам, связанным с диагностической группой (аутизм, расстройства аутистического спектра, ASD, синдром Аспергера) и интересующими вмешательствами (транскринальная магнитная стимуляция, TMS, rTMS, TBS).

Рассматривались только полнотекстовые статьи на английском и русском языках независимо от даты публикации или страны происхождения, которые содержали данные о клинических результатах применения ТМС при РАС. Диагноз аутизма был установлен по критериям DSM-IV или DSM-5. Сообщения об отдельных клинических случаях были исключены. Обзоры литературы также были исключены, но соответствующие теме поиска ссылки были рассмотрены на предмет потенциальных дополнительных исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего найдено 39 публикаций за период с 2009 по 2025 г. (табл. 1, 2). Все публикации были на английском языке, статей на русском языке не найдено. По дизайну меньше рандомизированных плацебо-контролируемых исследований — 11 [22–32], исследования с группой сравнения (чаще всего это пациенты из списка ожидания) — 10 [13, 33–41], исследований без группы сравнения — 18 [12, 42–58].

Характеристики исследуемых

Возраст пациентов. Взрослые и дети: 13 исследований. Только взрослые: 8 исследований. Только дети (до

18 лет): 19 исследований, в том числе дети в возрасте младше 7 лет — 11 исследований.

Уровень интеллектуального развития. По уровню интеллектуального развития в большинстве исследований включались пациенты с IQ выше 70 ($n = 20$). В 8 исследованиях фокус внимания был направлен на пациентов с низкофункциональным РАС ($IQ < 70$). В 10 исследованиях уровень IQ не указывался; в большинстве случаев это были исследования на детях с минимальным возрастом, не превышающим 5 лет ($n = 7$).

Сопутствующие психические расстройства. Большинство исследователей не уточняли наличие или отсутствие сопутствующих психических расстройств ($n = 29$). В 9 исследованиях такие расстройства относились к критериям исключения, однако в части из них указывалось, что это не касалось синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) ($n = 5$). В 2 работах были включены депрессии как коморбидная патология и с оценкой динамики депрессивной симптоматики [50, 57]. Только в одной работе, проведенной на взрослых пациентах с РАС, указывается, что сопутствующие психические расстройства не исключались [22].

Психофармакотерапия. Большинство исследователей не указывали наличие или отсутствие проводимой психофармакотерапии ($n = 18$). В 11 исследованиях отмечалось, что прием психофармакотерапевтических средств был исключен или что за месяц до исследования отменялись препараты, применяемые при СДВГ. В 10 исследованиях препараты принимались согласно назначению лечащего врача, но не менялись в течение всего периода наблюдений.

Характеристики воздействия ТМС (протоколы ТМС и регион воздействия)

Чаще всего применялся режим iTMS — в 31 исследовании (79%). В большинстве работ применялся низкочастотный (или «ингибирующий», 0,5–1 Гц) режим ($n = 21$; 68%); в 19 исследования на дорсолатеральную префронтальную кору (ДЛПФК), в 2 — на зону Брока. В 8 исследованиях применялся высокочастотный («стимулирующий») режим на частотах от 5 до 20 Гц, при этом в половине случаев проводилась стимуляции теменных областей. Оба режима одновременно применялись в 2 исследованиях, которые проводились по протоколу, применяемому при депрессивном расстройстве: 10 Гц на левую ДЛПФК, 1 Гц — на правую.

В 5 исследованиях применялся протокол i-TBS: в 2 исследованиях — на ДЛПФК; в 2 исследованиях — на височные области билатерально, в 1 исследовании — сравнение воздействий на ДЛПФК и височные области билатерально. В 3 работах применялся режим c-TBS на ДЛПФК.

Исследования также различались по количеству и частоте процедур с широким разбросом параметров: от однократной процедуры [26] до 60 сеансов, проводимых 5 раз в неделю. В большинстве исследований применялось от 10 до 30 процедур ($n = 27$), но по частоте применения сохранялся широкий разброс: от 1 до 5 раз в неделю.

Клинический результат

В большинстве исследований оценивалась динамика аутистической симптоматики ($n = 28$), из которых в 16 исследованиях дополнительно оценивались сопутствующие нарушения, такие как когнитивные функции, исполнительные функции, депрессии; в 10 работах оценивалась прочая коморбидная симптоматика, в отдельных статьях — наряду с основными симптомами РАС.

Таблица 1. Исследования основной симптоматики РАС и когнитивных функций
Table 1. Studies of the major ASD symptoms and cognitive functions

Публикация	Возраст	N PAC	Дизайн	Интеллект	Режим ТМС	Область воздействия	Эффекты ($p < 0,05$)
Enticott P.G., 2014 [22]	33,9 ± 13,1	15	слепое плацебо-контролируемое	IQ > 80	гTMS (5 Гц)	ДЛПФК билатерально	RAADS: улучшение AQ: нет эффекта IRI: улучшение
Ni H.C., 2021 [23]	8–17	40	слепое плацебо-контролируемое	IQ > 70	i-TBS	Височные билатерально	RMET: нет эффекта Анимационное задание Фритта-Халле: нет эффекта RBS-R: улучшение SRS: улучшение
Ni H.C., 2022 [24]	22,7 ± 1,4	13	слепое плацебо-контролируемое	IQ > 80	i-TBS	Височные билатерально	AQ: нет эффекта Субтесты Векслера: нет эффекта
Ni H.C., 2023 [25]	8–30	30	слепое плацебо-контролируемое	IQ > 70	c-TBS	ДЛПФК слева	Когнитивные тесты, Адаптивное поведение, RMET, RBS-R, SRS, EDI: нет эффекта
Ni H.C., 2017 [26]	18–29	19	плацебо-контролируемое	IQ > 80	i-TBS	ДЛПФК билатерально. Височные билатерально.	CSCP: ДЛПФК — улучшение; височные — нет эффекта Y-BOCS: ДЛПФК и височные — нет эффекта SRS: ДЛПФК и височные — нет эффекта
Kang J., 2022 [27]	7,8 ± 2,1	16	плацебо-контролируемое	IQ < 70	гTMS (1 Гц)	ДЛПФК билатерально	ABC (Autism): улучшение
Sokhadze E., 2009 [13]	12–27	13	группа сравнения	IQ > 85	гTMS, 0,5 Гц	ДЛПФК слева	ABC (Aberrant): улучшение RBS-R: улучшение SRS: нет эффекта.
Baruth J.M., 2010 [33]	9–27	25	группа сравнения	IQ > 70	гTMS (1 Гц)	ДЛПФК билатерально	ABC (Aberrant): улучшение RBS-R: улучшение SRS: нет эффекта
Casanova M.F., 2012 [34]	9–19	25	группа сравнения	IQ > 80	гTMS (0,5 Гц)	ДЛПФК билатерально	Когнитивные тесты (качество ошибок): улучшение
Sokhadze E.M., 2014 [35]	9–21	27	группа сравнения	IQ > 80	гTMS (1 Гц)	ДЛПФК билатерально	ABC (Aberrant): улучшение RBS-R: улучшение
Sokhadze E.M., 2014 [36]	10–21	20	группа сравнения	IQ > 80	гTMS (1 Гц)	ДЛПФК билатерально	Когнитивные тесты (качество ошибок): улучшение

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Публикация	Возраст	N PAC	Дизайн	Интеллект	Режим ТМС	Область воздействия	Эффекты ($p < 0,05$)
Sokhadze E.M., 2018 [37]	13,1 ± 1,78	80	группа сравнения	IQ > 80	гTMS (1 Гц)	ДЛПФК билатерально	ABC (Aberrant): улучшение RBS-R: улучшение Когнитивные тесты (количество ошибок): улучшение
Kang J.N., 2019 [38]	7,8 ± 2,1	16	группа сравнения	IQ < 70	гTMS (1 Гц)	ДЛПФК билатерально	ABC (Autism): улучшение
Sokhadze E.M., 2010 [42]	9–27	12	без сравнения	IQ > 80	гTMS (0,5 Гц)	ДЛПФК слева	RBS-R: улучшение ABC (Aberrant): нет эффекта SRS: нет эффекта
Casanova M.F., 2014 [12]	13,1 ± 2,2	14	без сравнения	IQ > 80	гTMS (0,5 Гц)	ДЛПФК билатерально	Когнитивные тесты (количество ошибок): улучшение
Wang Y., 2016 [44]	7–21	33	без сравнения	IQ > 65	гTMS (0,5 Гц)	ДЛПФК билатерально	ABC (Aberrant): улучшение RBS-R: улучшение
Sokhadze E.M., 2016 [43]	8–19	23	без сравнения	IQ > 80	гTMS (1 Гц)	ДЛПФК билатерально	Когнитивные тесты (количество ошибок): улучшение
Sokhadze E.M., 2017 [45]	12,52 ± 2,85	27	без сравнения	IQ > 80	гTMS (0,5 Гц)	ДЛПФК билатерально	ABC (Aberrant): улучшение RBS-R: улучшение SRS-2: улучшение
Gomez L., 2017 [46]	дети	24	без сравнения	IQ < 70	гTMS (0,5 Гц)	ДЛПФК слева	ADI-R: улучшение ABC (Aberrant): улучшение ATEC: улучшение
Abujadi C., 2018 [47]	9–16	10	без сравнения	IQ > 50	i-TBS	ДЛПФК справа	Y-BOCS: улучшение RBS-R: улучшение WSCT: улучшение
Yang Y., 2019 [48]	3–12	11	без сравнения	IQ < 70	гTMS (20 Гц)	Теменная слева	VerBAS: нет эффекта ATEC: улучшение
Casanova M.F., 2020 [49]	14,8 ± 3,6	19	без сравнения	IQ > 80	гTMS (1 Гц)	ДЛПФК билатерально	ABC (Aberrant): улучшение RBS-R: улучшение Когнитивные тесты (количество ошибок): улучшение
Gwynette M.F., 2020 [50]	23–29	10	без сравнения	IQ > 60	гTMS (10 Гц)	ДЛПФК слева	NAM-D: частота ответа — 70%, ремиссии — 40% SRS-2: нет эффекта ABC (Aberrant): улучшение RBS-R: улучшение

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Публикация	Возраст	N PAC	Дизайн	Интеллект	Режим ТМС	Область воздействия	Эффекты ($p < 0,05$)
Assadi M., 2020 [24]	11–17	4	без сравнения	не указан	гTMS (10 Гц)	Теменная слева	ADOS-2, SRS-2, EVT-2, D-KEFS: нет эффекта
Casanova M.F., 2021 [52]	$14,4 \pm 3,6$	19	без сравнения	$IQ > 80$	гTMS (1 Гц)	ДЛПФК билатерально	ABC (Aberrant); улучшение RBS-R; улучшение Когнитивные тесты (количество ошибок); улучшение
Yang Y., 2023 [54]	$8,04 \pm 3,54$	24	без сравнения	не указан	гTMS (15 Гц)	Теменная слева	SRS: улучшение RBS-R; улучшение ATEC: улучшение
Tian L., 2023 [53]	2–18	45	без сравнения	не указан	гTMS (1 Гц, 10 Гц)	ДЛПФК билатерально	CARS: улучшение Фиксация взгляда на изображении лица и глаз; улучшение
Yang Y., 2024 [55]	4–13	12	без сравнения	не указан	гTMS (15 Гц)	Теменная слева	SRS: улучшение RBS-R; улучшение ATEC: улучшение

Примечание. ДЛПФК — дорсолатеральная префронтальная кора; ADOS — план диагностического обследования при аутизме; ABC (Aberrant) — опросник нежелательного поведения; ABC (Autism) — опросник аутистического поведения; SRS — шкала стереотипного поведения; CARS — шкала социальной отзывчивости; RADS — опросник «Коэффициент аутистического спектра»; Y-BOCS — диагностическая шкала аутизма Ритво; Y-BOCS — шкала обессимно-компульсивного расстройства Йелья — Брауна; VerBAS — шкала оценки верbalного поведения; WSCT — Вискоинский тест сортировки; HAM-D — шкала депрессии Гамильтона; EVT — тест экспрессивной лексики; D-KEFS — система дополнительных функций Делиса — Каплан; RMET — тест определение психического состояния по взгляду.

Note. DLPC (ДЛПФК) — dorsolateral prefrontal cortex; ADOS — autism diagnostic observation schedule; ABC (Aberrant) — aberrant behavior checklist; ABC (Autism) — autism behavior checklist; RBS-R — repetitive behavior scale-revised; SRS — social responsiveness scale; CARS — childhood autism rating scale; ATEC — autism treatment evaluation checklist; AQ — Autistic Spectrum questionnaire; RADS — Rito Autism and Asperger Diagnostic Scale; Y-BOCS — Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; VerBAS — Verbal Behavior Assessment Scale; WCST — Wisconsin Card Sorting Test; HAM-D — Hamilton Depression Rating Scale; EVT — expressive vocabulary test; D-KEFS — Delis-Kaplan Executive Function System; RMET — Reading Mind Eyes Test.

Таблица 2. Исследования коморбидной симптоматики
Table 2. Studies of comorbid symptoms

Публикация	Возраст	N PAC	Дизайн	Интеллект	Режим ТМС	Область воздействия	Эффекты ($p < 0,05$)
Fecteau S., 2011 [28]	36,6 ± 16,0	10	слепое плацебо-контролируемое	IQ > 90	гTMS (1 Гц)	Зона Брока	Способность называть объекты: улучшение
Ameis S.H., 2020 [29]	16–35	40	слепое плацебо-контролируемое	IQ > 70	гTMS (20 Гц)	ДЛПФК билатерально	SWM: нет эффекта BRIEF: нет эффекта
Darwish M.E., 2021 [30]	3–10	15	слепое плацебо-контролируемое	не указан	гTMS (1 Гц)	Зона Брока	Речевые тесты: улучшение
Panerai S., 2014 [32]	11,5–16	9	плацебо-контролируемое	IQ < 50	гTMS (1 Гц, 8 Гц)	ПрЕМК билатерально	PEP-R: улучшение при стимуляции левой прЕМК на частоте 8 Гц
Yan J., 2024 [31]	8–15	30	плацебо-контролируемое	не указан	гTMS (0,5 Гц)	ДЛПФК билатерально	SDSC: улучшение
Sokhadze E.M., 2012 [39]	9–21	20	группа сравнения	IQ > 75	гTMS (1 Гц)	ДЛПФК билатерально	Когнитивные тесты (количество ошибок): улучшение
Qi K., 2025 [40]	3–10	50	группа сравнения	не указан	c-TBS	ДЛПФК билатерально	MABC-2: нет эффекта
Liu Y., 2025 [41]	4–12	48	группа сравнения	не указан	c-TBS	ДЛПФК билатерально	CEBQ: улучшение
Gao L., 2022 [56]	2–18	39	без сравнения	не указан	гTMS (1 Гц, 10 Гц)	ДЛПФК билатерально	CSHQ: улучшение SDQ: улучшение SSP: улучшение
Noda Y., 2023 [57]	41,8 ± 11,9	18	без сравнения	не указан	i-TBS	ДЛПФК слева	HAM-D: частота ответа — 67%, ремиссии — 50% ADRS: частота ответа — 44%, ремиссии — 33%
Espinosa Mendoza T.A., 2024 [58]	3–7	35	без сравнения	не указан	гTMS (1 Гц)	ДЛПФК слева	BDI: улучшение

Примечание. ДЛПФК — дорсолатеральная префронтальная кора; прЕМК — премоторная кора; РЕР-Р — психообразовательный профиль; SWM — «Пространственный память», субтест батареи CANTAB; BRIEF — опросник оценки исполнительных функций; CSHQ — опросник привычек сна у детей; SDQ — опросник трудностей повседневной жизни; SDSC — шкала нарушенности сна у детей; MABC — батарея оценки двигательных навыков у детей; SSP — опросник сенсорных особенностей детей; HAM-D — шкала депрессии Гамильтон; ADRS — шкала депрессии при афазии; BDI — опросник развития Баттея.

Note. DLPIFC(DLPFC) — dorsolateral prefrontal cortex; PMC(prEMK) — premotor cortex; PEP-R — psychoeducational profile; SWM — Spatial Working Memory, part of CANTAB; BRIEF — Behavior Rating Inventory of Executive Function; CSHQ — Children's Sleep Habit Q Questionnaire; SDQ — Strengths and Difficulties Questionnaire; SDSC — Movement Assessment Battery for Children; MABC — Movement Disturbance Scale for Children; HAM-D — Hamilton Depression Rating Scale; ADRS — Aphasic Depression Rating Scale; BDI — Battelle Developmental Inventory; SSP — Short Sensory Profile; EBQ — Eating Beliefs Questionnaire.

Эффект на основную аутистическую симптоматику

Анализ плацебо-контролируемых исследований с оценкой основной симптоматики аутизма ($n = 6$) показывает статистически значимую эффективность в 2 работах: в случае применение rTMS, 1 Гц на ДЛПФК билатерально [27] и в исследовании применения i-TBS на теменные области [23]. Одно исследование с применением rTMS (5 Гц) на ДЛПФК билатерально показывает неоднозначные результаты: улучшение в тестах на социальную связанность и отсутствие улучшений по тесту AQ (Autism-spectrum quotient) [22]. В 3 работах показано отсутствие эффекта: при применении c-TBS на ДЛПФК слева [25], i-TBS — на височные области билатерально [24] и i-TBS — на височные области и ДЛПФК [26]. Важно отметить, что все 3 работы выполнялись одной группой исследователей — Н.С. Ni и соавт., преимущественно на взрослых, в одном исследовании оценивался клинический эффект после единственного сеанса [26].

Среди исследований с группой сравнения ($n = 7$) 6 публикаций являются последовательными исследованиями группы соавторов из Университета Луисвилля (США) с использованием одного протокола: rTMS (0,5–1 Гц), 150–180 импульсов в сутки, на ДЛПФК билатерально, 1 раз в неделю в течение 6–18 нед. Во всех исследованиях получены положительные результаты по параметрам нежелательного поведения (опросник Aberrant Behavior Checklist — общий балл; в разных исследованиях — улучшение по субтестам «Раздражительность», «Гиперактивность» и «Социальная изоляция») и по параметрам стереотипного поведения (опросник Repetitive Behavior Scale-revised, субшкалы «Стереотипное поведение», «Ритуалистическое поведение» и «Компульсивное поведение»). Особенностью данных исследований является возраст пациентов — от 8 лет, что не позволяет делать выводы о применении методики в дошкольном возрасте, а также отсутствие устойчивых результатов на конкретных субшкалах применяемых опросников, что может свидетельствовать о различных неописанных клинических подгруппах, включенных в исследование [13, 33–37]. Одно независимое исследование при применении данного протокола показало аналогичную эффективность [38].

В 15 статьях описывается кинический эффект ТМС у пациентов с РАС без группы сравнения. Часть исследований была проведена группой соавторов из Университета Луисвилля по описанному выше протоколу ($n = 7$) [12, 42–45, 49, 52] с аналогичными результатами по улучшению показателей «Нежелательного поведения» и «Стереотипного поведения». Из остальных 8 работ статистически значимые улучшения были показаны в 7 исследованиях: 2 исследования с применением rTMS, 15 Гц на левую теменную область (оба исследования были у детей в возрасте от 2 до 13 лет, вероятнее всего, с низкофункциональным аутизмом) [54, 55]; 1 исследование с применением rTMS, 0,5 Гц на левую ДЛПФК [46]; 1 — rTMS, 10 Гц на левую ДЛПФК [50], 1 — rTMS, 1 Гц и 10 Гц на ДЛПФК билатерально (протокол, применяемый при депрессиях) [53]; 1 исследование с применением i-TBS на правую ДЛПФК [47]. В 1 исследовании при применении rTMS, 20 Гц на левую теменную область получены противоречивые результаты: отсутствие эффекта на речевое поведение, но улучшение по данным опросника ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist) [48]. В 1 исследовании при применении rTMS, 10 Гц на левую теменную область не отмечается достоверного улучшения симптомов РАС [51].

