



Союз
педиатров
России

ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

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

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2026 / том 25 / № 3



Online версия журнала
www.vsp.spr-journal.ru

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г. Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp-spr-journal.ru

Учредитель

Общероссийская общественная
организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

Ван Ден Анкер Д., проф.

(Вашингтон, США);

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.,

академик РАН (Москва, Россия)

Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Ламасова А.Д., vsp@spr-journal.ru

Выпускающий редактор

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

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Телефон (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Телефон (499) 132-02-07

Верстка

Труханова Е.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Сладков Д.Г.

Адрес редакции

119296, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 54 корп. 4, помещ. 4/1

Телефон (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42

E-mail: redactorspr@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 2017 г.

Редколлегия

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

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

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

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

Деев И.А. (Москва), д.м.н., проф.

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

Ералиева Л.Т. (Алматы, Республика Казахстан), д.м.н., проф.

Захарова Е.Ю. (Москва), д.м.н.

Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США), проф., иностранный член РАН

Иванов Д.О. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Караченцова И.В. (Москва), к.м.н.

Каркашадзе Г.А. (Москва), к.м.н.

Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

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

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

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

Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Левина Ю.Г. (Москва), д.м.н.

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Налётов А.В. (Донецк), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Рычкова Л.В. (Иркутск), д.м.н., член-корр. РАН, проф. РАН

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

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

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Тихомирова Т.Н. (Москва), д.псих.н., акад. РАО

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

Хавкин А.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

119296, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 54 корп. 4, помещ. 4/1.

www.spr-journal.ru

Телефон: (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42



Печатное периодическое издание «Вопросы современной педиатрии» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 22 октября 2001 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-9996), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМН 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22768). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является неза-

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано в ООО «ВИВА-СТАР» 107023, г. Москва, Электровзводская ул., д. 20, стр. 8 Тел.: +7 (495) 780-67-05, www.vivastar.ru Знаком информационной продукции не маркируется. Дата выхода в свет 30.06.2026. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.



ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2026 / ТОМ 25 / № 3

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 142** И.А. Беляева, Т.В. Турти, Р.А. Шукенбаева, Е.П. Бомбардирова, О.Б. Гордеева, Л.С. Намазова-Баранова
СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО ДВУХ ЛЕТ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
- 154** И.А. Трембач, Е.С. Хатит
ПРОИЗВОЛЬНОЕ ПОРОГОВОЕ АПНОЭ ПОСЛЕ ГЛУБОКОГО ВДОХА КАК ПРЕДИКТОР РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ ПОСЛЕ ПЛАНОВЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ У ДЕТЕЙ: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
- 164** А.В. Макарова, А.А. Першин, Н.О. Хусаинов, О.С. Маслак, А.Ю. Мушкин
ИЗМЕНЕНИЕ ОБЪЕМА И ПНЕВМАТИЗАЦИИ ЛЕГКИХ У ПОДРОСТКОВ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ И НЕЙРОМЫШЕЧНЫМ СКОЛИОЗОМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
- 173** Н.Н. Мурашкин, А.Л. Бакулев, П.В. Городничев, Д.В. Заславский, О.Р. Зиганшин, М.М. Кохан, С.В. Кошкин, А.А. Максимова, Ю.С. Ковалева, Т.Е. Пак, О.А. Сидоренко, Д.Б. Сонин, Б.В. Халилов, А.А. Хотко, А.В. Артемьева, А.В. Еремеева, А.В. Зинкина, Ю.Н. Линькова, Е.С. Колосова, А.А. Луцкий, Е.А. Фокина
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НЕТАКИМАБА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ И ТЯЖЕЛЫМ БЛЯШЕЧНЫМ ПСОРИАЗОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОСНОВНОГО ПЕРИОДА ТЕРАПИИ (12 НЕДЕЛЬ) РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ФАЗЫ III VCD-085-16/PLANETA-KIDS

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 189** Е.Ф. Абабсах, Е.А. Балакирева, А.И. Тулинов, В.М. Гаглов
ДИВЕРТИКУЛ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ХАТЧА У РЕБЕНКА: РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 195** Л.О. Насырова, М.Д. Скурихина, А.В. Городничева, О.А. Львова, В.В. Гусев, А.С. Шамкин, П.Э. Пукис, М.Е. Зенгер
ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКИ С МИГРЕНЬЮ С АУРОЙ У ПОДРОСТКА 14 ЛЕТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- 207** Н.Д. Вашакмадзе, Н.В. Журкова, Л.Е. Цынгунова, Л.С. Намазова-Баранова
НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ХАНТЕРА

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002. Issued once in two months

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp.spr-journal.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

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

Deputy editors-in-chief

Namazova-Baranova L.S., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation);
Van Den Anker D., MD, PhD, prof. (Washington, USA)

Research editor

Saygitov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Lamasova A.D., vsp@spr-journal.ru

Publishing editor

Tkacheva N.I., redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru
Phone: (916) 129-35-36
Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07

Designer

E.A. Trukhtanova

Proof-reader

E.R. Pretro

Translator

D.G. Sladkov

Correspondence address

«Paediatrician» Publishers LLC
Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,
119296, Moscow, Russian Federation
Phone: (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42
E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK), which are to publish the results of doctorate theses. The journal is indexed in Scopus since 2017.

Editorial board

Albitsky V.Yu. (Moscow), PhD, prof.

Baibarina E.N. (Moscow), PhD, prof.

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

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

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

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, RAS prof.

Deev I.A. (Moscow), PhD, prof.

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

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), MD, PhD, prof.

Ivanov D.O. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Karachentsova I.V. (Moscow), PhD

Karkashadze G.A. (Moscow), PhD

Katargina L.A. (Moscow), PhD, prof.

Kharit S.M. (Saint Petersburg), PhD, prof.

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

Klochkova O.A. (Moscow), MD, PhD

Korsunskiy A.A. (Moscow), PhD, prof.

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

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

Kulichenko T.V. (Moscow), PhD, RAS prof.

Levina Y.G. (Moscow), PhD

McIntosh D. (London, United Kingdom), MD, PhD, prof.

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

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

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

Novik G.A. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

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

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

Polyakov V.G. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

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

Roshal' L.M. (Moscow), PhD, prof.

Rychkova L.V. (Irkutsk), PhD, corresponding member of RAS, RAS prof.

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

Sibirskaya E.V. (Moscow), PhD, prof

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

Surkov A.N. (Moscow), PhD

Talalaev A.G. (Moscow), PhD, prof.

Tikhomirova T.N. (Moscow), PhD, academician of RAE

Ustinova N.V. (Moscow), PhD

Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.

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

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

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

Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.

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

Yeraliyeva L.T. (Almaty, Republic of Kazakhstan), PhD, prof.

Zakharova E.Yu. (Moscow), PhD

Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof., foreign member of RAS

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC
Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,
119296, Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 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.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal «Current pediatrics».

Printed at LCC VIVASTAR
20, build. 8., Elektrozavodskaya St.,
107023, Moscow,
tel.: +7 (495) 780-67-05, www.vivastar.ru
Signed for printing 30.06.2026.

Edition 7000 copies

Subscription indices are in catalogue «Pochta Rossii» 4843. Free price.



CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2026 / V. 25 / N° 3

CONTENT

ORIGINAL ARTICLE

- 142** Irina A. Belyaeva, Tatiana V. Turti, Regina A. Shukenbaeva, Elena P. Bombardirova, Olga B. Gordeeva, Leyla S. Namazova-Baranova
INTESTINAL MICROBIOTA COMPOSITION IN CHILDREN UNDER TWO YEARS OF AGE WITH FOOD ALLERGIES: CROSS SECTIONAL STUDY
- 154** Ilya A. Trembach, Elizaveta S. Khatit
BREATH-HOLDING TEST AFTER DEEP INHALATION AS A RISK PREDICTOR OF ADVERSE EVENTS AFTER ELECTIVE ABDOMINAL SURGERY IN CHILDREN: PROSPECTIVE COHORT STUDY
- 164** Anna V. Makarova, Andrey A. Pershin, Nikita O. Khusainov, Olga S. Maslak, Alexandr Yu. Mushkin
CHANGES IN LUNG VOLUME AND PULMONARY VENTILATION IN ADOLESCENTS WITH IDIOPATHIC AND NEUROMUSCULAR SCOLIOSIS AFTER SURGICAL CORRECTION OF SPINAL DEFORMITY: RETROSPECTIVE COHORT STUDY
- 173** Nikolay N. Murashkin, Andrey L. Bakulev, Pavel V. Gorodnichev, Denis V. Zaslavskiy, Oleg R. Ziganshin, Muza M. Kokhan, Sergey V. Koshkin, Anna A. Maksimova, Yulia S. Kovaleva, Tatiana E. Pak, Olga A. Sidorenko, Dmitriy B. Sonin, Bulat V. Khalilov, Alkes A. Khotko, Antonina V. Artem'eva, Anna V. Ereemeeva, Arina V. Zinkina, Yulia N. Lin'kova, Elena S. Kolosova, Anton A. Lutskiy, Ekaterina A. Fokina
EFFICACY AND SAFETY OF NETAKIMAB IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE PLAQUE PSORIASIS: RESULTS OF THE CORE TREATMENT PERIOD (12 WEEKS) OF THE RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED PHASE III CLINICAL TRIAL BCD-085-16/PLANETA-KIDS