В 12 исследованиях, проведенных только у детей, достоверные улучшения показаны в 11 работах, при этом улучшения получены во всех исследованиях при включении детей младше 11 лет. В 12 исследованиях у детей и взрослых улучшения получены в 11 работах; отмечается снижение эффективности при включении в исследование более старших взрослых. Так, единственное исследование, показавшее отсутствие эффективности, включало взрослых старше 28 лет [25]. В 4 исследованиях у взрослых: в 2 случаях показано отсутствие эффекта, в 2 других эффект неоднозначный (не по всем применяемым шкалам).

Эффект на когнитивные функции

Когнитивные функции оценивались в 17 исследованиях, из которых 5 были плацебо-контролируемыми. В 1 плацебо-контролируемом исследовании при применении rTMS, 5 Гц на ДЛПФК билатерально показано улучшение показателей реактивности по одному из субтестов [22]. В другом исследовании показано улучшение в когнитивных тестах при применении i-TBS билатерально на ДЛПФК сразу после однократного сеанса, также отмечено отсутствие эффекта при аналогичной стимуляции теменных областей [26]. В прочих 3 плацебо-контролируемых исследованиях не получено достоверного улучшения когнитивных функций [24, 25, 47]; в 1 из которых указывается, что применялся протокол c-TBS на левую ДЛПФК у пациентов с РАС (при включении пациентов с коморбидным СДВГ, составлявших 70% от всех исследуемых). К сожалению, авторы не указали, связаны ли результаты с наличием у пациентов СДВГ, и в оценке эффекта отсутствовали психометрические инструменты гиперактивности [25].

Из оставшихся 12 публикаций 11 представлены одной группой исследователей из Университета Луисвилля (США) в разных по качеству работах (с группой контроля и без нее) с использованием описанного выше протокола. В 10 из этих последовательных исследований показано улучшение когнитивных функций, но оценивалась только функция «количество ошибок» в одном из когнитивных субтестов; отсутствие достоверного результата продемонстрировано в исследовании при применении меньшего количества процедур [13]. Одно исследование показывает отсутствие эффекта на исполнительные функции при применении rTMS, 10 Гц на левую теменную область [51]. Следует отметить, что когнитивные функции почти во всех работах (16 из 17) исследовались у пациентов с IQ выше 70.

Эффект на коморбидную симптоматику

Симптомы, коморбидные РАС, оценивались в 10 исследованиях: сон — в 2 исследованиях [56, 31], депрессии — в 2 исследованиях [50, 57], речь — в 2 исследованиях [28, 30], общее развитие — в 2 исследованиях [32, 58], пищевое поведение [41] и моторные навыки [40] — по одному исследованию. В работах использовались различные протоколы и зоны, часто отличные от типичных для РАС (зона Брока для улучшения речевых навыков; премоторная кора — для улучшения моторных функций). Улучшения получены во всех исследованиях, кроме одного — с применением протокола c-TBS на ДЛПФК билатерально в целях улучшения моторных навыков [40]. Интересные данные получены в исследовании эффективности применения стандартного протокола rTMS при депрессиях у пациентов с РАС: показано улучшение не только по целевым признакам депрессии,

но и по основной симптоматике аутизма с использованием шкал на нежелательное поведение и повторяющееся поведение [50].

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопрос применения ТМС при РАС остается крайне актуальным. За последние 3 года из более чем 15-летнего периода исследований опубликовано 10 оригинальных статей. Следует отметить, что наибольшее внимание исследователей последних лет привлекает применение ТМС у детей с РАС в раннем возрасте, включая дошкольный период (до 7 лет). Также за последнее время запланировано несколько слепых плацебо-контролируемых исследований применения ТМС у детей с РАС [59–61]. Согласно недавнему метаанализу, все зарегистрированные побочные эффекты ТМС у детей и взрослых при РАС являются легкими и преходящими, с общей распространенностью 25% [62].

Основными целями воздействия ТМС являются ДЛПФК, а также височная и теменная кора с обеих сторон. В первой публикации по применению ТМС при РАС выбор ДЛПФК был обусловлен гипотезой изменения цитоархитектоники, а точнее — структуры нейрональных микроколонок, приводящего к локальному снижению ГАМК-ergicической ингибирующей активности, цель которой — обеспечить независимую, изолированную работу микроколонок в составе миниколонок [63]. Эта гипотеза подтверждается исследованием вызванных потенциалов лобных областей, связанных с ориентацией внимания на новые визуальные стимулы, показавшим более высокую амплитуду и более длительные латентности ранних компонентов вызванных потенциалов у детей с РАС при сравнении с нормотипичными [13]. С другой стороны, высказывается сомнение, что такое глубокое нарушение нейроразвития, как РАС, возможно объяснить с точки зрения патологии в пределах одной области мозга, то есть ДЛПФК. Однако улучшение функции такой области, как ДЛПФК, физиология которой зависит от распределенных нейросетей, может обеспечить полезные каскадные эффекты в функционально связанных участках. Несколько исследований показали, что изменения вызванных потенциалов после воздействия на ДЛПФК регистрируются в теменно- затылочной коре [39, 64]. Высказывается предположение, что эффекты ТМС на ДЛПФК могут быть опосредованы фронтолимбическими соединениями, вовлекающими в модуляцию паралимбические и лимбические структуры, что положительно влияет на активность вегетативной нервной системы и проявления тревожности у детей с РАС [12, 45]. Вероятно, аналогичным образом обстоит дело с теменными областями, обладающими обширными функциональными связями с другими отделами мозга. Выбор воздействия на теменные и височные области объясняется многочисленными исследованиями дисфункции двух зон у пациентов с РАС — нижней теменной дольки и области задней верхней височной борозды, часто объединяемых в височно-теменной узел, который участвует в системе зеркальных нейронов [65], в оценке функций совместного внимания и восприятия биологического движения [66, 67]. Также у пациентов с РАС отмечается взаимосвязь между гипоперфузией теменных областей и выраженностью симптоматики [68].

Анализ публикаций не позволяет выделить какой-либо конкретный протокол, который бы подтвердил свою эффективность в разных методологически высококачественных исследованиях. Большинство иссле-

дований в нашем обзоре были проведены на ДЛПФК. Положительные результаты показаны преимущественно в исследованиях без контроля плацебо и при применении ингибирующих режимов (низкочастотная гTMS), однако исследования высокочастотной стимуляции гTMS и применения протокола i-TBS также показали свою эффективность [47, 53]. Из 4 плацебо-контролируемых исследований положительные результаты показаны только в 2 работах: при применении низкочастотной стимуляции гTMS у детей [27] и при применении высокочастотной гTMS у взрослых [22]. Применение ТМС на теменно-височный регион начинается с 2017 г., проводится как у взрослых, так и у детей, полученные результаты разнятся. Все исследования с достоверным улучшением симптоматики РАС были проведены только у детей и на «стимулирующих» протоколах ТМС. Одно исследование применения гTMS (10 Гц), показавшее отсутствие достоверных улучшений, отличалось как меньшей частотой (10 Гц против 15–20), так и меньшим количеством процедур. Полученный результат может свидетельствовать о таком важном аспекте применения методики, как параметры курса (кратность и частота процедур).

По данным группы исследователей из Луисвиля (США), общее количество процедур ТМС влияет на получение достоверного результата. В первых исследованиях с применением 6 сеансов получены сомнительные результаты [13], последующие исследования с применением 12–18 сеансов показали большую эффективность. В различных исследованиях подтверждается, что увеличение количества сеансов приводит к улучшению результатов: в публикации Н.С. Ni и соавт. указывается на отсутствие улучшения после 4-недельного курса, но наличие улучшения после 8-недельного [23]. Схожие результаты получены при сравнении курсов в 12 и 18 нед [37] и при учете эффекта повторных курсов [56]. Также показано, что большее количество сеансов гTMS/TBS в неделю может оказывать лучшее терапевтическое воздействие на людей с РАС [24], что соответствует протоколам, применяемым у пациентов с депрессивным расстройством [7]. Напротив, в одном исследовании с применением однократного сеанса достоверные улучшения не получены [26].

Важной в дифференцированном подходе к назначению ТМС является попытка деления РАС на группы по клиническим или биологическим признакам. Одна из основных проблем исследований аутизма — значительная гетерогенность как по выраженности, так и по характеру основных и коморбидных симптомов при РАС. Не всем детям с РАС будут полезны одни и те же подходы. Так, некоторые исследователи показывают возможность формирования подгрупп аутизма на основе совокупности данных о клиническом фенотипе и специфических паттернов кортикальных связей при проведении когерентного анализа ЭЭГ, которые будут хорошо реагировать на конкретные парадигмы применения ТМС [54]. Недавний метаанализ продемонстрировал, что в большинстве современных исследований применения ТМС при аутизме попытки разделения РАС на разные клинические группы ограничиваются общими характеристиками, такими как возраст, пол, уровень интеллекта и пр. [16].

В нашем обзоре ни в одной из проанализированных работ не учитывались исходные клинические или биологические данные для выбора параметров воздействия. В одном исследовании в качестве биомаркеров для функциональной диагностики и прогнозирования

исходов ТМС обсуждается возможность анализа гамма-колебаний на ЭЭГ [43]. В небольшой части исследований указывается на включение или невключение коморбидной психиатрической симптоматики, исключение приема психофармакотерапии на время исследования или сохранение регулярного приема назначенных препаратов. В одном плацебо-контролируемом исследовании при применении у взрослых гTMS, 20 Гц на ДЛПФК билатерально, несмотря на отсутствие достоверных улучшений в когнитивной сфере, авторы отмечали лучший результат у пациентов с более выраженными нарушениями исполнительных функций [29]. В другом исследовании при применении i-TBS авторы приходят к выводу, что исходно высокий уровень интеллекта, лучшие социальные показатели и меньшая выраженность симптомов СДВГ приводят к лучшим результатам [23]. Еще в одном исследовании указывается, что исходные уровни социальной коммуникации, интеллекта, а также применение психотропных препаратов могут модулировать влияние ТМС на клинические симптомы и когнитивную гибкость у взрослых с РАС; так, было продемонстрировано, что пациенты, принимающие антидепрессанты и метилфенидат, хуже отвечали на применение i-TBS [24].

В выводах мetaанализа 2022 г. указывается, что одной из проблем с доказательным применением ТМС при РАС является возраст пациентов: в большинстве случаев это дети старше 10–11 лет [16]. При проведении двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с применением с-TBS на левую ДЛПФК у пациентов в возрасте 8–30 лет достоверного эффекта по всем исследуемым шкалам не получено, однако отмечено, что дети и подростки продемонстрировали лучшие результаты по опросникам повторяющегося поведения и проблем социализации [25]. Нейрофизиологические исследования эффектов ТМС также демонстрируют сравнительно лучшие результаты у детей. В исследовании кортикоспинальной возбудимости после применения гTMS на первичную моторную кору получена значимая положительная корреляция между возрастом и длительностью эффекта — у детей младшего возраста эффект более устойчивый [69].

Помимо большой разнородности в подходах к протоколам ТМС и клинической гетерогенности аутизма, отмечается и отсутствие единого подхода в оценке эффективности. Анализ исследований показывает большое разнообразие применяемых шкал и опросников. С одной стороны, это может быть объяснено возрастом пациентов и уровнем интеллекта. Однако даже исследования в схожих клинических группах по возрасту и интеллекту часто существенно отличаются по выбору психометрических инструментов [27, 55], что не позволяет объективно сопоставлять результаты исследований. Также возникает вопрос к фактору субъективности опросников. Сравнительное исследование применения i-TBS на теменные области и ДЛПФК не показало достоверного улучшения, однако отмечено несоответствие между опросниками, заполняемыми пациентами и их родителями: в шкалах обсессивно-компульсивного поведения отмечено улучшение в родительских опросниках и отсутствие эффекта в опросниках пациентов; в шкалах социальных функций получены противоположные результаты — улучшение по данным от пациентов и отсутствие динамики в опросниках от родителей [26].

Относительно новым направлением является исследование влияния ТМС на коморбидную симптоматику

РАС. Большинство работ опубликованы за последние 5 лет и включают в себя широкий спектр проблем. В исследованиях, которые оценивали такие сопутствующие симптомы, как нарушения сна и пищевого поведения, депрессии и общее развитие, параметры стимуляции были аналогичны применяемым при РАС: ингибирующие или стимулирующие воздействия на ДЛПФК. С одной стороны, это позволяет делать предварительные выводы о более широком эффекте методики, влияющей не только на основные симптомы РАС, с другой — усложняет выработку и стандартизацию протоколов, которые могут зависеть в том числе от наличия сопутствующих расстройств. Исключением являются нарушения речи — в 2 исследованиях применения ТМС при сопутствующих нарушениях речи воздействие осуществлялось низкочастотной гTMS на зону Брука [28, 30]. Несмотря на положительные результаты в большинстве публикаций, количество исследований по каждому направлению ограничивается одним-двумя, что недостаточно для систематических обзоров и метаанализов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данный момент с учетом всех проведенных исследований уровень доказательности применения ТМС при аутизме не позволяет вносить методику в клинические рекомендации, оставляя возможность для научных экспериментов. Полученные в ходе исследований данные обнадеживают в плане эффективности при применении ТМС в узких клинических группах РАС. Также отмечается наличие патогенетического подхода — с учетом влияния ТМС на баланс возбуждения и торможения. Наиболее перспективным и традиционно применяемым в исследованиях является протокол тормозящего влияния на ДЛПФК с обеих сторон; прочие области и протоколы воздействия остаются менее изученными. Новыми направлениями исследований должны стать эффективность изученных протоколов при РАС в различных клинических группах, поиск новых патогенетических путей и областей воздействия, а также применение ТМС при таких часто встречаемых коморбидных РАС состояниях, как нарушения сна и пищевого поведения, значительно влияющих на общее состояние пациентов. Выработка протоколов большой длительности заслуживает отдельного изучения, так как подразумевает необходимость проведения плацебо-контролируемых исследований, которые могут учитывать естественное улучшение аутистической симптоматики за период времени 8 нед и более как результат проводимой в это время психолого-педагогической работы.

ВКЛАД АВТОРОВ

Г.В. Кузьмич — концепция статьи, поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редактирование текста рукописи.

Г.А. Каркашадзе — научное руководство, концепция статьи, редактирование текста рукописи.

С.Г. Никитина — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи.

Ю.В. Нестерова — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи.

Л.М. Яцык — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи.

Н.В. Устинова — концепция статьи, редактирование текста рукописи.

Е.А. Горбунова — написание черновика рукописи, редактирование текста рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Grigory V. Kuzmich — study concept, literature search and analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

George A. Karkashadze — scientific guidance, study concept, manuscript editing.

Svetlana G. Nikitina — literature search and analysis, manuscript draft writing.

Yuliya V. Nesterova — literature search and analysis, manuscript draft writing.

Leonid M. Yatsyk — literature search and analysis, manuscript draft writing.

Nataliya V. Ustinova — study concept, manuscript editing.

Elena A. Gorbunova — manuscript draft writing, manuscript editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена по государственному заданию в рамках темы НИР «Новые возможности лечения актуальных нейропсихических отклонений у детей с помощью электрофизиологических факторов воздействия 2025–2027 гг.» (№ FURG-2025-0060).

FINANCING SOURCE

This work was carried out according to the state assignment within the research topic "New opportunities for

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. DSM-5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
2. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, et al. Genetic Heritability and Shared Environmental Factors Among Twin Pairs With Autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(11):1095–1102. doi: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.76>
3. Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20193447. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447>
4. López-Rodríguez S, Coelho DRA, Renet C, et al. Noninvasive Brain Stimulation for Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2025;37(4):297–312. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20240127>
5. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;108(1):1–16. doi: [https://doi.org/10.1016/s0168-5597\(97\)00096-8](https://doi.org/10.1016/s0168-5597(97)00096-8)
6. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(12):2008–2039. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
7. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(1):16cs10905. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.16cs10905>
8. Pascual-Leone A, Bartres-Faz D, Keenan JP. Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of 'virtual lesions'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1999;354(1387):1229–1238. doi: <https://doi.org/10.1098/rstb.1999.0476>
9. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, et al. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 1998;15(4):333–343. doi: <https://doi.org/10.1097/00004691-199807000-00005>
10. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, et al. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(5):800–805. doi: [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(99\)00323-5](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(99)00323-5)
11. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005;45(2):201–206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
12. Casanova MF, Hensley MK, Sokhadze EM, et al. Effects of weekly low-frequency rTMS on autonomic measures in children with autism spectrum disorder. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:851. doi: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00851>
13. Sokhadze E, El-Baz A, Baruth J, et al. Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on gamma frequency oscillations and event-related potentials during processing of illusory figures in autism. *J Autism Dev Disord*. 2009;39(4):619–634. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-008-0662-7>
14. Akins RS, Krakowiak P, Angkustsiri K, et al. Utilization patterns of conventional and complementary/alternative treatments in children with autism spectrum disorders and developmental disabilities in a population-based study. *J Dev Behav Pediatr*. 2014;35(1):1–10. doi: <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000013>
15. Jannati A, Ryan MA, Kaye HL, et al. Biomarkers Obtained by Transcranial Magnetic Stimulation in Neurodevelopmental Disorders. *J Clin Neurophysiol*. 2022;39(2):135–148. doi: <https://doi.org/10.1097/WNP.00000000000000784>
16. Smith JR, DiSalvo M, Green A, et al. Treatment Response of Transcranial Magnetic Stimulation in Intellectually Capable Youth and Young Adults with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2023;33(4):834–855. doi: <https://doi.org/10.1007/s11065-022-09564-1>
17. Yuan LX, Wang XK, Yang C, et al. A systematic review of transcranial magnetic stimulation treatment for autism spectrum disorder. *Heliyon*. 2024;10(11):e32251. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e32251>
18. Cole EJ, Enticott PG, Oberman LM, et al. The Potential of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Autism Spectrum Disorder: A Consensus Statement. *Biol Psychiatry*. 2019;85(4):e21–e22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.06.003>
19. Rossi S, Antal A, Bestmann S, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(1):269–306. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>
20. Ameis SH, Daskalakis ZJ, Blumberger DM, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Executive Function Deficits in Autism Spectrum Disorder: Clinical Trial

the management of topical neuropsychiatric abnormalities in children via electrophysical interventions 2025–2027" (№ FURG-2025-0060).

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Г.В. Кузьмич

<https://orcid.org/0000-0002-2798-5511>

Г.А. Каркашадзе

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

С.Г. Никитина

<https://orcid.org/0000-0002-7775-1692>

Ю.В. Нестерова

<https://orcid.org/0000-0002-0596-631X>

Л.М. Яцык

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

Н.В. Устинова

<https://orcid.org/0000-0002-3167-082X>

Е.А. Горбунова

<https://orcid.org/0009-0001-0440-2715>

- Approach. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27(5):413–421. doi: <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0146>
21. Elmaghraby R, Sun Q, Ozger C, et al. A Systematic Review of the Safety and Tolerability of Theta Burst Stimulation in Children and Adolescents. *Neuromodulation.* 2022;25(4):494–503. doi: <https://doi.org/10.1111/ner.13455>
22. Enticott PG, Fitzgibbon BM, Kennedy HA, et al. A double-blind, randomized trial of deep repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for autism spectrum disorder. *Brain Stimul.* 2014;7(2):206–211. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.10.004>
23. Ni HC, Chen YL, Chao YP, et al. Intermittent theta burst stimulation over the posterior superior temporal sulcus for children with autism spectrum disorder: A 4-week randomized blinded controlled trial followed by another 4-week open-label intervention. *Autism.* 2021;25(5):1279–1294. doi: <https://doi.org/10.1177/1362361321990534>
24. Ni HC, Lin HY, Chen YL, et al. 5-day multi-session intermittent theta burst stimulation over bilateral posterior superior temporal sulci in adults with autism-a pilot study. *Biomed J.* 2022;45(4):696–707. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.07.008>
25. Ni HC, Chen YL, Chao YP, et al. A lack of efficacy of continuous theta burst stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in autism: A double blind randomized sham-controlled trial. *Autism Res.* 2023;16(6):1247–1262. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.2954>
26. Ni HC, Hung J, Wu CT, et al. The Impact of Single Session Intermittent Theta-Burst Stimulation over the Dorsolateral Prefrontal Cortex and Posterior Superior Temporal Sulcus on Adults with Autism Spectrum Disorder. *Front Neurosci.* 2017;11:255. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00255>
27. Kang J, Zhang Z, Wan L, et al. Effects of 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on autism with intellectual disability: A pilot study. *Comput Biol Med.* 2022;141:105167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.combiom.2021.105167>
28. Fecteau S, Agosta S, Oberman L, Pascual-Leone A. Brain stimulation over Broca's area differentially modulates naming skills in neurotypical adults and individuals with Asperger's syndrome. *Eur J Neurosci.* 2011;34(1):158–164. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07726.x>
29. Ameis SH, Blumberger DM, Croarkin PE, et al. Treatment of Executive Function Deficits in autism spectrum disorder with repetitive transcranial magnetic stimulation: A double-blind, sham-controlled, pilot trial. *Brain Stimul.* 2020;13(3):539–547. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.01.007>
30. Darwish ME, El-Beshlawy HW, Ramadan ES, Serag SM. Study of the role of the transcranial magnetic stimulation on language progress in autism spectrum disorder. *EJO.* 2021;37(1):59. doi: <https://doi.org/10.1186/s43163-021-00116-7>
31. 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/fpsyg.2024.1413961>
32. Panerai S, Tasca D, Lanuzza B, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in performing eye-hand integration tasks: four preliminary studies with children showing low-functioning autism. *Autism.* 2014;18(6):638–650. doi: <https://doi.org/10.1177/1362361313495717>
33. Baruth JM, Casanova MF, El-Baz A, et al. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Modulates Evoked-Gamma Frequency Oscillations in Autism Spectrum Disorder (ASD). *J Neurother.* 2010;14(3):179–194. doi: <https://doi.org/10.1087/4208.2010.501500>
34. Casanova MF, Baruth JM, El-Baz A, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Modulates Event-Related Potential (ERP) Indices of Attention in Autism. *Transl Neurosci.* 2012;3(2):170–180. doi: <https://doi.org/10.2478/s13380-012-0022-0>
35. Sokhadze EM, El-Baz AS, Sears LL, et al. rTMS neuromodulation improves electrocortical functional measures of information processing and behavioral responses in autism. *Front Syst Neurosci.* 2014;8:134. doi: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00134>
36. Sokhadze EM, El-Baz AS, Tasman A, et al. Neuromodulation integrating rTMS and neurofeedback for the treatment of autism spectrum disorder: an exploratory study. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2014;39(3-4):237–257. doi: <https://doi.org/10.1007/s10484-014-9264-7>
37. Sokhadze EM, Lamina EV, Casanova EL, et al. Exploratory Study of rTMS Neuromodulation Effects on Electrocortical Functional Measures of Performance in an Oddball Test and Behavioral Symptoms in Autism. *Front Syst Neurosci.* 2018;12:20. doi: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00020>
38. Kang JN, Song JJ, Casanova MF, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on children with low-function autism. *CNS Neurosci Ther.* 2019;25(11):1254–1261. doi: <https://doi.org/10.1111/cns.13150>
39. Sokhadze EM, Baruth JM, Sears L, et al. Prefrontal neuromodulation using rTMS improves error monitoring and correction function in autism. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2012;37(2):91–102. doi: <https://doi.org/10.1007/s10484-012-9182-5>
40. Qi K, Sun Z, Shi Y, et al. Effects of ball combination training program combined with cTBS intervention on motor disorder in children with autism spectrum disorder. *Sci Rep.* 2025;15(1):26418. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-11540-7>
41. Liu Y, Cai K, Qi K, et al. The Effects of a Ball Combination Training Program Combined with a Continuous Theta Burst Stimulation Intervention on Eating Behaviors in Autistic Children with Accompanying Intellectual Disabilities: A Preliminary Study. *Nutrients.* 2025;17(9):1446. doi: <https://doi.org/10.3390/nu17091446>
42. Sokhadze E, Baruth J, Tasman A, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) affects event-related potential measures of novelty processing in autism. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2010;35(2):147–161. doi: <https://doi.org/10.1007/s10484-009-9121-2>
43. Sokhadze EM, Casanova MF, El-Baz AS, et al. TMS-based neuromodulation of evoked and induced gamma oscillations and event-related potentials in children with autism. *NeuroRegulation.* 2016;3(3):101–126. doi: <https://doi.org/10.15540/nr.3.3.101>
44. Wang Y, Hensley MK, Tasman A, et al. Heart Rate Variability and Skin Conductance During Repetitive TMS Course in Children with Autism. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2016;41(1):47–60. doi: <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9311-z>
45. Sokhadze GE, Casanova MF, Kelly D, et al. Neuromodulation Based on rTMS Affects Behavioral Measures and Autonomic Nervous System Activity in Children with Autism. *NeuroRegulation.* 2017;4(2):65–78. doi: <https://doi.org/10.15540/nr.4.2.65>
46. Gómez L, Vidal B, Maragoto C, et al. Non-Invasive Brain Stimulation for Children with Autism Spectrum Disorders: A Short-Term Outcome Study. *Behav Sci (Basel).* 2017;7(3):63. doi: <https://doi.org/10.3390/bs7030063>
47. Abujadi C, Croarkin PE, Bellini BB, et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for autism spectrum disorder: an open-label pilot study. *Braz J Psychiatry.* 2018;40(3):309–311. doi: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-2279>
48. Yang Y, Wang H, Xue Q, et al. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Applied to the Parietal Cortex for Low-Functioning Children With Autism Spectrum Disorder: A Case Series. *Front Psychiatry.* 2019;10:293. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00293>
49. Casanova MF, Shaban M, Ghazal M, et al. Effects of Transcranial Magnetic Stimulation Therapy on Evoked and Induced Gamma Oscillations in Children with Autism Spectrum Disorder. *Brain Sci.* 2020;10(7):423. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci10070423>
50. Gwynette MF, Lowe DW, Henneberry EA, et al. Treatment of Adults with Autism and Major Depressive Disorder Using Transcranial Magnetic Stimulation: An Open Label Pilot Study. *Autism Res.* 2020;13(3):346–351. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.2266>
51. Assadi M, Dave J, Leone P, et al. Enhancement of behavioral and linguistic outcome measures in autism spectrum disorder through neuro-navigated transcranial magnetic stimulation: A pilot study. *J Clin Neurosci.* 2020;74:151–154. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.02.005>
52. Casanova MF, Shaban M, Ghazal M, et al. Ringing Decay of Gamma Oscillations and Transcranial Magnetic Stimulation Therapy in Autism Spectrum Disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2021;46(2):161–173. doi: <https://doi.org/10.1007/s10484-021-09509-z>
53. Tian L, Ma S, Li Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation can improve the fixation of eyes rather than the fixation preference in children with autism spectrum disorder. *Front Neurosci.* 2023;17:1188648. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1188648>

54. Yang Y, Jiang L, He R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation modulates long-range functional connectivity in autism spectrum disorder. *J Psychiatr Res.* 2023;160:187-194. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.02.021>
55. Yang Y, Song P, Wang Y. Assessing the impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on effective connectivity in autism spectrum disorder: An initial exploration using TMS-EEG analysis. *Heliyon.* 2024;10(11):e31746. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e31746>
56. Gao L, Wang C, Song XR, et al. The Sensory Abnormality Mediated Partially the Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Treating Comorbid Sleep Disorder in Autism Spectrum Disorder Children. *Front Psychiatry.* 2022;12:820598. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.820598>
57. Noda Y, Fujii K, Mimura Y, et al. A Case Series of Intermittent Theta Burst Stimulation Treatment for Depressive Symptoms in Individuals with Autistic Spectrum Disorder: Real World TMS Study in the Tokyo Metropolitan Area. *J Pers Med.* 2023;13(1):145. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm13010145>
58. Espinosa Mendoza TA, Oviedo Lara AR, Henk Jordan G, et al. Effects of Low-Intensity Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychological Development of Pediatric Subjects With Autism Spectrum Disorder: A Longitudinal Retrospective Approach. *Cureus.* 2024;16(12):e76569. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.76569>
59. Jiao J, Tan L, Zhang Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for insomnia in patients with autism spectrum disorder: Study protocol for a randomized, double-blind, and sham-controlled clinical trial. *Front Psychiatry.* 2022;13:977341. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.977341>
60. Long J, Niu M, Liao X, et al. Feasibility, safety, and efficacy of high-dose intermittent theta burst stimulation in children with autism spectrum disorder: study protocol for a pilot randomized sham-controlled trial. *Front Psychiatry.* 2025;16:1549982. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2025.1549982>
61. Savino R, Davinelli S, Polito AN, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in children and adolescents with autism spectrum disorder: study protocol for a double-blind, sham-controlled, randomized clinical trial. *Trials.* 2025;26(1):240. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-025-08946-z>
62. Huashuang Z, Yang L, Chensheng H, et al. Prevalence of Adverse Effects Associated With Transcranial Magnetic Stimulation for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry.* 2022;13:875591. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.875591>
63. Casanova MF. Neuropathological and genetic findings in autism: the significance of a putative minicolumnopathy. *Neuroscientist.* 2006;12(5):435-441. doi: <https://doi.org/10.1177/1073858406290375>
64. Sokhadze E, Baruth J, El-Baz A, et al. Impaired Error Monitoring and Correction Function in Autism. *J Neurother.* 2010;14(2):79-95. doi: <https://doi.org/10.1080/10874201003771561>
65. Mukamel R, Ekstrom AD, Kaplan J, et al. Single-neuron responses in humans during execution and observation of actions. *Curr Biol.* 2010;20(8):750-756. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.02.045>
66. van Kemenade BM, Muggleton N, Walsh V, Saygin AP. Effects of TMS over premotor and superior temporal cortices on biological motion perception. *J Cogn Neurosci.* 2012;24(4):896-904. doi: https://doi.org/10.1162/jocn_a_00194
67. Redcay E, Dodell-Feder D, Mavros PL, et al. Atypical brain activation patterns during a face-to-face joint attention game in adults with autism spectrum disorder. *Hum Brain Mapp.* 2013;34(10):2511-2523. doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.22086>
68. Bjørklund G, Kern JK, Urbina MA, et al. Cerebral hypoperfusion in autism spectrum disorder. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2018;78(1):21-29.
69. Oberman LM, Pascual-Leone A, Rotenberg A. Modulation of corticospinal excitability by transcranial magnetic stimulation in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:627. doi: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00627>

Статья поступила: 27.10.2025, **принята к печати:** 16.12.2025
The article was submitted 27.10.2025, **accepted for publication** 16.12.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Кузьмич Григорий Викторович, к.м.н. [**Grigory V. Kuzmich**, MD, PhD]; **адрес:** 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [**address:** 10, Fotievoi Str., Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** kuzmichgv@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 7461-3857

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

Нikitina Светлана Геннадьевна, к.м.н. [**Svetlana G. Nikitina**, MD, PhD]; **e-mail:** nikitina.svt@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 2245-7703

Нестерова Юлия Викторовна, к.м.н. [**Juliya V. Nesterova**, MD, PhD]; **e-mail:** ermolina_jv@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5547-6239

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

Устинова Наталия Вячеславовна, д.м.н. [**Nataliya V. Ustinova**, MD, PhD]; **e-mail:** ust-doctor@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5003-3852

Горбунова Елена Алексеевна, к.м.н. [**Elena A. Gorbunova**, MD, PhD]; **e-mail:** lema020817@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 7418-5571

**А.Л. Аракелян¹, А.Н. Сурков^{1, 2}, Е.Е. Бессонов¹, Ю.Ю. Попова², А.А. Цатурова²,
М.С. Руднева², Д.В. Бычкова², А.А. Грязнова², В.В. Черников³, В.В. Сытьков^{4, 5},
С.Т. Фатулаев¹, Н.А. Изотова¹, Б.Д. Цинцадзе³**

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 Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральный научно-клинический центр детей и подростков, Москва, Российская Федерация

⁵ Российской Университет Медицины, Москва, Российская Федерация

Психометрическая оценка русскоязычной версии модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Автор, ответственный за переписку:

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

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

Актуальность. Качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) является одним из ключевых критериев оценки эффективности терапии и организации медицинской помощи. В России до настоящего времени отсутствовали валидированные инструменты для стандартизированной комплексной оценки КЖСЗ у педиатрических пациентов с патологией ЖКТ, что ограничивало сопоставимость отечественных данных с международными исследованиями. **Цель исследования** — проверка надежности, валидности и чувствительности русскоязычной версии модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL и определение его пригодности для оценки КЖСЗ у детей с ВЗК разных возрастных групп. **Пациенты и методы.** В исследование включены 346 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет с подтвержденными диагнозами язвенного колита и болезни Крона. В кросс-секционной части оценивали КЖСЗ у детей с ВЗК одномоментно, в когортной части — динамику до и после хирургического вмешательства. Для анализа психометрических свойств модуля применяли а-коэффициент Кронбаха, оценку конструктивной и конвергентной валидности, а также чувствительности инструмента. **Результаты.** Русскоязычная версия модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL показала высокую внутреннюю согласованность шкал (а Кронбаха от 0,721 до 0,983), достоверную валидность (инструмент дифференцирует группы пациентов с разной стадией заболевания), а также чувствительность (статистически значимое улучшение КЖСЗ после хирургического лечения). **Выводы.** Русскоязычная версия модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL обладает удовлетворительными психометрическими характеристиками и может успешно применяться для оценки КЖСЗ у детей с ВЗК в российской клинической и научной практике. Инструмент расширяет возможности медицинского мониторинга, позволяет объективизировать эффективность терапии и формировать персонализированные подходы к ведению пациентов данной категории.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, качество жизни, модуль гастроинтестинальных симптомов, валидация, дети

Для цитирования: Аракелян А.Л., Сурков А.Н., Бессонов Е.Е., Попова Ю.Ю., Цатурова А.А., Руднева М.С., Бычкова Д.В., Грязнова А.А., Черников В.В., Сытьков В.В., Фатулаев С.Т., Изотова Н.А., Цинцадзе Б.Д. Психометрическая оценка русскоязычной версии модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Педиатрическая фармакология.* 2025;22(6):752–762. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2986>

ОБОСНОВАНИЕ

На сегодняшний день в Российской Федерации существует острые проблемы изучения и оценки качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), у детей с различной патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Несмотря на широкое применение в отечественной клинической практике валидированных опросников для взрослых пациентов с ВЗК, например Inflammatory

Bowel Disease Questionnaire и SF-36 [1–3], доступного и научно апробированного инструмента для стандартизированной оценки КЖСЗ в педиатрической гастроэнтерологии до недавнего времени не было [4].

В то же время модуль гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL, доказавший свою эффективность за рубежом, представляет собой надежный и репрезентативный инструмент, позволяющий объективно оценивать КЖСЗ у детей с функциональными

и органическими нарушениями верхнего и нижнего отделов ЖКТ, включая пациентов с ВЗК [5, 6].

Структура инструмента предусматривает наличие 14 отдельных областей (шкал), включающих 74 пункта, что обеспечивает комплексную оценку состояния пациента. Опросник применяется в четырех возрастных группах: в возрасте от 2 до 4 лет модуль заполняется в форме отчета родителей; для детей 5–7 лет предусмотрены отдельные версии для интервьюирования ребенка и для отчета родителей; в возрастных группах 8–12 лет и 13–18 лет также реализована двойная структура — отдельные анкеты для ребенка и для его родителей [5]. Такой формат позволяет проводить многогранную и сопоставимую оценку КЖСЗ, учитывая особенности восприятия симптоматики в различных возрастных категориях и разницу между оценками детей и их родителей.

Однако проблема применения указанного модуля в России на практике обусловлена отсутствием полноценной языковой и культурной адаптации, что препятствует корректному использованию результатов для интерпретации и сопоставления в клинических и научных целях.

В связи с этим на первом этапе нами была выполнена лингвистическая ратификация модуля, включавшая многоуровневую языковую и культурную адаптацию инструмента под специфические особенности русскоязычного населения [7]. В настоящее время осуществлена комплексная оценка психометрических характеристик адаптированной версии (надежность, валидность, чувствительность),

что соответствует второму этапу официальной валидации и впервые в России открывает новые возможности для стандартизированной оценки КЖСЗ детей с заболеваниями ЖКТ в условиях российского здравоохранения.

Цель исследования

Проверка надежности, валидности и чувствительности русскоязычной версии модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование носило комбинированный (смешанный) дизайн, включавший:

- кросс-секционную часть, в рамках которой оценку КЖСЗ проводили одномоментно у детей с ВЗК для определения текущего состояния;
- когортную часть, в ходе которой осуществляли ретроспективную оценку КЖСЗ у детей с ВЗК в динамике — до и после хирургического вмешательства.

Условия проведения исследования

Работа проведена на базе отделения гастроэнтерологии с дневным стационаром Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (г. Москва) в течение 2022–2025 гг.

Anna L. Arakelyan¹, Andrey N. Surkov^{1, 2}, Evgeniy E. Bessonov¹, Yuliya Yu. Popova², Anna A. Tsaturova², Mariya S. Rudneva², Darya V. Bychkova², Arina A. Gryaznova², Vladislav V. Chernikov³, Valentin V. Sytkov^{4, 5}, Sadig T. Fatullaev¹, Nataliya A. Izotova¹, Bella D. Tsintsadze³

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 National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁴ Federal Scientific Clinical Centre of Children and Adolescents the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

⁵ The Russian University of Medicine's, Moscow, Russian Federation

Psychometric Assessment of the Russian-language Version of the Module of Gastrointestinal Symptoms of the General PedsQL Questionnaire in Children with Inflammatory Bowel Diseases

Background. The health-related quality of life (HRQL) in children with inflammatory bowel diseases (IBD) is one of the key criteria for evaluating the effectiveness of therapy and the organization of medical care. To date, Russia has lacked validated tools for a standardized comprehensive assessment of HRQL in pediatric patients with gastrointestinal tract pathology, which limited the comparability of domestic data with international studies. **The aim of the study** is to verify the reliability, validity and sensitivity of the Russian-language version of the module of gastrointestinal symptoms of the general PedsQL questionnaire and to determine its suitability for assessing HRQL in children with IBD of different age groups. **Patients and methods.** The study included 346 patients aged 2 to 18 years with confirmed diagnoses of ulcerative colitis and Crohn's disease. In the cross-sectional part, HRQL in children with IBD was evaluated simultaneously, in the cohort part, the dynamics before and after surgery. To analyze the psychometric properties of the module, the Cronbach's alpha coefficient, an assessment of the constructive and convergent validity, as well as the sensitivity of the instrument were used. **Results.** The Russian-language version of the module of gastrointestinal symptoms of the general PedsQL questionnaire showed high internal consistency of scales (Cronbach's alpha from 0.721 to 0.983), reliable validity (the tool differentiates groups of patients with different stages of the disease), as well as sensitivity (statistically significant improvement in HRQL after surgical treatment). **Conclusion.** The Russian-language version of the module of gastrointestinal symptoms of the PedsQL general questionnaire has satisfactory psychometric characteristics and can be successfully used to assess HRQL in children with IBD in Russian clinical and scientific practice. The tool expands the possibilities of medical monitoring, makes it possible to objectify the effectiveness of therapy and form personalized approaches to the management of patients in this category.

Keywords: inflammatory bowel diseases, quality of life, module of gastrointestinal symptoms, validation, children

For citation: Arakelyan Anna L., Surkov Andrey N., Bessonov Evgeniy E., Popova Yuliya Yu., Tsaturova Anna A., Rudneva Mariya S., Bychkova Dariya V., Gryaznova Arina A., Chernikov Vladislav V., Sytkov Valentin V., Fatullaev Sadig T., Izotova Nataliya A., Tsintsadze Bella D. Psychometric Assessment of the Russian-language Version of the Module of Gastrointestinal Symptoms of the General PedsQL Questionnaire in Children with Inflammatory Bowel Diseases. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(6):752–762. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2986>

Обследование пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) проводилось в строго регламентированных условиях согласно действующим федеральным клиническим рекомендациям, с соблюдением требований к обеспечению безопасности, информированности и соблюдению прав участников.