CLINICAL OBSERVATION

- 189** Ekaterina F. Ababsakh, Elena A. Balakireva, Andrey I. Tulinov, Victor M. Gagloev
HUTCH DIVERTICULUM IN A CHILD: RARE CASE STUDY
- 195** Lolita O. Nasyrova, Mariya D. Skurikhina, Anna V. Gorodnicheva, Olga A. L'vova, Vadim V. Gusev, Alexey S. Shamkin, Polina E. Pukis, Marina E. Zenger
CHALLENGES IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF TRANSITORY ISCHEMIC ATTACK AND MIGRAINE WITH AURA IN 14-YEAR-OLD ADOLESCENT: CASE STUDY

A DOCTOR'S AID

- 207** Nato D. Vashakmadze, Nataly V. Zhurkova, Larisa E. Tsyngunova, Leyla S. Namazova-Baranova
NEW PARADIGMS IN MANAGEMENT OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN PATIENTS WITH HUNTER SYNDROME

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, Т.В. Турти^{1, 2}, Р.А. Шукенбаева¹, Е.П. Бомбардирова², О.Б. Гордеева^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

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

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

³ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Состав кишечной микробиоты у детей в возрасте до двух лет с пищевой аллергией: одномоментное исследование

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, заведующая отделом пренатальной, антенатальной и неонатальной медицины 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), врач-неонатолог Морозовской детской городской клинической больницы
Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (905) 728-58-02, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 10.09.2026, принята к печати: 16.06.2026

Обоснование. Исследование кишечной микробиоты у детей с аллергическими заболеваниями в первые 1000 сут жизни необходимо для обоснования патогенетической коррекции кишечного дисбиоза в периоде «окна возможностей». В России проведено несколько исследований кишечной микробиоты у детей первых 1000 сут жизни, но не у детей с аллергией. **Цель исследования** — изучить состав кишечной микробиоты у детей в возрасте до двух лет с пищевой аллергией. **Методы.** В исследование включали доношенных детей в возрасте 6–24 мес с пищевой аллергией, находившихся под наблюдением в амбулаторных условиях. Таксономический состав кишечной микробиоты анализировали методом секвенирования 16S rПНК. Сбор биоматериала выполнен в домашних условиях. Таксономический профиль кишечной микробиоты представлен в виде относительной численности таксонов (relative abundance), рассчитанной как доля (в %) прочтений (reads), отнесенных к каждому таксону, от общего числа прочтений. **Результаты.** Таксономический состав кишечной микробиоты изучен у 60 детей, из них 37 первого (6–12 мес) и 23 — второго года жизни (13–24 мес). У детей обеих возрастных групп выделены типы Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria и Actinobacteria, у детей в возрасте 13–24 мес — еще и тип Verrucomicrobia. У детей в возрасте 13–24 мес чаще обнаруживали микроорганизмы семейства Ruminococcaceae ($p = 0,006$), неидентифицируемого рода семейства Lachnospiraceae ($p < 0,001$) и рода Gemmiger ($p = 0,007$), реже — рода Veillonella ($p = 0,007$). У детей в возрасте 6–12 мес обнаружены условно-патогенные микроорганизмы видов Veillonella parvula ($p = 0,017$), Erysipelatoclostridium ramosum и Intestinibacter bartlettii, у детей второго года жизни выше доля Faecalibacterium prausnitzii ($p = 0,049$). На этом фоне у детей второго года жизни ниже выраженность сенсibilизации к белкам коровьего молока при сохранении ее уровня к белкам куриного яйца. **Заключение.** У детей второго года жизни с пищевой аллергией отмечено более высокое содержание микробов-симбионтов при отсутствии микробов-патобионтов. Этот результат позволяет предполагать компенсаторное формирование толерантности у детей с пищевой аллергией уже в раннем возрасте.

Ключевые слова: дети, младенцы, пищевая аллергия, кишечная микробиота, таксономия, 16S rПНК

Для цитирования: Беляева И.А., Турти Т.В., Шукенбаева Р.А., Бомбардирова Е.П., Гордеева О.Б., Намазова-Баранова Л.С. Состав кишечной микробиоты у детей в возрасте до двух лет с пищевой аллергией: одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2026;25(3):142–153. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i3.3054>

ОБОСНОВАНИЕ

Нарушения процессов ранней колонизации кишечной микробиоты симбионтными микроорганизмами рассматриваются как ключевой фактор предрасположенности к иммуопосредованным болезням, включая аллергические заболевания, в старшем возрасте [1, 2]. Кишечный дисбиоз в первые 1000 сут жизни может быть ассоциирован с развитием атопии в будущем [3–5]. Таксономический состав микробиоты на протяжении первых лет жизни претерпевает изменения, зависящие от гестационного возраста, способа родоразрешения, применения антибиотиков, вскармливания ребенка [1, 2]. При этом у здоровых младен-