Интервьюирование, анкетирование и заполнение опросников (модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsSQL) проходило в условиях стационара, персонально или с участием родителей — в зависимости от возраста ребенка. Все процедуры, связанные с включением в исследование, проведением анкетирования и обработкой данных, осуществлялись при получении подписанного информированного согласия и в соответствии с одобренным Локальным этическим комитетом протоколом.

Особое внимание уделялось соблюдению условий конфиденциальности персональных данных, корректности коммуникации между специалистами и участниками, а также надежности хранения и обработки медицинской информации, полученной в рамках исследования. Контроль всех этапов проводился клинически подготовленными специалистами под наблюдением научных руководителей проекта.

Подбор участников в группы

Подбор участников в группы осуществляли на основании заранее сформулированных критериев включения и невключения для кросс-секционной и когортной частей исследования.

Критерии соответствия

Критерии включения в кросс-секционную часть исследования:

- 1) возраст от 2 до 18 лет;
- 2) подтвержденный диагноз из группы ВЗК;
- 3) отсутствие признаков тяжелых инфекционных заболеваний;
- 4) подписанное законным представителем и участником, достигшим возраста 15 лет, информированное согласие.

Критерии невключения в кросс-секционную часть исследования:

- 1) возраст более 18 лет;
- 2) отсутствие подтвержденного диагноза из группы ВЗК;
- 3) наличие признаков тяжелых инфекционных заболеваний;
- 4) отсутствие подписанного пациентом или его представителем информированного согласия;
- 5) отказ от участия в исследовании.

Критерии включения в когортную часть исследования:

- 1) возраст от 2 до 18 лет;
- 2) подтвержденный диагноз из группы ВЗК;
- 3) выполненное хирургическое вмешательство на ЖКТ;
- 4) отсутствие признаков тяжелых инфекционных заболеваний;
- 5) подписанное законным представителем и участником, достигшим возраста 15 лет, информированное согласие.

Критерии невключения в когортную часть исследования:

- 1) возраст более 18 лет;

- 2) отсутствие подтвержденного диагноза из группы ВЗК;
- 3) отсутствие показаний к хирургическому вмешательству на ЖКТ;
- 4) наличие признаков тяжелых инфекционных заболеваний;
- 5) отсутствие подписанного пациентом или его представителем информированного согласия;
- 6) отказ от участия в исследовании.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

Определяли психометрические свойства модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsSQL у детей с ВЗК: надежность, валидность и чувствительность.

Дополнительные показатели исследования

Определяли степень клинической активности ВЗК: для язвенного колита (ЯК) — согласно индексу Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI), для болезни Крона (БК) — согласно индексу Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) [8, 9].

Методы измерения целевых показателей

Надежность опросника оценивали по внутренней согласованности характеристик, описывающих один объект, с помощью определения α -коэффициента Кронбаха. Уровень надежности считается удовлетворительным, если значение коэффициента для групповых исследований $\geq 0,7$ [10].

Для оценки валидности использовали два метода: конструктивную валидность, определяемую «методом известных групп», и конвергентную валидность, оцениваемую посредством сопоставления результатов с данными, полученными с использованием признанного валидного инструмента — общего опросника PedsSQL.

Чувствительность модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsSQL определяли, вычисляя достоверность различий между показателями КЖСЗ детей с ВЗК до проведения оперативного вмешательства (1-я точка) и в отдаленный послеоперационный период (через 3 мес; 2-я точка).

Оценка клинической активности ВЗК включала в себя расчет специальных педиатрических индексов: для ЯК — PUCAI, для БК — индекс PCDAI.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Формирование выборки проводили методом сплошного включения всех пациентов, соответствовавших критериям исследования, поступивших в профильные отделения гастроэнтерологии в течение установленного временного интервала. В рамках настоящего исследования предварительный расчет размера выборки не осуществляли, что связано с отсутствием в отечественной практике валидированного русскоязычного инструмента для оценки КЖСЗ детей с ВЗК. Итоговая численность участников определялась социально-эпидемиологическими возможностями клинической базы и операционными условиями организации исследования.

Статистические методы

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.8.11 (ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные

показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Ввиду отсутствия нормального распределения данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_1 – Q_3$). Сравнение двух независимых групп по количественному показателю выполняли с помощью U -критерия Манна – Уитни. При сравнении количественных показателей в двух связанных группах использовали критерий Уилкоксона. Направление и тесноту корреляций между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Интерпретацию степени тесноты связи осуществляли согласно градациям Чеддока. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». Протокол № 11 от 15.12.2023.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование группы

Формирование исследуемых групп проводили на основании критериев включения и невключения, установленных в протоколе исследования. Распределение по возрастным формам исследуемого модуля, полу пациентов и нозологии отражало репрезентативность выборки и соответствовало целям психометрической оценки русскоязычной версии модуля гастроинтестинальных симптомов PedsQL для оценки КЖСЗ у педиатрической популяции с ВЗК.

Характеристики пациентов

Обследованы 346 пациентов с ВЗК (с БК — 182, с ЯК — 164; мальчиков — 183) в возрасте от 2 до 18 лет (14,0 [11,0; 16,0] лет), находившихся в отделении гастроэнтерологии с дневным стационаром НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» в период 2022–2025 гг. (табл. 1).

У 29 из 346 пациентов в связи с фармакорезистентностью и осложнениями ВЗК проведено плановое оперативное вмешательство: резекция ileocecalного угла — у 21 (все с БК), тотальная колэктомия — у 8 (все с ЯК).

Основные результаты исследования

Оценка надежности русскоязычной версии модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL

В табл. 2 приведены полученные в ходе исследования значения а-коэффициента для каждой шкалы модуля гастроинтестинальных симптомов, что позволило оценить психометрические характеристики русскоязычной

Таблица 1. Характеристика респондентов

Table 1. Characteristics of the respondents

Возрастная форма модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL	Кто заполнял (абс., %)	
	Ребенок	Родитель
2–4 года	—	16 (5,7)
5–7 лет	21 (6,1)	21 (7,8)
8–12 лет	62 (17,9)	62 (22,8)
13–18 лет	263 (76,0)	174 (63,7)
Всего	346 (100,0)	273 (100,0)

адаптации инструмента и подтвердить его применимость для клинического и научного использования на российской выборке пациентов детского возраста.

Как видно из таблицы, шкалы опросника имеют показатели а-коэффициента Кронбаха от 0,721 до 0,983, что соответствует удовлетворительному уровню внутреннего постоянства опросника.

Оценка возрастных различий показателей КЖСЗ у детей с ВЗК по данным детской и родительской форм модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL

Ни для одного из 14 параметров КЖСЗ — как по детской, так и по родительской формам модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL — не выявлено статистически значимых различий между детьми с ВЗК разных возрастных групп ($p > 0,05$), на основании чего было принято решение об их объединении, что увеличивает статистическую мощность для будущих анализов и делает выборку более устойчивой. Таким образом, объединение возрастных групп детей 2–4, 5–7, 8–12 и 13–18 лет является методологически оправданным, поскольку они демонстрируют статистическую однородность по исследуемым параметрам КЖСЗ.

Оценка валидности русскоязычной версии модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL

Конструктивная валидность

Для проведения анализа конструктивной валидности русскоязычной версии модуля гастроинтестинальных симптомов PedsQL был использован метод «известных групп». В рамках данного подхода была сформулирована гипотеза о том, что КЖСЗ у детей с ВЗК зависит от тяжести течения (стадии) болезни, в частности от наличия клинической активности.

Результаты анализа данных по шкалам модуля гастроинтестинальных симптомов PedsQL в зависимости от стадии заболевания по ответам детей и родителей представлены на рис. 1 и 2. Для объективизации состояния пациентов осуществляли ранжирование по результатам индексов PUCAI и PCDAI. На основании полученных показателей респонденты были разделены на две подгруппы: подгруппа 1 ($n = 194$) — ремиссия заболевания (индексы < 10 баллов); подгруппа 2 ($n = 152$) — активная стадия заболевания (индексы > 10 баллов). Это позволило сравнить выраженность симптоматики и влияние активности ВЗК на КЖСЗ, а также подтвердить валидность исследуемого опросника для стратификации пациентов по тяжести состояния.

Как видно из представленных данных, анализ параметров КЖСЗ по модулю гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL у пациентов с различным

Таблица 2. Показатели α -коэффициента Кронбаха по шкалам детской и родительской форм модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL**Table 2.** Indicators of the Cronbach's alpha coefficient according to the scales of child and parent forms of the module of gastrointestinal symptoms of the general PedsQL questionnaire

Шкалы опросников	Возрастная форма			
	2–4 года	5–7 лет	8–12 лет	13–18 лет
Детская форма модуля				
Боль в животе	–	0,818	0,906	0,876
Дискомфорт в животе во время еды	–	0,778	0,914	0,831
Ограничения в продуктах и напитках	–	0,889	0,879	0,818
Проблемы с глотанием	–	0,810	0,922	0,727
Изжога и рефлюкс	–	0,883	0,738	0,767
Тошнота и рвота	–	0,891	0,915	0,858
Газы и вздутие живота	–	0,802	0,898	0,928
Запор	–	0,963	0,943	0,938
Кровь в испражнениях	–	0,849	0,784	0,898
Диарея	–	0,775	0,912	0,924
Беспокойство из-за дефекации	–	0,926	0,867	0,830
Беспокойство из-за болей в животе	–	0,846	0,762	0,922
Лекарства	–	0,782	0,768	0,748
Общение	–	0,745	0,802	0,776
Общий балл	–	0,769	0,973	0,964
Родительская форма модуля				
Боль в животе	0,972	0,963	0,915	0,877
Дискомфорт в животе во время еды	0,739	0,937	0,906	0,671
Ограничения в продуктах и напитках	0,997	0,897	0,801	0,914
Проблемы с глотанием	0,856	0,920	0,950	0,820
Изжога и рефлюкс	0,857	0,883	0,775	0,743
Тошнота и рвота	0,983	0,873	0,751	0,769
Газы и вздутие живота	0,984	0,966	0,952	0,800
Запор	0,721	0,902	0,779	0,926
Кровь в испражнениях	0,968	0,739	0,984	0,971
Диарея	0,723	0,925	0,879	0,933
Беспокойство из-за дефекации	0,732	0,760	0,980	0,725
Беспокойство из-за болей в животе	0,889	0,878	0,773	1,000
Лекарства	0,791	0,860	0,787	0,725
Общение	0,952	0,959	0,964	0,767
Общий балл	0,740	0,859	0,983	0,957

течением ВЗК по ответам как детей, так и родителей показал, что значения по всем шкалам, за исключением параметров «Проблемы с глотанием» и «Общение», статистически значимо ниже при активном течении ВЗК по сравнению с ремиссией.

Таким образом, полученные результаты подтвердили гипотезу о прямо пропорциональной зависимости параметров КЖСЗ и тяжести течения ВЗК, что позволило сделать вывод об удовлетворительной конструктивной валидности детских и родительских форм русской версии модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL для оценки КЖСЗ пациентов с ВЗК в возрасте от 2 до 18 лет.

Конвергентная валидность

Конвергентную валидность оценивали путем сравнения ответов по блокам модуля гастроинтестиналь-

ных симптомов содержащего в себе следующие шкалы: физическое функционирование (ФФ), эмоциональное функционирование (ЭФ), социальное функционирование (СФ), ролевое функционирование (РФ), с ответами по шкалам общего опросника PedsQL с доказанными хорошими психометрическими свойствами. Система подсчета баллов КЖСЗ аналогична таковой в модуле гастроинтестинальных симптомов. С помощью корреляционного многоатрибутного анализа определяли ранговую корреляцию шкал модуля гастроинтестинальных симптомов со шкалами общего опросника. Ожидалась значимая корреляция между принципиально связанными шкалами двух инструментов, в то время как слабую корреляцию или ее отсутствие ожидали получить между шкалами, мало связанными между собой.

В табл. 3 и 4 представлены коэффициенты корреляции между шкалами модуля гастроинтестинальных сим-

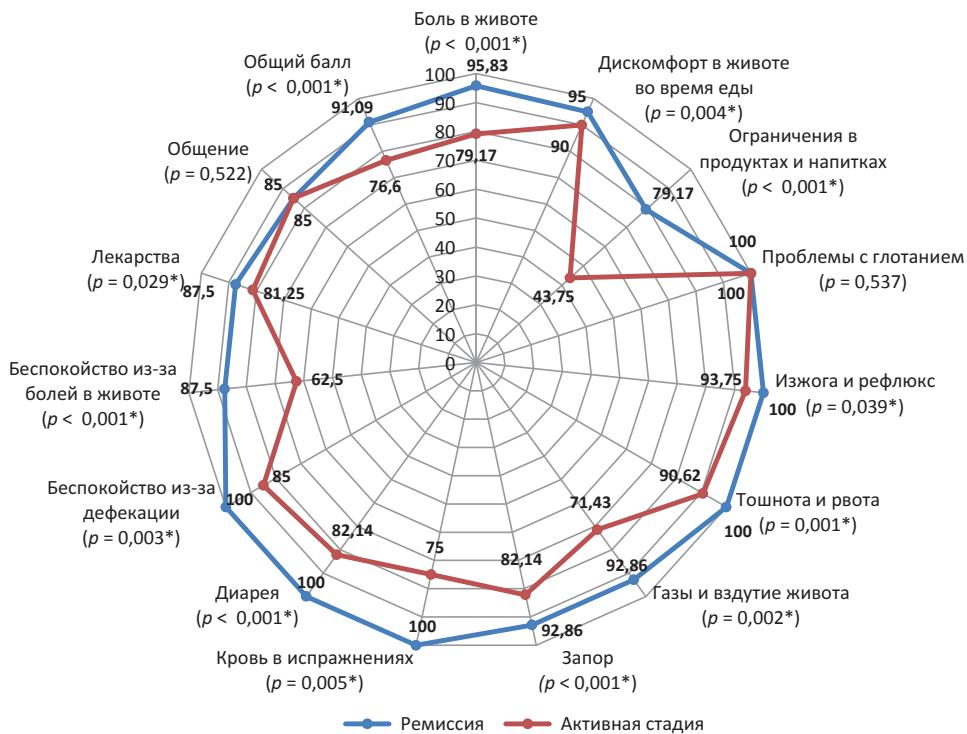


Рис. 1. Результаты анализа показателей модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL в зависимости от стадии заболевания по ответам детей

Примечание. <*> — различия показателей статистически значимы.

Fig. 1. The results of the analysis of the indicators of the module of gastrointestinal symptoms of the general PedsQL questionnaire, depending on the stage of the disease according to the responses of children

Note. <*> — the differences in indicators are statistically significant.

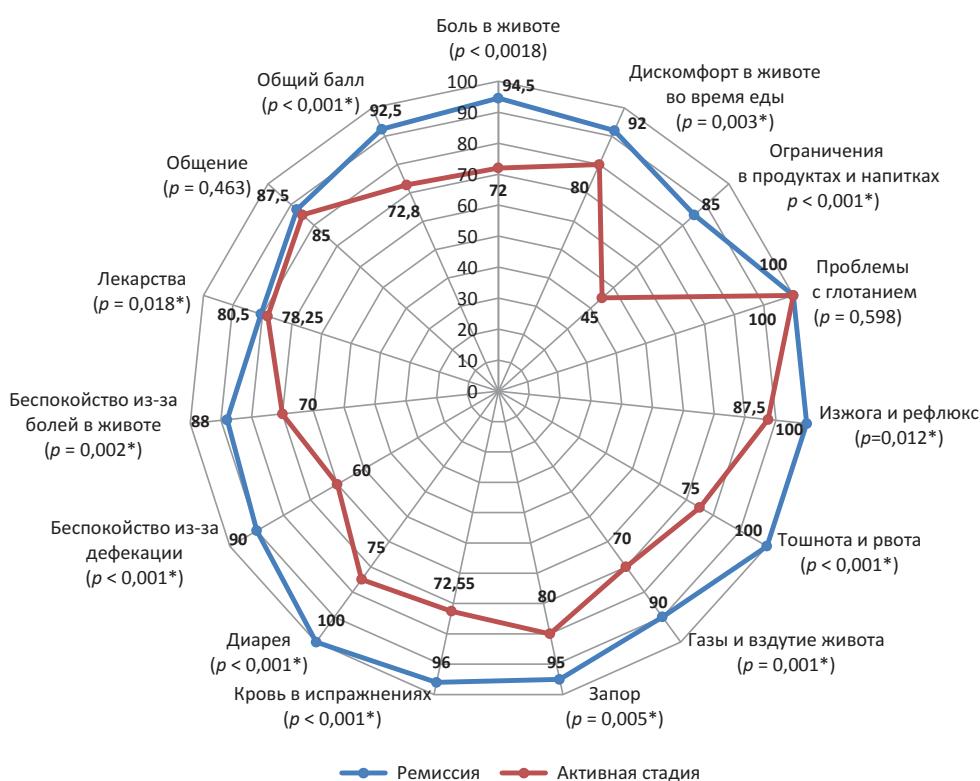


Рис. 2. Результаты анализа показателей модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL в зависимости от стадии заболевания по ответам родителей

Примечание. <*> — различия показателей статистически значимы.

Fig. 2. The results of the analysis of the indicators of the module of gastrointestinal symptoms of the general PedsQL questionnaire, depending on the stage of the disease according to the responses of parents

Note. <*> — the differences in indicators are statistically significant.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции Спирмена между показателями шкал модуля гастроинтестинальных симптомов и общего опросника PedsQL по ответам детей
Table 3. Spearman's correlation coefficients between the scales of the module of gastrointestinal symptoms and the general PedsQL questionnaire on children's responses

		Шкалы модуля гастроинтестинальных симптомов											
Шкалы опросника PedsQL		Борьба с кишкой					Насколько вы переживаете тревогу					Шкалы модуля гастроинтестинальных симптомов	
		Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой
ФФ	0,482 <i>p < 0,001*</i>	0,456 <i>p < 0,001*</i>	0,458 <i>p < 0,001*</i>	0,381 <i>p < 0,001*</i>	0,128 <i>p = 0,241</i>	0,492 <i>p < 0,001*</i>	0,600 <i>p < 0,001*</i>	0,420 <i>p < 0,001*</i>	0,166 <i>p = 0,126</i>	0,535 <i>p < 0,001*</i>	0,429 <i>p < 0,001*</i>	0,364 <i>p < 0,001*</i>	0,232 <i>p = 0,031*</i>
ЭФ	0,257 <i>p = 0,017*</i>	0,332 <i>p = 0,002*</i>	0,322 <i>p = 0,007*</i>	0,288 <i>p = 0,016*</i>	0,014 <i>p = 0,896</i>	0,258 <i>p = 0,001*</i>	0,504 <i>p < 0,001*</i>	0,348 <i>p = 0,001*</i>	0,024 <i>p = 0,829</i>	0,252 <i>p = 0,019*</i>	0,171 <i>p = 0,116</i>	0,325 <i>p = 0,002*</i>	0,233 <i>p = 0,031*</i>
СФ	0,116 <i>p = 0,286</i>	0,101 <i>p = 0,354</i>	0,101 <i>p = 0,003*</i>	0,280 <i>p = 0,009*</i>	0,253 <i>p = 0,019*</i>	0,079 <i>p = 0,471</i>	0,332 <i>p = 0,002*</i>	0,130 <i>p = 0,232</i>	0,076 <i>p = 0,485</i>	0,143 <i>p = 0,188</i>	0,202 <i>p = 0,062</i>	0,230 <i>p = 0,033*</i>	0,273 <i>p = 0,011*</i>
РФ	0,338 <i>p = 0,001*</i>	0,289 <i>p = 0,020*</i>	0,250 <i>p < 0,001*</i>	0,371 <i>p = 0,015*</i>	0,260 <i>p = 0,001*</i>	0,343 <i>p < 0,001*</i>	0,450 <i>p < 0,001*</i>	0,367 <i>p < 0,001*</i>	0,111 <i>p = 0,311</i>	0,352 <i>p = 0,001*</i>	0,384 <i>p < 0,001*</i>	0,331 <i>p = 0,002*</i>	0,124 <i>p = 0,254</i>
ОО	0,401 <i>p < 0,001*</i>	0,404 <i>p < 0,001*</i>	0,424 <i>p < 0,001*</i>	0,381 <i>p < 0,001*</i>	0,190 <i>p = 0,080</i>	0,409 <i>p < 0,001*</i>	0,579 <i>p < 0,001*</i>	0,399 <i>p < 0,001*</i>	0,128 <i>p = 0,241</i>	0,425 <i>p < 0,001*</i>	0,364 <i>p = 0,241</i>	0,471 <i>p < 0,001*</i>	0,403 <i>p < 0,008*</i>

Примечание. <*> — различия показателей статистически значимы. ФФ — физическое функционирование; ЭФ — эмоциональное функционирование; СФ — социальное функционирование; РФ — ролевое функционирование; ОО — общий опросник.

Note. <*> — the differences in indicators are statistically significant. PF (ФФ) — physical functioning; EF (ЭФ) — emotional functioning; SF (СФ) — social functioning; RF (РФ) — general functioning; OO (ОО) — general questionnaire.

Таблица 4. Коэффициенты корреляции Спирмена между показателями шкал модуля гастроинтестинальных симптомов и общего опросника PedsQL по ответам родителей
Table 4. Spearman's correlation coefficients between the scales of the module of gastrointestinal symptoms and the general PedsQL questionnaire on parental responses

		Шкалы модуля гастроинтестинальных симптомов										Шкалы модуля гастроинтестинальных симптомов	
Шкалы опросника PedsQL		Борьба с кишкой					Насколько вы переживаете тревогу					Шкалы модуля гастроинтестинальных симптомов	
		Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой	Борьба с кишкой
ФФ	0,451 <i>p < 0,001*</i>	0,438 <i>p < 0,001*</i>	0,412 <i>p < 0,001*</i>	0,365 <i>p < 0,001*</i>	0,145 <i>p = 0,198</i>	0,478 <i>p < 0,001*</i>	0,521 <i>p < 0,001*</i>	0,401 <i>p < 0,001*</i>	0,152 <i>p = 0,174</i>	0,512 <i>p < 0,001*</i>	0,395 <i>p < 0,001*</i>	0,487 <i>p < 0,001*</i>	0,338 <i>p = 0,002*</i>
ЭФ	0,241 <i>p = 0,028*</i>	0,295 <i>p = 0,008*</i>	0,301 <i>p = 0,016*</i>	0,265 <i>p = 0,432</i>	0,088 <i>p = 0,013*</i>	0,272 <i>p = 0,001*</i>	0,455 <i>p < 0,001*</i>	0,321 <i>p = 0,003*</i>	0,041 <i>p = 0,711</i>	0,288 <i>p = 0,009*</i>	0,188 <i>p = 0,089</i>	0,334 <i>p = 0,002*</i>	0,285 <i>p = 0,010*</i>
СФ	0,128 <i>p = 0,254</i>	0,145 <i>p = 0,198</i>	0,295 <i>p = 0,008*</i>	0,244 <i>p = 0,026*</i>	0,198 <i>p = 0,075</i>	0,105 <i>p = 0,345</i>	0,355 <i>p = 0,198</i>	0,145 <i>p = 0,432</i>	0,088 <i>p = 0,198</i>	0,165 <i>p = 0,142</i>	0,215 <i>p = 0,052</i>	0,254 <i>p = 0,022*</i>	0,361 <i>p < 0,001*</i>
РФ	0,315 <i>p = 0,004*</i>	0,274 <i>p = 0,012*</i>	0,268 <i>p < 0,001*</i>	0,388 <i>p = 0,028*</i>	0,241 <i>p < 0,001*</i>	0,328 <i>p = 0,003*</i>	0,421 <i>p < 0,001*</i>	0,341 <i>p = 0,232</i>	0,135 <i>p < 0,001*</i>	0,375 <i>p = 0,004*</i>	0,315 <i>p < 0,001*</i>	0,361 <i>p < 0,001*</i>	0,295 <i>p < 0,001*</i>
ОО	0,388 <i>p < 0,001*</i>	0,395 <i>p < 0,001*</i>	0,408 <i>p < 0,001*</i>	0,375 <i>p < 0,001*</i>	0,175 <i>p = 0,112</i>	0,421 <i>p < 0,001*</i>	0,541 <i>p < 0,001*</i>	0,388 <i>p = 0,198</i>	0,145 <i>p = 0,198</i>	0,455 <i>p = 0,001*</i>	0,341 <i>p < 0,001*</i>	0,388 <i>p < 0,001*</i>	0,268 <i>p = 0,015*</i>

Примечание. <*> — различия показателей статистически значимы. ФФ — физическое функционирование; ЭФ — эмоциональное функционирование; СФ — социальное функционирование; РФ — ролевое функционирование; ОО — общий опросник.

Note. <*> — the differences in indicators are statistically significant. PF (ФФ) — physical functioning; EF (ЭФ) — emotional functioning; SF (СФ) — social functioning; RF (РФ) — general functioning; OO (ОО) — general questionnaire.

птомов и шкалами общего опросника PedsQL по ответам детей и родителей соответственно.

Как видно из представленных данных, наибольшее количество взаимосвязей наблюдалось между параметрами ФФ и ЭФ с симптомами, как напрямую ограничивающими физическую активность и мешающими пациентам двигаться и заниматься привычными делами (например, «Боль в животе», «Газы и вздутие живота», «Диарея», «Запор»), так и вызывающими тревогу и дискомфорт (например, «Ограничения в продуктах и напитках», «Дискомфорт в животе во время еды», «Беспокойство из-за болей в животе», «Беспокойство из-за дефекации»). Показатель РФ продемонстрировал корреляции почти со всеми симптомами, поскольку они напрямую мешают учебному процессу. Параметр СФ в меньшей степени коррелирует с чисто физическими симптомами, но связан с тем, что влияет на возможность свободно находиться в коллективе (например, «Диарея», «Газы и вздутие живота», «Лекарства»). Для показателя «Кровь в испражнениях» не было найдено какой-либо зависимости, так как этот симптом может быть не всегда очевиден для ребенка и не всегда напрямую влияет на его повседневное самочувствие — в отличие от других признаков.

Таким образом, полученные результаты доказали удовлетворительную конвергентную валидность новой языковой версии модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL.

Оценка чувствительности модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL

Чувствительность русской версии модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL опре-

деляли, вычисляя значимость различий между показателями КЖСЗ детей до (1-я точка) и через 3 мес после оперативного вмешательства (2-я точка) (рис. 3, 4). В качестве нулевой гипотезы было сделано предположение, что показатели КЖСЗ изменяются в соответствии с состоянием больных.

Таким образом, данные отражают положительную динамику после оперативного вмешательства. Показатели КЖСЗ во 2-й точке (после операции) стабильно выше, чем в 1-й точке (до операции). При этом значимые улучшения наблюдаются для ключевых и наиболее тяжелых симптомов, которые и являлись показанием к операции («Боль в животе», «Дискомфорт в животе во время еды», «Ограничения в продуктах и напитках», «Газы и вздутие живота», «Запор», «Кровь в испражнениях», «Диарея», «Беспокойство из-за дефекации», «Беспокойство из-за болей в животе», «Лекарства», «Общий балл»), что подчеркивает главный успех вмешательства. Отсутствие статистически значимых изменений по шкалам «Проблемы с глотанием», «Изжога и рефлюкс», «Тошнота и рвота», «Общение» может быть объяснено тем, что исходно эти показатели могли быть не сильно нарушены у данной группы пациентов, поэтому операция не привела к статистически значимому скачку и показатели остались на высоком уровне. В послеоперационном периоде межквартильный размах часто не только смещается вверх, но и сужается, что может указывать на более однородное и предсказуемое улучшение состояния у большинства пациентов. Таким образом, оценка чувствительности продемонстрировала хорошие результаты по вновь созданной русскоязычной версии модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL.

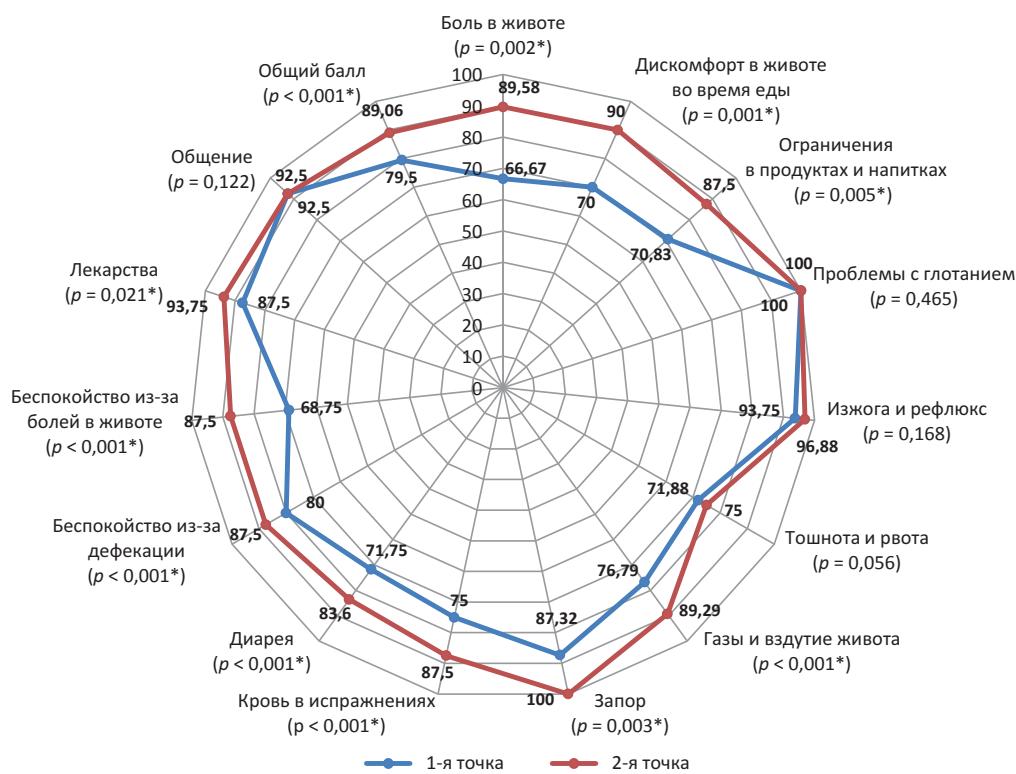


Рис. 3. Динамика показателей модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL до (1-я точка) и после (2-я точка) оперативного вмешательства по ответам детей

Примечание. <*> — различия показателей статистически значимы.

Fig. 3. Dynamics of indicators of the module of gastrointestinal symptoms of the general PedsQL questionnaire before (1st point) and after (2nd point) surgical intervention according to children's responses
Note. <*> — the differences in indicators are statistically significant.

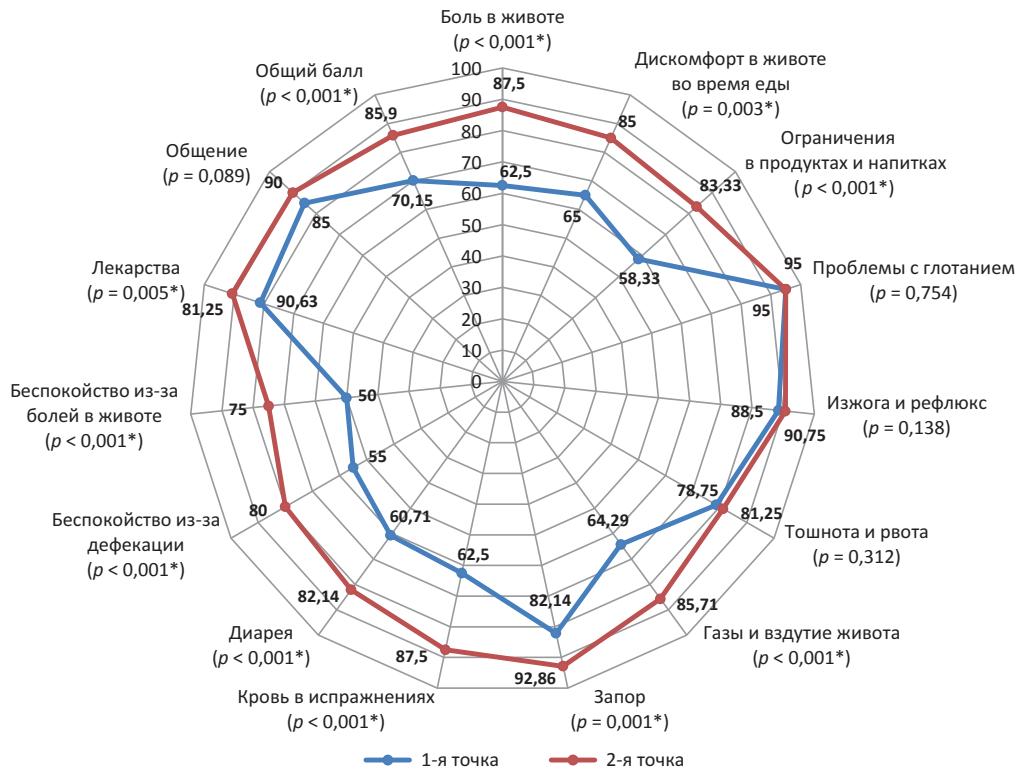


Рис. 4. Динамика показателей модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL до (1-я точка) и после (2-я точка) оперативного вмешательства по ответам родителей
Примечание. $<*>$ — различия показателей статистически значимы.

Fig. 4. Dynamics of indicators of the module of gastrointestinal symptoms of the general PedsQL questionnaire before (1st point) and after (2nd point) surgical intervention according to parental responses
Note. $<*>$ — the differences in indicators are statistically significant.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования продемонстрировали успешную лингвистическую и культурную адаптацию модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL для отечественной педиатрической практики. Проведенная психометрическая оценка русскоязычной версии инструмента у детей с ВЗК позволила доказать его высокую надежность, валидность и чувствительность, что подтверждает возможность использования инструмента для объективной стандартизированной оценки КЖСЗ у данной категории пациентов.

Высокие значения а-коэффициента Кронбаха по большинству шкал модуля гастроинтестинальных симптомов общего опросника PedsQL свидетельствуют о достаточной внутренней согласованности и стабильности инструмента при многократном применении. Анализ конструктивной валидности с использованием метода «известных групп» показал, что инструмент четко дифференцирует пациентов с активной стадией ВЗК и находящихся в ремиссии, выявляя выраженные различия по большинству шкал. Это подтверждает, что инструмент чувствителен к изменениям клинического состояния, а также релевантен для стратификации тяжести заболевания.

Конвергентная валидность модуля также оказалась удовлетворительной: выявлено значимое количество положительных корреляций между шкалами гастроинтестинальных симптомов и соответствующими шкалами общего опросника PedsQL, особенно по физическому, ролевому и эмоциональному функционированию. Это свидетельствует о теоретической и эмпирической согла-

сованности нового инструмента с существующими стандартами оценки КЖСЗ.

Впервые в российской педиатрии была получена лингвистически и культурно адаптированная версия специфического инструмента, что устранит разрозненность подходов, наблюдавшуюся ранее в национальных исследованиях. Применение PedsQL позволит врачам и исследователям обеспечивать сопоставимость данных с результатами международных проектов, оптимизировать мониторинг состояния пациентов, повышать индивидуализацию лечебных программ и общую эффективность медицинской помощи.

В то же время определенные ограничения исследования требуют обсуждения. Во-первых, изученная выборка носит преимущественно монорегиональный характер, что может влиять на общую репрезентативность результатов. Во-вторых, возможны различия во внутринациональных группах по ряду социокультурных и клинических параметров, что формирует потребность в мультицентровых исследованиях с расширенным охватом пациентов. В-третьих, дальнейшая детализация чувствительности инструмента в динамике различных терапевтических стратегий открывает перспективы для углубленного анализа влияния интервенций на КЖСЗ.

Таким образом, представленная работа стала важной ступенью на пути внедрения на отечественном уровне надежного, валидного и чувствительного инструмента для оценки КЖСЗ детей с желудочно-кишечной патологией, в частности с ВЗК. Включение русскоязычной версии PedsQL в клиническую и научную практику позволит расширить возможности анализа состояния больных, объективизировать эффективность лечения и объединить

отечественные исследования с международной доказательной базой, формируя современный стандарт оценки КЖСЗ для российских пациентов детского возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в отечественной педиатрии была разработана русскоязычная версия специфического опросника PedsQL — модуля гастроинтестинальных симптомов. В проведенном исследовании было подтверждено, что данный инструмент обладает удовлетворительными психометрическими свойствами, включая надежность, валидность и чувствительность. Разработанный опросник может применяться для оценки КЖСЗ детей в возрасте от 2 до 18 лет, страдающих заболеваниями ЖКТ, в том числе ВЗК, на территории Российской Федерации. Это существенно расширяет возможности проведения научных исследований в данной области и открывает перспективы для участия в международных исследованиях. Оценка КЖСЗ детей с гастроэнтерологической патологией способствует глубинному пониманию влияния заболевания на пациента, выявлению степени его адаптации к болезни, а также объективной оценке эффективности проводимого лечения. Разработанная русскоязычная версия модуля гастроинтестинальных симптомов PedsQL была создана согласно международным стандартам лингвистической и концептуальной эквивалентности, что позволяет использовать ее в академических и клинических исследованиях российских пациентов детского возраста с функциональными и органическими нарушениями ЖКТ.

ВКЛАД АВТОРОВ

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

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

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

Ю.Ю. Попова — анализ материала.

А.А. Цатурова — анализ материала.

М.С. Руднева — анализ материала.

Д.В. Бычкова — анализ материала.

А.А. Грязнова — анализ материала.

В.В. Черников — статистическая обработка материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

В.В. Сытьков — анализ материала.

С.Т. Фатуллаев — анализ материала.

Н.А. Изотова — анализ материала.

Б.Д. Цинцадзе — анализ материала.