цев на грудном вскармливании на протяжении первых 6 мес жизни состав микробиоты относительно стабилен, а факторы грудного молока способствуют компенсации негативного влияния анте- и перинатальных факторов риска [6, 7]. У детей на смешанном и искусственном вскармливании состав кишечной микробиоты в первом полугодии жизни зависит от сроков введения, объема и качества молочной смеси, в частности, от содержания в ней олигосахаридов [8]. Введение прикорма изменяет структуру микробиоты; но если при этом ребенок продолжает получать грудное молоко, а не молочные смеси, его микробиота сохраняет оптимальные уровни микробов-симбионтов [9].

Факторы, влияющие на антенатальный и постнатальный онтогенез кишечной микробиоты, приобретают особую значимость у детей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям, поскольку стартовые нарушения формирования микробиоты способствуют манифестации этих заболеваний [4, 5, 10]. Однако сведения о доминирующих бактериальных таксонах у детей с аллергией в сравнении с детьми без аллергии противоречивы [11–13]. По некоторым данным, у детей с аллергией происходит снижение относительного количества микроорганизмов родов *Bacteroides* и *Clostridium* XVIII и увеличение родов *Clostridium sensu stricto* [14, 15] и *Anaerobacter* spp. [14]. Также описано снижение количества микроорганизмов видов *Bifidobacterium longum*, *Bacteroides dorei*, *B. vulgatus* у детей с аллергией, но на фоне увеличения количества микроорганизмов видов *Ruminococcus gnavus* и *Faecalibacterium prausnitzii* [16]. Биомаркерами аллергии считается также высокое содержание в кишечной и кожной микробиоте микроорганизмов рода *Collinsella* [17]. Бактериальное разнообразие микробиоты у детей с IgE-опосредованной пищевой аллергией в возрасте 12 и 24 мес значительно выше, чем у здоровых, и увеличивается с возрастом. При этом увеличение в составе кишечной микробиоты микроорганизмов рода *Collinsella* связывают с развитием аллергии на древесный орех и/или арахис [17]. Состояние микробиоты кишечника у детей после введения прикорма и последующего отлучения от груди (на 21–31-й нед жизни) характеризовалось постепенным увеличением количества микроорганизмов семейства *Lachnospiraceae*, родов *Faecalibacterium* и *Dialister*, что в школьном возрасте (6–11 лет) ассоциировало с меньшим риском ато-

пии [18]. У детей с атопическим дерматитом в двух ранних возрастных периодах (средний возраст 10 и 24 мес) обнаружено преобладание (в сравнении с детьми без аллергии) факультативных анаэробов, снижение колонизации *Bacteroides fragilis* и бактериями, продуцирующими короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) [19].

Таким образом, исследования характеристик кишечной микробиоты у детей с аллергическими заболеваниями на этапе первых 1000 сут жизни актуальны, поскольку они позволят обосновать выбор направления патогенетической коррекции болезни в периоде «окна возможностей». В России исследования кишечной микробиоты у детей первых 1000 сут жизни немногочисленны [20–22], а различия в составе микробиоты у детей раннего возраста с аллергией ранее не изучали.

Цель исследования

Изучить состав кишечной микробиоты у детей в возрасте до двух лет с пищевой аллергией.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование состава кишечной микробиоты у детей двух возрастных групп с пищевой аллергией. Результаты изучения состава кишечной микробиоты бактериологическим методом у детей, включенных в настоящее исследование, опубликованы ранее [23].

Условия проведения исследования

В исследование включали детей, находившихся под амбулаторным наблюдением в консультативно-диагно-

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, Tatiana V. Turti^{1, 2}, Regina A. Shukenbaeva¹, Elena P. Bombardirova², Olga B. Gordeeva^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

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

³ Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Intestinal Microbiota Composition in Children Under Two Years of Age with Food Allergies: Cross Sectional Study

Background. Study of the intestinal microbiota in children with allergic diseases during the first 1000 days of life is necessary for pathogenetic correction validation of intestinal dysbiosis during the “window of opportunity” period. Several studies on intestinal microbiota in children during the first 1000 days of life have been conducted in Russia, but not among children with allergies.