AUTHORS' CONTRIBUTION

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Хавкин А.И., Николайчук К.М., Лукичев Д.А. и др. Оценка качества жизни пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от проводимой лекарственной терапии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2024. — № 8. — С. 258–272. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-228-8-258-272> [Khavkin AI, Nikolaychuk KM, Lukichev DA, et al. Assessment of the quality of life of patients with inflammatory bowel diseases depending on the drug therapy performed. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(8):258–272. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-228-8-258-272>]
- Хавкин А.И., Новикова В.П., Налетов А.В. и др. Анализ качества жизни пациентов с болезнью Крона на основе опрос-

ника SF-36 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2024. — № 1. — С. 92–98. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-221-1-92-98> [Havkin AI, Novikova VP, Naletov AV, et al. Analysis quality of life of Crohn's disease patients based on the sf-36 questionnaire. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(1):92–98. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-221-1-92-98>]

3. Болотова Е.В., Юмукян К.А., Дудникова А.В. Сравнительная оценка качества жизни и уровня тревоги и депрессии у пациентов с язвенным колитом // Доктор.Py. — 2023. — Т. 22. — № 2. — С. 51–56. — doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-2-51-56> [Bolotova EV, Yumukyan KA, Dudnikova AV. Comparative assessment of the quality of life and the level of

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.Л. Аракелян

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

А.Н. Сурков

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

Е.Е. Бессонов

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

Ю.Ю. Попова

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

А.А. Цатурова

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

М.С. Руднева

<https://orcid.org/0009-0002-2758-6729>

Д.В. Бычкова

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

А.А. Грязнова

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

В.В. Черников

<https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>

В.В. Сытьков

<https://orcid.org/0000-0001-6152-5693>

С.Т. Фатуллаев

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

Н.А. Изотова

<https://orcid.org/0009-0005-8188-9589>

Б.Д. Цинцадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8021-9592>

- anxiety and depression in patients with ulcerative colitis. *Doctor.Ru.* 2023;22(2):51–56. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-2-51-56>
4. Аракелян А.Л., Сурков А.Н., Бессонов Е.Е. и др. Возможности оценки качества жизни при воспалительных заболеваниях кишечника // *Педиатрическая фармакология*. — 2025. — Т. 22. — № 3. — С. 323–332. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2905> [Arakelyan AL, Surkov AN, Bessonov EE, et al. The Possibilities of Assessing the Quality of Life in Inflammatory Bowel Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2025;22(3):323–332. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2905>]
 5. Varni JW, Bendo CB, Shulman RJ, et al. Interpretability of the PedsQL™ Gastrointestinal Symptoms Scales and Gastrointestinal Worry Scales in Pediatric Patients with Functional and Organic Gastrointestinal Diseases. *J Pediatr Psychol.* 2015;40(6):591–601. doi: <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsv005>
 6. Varni JW, Franciosi JP, Shulman RJ, et al. PedsQL gastrointestinal symptoms scales and gastrointestinal worry scales in pediatric patients with inflammatory bowel disease in comparison with healthy controls. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(5):1115–1124. doi: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000351>
 7. Аракелян А.Л., Сурков А.Н., Баранов А.А. и др. Лингвистическая корректность и достоверность содержания русской версии модуля гастроинтестинальных симптомов опросника PedsQL™ для пациентов педиатрического профиля // *Педиатрическая фармакология*. — 2023. — Т. 20. — № 2. — С. 112–119. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i2.2553> [Arakelyan AL, Surkov AN, Baranov AA, et al. Linguistic accuracy and authenticity of the content of the Russian version of the module of gastrointestinal symptoms of the PedsQL™ questionnaire for pediatric patients. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2023;20(2):112–119. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i2.2553>]
 8. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2007;133(2):423–432. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.029>
 9. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12(4):439–447.
 10. Методика валидации средств медицинского анкетирования (опросников): методические рекомендации / сост. Ю.А. Васильев, А.В. Владимирский, М.Г. Мнацаканян и др. — М.: ГБУЗ «НПКЦ ДзТ ДЗМ»; 2024. — 36 с. — (Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики; Вып. 133). [Metodika validatsii sredstv meditsinskogo anketirovaniya (oprosnikov): Methodological recommendations. Vasilev YA, Vladimirski AV, Mnatsakanyan MG, et al, contributors. Moscow: State Budgetary Healthcare Institution “Scientific and Practical Clinical Center for Children’s Health” of the Moscow Department of Health; 2024. 36 p. (Luchshie praktiki luchhevoi i instrumental’noi diagnostiki; Issue 133). (In Russ).]

Статья поступила: 05.10.2025, принята к печати: 16.12.2025

The article was submitted 05.10.2025, accepted for publication 16.12.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

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

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

Руднева Мария Сергеевна, студентка [Mariya S. Rudneva, student]; **e-mail:** mashaa.rudneva@gmail.com

Бычкова Дарья Владимировна [Darya V. Bychkova, MD]; **e-mail:** daria.com2001@gmailcom

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

Черников Владислав Владимирович, к.м.н. [Vladislav V. Chernikov, MD, PhD]; **e-mail:** vladfirst1@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 3147-0699

Сытков Валентин Вячеславович, к.м.н. [Valentin V. Sytkov, MD, PhD]; **e-mail:** val-sytkov@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2792-6214

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

Изотова Наталья Александровна [Natalya A. Izotova, MD]; **e-mail:** izotova@gastrockb.ru

Цинцадзе Белла Джемалиевна, к.м.н. [Bella D. Cincadze, MD, PhD]; **e-mail:** tsintsadze@nczd.ru

А.В. Налетов¹, А.И. Хавкин^{2, 3}, Д.И. Масюта¹, С.И. Вакуленко¹

¹ Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация

² Научно-исследовательский клинический институт детства, Москва, Российская Федерация

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород, Российская Федерация

Влияние диеты с повышенным содержанием растительной пищи на состояние кишечной микробиоты

Автор, ответственный за переписку:

Налетов Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2 Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, главный внештатный детский специалист гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики

Адрес: 283003, Донецк, пр. Ильича, д. 16, **тел.:** +7 (960) 467-52-98, **e-mail:** nalyotov-a@mail.ru

Потребление овощей и фруктов, содержащих повышенное количество растительной клетчатки и фитохимических веществ, оказывает благоприятное влияние на состояние здоровья человека. Наиболее часто соблюдение диет с повышенным содержанием растительной пищи показывает свою эффективность в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и сахарного диабета 2-го типа. В свою очередь, между диетой, кишечным микробиомом и иммунным гомеостазом существует сложная система взаимодействий. Одним из механизмов воздействия диетических факторов на организм является изменение состава кишечной микробиоты и выработка короткоцепочечных жирных кислот. На сегодняшний день проведены лишь единичные клинические исследования по изучению влияния диет с повышенным содержанием растительной пищи на состояние кишечной микробиоты. Их результаты показывают, что переход на диету с повышенным содержанием растительной пищи может помочь увеличить разнообразие полезных для здоровья кишечных бактерий, что благотворно влияет на иммунные процессы, моторику кишечника, обладает противовоспалительными эффектами.

Ключевые слова: вегетарианство, ожирение, средиземноморская диета, кишечная микробиота, растительная пища

Для цитирования: Налетов А.В., Хавкин А.И., Масюта Д.И., Вакуленко С.И. Влияние диеты с повышенным содержанием растительной пищи на состояние кишечной микробиоты. Педиатрическая фармакология. 2025;22(6):763–767.
doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2990>

На сегодняшний день доказано, что на характер питания влияют различные факторы — личностные ценности, привычки, убеждения, предпочтения, отношения внутри семьи, общение с друзьями, коллегами, места проживания и работы, доступность продуктов питания, уровень финансового благополучия [1–3]. Большинство жителей планеты не соблюдают сбалансированность рациона питания, а возросшая заболеваемость ожирением, сахарным диабетом 2-го типа

(СД2), воспалительными заболеваниями кишечника, которая наблюдается в последние десятилетия, тесно связана с переходом населения планеты на западную модель питания, распространенную в промышленно развитых странах и характеризующуюся высоким потреблением переработанных и рафинированных продуктов, красного мяса, сахара, насыщенных и трансжиров и сниженным потреблением фруктов, овощей и пищевых волокон [4–6].

Andrew V. Nalyotov¹, Anatoly I. Khavkin^{2, 3}, Dmitry I. Masyuta¹, Svetlana I. Vakulenko¹

¹ Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation

² Childhood Research Institute, Moscow, Russian Federation

³ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Effects of High Plant-Based Diet on Intestinal Microbiota

The consumption of vegetables and fruits containing increased amount of fibers and phytochemicals has beneficial effect on human health. Typically, adherence to high plant-based diets shows its efficacy in reducing the risk of cardiovascular diseases, obesity, and type 2 diabetes development. In return, there are complex interactions between diet, intestinal microbiota, and immune homeostasis. One of the mechanisms of dietary factors affecting the body is change in intestinal microbiota composition and short-chain fatty acids production. To this date, there are only single clinical studies on the effect of high plant-based diets on intestinal microbiota. Their results have shown that switching to high plant-based diets can increase diversity of healthy intestinal bacteria. It has beneficial effect on immune processes, intestinal motility, and has anti-inflammatory effects.

Keywords: vegetarianism, obesity, Mediterranean diet, intestinal microbiota, plant food

For citation: Nalyotov Andrew V., Khavkin Anatoly I., Masyuta Dmitry I., Vakulenko Svetlana I. Effects of High Plant-Based Diet on Intestinal Microbiota. Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2025;22(6):763–767. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2990>

Целью проведенной работы был анализ современных исследований, посвященных оценке эффективности использования диет с повышенным содержанием растительной пищи в отношении хронических неинфекционных заболеваний, с акцентом на состояние кишечной микробиоты.

Потребление овощей и фруктов, содержащих повышенное количество растительной клетчатки и фитохимических веществ, может оказывать благоприятное влияние на состояние здоровья человека. Изучение данной взаимосвязи важно для определения адекватных, безопасных и обоснованных рекомендаций по питанию для отдельных групп людей и населения в целом.

Так, в течение многих лет средиземноморская диета (СЗД) считается образцовым режимом для поддержания здоровья и профилактики хронических неинфекционных заболеваний. Данный тип питания характеризуется высоким потреблением фруктов, овощей, злаков, бобовых, ненасыщенных жиров, таких как оливковое масло первого отжима, орехов, средним потреблением молочных продуктов и рыбы, умеренным потреблением красного вина и низким потреблением красного мяса, насыщенных жиров и сладостей [7, 8]. В 2019 г. Комиссия EAT-Lancet — первая из серии инициатив в области питания, запущенных журналом *The Lancet* в 2019 г., — определила планетарную диету в отношении здорового питания, которая в основном состоит из овощей, фруктов, цельнозерновых продуктов, бобовых, орехов и ненасыщенных масел, включает в себя небольшое или умеренное количество морепродуктов и птицы, а также не содержит красного мяса, мясных полуфабрикатов, сахара, рафинированных злаков и крахмалистых овощей [9].

Вегетарианская диета (ВД) — один из наиболее популярных ограничительных типов питания во всем мире. Соблюдение вегетарианства означает в различной степени исключение продуктов животного происхождения. Веганство является разновидностью вегетарианства и характеризуется исключением из питания всех продуктов животного происхождения [10, 11].

Наиболее часто соблюдение диет с повышенным содержанием растительной пищи показывает свою эффективность в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ожирения и СД2. Так, в проведенном в 2016 г. R.Y. Huang и соавт. метаанализе, включавшем 12 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием пациентов с избыточной массой тела или ожирением, проанализирована динамика массы тела на фоне соблюдения диеты с исключением мяса (веганская или лактоовегетарианская диета) по сравнению с другими диетическими мероприятиями [12]. Авторы работы обнаружили, что среди участников, придерживавшихся вегетарианского рациона, отмечалось более выраженное снижение массы тела относительно обследованных, не придерживавшихся ограничений в питании ($-2,21$ и $1,66$ кг соответственно) [12]. Недавний метаанализ J.S. Dybvik и соавт., включавший 13 уникальных проспективных когортных исследований с периодом наблюдения от 5 до 28 лет и объемами выборок от 1724 до 422 791 участника, оценивал риск развития ССЗ у обследованных, придерживавшихся веганского или вегетарианского типа питания. В метаанализ всего было включено 844 175 участников; были изучены случаи ССЗ и инсульта. Авторы отметили, что у обследованных, придерживавшихся ВД, риск развития ССЗ, но не инсульта был ниже в сравнении с невегетарианцами [13]. По результатам другого

метаанализа, проведенного A. Jabri и соавт. на основании изучения результатов восьми обсервационных исследований с участием 131 869 человек и средним периодом наблюдения 10,68 года, было подтверждено, что ВД приводит к снижению риска смертности от ишемической болезни сердца [14]. Кроме того, недавний систематический обзор и метаанализ проспективных когортных исследований с периодом наблюдения от 3,5 до 32 лет, включавшие 715 128 участников, подтвердили, что высокое потребление растительных белков по сравнению с низким их потреблением было статистически значимо связано со снижением риска смертности от ССЗ ($p = 0,001$), а также смертности от всех причин ($p = 0,003$) [15].

Так, D. Paramichou и соавт. в своем систематическом обзоре анализировали данные опубликованных РКИ, изучавших эффективность соблюдения низкоуглеводной, макробиотической, ВД, СЗД и интервальной диет в течение шести и более месяцев в отношении лечения СД2 [16]. СЗД продемонстрировала более значительное снижение массы тела и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), а также отсрочила необходимость в использовании медикаментозной терапии. Веганская и макробиотическая диеты привели к улучшению гликемического контроля, а ВД показала более значительное снижение массы тела и повышение чувствительности к инсулину [16]. В недавнем метаанализе, проведенном T. Wang и соавт., который включал 20 РКИ с участием 1878 человек возрастом от 28 до 64 лет, оценивалась связь ВД с основными факторами риска ССЗ, включая уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), HbA1c, систолического артериального давления, и массой тела у людей с ССЗ или высоким риском их развития [17]. Продолжительность наблюдения составляла от 2 до 24 мес. Обнаружено более значительное повышение уровня HbA1c при ВД по сравнению с традиционными диетическими рекомендациями при СД с ограниченным потреблением энергии, связанным с диабетом. Однако по результатам исследования соблюдение ВД в среднем в течение 6 мес было связано со снижением уровня ХС-ЛПНП, HbA1c и массы тела [17].

Между диетой, кишечным микробиомом и иммунным гомеостазом существует сложная система взаимодействий [18]. Микробные метаболиты оказывают благоприятное воздействие на здоровье, включая противовоспалительный, иммуномодулирующий, гипотензивный, гипохолестеринемический, антипролиферативный и антиоксидантный эффекты, которые зависят от состава и субстратов микробиоты. Состав кишечной микробиоты во многом зависит от рациона и предполагает наличие большего количества бактерий, расщепляющих клетчатку, при диете с повышенным содержанием растительной пищи по сравнению с бактериями, метаболизирующими жир и белки, в рационе животного происхождения. Эти данные привлекают внимание ученых в отношении изучения влияния диеты с повышенным содержанием растительной пищи на состояние микробиоты кишечника и использования данных изменений в качестве стратегии коррекции хронических заболеваний.

В систематическом обзоре литературы, проведенном Е.А. Losno и соавт., были рассмотрены девять исследований, посвященных изучению состава кишечной микробиоты у веганов. Установлено, что для веганов характерными были увеличение доли *Bacteroidetes* на уровне типа и более высокая доля *Prevotella* на уровне рода [19].

В своем исследовании Н. Kahleova и соавт. изучали влияние соблюдения веганской диеты и СЗД на массу тела и состояние кишечной микробиоты [20]. Установлено, что соблюдение веганской диеты приводило к более выраженному снижению массы тела по сравнению с СЗД. При этом относительная численность *Bacteroidetes* статистически значимо снизилась ($p < 0,001$), а *Eubacteria* — увеличилась при применении обеих диет ($p < 0,001$ для СЗД и $p = 0,009$ для веганской диеты). При соблюдении СЗД статистически значимо ($p = 0,03$) увеличилась относительная численность *Lachnospiraceae*, также увеличилось соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes* ($p = 0,04$), а количество бактерий, продуцирующих бутират, уменьшилось ($p = 0,02$). При соблюдении веганской диеты статистически значимо ($p < 0,001$) снизилась относительная численность *Proteobacteria*, а количество *Enterobacteri* и *Ruminococcaceae* увеличилось ($p = 0,04$ и $p < 0,001$ соответственно). Изменения массы тела имели положительную корреляцию с изменениями относительной численности *Firmicutes* и *Lachnospiraceae* как при СЗД, так и при веганской диете. При этом изменения массы тела имели отрицательную корреляционную связь с изменениями относительного содержания *Enterobacteri* при СЗД ($r = -0,32$; $p = 0,02$) и *Eubacteria* при веганской диете ($r = -0,49$; $p < 0,001$) [20].

Другое исследование этих же авторов включало 168 участников с избыточной массой тела и ожирением, которые случайным образом были распределены на придерживавшихся в течение 16 нед веганской диеты ($n = 84$) и группу контроля, которая не соблюдала ограничений в питании ($n = 84$) [21]. Относительное обилие *Faecalibacterium prausnitzii* статистически значимо ($p < 0,001$) увеличилось в группе веганов и имело отрицательную корреляцию с изменениями массы тела ($r = -0,24$; $p = 0,01$), жировой массы ($r = -0,22$; $p = 0,02$) и висцерального жира ($r = -0,20$; $p = 0,03$). Относительное количество *Bacteroides fragilis* снизилось в обеих группах, но в меньшей степени в группе веганов, что также имело отрицательную корреляцию с изменениями массы тела ($r = -0,44$; $p < 0,001$), жировой массы ($r = -0,43$; $p < 0,001$) и количеством висцерального жира ($r = -0,28$; $p = 0,003$). Авторы приходят к выводу, что веганская диета вызвала значительные изменения в микробиоте кишечника, которые были связаны с изменениями массы и состава тела у взрослых с избыточной массой тела и ожирением, что предполагает потенциальное использование данной диеты в терапии данных пациентов [21].

ВД богата пищевыми волокнами, продуктами ферментации и другими углеводами, из которых образуются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), играющие важную роль в поддержании гомеостаза стенки кишки [22]. Бутират обладает множеством физиологических свойств, в том числе обеспечивает энергией колоноциты и укрепляет кишечный барьер за счет активизации плотных контактов. Он снижает системное воспаление, предотвращая проникновение липополисахаридов бактерий через стенку кишечника в кровоток. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что повышение образования КЦЖК оказывает профилактическое действие в отношении различных заболеваний, включая ожирение, СД2 и воспалительные заболевания кишечника [23].

Так, применение однодневной программы по изменению образа жизни с целью снижения риска развития ССЗ, включавшей соблюдение исключительно раститель-

ной диеты, приводило к значительному увеличению разнообразия кишечных представителей, в том числе производителей бутиратов (*Lachnospiraceae*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Oscillospirales*). У отдельных обследованных наблюдалось увеличение численности *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Faecalibacterium prausnitzii*. При этом изменения микробиоты коррелировали с изменениями индекса массы тела, показателями артериального давления, уровнем холестерина, С-реактивного белка, глюкозы [24].

В исследовании G. Pagliai и соавт. выявлено, что кратковременное изменение рациона питания с использованием ВД и СЗД не приводит к значительным изменениям в кишечной микробиоте на более высоких уровнях (семейство и выше), но приводит к этому на уровне рода [25]. Так, соблюдение СЗД значительно изменило численность *Enterorhabdus*, *Lachnoclostridium* и *Parabacteroides*, в то время как ВД значительно повлияла на численность *Anaerostipes*, *Streptococcus*, *Clostridium sensu stricto* и *Odoribacter*. Это позволяет предположить, что сроки соблюдения диеты должны превышать 3 мес, чтобы повлиять на устойчивость состава микроорганизмов. При этом повышение выработки КЦЖК имело отрицательную связь с уровнем провоспалительных цитокинов, что подтверждает роль КЦЖК в модуляции воспалительной реакции и тем самым в обеспечении противовоспалительных и защитных свойств кишечной микробиоты [25].

D. Djekic и соавт. наблюдали прямую сильную корреляцию между соблюдением ВД и повышением представителей рода *Bifidobacterium* и нескольких видов *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*. Они также наблюдали снижение уровня L-карнитина в плазме крови (метаболита, содержащегося в красном мясе) у пациентов с ишемической болезнью сердца, которые придерживались веганской диеты. Участники исследования, придерживавшиеся ВД, имели статистически значимо более низкие уровни ХС-ЛПНП, общего холестерина и индекса массы тела, чем те, кто употреблял мясо в качестве основного источника белка. [26].

Таким образом, питание является важным фактором, оказывающим значительное влияние на состояние здоровья человека, а также актуальным направлением терапии ряда хронических неинфекционных заболеваний. Одним из механизмов, через которые диетические факторы воздействуют на организм, является изменение состава кишечной микробиоты и выработка КЦЖК. На сегодняшний день проведены лишь единичные РКИ по изучению влияния диет с повышенным содержанием растительной пищи на состояние кишечной микробиоты. Результаты этих исследований показывают, что переход на диету с повышенным содержанием растительной пищи может помочь увеличить разнообразие полезных для здоровья кишечных бактерий.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.В. Налетов — выбор концепции статьи, анализ материала, научное руководство.

А.И. Хавкин — изучение и анализ отечественной и зарубежной литературы, утверждение окончательного варианта статьи.

Д.И. Масюта — написание черновика рукописи, редактирование текста рукописи.

С.И. Вакуленко — написание черновика рукописи, редактирование текста рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Andrew V. Nalyotov — study concept, data analysis, study guidance.

Anatoly I. Khavkin — study and analysis of Russian and foreign literature, approval of manuscript final version.

Dmitry I. Masyuta — manuscript draft writing, manuscript editing.