Objective. The aim of the study is to examine the intestinal microbiota composition in children under two years of age with food allergies. **Methods.** The study included full-term children aged 6–24 months with food allergy who were followed up on outpatient basis. The taxonomic composition of intestinal microbiota was analyzed via 16S rRNA sequencing. Biological material was collected at home. The taxonomic profile of intestinal microbiota is presented as the relative abundance of taxa, calculated as the proportion (in %) of reads assigned to each taxon out of the total number of reads. **Results.** The taxonomic composition of intestinal microbiota was studied in 60 children: 37 of them were of the first year of life (6–12 months) and 23 were of the second year of life (13–24 months). Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, and Actinobacteria were revealed in both age groups, while children aged 13–24 months additionally had Verrucomicrobia. Ruminococcaceae family ($p = 0.006$), unclassified type of Lachnospiraceae family ($p < 0.001$), and Gemmiger ($p = 0.007$) were revealed more frequently in children aged 13–24 months, whereas Veillonella ($p = 0.007$) was revealed less frequently. Opportunistic microorganisms of Veillonella parvula ($p = 0.017$), Erysipelatoclostridium ramosum, and Intestinibacter bartlettii were revealed in children aged 6–12 months, while the proportion of Faecalibacterium prausnitzii was higher ($p = 0.049$) in children of the second year of life. Children of the second year of life showed lower degree of sensitization to cow's milk proteins, while sensitization level to chicken egg proteins remained unchanged. **Conclusion.** Children of the second year of life with food allergy have higher abundance of commensal microbes was observed in the absence of pathobionts. This result suggests the compensatory tolerance development in children with food allergy early in childhood.

Keywords: children, infants, food allergy, intestinal microbiota, taxonomy, 16S rRNA

For citation: Belyaeva Irina A., Turti Tatiana V., Shukenbaeva Regina A., Bombardirova Elena P., Gordeeva Olga B., Namazova-Baranova Leyla S. Intestinal Microbiota Composition in Children Under Two Years of Age with Food Allergies: Cross Sectional Study. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2026;25(3):142–153. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i3.3054>

стическом центре НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (Москва) в период с 01.03.2024 по 01.05.2025.

Данные об анамнезе жизни и болезни пациентов, клиническое описание, данные рутинных лабораторных и инструментальных исследований (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование внутренних органов), данные консультаций профильных специалистов и диагностические заключения получены из амбулаторных карт наблюдаемых пациентов.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- доношенные дети в возрасте от 6 мес до 24 мес жизни с пищевой аллергией;
- проживание в г. Москве или городах Московской области.

Диагноз пищевой аллергии устанавливали клинически при купировании симптомов аллергии после исключения из диеты предполагаемого аллергена и их повторного появления после тестового введения аллергена. Наличие IgE-опосредованной пищевой аллергии подтверждали обнаружением sIgE (согласно клиническим рекомендациям «Пищевая аллергия», 2025 г. [24]).

Критерии не включения:

- наличие острого заболевания;
- наличие тяжелой коморбидной патологии (врожденные пороки развития, наследственные обменные нарушения, органическое поражение центральной нервной системы).

Критерии исключения:

- пациенты, у которых анализ кала не выполнен по техническим причинам.

Целевые показатели исследования

Анализировали таксономический состав кишечной микробиоты на всех уровнях его организации: тип, класс, порядок, семейство, род и вид.

Материалы исследования

Сбор кала детей, включенных в исследование, выполняли в домашних условиях родителями ребенка или лицами, осуществляющими уход, после объяснения исследователем правил сбора биологического материала. В частности, информировали о необходимости взятия биоматериала непосредственно после акта дефекации в утреннее время. При этом с поверхности памперса/пеленки стерильным шпателем необходимо было выполнить взятие образца объемом не менее чайной ложки (около 5 г). Пробу биоматериала следовало поместить в стерильный контейнер объемом 120 мл («Полиэфир», Республика Беларусь), а затем в домашний холодильник и хранить в нем при температуре +4 °C не более 24 ч. В течение этого времени образцы необходимо было транспортировать в сумке-холодильнике в лабораторию, где осуществляли хранение при температуре –80 °C. Сроки хранения замороженного биоматериала составляли от 1 до 3 мес. После оттаивания для исследования повторное замораживание не производили [25].

Выделение ДНК

ДНК выделяли из 50 мг фекалий (такой объем биоматериала был доступен во всех случаях). К образцам добавляли 400 мкл фосфатно-солевого буферного раствора (PBS, Solarbio, Beijing Solarbio Science & Technology Co., Ltd., КНР). Гомогенизацию образцов про-

водили в пробирках со стеклянными шариками на приборе MagNA Lyser (Roche, Швейцария) в течение 30 с. Далее ДНК выделяли на автоматической станции KingFisher Flex (Thermo Fisher Scientific, США) набором MagMAX Microbiome Ultra Nucleic Acid Isolation Kit (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколом производителя. Количество ДНК оценивали на приборе Qubit (Qubit Systems, Канада) набором Quant-iT dsDNA Broad-Range Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Отрицательный и положительный контроль использовали в каждой реакции. В качестве положительного контроля использовали чистую культуру лактобацилл или бифидобактерий.