Svetlana I. Vakulenko — manuscript draft writing, manuscript editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, et al. The Global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change: The Lancet commission report. *Lancet*. 2019;393(10173):791–846. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32822-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32822-8)
2. Баринова А.С., Налетов А.В. Влияние родительской приверженности к проводимому детям лечению хронической гастроудо-денальной патологии на показатели качества жизни пациента // *Педиатр.* — 2020. — Т. 11. — № 1. — С. 59–64. — doi: <https://doi.org/10.17816/PED11159-64> [Barinova AS, Nalyotov AV. The influence of parental compliance to treatment of chronic gastroduodenal pathology in children on patient's quality of life. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(1):59–64. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/PED11159-64>]
3. Налетов А.В., Вьюниченко Ю.С., Масюта Д.И. Родительская комплаентность и влияющие на нее факторы при лечении детей с синдромом раздраженного кишечника // *Педиатр.* — 2018. — Т. 9. — № 2. — С. 67–70. — doi: <https://doi.org/10.17816/PED9267> [Nalyotov AV, Vunichenko YuS, Masyuta DI. Parental compliance and influences factors in treatment of children with irritable bowel syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(2):67–70. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/PED9267-70>]
4. Хавкин А.И., Налётов А.В., Шумилов П.В. и др. Ультрапереработанные продукты и микробиота кишечника // *Вопросы детской диетологии*. — 2024. — Т. 22. — № 5. — С. 79–86. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-5-79-86> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Shumilov PV, et al. Ultra-processed foods and gut microbiota. *Voprosy detskoj dietologii = Pediatric Nutrition*. 2024;22(5):79–86. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-5-79-86>]
5. Romanello M, Di Napoli C, Drummond P, et al. The 2022 report of the Lancet Countdown on health and climate change: Health at the mercy of fossil fuels. *Lancet*. 2022;400(10363):1619–1654. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01540-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01540-9)
6. Myers SS, Smith MR, Guth S, et al. Climate change and global food systems: Potential impacts on food security and undernutrition. *Annu Rev Public Health*. 2017;38:259–277. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044356>
7. Хавкин А.И., Налетов А.В., Шумилов П.В. и др. Диетические аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника // *Вопросы детской диетологии*. — 2024. — Т. 22. — № 1. — С. 51–62. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-1-51-62> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Shumilov PV, et al. Dietary aspects in the treatment of inflammatory bowel disease. *Voprosy detskoj dietologii = Pediatric Nutrition*. 2024;22(1):51–62. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-1-51-62>]
8. Хавкин А.И., Налетов А.В. Куркумин — новое направление дополнительной терапии терапии язвенного колита // *Педиатрическая фармакология*. — 2024. — Т. 21. — № 6. — С. 534–538. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2840> [Khavkin AI, Nalyotov AV. Curcumin as a Novel Trend in Adjuvantive Therapy for Ulcerative Colitis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(6):534–538. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2840>]
9. Willett W, Rockström J, Loken B, et al. Food in the Anthropocene: The EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet*. 2019;393(10170):447–492. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31788-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4)
10. Налетов А.В., Марченко Н.А., Хавкин А.И., Махмутов Р.Ф. Вегетарианские диеты в детском возрасте: современный взгляд на проблему // *Вопросы практической педиатрии*. — 2024. — Т. 19. — № 1. — С. 101–108. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-101-108> [Nalyotov AV, Marchenko NA, Khavkin AI, Makhmutov RF. Vegetarian diets in children: the modern view. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2024;19(1):101–108. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-1-101-108>]
11. Huang RY, Huang CC, Hu FB, Chavarro JE. Vegetarian diets and weight reduction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med*. 2016;31(1):109–116. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3390-7>
12. Dybvik JS, Svendsen M, Aune D. Vegetarian and vegan diets and the risk of cardiovascular disease, ischemic heart disease and stroke: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Nutr*. 2023;62(1):51–69. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-022-02942-8>
13. Jabri A, Kumar A, Verghese E, et al. Meta-analysis of effect of vegetarian diet on ischemic heart disease and all-cause mortality. *Am J Prev Cardiol*. 2021;7:100182. doi: <https://doi.org/10.1016/j ajpc.2021.100182>
14. Papier K, Appleby PN, Fensom GK, et al. Vegetarian diets and risk of hospitalisation or death with diabetes in British adults: Results from the EPIC-Oxford study. *Nutr Diabetes*. 2019;9(1):7. doi: <https://doi.org/10.1038/s41387-019-0074-0>
15. Papamichou D, Panagiotakos D, Itsopoulos C. Dietary patterns and management of type 2 diabetes: A systematic review of randomised clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(6):531–543. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.02.004>
16. Wang T, Kroeger CM, Cassidy S, et al. Vegetarian dietary patterns and cardiometabolic risk in people with or at high risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(7):e2325658. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.25658>
17. Хавкин А.И., Налетов А.В., Мацynina М.А. Противовоспалительные эффекты оливкового масла и его компонентов. Перспективы применения в лечении воспалительных заболеваний кишечника // *Педиатрическая фармакология*. — 2024. — Т. 21. — № 3. — С. 249–255. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2754> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Matsynina MA. Anti-inflammatory Effects of Olive Oil and Its Components. Prospects of Application in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(3):249–255. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2754>]
18. Losno EA, Sieferle K, Perez-Cueto FJA, Ritz C. Vegan diet and the gut microbiota composition in healthy adults. *Nutrients*. 2021;13(7):2402. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13072402>
19. Kahleova H, Rembert E, Alwarith J, et al. Weight loss is associated with changes in gut microbiome: A randomized, crossover trial comparing a mediterranean and a low-fat vegan diet in overweight adults. *J Obes Weight Loss Ther*. 2021;11:443. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-427495/v1>

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID**А.В. Налетов**

<https://doi.org/0000-0002-4733-3262>

А.И. Хавкин

<https://doi.org/0000-0001-7308-7280>

Д.И. Масюта

<https://doi.org/0000-0002-7880-8056>

С.И. Вакуленко

<https://doi.org/0009-0008-9346-9612>

20. Kahleova H, Rembert E, Alwarith J, et al. Effects of a low-fat vegan diet on gut microbiota in overweight individuals and relationships with body weight, body composition, and insulin sensitivity. A randomized clinical trial. *Nutrients*. 2020;12(10):2917. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12102917>
21. Хавкин А.И., Налетов А.В., Шумилов П.В., Ситкин С.И. Эффективность пищевых волокон при воспалительных заболеваниях кишечника // Вопросы детской диетологии. — 2024. — Т. 22. — № 2. — С. 74–81. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-2-74-81> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Shumilov PV, Sitkin SI. The effectiveness of dietary fiber in inflammatory bowel disease. *Voprosy detskoj dietologii = Pediatric Nutrition*. 2024;22(2):74–81. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-2-74-81>]
22. Reynés B, Palou M, Rodríguez AM, Palou A. Regulation of adaptive thermogenesis and browning by prebiotics and postbiotics. *Front Physiol*. 2018;9:1908. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01908>
23. Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(5):261–273. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0156-z>
24. Ahrens AP, Culpepper T, Saldivar B, et al. A six-day, lifestyle-based immersion program mitigates cardiovascular risk factors and induces shifts in gut microbiota, specifically Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Faecalibacterium prausnitzii: A pilot study. *Nutrients*. 2021;13(10):3459. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13103459>
25. Pagliai G, Russo E, Niccolai E, et al. Influence of a 3-month low-calorie Mediterranean diet compared to the vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: The CARDIVEG Study. *Eur J Nutr*. 2020;59(5):2011–2024. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02050-0>
26. Djekic D, Shi L, Brolin H, et al. Effects of a vegetarian diet on cardiometabolic risk factors, gut microbiota, and plasma metabolome in subjects with ischemic heart disease: A randomized, crossover study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(18):e016518. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016518>

Статья поступила: 28.03.2025, **принята к печати:** 16.12.2025
The article was submitted 28.03.2025, **accepted for publication** 16.12.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Налетов Андрей Васильевич, д.м.н., профессор [**Andrew V. Nalyotov**, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16 [**address:** 16, Ilyich Ave., Donetsk, 283003, Donetsk People's Republic, Russian Federation]; **телефон:** +7 (949) 311-13-82; **e-mail:** nalyotov-a@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5876-7445

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор [**Anatoly I. Khavkin**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** gastropedclin@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 6070-9473

Масюта Дмитрий Иванович, к.м.н., доцент [**Dmitry I. Masyuta**, MD, PhD, Associate Professor]; **e-mail:** masyutad@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9591-0049

Вакуленко Светлана Игоревна, к.м.н., доцент [**Svetlana I. Vakulenko**, MD, PhD, Associate Professor]; **e-mail:** vakulenkos@list.ru; **eLibrary SPIN:** 9351-3274

Научно-практическая конференция «Достижения и перспективы российских биотехнологий в лечении мукополисахаридоза II типа»

13 декабря 2025 г. на площадке биотехнологического центра компании «ГЕНЕРИУМ» в поселке Вольгинский Владимирской области состоялась научно-практическая конференция, посвященная новым возможностям в лечении пациентов с мукополисахаридозом II типа с использованием отечественных рекомбинантных технологий.

Проведение конференции в непосредственной близости от места создания и производства новых биотехнологических препаратов символизировало «полный цикл» — от научной идеи и разработки до клинической практики и обратной связи от экспертов.

В конференции приняли участие медицинские специалисты, представители пациентских организаций и сотрудники компаний. На конференции выступили с докладами следующие эксперты:

1. **Намазова-Баранова Лейла Сеймуревна** — академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», президент Союза педиатров России, профессор Университета МГУ-ППИ в Шэньянже.

2. **Кудлай Дмитрий Анатольевич** — член-корреспондент РАН, д.м.н., вице-президент по внедрению новых медицинских технологий АО «ГЕНЕРИУМ».

3. **Михайлова Светлана Витальевна** — д.м.н., профессор, заведующая психоневрологическим отделением для детей с врожденной и наследственной генетической патологией РДКБ, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна ИНН ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

4. **Шукurov Рахим Рахманкулыевич** — к.б.н., директор дирекции фармацевтического анализа АО «ГЕНЕРИУМ».

5. **Пономарев Родион Викторович** — к.м.н., руководитель сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России.

6. **Вашакмадзе Ната Джумберовна** — д.м.н., заведующая отделом орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

7. **Каркашадзе Георгий Арчилович** — к.м.н., руководитель отдела развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педи-

атрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

8. **Моисеев Сергей Валентинович** — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), директор клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева.

9. **Горчакова Снежана Александровна** — президент Межрегиональной благотворительной общественной организации «Хантер-синдром».

Научно-практическая конференция была посвящена обсуждению клинически значимых аспектов ведения пациентов с мукополисахаридозом II типа (МПС II) — от диагностического поиска и маршрутизации до терапевтических решений и наблюдения в долгосрочной перспективе.

Программа конференции включала обсуждение следующих вопросов:

1. Актуальные проблемы и нерешенные вопросы в диагностике и лечении МПС II.

2. Опыт применения зарегистрированных в Российской Федерации препаратов ферментной заместительной терапии (ФЗТ) для лечения МПС II.

3. Результаты исследований физико-химических, биологических свойств и доклинических исследований веренафуспа альфа.

4. Промежуточные результаты исследования безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности веренафуспа альфа у пациентов взрослого и детского возраста.

5. Оценка нейрокогнитивного статуса пациентов с МПС II при использовании ФЗТ, проникающей через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

6. Преемственность в лечении пациентов с МПС II при переходе под наблюдение взрослого специалиста.

С первым докладом выступила **академик РАН, д.м.н., профессор Лейла Сеймуревна Намазова-Баранова**. В своем докладе «Мукополисахаридоз II типа: актуальность проблемы, нерешенные вопросы» Л.С. Намазова-Баранова провела исторический экскурс по теме диагностики МПС, обозначила эволюцию клинических акцентов отечественной педиатрии в ведении пациентов с редкими болезнями — от внимания к внешним и ортопедическим признакам и частым ЛОР-заболеваниям к более глубокому пониманию системного

характера заболевания и роли кардиореспираторных осложнений. Была отмечена значимая роль педиатрического сообщества в повышении диагностической настороженности и выстраивании правильного маршрута пациента, обеспечивающего его своевременное направление в профильный центр. Отдельный акцент был сделан на ценности ранней диагностики МПС II, дающей больше возможностей клиническим специалистам для профилактики необратимых осложнений и для сохранения функционального потенциала ребенка, в том числе в отношении когнитивного развития и поведенческой адаптации. В этом контексте появление новых терапевтических возможностей, обсуждавшихся на встрече, было обозначено как фактор, усиливающий значимость ранней диагностики и выстроенной системы наблюдения — от первичного звена до специализированных центров. Отдельно экспертом была подчеркнута значимость научного поиска, связанного с ограничением доставки лекарственных препаратов в центральную нервную систему (ЦНС) из-за наличия ГЭБ.

Завершая выступление, Л.С. Намазова-Баранова отметила роль высокотехнологичных отечественных производств и новых терапевтических возможностей как фактора улучшения долгосрочных перспектив пациентов и их семей.

В следующем докладе, по теме «Достижения и перспективы российских биотехнологий. Взгляд изнутри», член-корреспондент РАН, д.м.н. Д.А. Кудлай рассказал участникам конференции о современных тенденциях в развитии биомедицинских технологий и лекарственных платформ, напрямую связанных с глобальными научными и клиническими трендами. По его словам, именно структура текущих исследовательских приоритетов — от онкологии и заболеваний ЦНС до инфекционной и метаболической патологии — определяет, какие направления получают инфраструктурную поддержку, какие аналитические компетенции должны формироваться заранее и как выстраивается портфель проектов. Он подчеркнул, что современная медицина вступила в постгеномный этап, когда генетические технологии становятся частью рутинной клинической практики, а цифровизация ускоряет как научный цикл, так и внедрение решений в здравоохранение. В этом контексте проект по орфанным заболеваниям, включая мукополисахаридозы, рассматривается как пример технологической кооперации науки, клиники и промышленности, где решающую роль играют согласованность участников системы и опора на проверяемые данные. Участникам конференции был представлен спектр зарегистрированных оригинальных и биоаналоговых лекарственных препаратов компании «ГЕНЕРИУМ», имеющих широкое применение в различных отраслях медицины. Особое внимание было удалено недавно зарегистрированному препарату Клотилия (веренафусп альфа) для лечения пациентов с МПС II.

С докладом «Актуальные вопросы диагностики и лечения МПС II в России» выступила д.м.н. С.В. Михайлова. В своем выступлении она подчеркнула, что при МПС II клиническая тактика в значительной степени определяется степенью вовлечения ЦНС, помимо фенотипов, где неврологический компонент выражен минимально, существует тяжелая нейропатическая форма, для которой характерны раннее появление и последующее нарастание психоневрологических проявлений, влияющих на повседневное функционирование ребенка, формирующее существенную нагрузку на семью. Это, по словам спикера, та часть клинической картины, где

у практического здравоохранения сохраняются наиболее серьезные нерешенные задачи.

Важным акцентом доклада стала мысль о том, что ранняя клиническая идентификация нейропатического варианта возможна уже в первые годы жизни, если врач опирается на «портретные» признаки и динамику развития. С.В. Михайлова отдельно обозначила значение клинической настороженности и «насмотренности» в распознавании редкой патологии, а также необходимость отслеживать ранние поведенческие и когнитивные маркеры: нарушения поведения, гиперактивность, дефицит внимания, расстройства сна, а также возможное появление эпилептических приступов. Именно эти симптомы, как было отмечено, нередко являются первыми клиническими «сигналами» поражения ЦНС и должны рассматриваться как повод для углубленной оценки и междисциплинарного обсуждения тактики.

Отдельный блок выступления был посвящен принципам мониторинга. Спикер подчеркнула, что для ведения пациентов с МПС II критически важны стандартизованные инструменты оценки (включая нейропсихологические шкалы, сопоставимые с международными), а также сопоставимость данных между центрами — как условие корректной клинической интерпретации и формирования единой практики наблюдения.

С.В. Михайлова отметила, что ферментная терапия существенно изменила прогноз и расширила возможности помощи пациентам, прежде всего по соматическому компоненту заболевания, однако при нейропатическом фенотипе сохраняется фундаментальное ограничение, связанное с доставкой препарата в ЦНС. В докладе были обозначены существующие в мировой практике инвазивные пути доставки ферментной терапии в ЦНС путем интрацеребровентрикулярных введений, которые требуют высокоспециализированных условий и организационной готовности центров. На этом фоне как наиболее перспективное направление был обозначен поиск препаратов для внутривенных инфузий, способных обеспечивать доставку действующего вещества через ГЭБ, что соответствует общему вектору современной орфанной фармакотерапии и ожиданиям клинического сообщества. С.В. Михайлова подчеркнула, что ранняя диагностика МПС II повышает эффективность любой последующей терапии и снижает риск необратимой утраты функций.

В заключительной части выступления прозвучал важный организационный тезис: повышение качества помощи при тяжелых формах МПС II невозможно без кросс-функционального взаимодействия педиатров, генетиков, неонатологов, неврологов и специалистов по реабилитации, а также без развития диагностических программ.

Доклад по теме «Результаты исследований физико-химических, биологических свойств и доклинических исследований веренафуспа альфа» был представлен к.б.н. Р.Р. Шукровым.

Основной акцент был сделан экспертом на научной обоснованности разработки не биоаналогичного, а инновационного препарата для лечения МПС II, который способен проникать через ГЭБ. Запрос на данное лекарственное средство поступил от медицинского сообщества на этапе его начальной разработки и был обусловлен отсутствием у имевшихся ферментных лекарственных средств возможности проникать через ГЭБ и лечить нейропатическую форму заболевания. Инновационная молекула веренафуспа альфа (внутренний шифр GNR-055) содержит действующее вещество идурсульфазу, которая ковалентно связана

с Fab-фрагментом моноклонального антитела к инсулиновому рецептору человека. Для обеспечения проникновения веренафуспа альфа через ГЭБ применяется технология «Троянского коня»: Fab-фрагмент антитела с высокой специфичностью связывается со своей мишенью, инсулиновым рецептором человека, на поверхности эндотелиальных клеток мозговых капилляров, далее происходит интернализация всей терапевтической молекулы препарата с последующим трансцитозом через ГЭБ, и фермент попадает в мозг. Веренафусп альфа был разработан для терапии в том числе нейропатической формы МПС II.

Стратегия разработки веренафуспа альфа строилась на принципе поэтапного исследования и доказательства его свойств. Сначала подтверждалась биологическая полноценность молекулы после модификации (сохранность ферментной активности и функциональное действие в клеточных тестах), затем — способность взаимодействовать с целевым рецептором как условие рецептор-опосредованного транспорта, далее проверялись тканевая биодоступность и распределение, включая оценку попадания в ткани ЦНС в релевантной модели. После изучения физико-химических и биологических свойств препарата были проведены доклинические исследования эффективности и безопасности новой молекулы. Исследования фармакокинетики, острой токсичности и токсичности при многократном введении проводились на аутбредных крысах Sprague Dawley и на обезьянах *Macaca fascicularis*. Исследование тканевой кросс-реактивности для оценки безопасности и неспецифической фармакологической активности проводилось на панелях тканей человека.

В доклинических исследованиях веренафуспа альфа был изучен механизм действия препарата *in vitro*, показана его эффективность *ex vivo* на линии фибробластов больных МПС II, доказано проникновение препарата через ГЭБ *in vivo* на яванских макаках, подтверждена эффективность *in vivo* на линии KO-IDS мышей. Были также оценены фармакокинетические параметры на крысах и яванских макаках, продемонстрировано отсутствие проявлений острой и хронической токсичности, выраженного местнораздражающего действия, нейротоксичности (нейродегенеративных эффектов) и признаков репродуктивной токсичности.

Доклад «Промежуточные результаты многоцентрового открытого мультикорпного исследования безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности веренафуспа альфа у взрослых пациентов с МПС II» представил **к.м.н. Р.В. Пономарев**. В своем выступлении докладчик рассказал о первом этапе клинического исследования фазы II–III, включавшего взрослых пациентов, подчеркнув, что ключевой задачей этого этапа была оценка профиля безопасности, а также фармакокинетических и фармакодинамических характеристик препарата в условиях реальной клинической практики специализированного центра.