Приготовление библиотек и секвенирование

Для получения ампликона гена 16S рПНК использовали 1–5 нг геномной ДНК. На первом этапе нарабатывали ампликон методом полимеразной цепной реакции с использованием набора реактивов Tersus Plus PCR kit («Евроген», Россия) и праймеров 27F (AGAGTTTGATYMTGGCTCAG), 1492R (GGTTACCTTGTAYGACTT) («Евроген», Россия). Для наработки ампликонов применяли следующую программу: 95 °C — 2 мин (95 °C — 1 мин; 60 °C — 1 мин; 72 °C — 3 мин) 30 циклов; 72 °C — 2 мин; 4 °C [26]. Качество ампликонов проверяли путем электрофореза в 1,5% агарозном геле. В соответствии с протоколом в реакцию брали 11 мкл очищенного ампликона, обрабатывали NEBNext Ultra II End Repair/dA-Tailing Module (NEB, США) и лигировали баркоды с использованием Native Barcoding Kit 96 (SQK-NBD109.96) при помощи Blunt/TA Ligase Master Mix (NEB, США). Далее проводили очистку готовых ампликонов при помощи магнитных шариков KAPA Pure Beads (Roche, США) в соответствии с протоколом производителя (соотношение шариков к ампликону 0,4 : 1).

Полученные баркодированные библиотеки чистили при помощи KAPA Pure Beads (Roche, США), концентрацию библиотек измеряли с применением набора Quant-iT dsDNA Assay Kit, High Sensitivity (Thermo Fisher Scientific, США), образцы смешивали эквимольно. К пулированной библиотеке лигировали финальный адаптер (Adapter Mix II Expansion (Oxford Nanopore Technologies, Великобритания) с применением NEBNext Quick Ligation Module (NEB, США). Готовую библиотеку наносили на проточную ячейку прибора MinION Mk1B (Oxford Nanopore Technologies, Великобритания) в количестве 70 фмоль. Очищенные баркодированные библиотеки смешивали эквимольно, исходя из измеренных концентраций и размера ампликона (1465 п.н.). Далее полученный пул библиотек концентрировали на магнитных шариках.

Таксономическая классификация

Адаптерные последовательности были удалены с применением программы Porechop, версия 0.2.4 (<https://github.com/rrwick/Porechop>) с параметрами, выставленными по умолчанию. Считывания были отфильтрованы с использованием Chopper, версия 0.6.0 (<https://github.com/wdecoster/chopper>) с параметрами -l 1300 и --maxlength 1600, удаляя последовательности с оценкой Phred ниже 10 или выходящие за пределы диапазона длин 1300–1600 нуклеотидов. Таксономическая классификация выполнена с использованием программы Emlu, версия 3.4.5 (<https://github.com/treangenlab/emlu>) с предварительно собранной эталонной базой данных EMU, оптимизированной для длинных прочтений и рекомендованной разработчиками программы.

Таксономический профиль кишечной микробиоты представлен в виде относительной численности таксонов

(relative abundance, %), рассчитанной как доля прочтений (reads), отнесенных к каждому таксону, от общего числа прочтений. Для оценки качества и распространенности отфильтрованных и необработанных данных использовали NanoStat, версия 1.6.0 (<https://github.com/wdecoster/nanostat>). Результаты таксономической аннотации импортировали в RStudio, версия 2023.12.0+369 для последующего анализа с использованием пакета MicrobiotaProcess, версия 1.17.1 (<https://github.com/YuLab-SMU/MicrobiotaProcess>).

Визуализация таксономического состава исследуемых групп выполнена с помощью функции `mr_plot_abundance` (MicrobiotaProcess, язык программирования R, версия 4.3.2).

Определение специфических IgE

Для определения специфических IgE к аллергенам использован метод твердофазного иммуноферментного анализа по мультиплексной технологии «Аллергочип ALEX²» (Macro-Array Diagnostics GmbH, Австрия). Тест определяет чувствительность к 300 аллергенам следующих групп: пыльца трав, деревьев, сорняков; эпидермис и шерсть животных; клещи и тараканы; плесень и дрожжевые грибы; пищевые аллергены; латекс, аллергены и яды насекомых.

Взятие крови пациентов осуществляли из периферической вены в стерильные пробирки типа BD (Becton Dickinson Vacutainer 2 мл) с гелем — активатором свертывания. Пробирку устанавливали вертикально в штатив и оставляли при комнатной температуре на 30–60 мин до образования сгустка. Затем пробирку центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об./мин. Полученную сыворотку аккуратно отбирали стерильной пипеткой, избегая контакта со сгустком и форменными элементами крови. Сыворотку переносили в чистую стерильную пробирку с плотно закрывающейся крышкой, хранили в холодильнике при температуре 2–8 °C не более 1 нед. При более длительном хранении образцы замораживали при –20 °C.