Р.В. Пономарев напомнил, что мукополисахаридоз II типа — наследственная болезнь накопления, при которой традиционная ФЗТ, улучшая соматические проявления, не решает проблему поражения ЦНС, поскольку не обеспечивает доставки действующего вещества через ГЭБ. В этой связи принципиальное значение, по его словам, имеют новые технологические решения, предусматривающие модификацию молекулы фермента и использование рецептор-опосредованного механизма транспорта, позволяющего рассматривать потенциальное влияние терапии на центральные

проявления заболевания без перехода к инвазивным путям введения.

Также был представлен дизайн первого этапа исследования, на котором взрослая когорта проходила стандартные этапы отбора и наблюдения, включающие период скрининга, последующее поэтапное повышение дозовой нагрузки и длительный курс терапии с регулярным клиническим контролем. Препарат вводился внутривенно под наблюдением медицинского персонала с использованием инфузационной техники, а протокол наблюдения предусматривал как оценку переносимости инфузий, так и системный мониторинг состояния органов-мишеней. При этом Р.В. Пономарев отдельно отметил практическую значимость стандартизированного протокола наблюдения именно для взрослой группы пациентов с уже сформированными проявлениями заболевания: в этой популяции особую роль играют преемственность между педиатрической и взрослой службой, а также способность центра поддерживать длительное сопровождение пациента в условиях хронического прогрессирующего течения болезни.

Отдельное внимание было уделено выбору конечных точек и инструментов мониторинга. Наряду с первичной оценкой безопасности программа включала динамическую оценку биологических маркеров накопления гликозаминогликанов (ГАГ) в разных биологических средах, а также клинические параметры, отражающие соматический и функциональный статус пациента, к которым относились тест 6-минутной ходьбы, размеры печени и селезенки, объем движения в крупных суставах, форсированная жизненная емкость легких, масса миокарда левого желудочка, оценка объемов органов и признаков органомегалии, кардиологические показатели, а также параметры опорно-двигательного аппарата, включая подвижность крупных суставов.

В части результатов, представленных в докладе, Р.В. Пономарев подчеркнул, что на фоне терапии наблюдалась общая клиническая стабильность по ряду анализируемых параметров соматического статуса, а также отмечалась тенденция увеличения объема движения в крупных суставах, имеющая клиническое значение для повседневной активности пациента.

Важнейший блок доклада был посвящен безопасности. Р.В. Пономарев отметил, что зарегистрированные нежелательные явления и реакции носили контролируемый характер, разрешались полностью и не приводили к прекращению терапии. Обсуждение инфузионных реакций было представлено как часть ожидаемого спектра наблюдения при внутривенном введении биологических препаратов и как ситуация, требующая стандартных алгоритмов мониторинга и купирования в специализированных центрах. В рамках безопасности также была затронута тема иммуногенности: отмечалось, что антиенный ответ может формироваться при терапии биологическими препаратами. В представленной когорте антителенные антитела появились только у 1 пациента, тогда как у 2 пациентов, получавших ранее другие ферментные препараты, они уже были на скрининге. Было отмечено отсутствие клинически значимой связи выработки антител с переносимостью инфузий и эффективностью лечения, что важно для практического ведения пациентов и планирования последующих этапов наблюдения. Общий профиль безопасности был охарактеризован как благоприятный.

Доклад «Результаты клинического исследования препарата веренафуспа альфа у детей с мукополисахаридозом II типа» представила **д.м.н. Н.Д. Вашакмадзе**. В сво-

ем выступлении она подчеркнула, что педиатрическая когорта имеет особую клиническую ценность: именно в детском возрасте — на фоне высокой фенотипической вариабельности МПС II и риска раннего формирования необратимых нарушений — значимы как время начала терапии, так и ее влияние на соматический и неврологический статусы, играющие важную роль в формировании качества жизни ребенка и семьи.

Н.Д. Вашакмадзе отметила, что значительная доля детей (до 70%) с МПС II имеют тяжелый нейропатический фенотип заболевания, что определяет фокус практического интереса к терапевтическим стратегиям, потенциально способным воздействовать не только на соматические проявления, но и на неврологическую симптоматику. В связи с этим терапия веренафуспом альфа рассматривалась как новый терапевтический подход, позволяющий не только лечить соматические симптомы заболевания, но и обеспечить ребенку возможность более благоприятного нейропсихологического развития, насколько это возможно при тяжелом течении МПС II.

Докладчик напомнила, что гематоэнцефалический и гематоликворный барьеры являются физиологически необходимыми системами защиты, но одновременно ограничивают доставку крупных белковых молекул в ЦНС. С этой точки зрения особенно важным является развитие технологий, обеспечивающих рецептор-опосредованный транспорт (трансцитоз) — подход, который позволяет обсуждать перспективу системной внутривенной терапии без перехода к инвазивным методам введения.

Представленные промежуточные результаты исследования были получены в 9 клинических центрах Российской Федерации и 2 клинических центрах Республики Казахстан. Наличие нескольких когорт на втором этапе исследования предусматривало поэтапное расширение набора в возрастных когортах от 7 до 18 лет, от 3,5 до 7 лет и менее 3,5 лет, также выделялись отдельные возрастные группы для терапии препаратом в дозе 2 мг/кг и 3 мг/кг. Н.Д. Вашакмадзе сделала акцент на клинической «реалистичности» пациентов в когортах: в исследование включались не только относительно сохранные пациенты, но и дети с тяжелыми проявлениями, что повышает практическую значимость результатов исследования и одновременно усложняет их интерпретацию.

В исследовании было представлено несколько групп конечных точек. Параметры фармакодинамики включали в себя анализ динамики экскреции ГАГ (гепарансульфата и дерматансульфата) с мочой, а также их концентрацию в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (СМЖ). Эффективность терапии веренафуспом альфа также оценивалась по динамике изменений объема движений в крупных суставах, объемов печени и селезенки, результата теста 6-минутной ходьбы, индекса массы миокарда левого желудочка и форсированной жизненной емкости легких. Безопасность оценивалась по числу и характеристике нежелательных явлений, в том числе связанных с введением препарата, а также иммуногенности, характеризуемой выработкой антител к антилекарственным антителам.

В докладе был отдельно подчеркнут принципиальный методологический момент: интерпретируя динамику у ребенка, необходимо учитывать естественное течение заболевания, возрастные особенности, исходную степень поражения и фенотипическую вариабельность, чтобы не смешивать «эффект терапии» с «эффектом роста» или естественными колебаниями клинического статуса.

По итогам промежуточного анализа у детей наблюдалась благоприятный профиль безопасности и управляемость инфузионных реакций в рамках стандартных клинических алгоритмов. Уровень ГАГ в моче сохранялся на стабильном уровне. Также отмечались стабилизация и/или улучшение клинических симптомов МПС II по показателям спирометрии, массе миокарда левого желудочка, тесту 6-минутной ходьбы, диапазону движений в крупных суставах, размерам печени и селезенки.

В заключение Н.Д. Вашакмадзе подчеркнула, что представленные данные являются частью последовательной клинической программы, а более подробные результаты будут в дальнейшем подготовлены к публикации в научном формате.

Доклад «Оценка нейрокогнитивного статуса пациентов в клиническом исследовании II–III фазы веренафуспа альфа» представил **к.м.н. Г.А. Каркашадзе**. В начале выступления были освещены механизмы развития нейродегенерации в ЦНС при МПС II, отражены основные процедуры исследования для оценки нейрокогнитивных функций и неврологического статуса. Был сделан акцент на практической значимости объективизации поражения ЦНС при МПС II, а также применения межцентровой системы наблюдения, позволяющей фиксировать изменения состояния ребенка в динамике и корректно интерпретировать их с учетом возраста и исходного уровня развития.

Отдельно подчеркивалось, что при МПС II когнитивные и поведенческие нарушения могут формироваться рано и прогрессировать неоднородно, поэтому требуется комплексная оценка нейрокогнитивных функций с помощью широкого набора валидированных шкал и тестов у детей разного возраста с разной степенью сохранности речи и контакта. В исследовании использовались международные шкалы продуктивности Лейтер-3, шкалы развития Меррилл-Палмер, тесты Вексслера, Лурдия «10 слов», Рея на слухоречевое заучивание, а также расширенная шкала оценки инвалидности Курцке. Тестирование нейрокогнитивных функций как система регулярных повторных измерений и динамического контроля повышало точность клинической оценки состояния пациентов и помогало в комплексной интерпретации полученных результатов.

Существенный акцент был сделан на том, что для редких заболеваний с высокой фенотипической вариабельностью ключевое значение имеют не только клиническая оценка, но и «измеримые» биологические маркеры, отражающие субстратное накопление и процессы нейронального повреждения. В этом контексте обсуждалась роль мониторинга таких показателей, как гепарансульфат в СМЖ в качестве маркера, наиболее близко связанного с нейродегенерацией при МПС II, а также нейронспецифическая энолаза (NSE) и легкий белок нейрофиламентов (Nf-L) как индикаторы нейронального повреждения, в сочетании с клиническими и нейропсихологическими шкалами.

Был сделан акцент на промежуточных результатах исследования, продемонстрировавших снижение уровня ГАГ (гепарансульфат) и нейромаркера дегенерации Nf-L в СМЖ у большинства пациентов с МПС II, подтверждающее способность препарата проникать через ГЭБ, доставлять фермент в ткани мозга и предупреждать патологическое накопление ГАГ в ЦНС. Клинически это проявлялось улучшением показателей устойчивости внимания, мелкой моторики и когнитивной сферы, стабилизацией невербального и общего интеллекта и общего развития у пациентов с тенденцией к повышению уровня

развития невербального интеллекта у детей до 18 лет. В завершение доклада отмечалось, что представленные подходы к нейрокогнитивной оценке и биомаркерам требуют дальнейшей научной проработки и согласования стандартов между центрами, а более подробные результаты данного исследования будут представлены авторами в отдельных публикациях.

В следующем докладе, «Преемственность в лечении пациентов с МПС II при переходе под наблюдение взрослого специалиста», **член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор С.В. Моисеев** рассказал, что МПС II нельзя рассматривать только как педиатрическую проблему. Это связано с увеличением выживаемости пациентов, которые достигают старшего возраста в результате не только ФЗТ, но и улучшения качества медицинской помощи, выявлением аттенуированных (более «легких») форм, которые характеризуются замедленным прогрессированием, а также поздней диагностикой даже при наличии типичных проявлений. Так, медиана возраста на момент смерти у пациентов после 1985 г. составляла 14,1 года. Большое значение имеет своевременное начало ФЗТ, способствующее снижению риска смерти на 54%. Так, лечение идурсульфазой пациентов с МПС II способствовало увеличению медианы выживаемости до 33 лет.

Докладчиком были представлены ключевые проблемы при переходе во взрослую службу здравоохранения пациентов с МПС II, связанные с разнообразием клинических симптомов болезни, требующих помощи различных специалистов; низкий рост и другие проявления, затрудняющие проведение диагностических и лечебных мероприятий; неготовность «взрослых» врачей к оказанию помощи пациентам с МПС вследствие отсутствия опыта и недостаточной информированности; отсутствие должных связей между педиатрами и «взрослыми» врачами, а также опасения, возникающие у пациентов и их родных. Была предложена стратегия перехода во «взрослую» медицинскую службу, направленная на планирование перехода заранее (еще в подростковом возрасте); определение лечебных учреждений, которые будут оказывать помощь взрослым пациентам с МПС II; информирование пациентов и их родных; психологическую поддержку; подготовку необходимых документов (паспорт пациента); координацию, гибкость и индивидуализацию в отношении каждого конкретного пациента.

В конце конференции **С.А. Горчакова**, как президент пациентской организации, выступила с докладом «Современные вызовы и проблемы пациентов с МПС II и их родителей». Она поделилась историей из своей жизни о трудностях и вызовах, с которыми столкнулась ее семья после выявления у сына МПС II в период до появления ФЗТ, и как благодаря поддержке врачей семье

удалось сохранить надежду и дождаться появления лечения ферментными препаратами.

Она подчеркнула, что врачи, занимающиеся редкими болезнями, обладают особыми душевными качествами и уделяют детям с орфанными заболеваниями больше времени и сил, чем своим собственным. Была отмечена важность совместной работы пациентских организаций, врачей и фармкомпаний в борьбе против болезни. С.А. Горчакова объяснила символику фиолетового цвета как цвета всех редких болезней (фиолетовый — самый редкий цвет в природе) и рассказала о «фиолетовом мишке» — символе организации, который помогает семьям не чувствовать себя одинокими. Она отметила, что за прошедшие годы ситуация кардинально изменилась: благодаря появлению новых препаратов семьи получили возможность видеть взросление детей, их обучение и достижение важных жизненных вех, что ранее казалось невозможным. Докладчик также подчеркнула, что ранняя диагностика критически важна для эффективности любой терапии. В завершение она поблагодарила врачей за их труд и отметила важность регистрации в России нового препарата веренафусп альфа, выразив надежду, что такие достижения отечественной биотехнологии станут шагом к появлению терапии для всех типов мукополисахаридоза.

По итогам конференции участники обозначили два взаимосвязанных направления, определяющих современную повестку терапии МПС II. Первое — развитие технологий, позволяющих доставлять терапевтический белок к «труднодоступным» органам-мишеням, в частности ЦНС. Второе направление — формирование объективной клинической картины за счет разработки информативных критериев оценки, включающей биомаркеры, отражающие накопление субстрата и динамику нейродегенерации.

Прошедшая конференция и последовавшее обсуждение вопросов показали заинтересованность профессионального сообщества в решении проблем своевременной диагностики и эффективной терапии любых форм МПС II.

Обсуждение потенциального места нового орфанного препарата Клотилия (веренафусп альфа) в стратегии ведения МПС II было воспринято участниками как значимое событие для отечественной педиатрической фармакологии и системы помощи пациентам с редкими наследственными заболеваниями. Важным итогом стало выделение практических приоритетов: ранняя диагностика и маршрутизация, стандартизация мониторинга, повышение эффективности лечения и дальнейшее совершенствование подходов к объективизации эффекта терапии, в том числе по оценке нейрокогнитивных функций и определению биомаркеров.



В России зарегистрирован первый орфанный препарат для лечения «детей-бабочек»

Итальянская биофармацевтическая группа Chiesi Farmaceutici зарегистрировала в России гель для наружного применения Фильзувес (экстракт коры березы) для лечения дистрофического и пограничного типов буллезного эпидермолиза.

Фильзувес представляет собой гель, содержащий комплекс природных веществ — тритерпенов (бетулин, бетулиновая кислота, эритродиол, лупеол и олеаноловая кислота), выделенных из экстракта коры березы. Препарат воздействует на ключевые механизмы, препятствующие заживлению ран при буллезном эпидермолизе. Он одобрен для применения у пациентов с дистрофическим и пограничными типами заболевания начиная с 6-месячного возраста.

Препарат уже одобрен в ЕС, США и Великобритании и доступен в 34 странах в качестве специфической патогенетической терапии ран у пациентов с буллезным эпидермолизом в возрасте от 6 мес. Его эффективность и безопасность подтверждены международным клиническим исследованием, в котором участвовали свыше 220 пациентов из 26 стран, включая Россию.

Источник: <https://gxpnews.net/2025/12/v-rossii-zaregistrirovan-pervyj-orfannyj-preparat-dlya-lecheniya-detej-babochek/?amp=1>
<https://farmedinstvo.info/news/v-rossii-startoval-vypusk-pervogo/>

Биоаналог препарата Biomarin от мукополисахаридоза VI типа получил российское регистрационное удостоверение

Биоаналог препарата Naglazyme (галсульфа-за) американской Biomarin, предназначенный для лечения мукополисахаридоза VI типа, зарегистрирован в России. Регистрационное удостоверение (РУ) на препарат Реадели получила биотехнологическая компания «Генериум».

Мукополисахаридоз VI типа, или синдром Марото – Лами, — редкое заболевание, вызванное мутацией в гене, который кодирует фермент арилсульфатазу. Лечение мукополисахаридоза VI типа включает в себя ферментозаместительную терапию галсульфазой, которая восполняет недостаток арилсульфатазы. Галсульфаза

входит в список препаратов, закупаемых фондом «Круг добра» для лечения детей.

Согласно Государственному реестру лекарственных средств (ГРЛС), Реадели полностью, включая фармсубстанцию, производится в России — на мощностях «Генериума» во Владимирской области.

Несколько месяцев назад компания получила РУ на препарат Клотилия (веренафусп альфа) для лечения другой формы мукополисахаридоза — II типа, или синдрома Хантера.

Источник: <https://gxpnews.net/2025/12/bioanalog-preparata-biomarin-ot-mukopolisaharidoza-vi-tipa-poluchil-rossijskoe-ru/?amp=1>

Российские медики освоили интрацеребровентрикулярное введение идурсульфазы бета

В России началась инновационная терапия мукополисахаридоза II типа (синдром Хантера) — интрацеребровентрикулярное введение препарата идурсульфаза бета. Отмечается, что Россия стала второй страной после Японии, где доступна подобная терапия.

Установку специальной порт-системы Оммайя и саму процедуру провели в Российской детской клинической больнице. Интрацеребровентрикулярное введение подразумевает, что необходимый для лечения фермент, расщепляющий сложные углеводы, вводится непосредственно в желудочки головного мозга. Ранее пациенты получали препарат внутривенно.

Синдром Хантера — орфанное наследственное заболевание, вызванное дефицитом определенного фермента (идуронат-2-сульфатазы), что приводит к накоплению в клетках сложных углеводов и, как следствие, тяжелым поражениям внутренних органов и центральной нервной системы.

Как отмечается в сообщении, ноу-хау призвано помочь детям с тяжелой формой заболевания, при которой стандартная ферментозаместительная терапия не способна остановить прогрессирующую поражение головного мозга. Причина в том, что при внутривенном введении фермент не может преодолеть барьер между кровью и мозгом.

Идурсульфаза бета в виде раствора для интрацеребровентрикулярного введения входит в список закупаемых фондом «Круг добра» препаратов с июня 2025 г. Препарат под торговым названием Хантераза Нейро, выпускаемый южнокорейской GK Biopharma Corporation, представляет ее российский партнер «Нанолек».

Источник: <https://gxpnews.net/2025/12/rossijskie-mediki-osvoili-intracerebroventrikulyarnoe-vvedenie-idursulfazy-beta/?amp=1>

Дополнен перечень лечебного питания для детей-инвалидов

Правительство Российской Федерации расширило список специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов — со 116 до 119 наименований.

«В обновленный перечень добавлены продукты лечебного питания для детей с муковисцидозом от 1 года до 10 лет, а также для детей с нарушением окисления жирных кислот», — говорится в сообщении пресс-службы кабмина. Речь идет о сухих смесях «PediaSure Малоежка» и масле Kanso.

Продукты лечебного питания — это специализированные жидкие и сухие смеси, которые необходимы детям с орфанными заболеваниями. Такие продукты выдаются бесплатно по рецепту лечащего врача. Их перечень формирует специальная комиссия Минздрава, а затем утверждает правительство. В 2023 г. введен новый порядок

формирования списка: вносить в него изменения решено два раза в год, а не раз в год, как было до этого.

Вопрос о расширении перечня обсуждался на совещании с вице-премьерами Правительства Российской Федерации. «Оно [специализированное лечебное питание] помогает лучше развиваться, вести более активный и насыщенный образ жизни, и чем раньше маленькие пациенты его принимают, тем лучше для их здоровья», — отметил премьер-министр Российской Федерации Михаил Мишустин. Глава кабмина также попросил регионы регулярно пополнять ассортимент этого питания, чтобы родители могли получить его для ребенка сразу, как только возникает необходимость.

Источник: <https://gxpnews.net/2025/11/rasshiren-perochen-lechebnogo-pitaniya-dlya-rossijskih-detej-invalidov/?amp=1>