Для выполнения анализа использовали реагенты набора ALEX² (Allergy Xplorer, Macro-Array Diagnostics GmbH, Австрия). Подготовку реагентов и биологических образцов (сыворотка крови) проводили согласно инструкции производителя непосредственно перед проведением анализа. Необходимое количество картриджей ALEX² извлекали из холодильника и устанавливали в держатели. В каждый картридж добавляли 400 мкл ALEX² Sample Diluent, после чего вносили 100 мкл исследуемого образца сыворотки. Картриджи помещали в подготовленную инкубационную камеру, устанавливали ее на лабораторный шейкер и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч при скорости 8 об./мин и мягком покачивании вдоль длинной стороны картриджа. По завершении инкубации содержимое картриджа сливали, а капли жидкости аккуратно удаляли бумажным полотенцем. После этого проводили первую серию промывок (промывочный буфер стандартный PBS-T) согласно инструкции производителя. Далее в каждый картридж добавляли 500 мкл ALEX² Detection Antibody. Картриджи снова помещали в инкубационную камеру и инкубировали 30 мин при 8 об./мин. После завершения инкубации раствор детекционного антитела сливали, а остатки жидкости удаляли аналогично предыдущему этапу. Затем выполняли вторую серию промывок. После промывок в каждый картридж вносили по 500 мкл ALEX² Substrate Solution. С момента заполнения первого картриджа запускали таймер и инкубировали

в течение 8 мин при горизонтальном положении картриджа без покачивания. По истечении 8 мин в каждый картридж добавляли по 100 мкл ALEX² Stop Solution. Раствор аккуратно распределяли по поверхности массива, после чего полностью сливали смесь субстрата, стоп-раствора и удаляли остатки жидкости. После этого выполняли заключительную промывку. После завершения всех этапов массивы оставляли сушиться на воздухе при комнатной температуре до полного высыхания. Полностью высушенные массивы сканировали с использованием системы ImageXplorer. Полученные изображения анализировали с применением программного обеспечения RAPTOR SERVER Analysis Software, версия 22-IFU-01-EN-06 (дата выпуска: май 2022 г., разработчик Macro Array Diagnostics GmbH, Австрия).

Стандартизованные категории для результатов теста методом «Аллергочип ALEX²» (kUA/L — килоединицы аллерген-специфического IgE на литр): < 0,3 — не определяется; 0,3–0,9 — низкий; 1–4,9 — умеренный; 5–14,9 — высокий; ≥ 15 — очень высокий. Флуоресцентный/колориметрический сигнал преобразовывали в количественные единицы kUA/L с использованием стандартной калибровочной кривой. По данным производителя, калибровочная кривая ALEX² уже создана путем сравнительного тестирования сывороточных препаратов со специфическим IgE к различным антигенам. Данные ниже нижнего предела фиксировали как < 0,3 kUA/L и приравнивали к нулю, данные выше верхнего предела фиксировали как верхний предел. По данным производителя, предел обнаружения (Limit Of Detection) составлял 0,3 kUA/L для всех аллергенных компонентов и экстрактов. Данные о воспроизводимости для лаборатории внутрисерийных и межсерийных коэффициентов вариации (CV) для контрольных образцов отсутствуют.

Статистические процедуры

Расчет размера выборки

Необходимый размер выборки при планировании исследования не рассчитывали.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft Inc, США).

Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили). Сравнение независимых выборок (дети в возрасте 6–12 и 13–24 мес) по количественным показателям выполнено с применением *U*-критерия Манна – Уитни, по качественным показателям — критерия χ^2 с поправкой Йетса (при ожидаемой частоте в одной из ячеек 4-польной таблицы от 5 до 9) или точного критерия Фишера (при ожидаемой частоте в одной из ячеек 4-польной таблицы < 5). Вводили поправку Бенджамини – Хохберга на множественные сравнения. Статистически значимым считали различия при $p < 0,05$.

Размер эффекта по Козну для определения различий между двумя группами или силы связи между переменными представлен для количественных (*d*) и качественных (*h*) данных. Интерпретация величины эффекта: 0,2 — малый эффект; 0,5 — средний эффект; 0,8 и выше — большой эффект.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол

№ 237 от 19.02.2024). От законных представителей получали информированное добровольное согласие на участие детей в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В период исследования для участия были приглашены 65 детей. Из них соответствовали критериям отбора 63 ребенка. Родители всех 63 детей согласились на участие в исследовании. Материалы (образцы кала) были получены от 60 детей. В 3 случаях материалы не были получены в связи с переездом семьи в другой город. Таким образом, были проанализированы данные 60 пациентов с пищевой аллергией, из них 37 в возрасте 6–12 мес и 23 — 13–24 мес.

Характеристики групп исследования

Дети в возрасте 6–12 и 13–24 мес, медиана 7 (6; 9) и 16 (15; 21) мес соответственно, были сопоставимы (во всех случаях $p > 0,2$) по всем изученным в исследовании исходным показателям (табл. 1). Вместе с тем, анализ величины размера эффекта по Козну показал значимое различие групп по таким показателям, как частота случаев аллергии у родственников первой линии родства, антибактериальной терапии детей в перинатальном периоде, рождения путем кесарева сечения.

При определении IgE-сенситизации к отдельным аллергенам и степени сенситизации к ним дети в возрасте 6–12 и 13–24 мес были сопоставимы (во всех случаях $p > 0,5$) по всем изученным показателям. Вместе с тем, выявлена значимая разница между группами по наличию поливалентной аллергии (анализ величины размера эффекта по Козну) (табл. 2).

Основные результаты исследования

В составе кишечного метагенома на уровне типа бактерий у пациентов в возрасте 6–12 мес выделены 4 типа

бактерий (типы *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*). У детей в возрасте 13–24 мес наряду с этими типами бактерий выделены бактерии типа *Verrucomicrobia* (табл. 3–7).

На уровне класса у пациентов в возрасте 6–12 мес тип *Firmicutes* включал классы *Clostridia*, *Bacilli*, *Negativicutes*, *Erysipelotrichia* (см. табл. 3). Статистически значимых различий таксономического состава кишечной микробиоты на уровне классов и порядков между детьми в возрасте 6–12 и 13–24 мес не выявлено. В обеих возрастных группах наиболее часто выделялись микроорганизмы 19 семейств: *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Tannerellaceae*, неидентифицируемое семейство порядка *Bacteroidales*, неидентифицируемое семейство порядка *Clostridiales*, *Bacteroidaceae*, *Sutterellaceae*, *Oscillospiraceae*, *Streptococcaceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Veillonellaceae*, *Clostridiaceae*, *Prevotellaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Lactobacillaceae*, *Pasteurellaceae*, *Akkermansiaceae* (см. табл. 3–7). Статистически значимые различия между группами детей установлены в отношении семейства *Ruminococcaceae*: в старшей возрастной группе доля микроорганизмов этого семейства была выше (см. табл. 3).

Были выделены наиболее распространенные у пациентов обеих групп 39 родов микроорганизмов; из них доля только 3 родов в сравниваемых группах различалась (см. табл. 3). Так, у детей в возрасте 13–24 мес по сравнению с детьми 6–12 мес отмечены более низкое содержание *Veillonella* и, напротив, более высокое содержание микроорганизмов неидентифицируемого рода семейства *Lachnospiraceae* и рода *Gemmiger* (семейство *Ruminococcaceae*) (см. табл. 3). У детей в возрасте 13–24 мес практически отсутствовали микроорганизмы родов *Erysipelatoclostridium*, *Intestinibacter*, *Klebsiella*, *Sutterella*, *Haemophilus* и *Prevotella* (см. табл. 3, 5, 6).

Таблица 1. Характеристика детей с пищевой аллергией разных возрастных групп

Table 1. Characteristics of children with food allergies from different age groups

Показатели	Дети 6–12 мес (n = 37)	Дети 13–24 мес (n = 23)	d/h по Козну	p
Пол (женский), абс. (%)	17 (46)	12 (52)	0,12	0,818
Масса тела при рождении, г	3520 (3250; 3750)	3650 (2720; 3990)	0,20	0,760
Срок гестации, нед	39 (38; 40)	39 (38; 40)	0,04	0,995
Семейный анамнез по аллергии*, n (%)	27 (73)	21 (91)	0,49	0,324
Наличие в семье братьев/сестер, абс. (%)	15 (40)	10 (43)	0,06	0,897
Антибактериальная терапия в перинатальном периоде, абс. (%)	12 (32)	14 (61)	0,58	0,232
Кесарево сечение, абс. (%)	9 (24)	12 (52)	0,58	0,232
Приложены к груди в 1-е сут, абс. (%)	30 (81)	22 (96)	0,50	0,334
Тип вскармливания, абс. (%)				
• естественное	11 (30)	9 (39)	0,110 (df = 2)	0,818 (df = 2)
• искусственное	3 (8)	1 (4)		
• смешанное	23 (62)	13 (57)		
Возраст введения прикорма, мес	5 (4,5; 6)	5 (5; 6)	0,20	0,760
IgE-сенситизация к пищевым аллергенам**, абс. (%)	19 (51)	8 (35)	0,34	0,646

Примечание. <*> — наличие аллергической болезни у родственников первой линии (родители и сибсы); <***> — определяли методом иммунофлуоресценции на твердой фазе «Аллергочип ALEX2». p-значения рассчитаны с поправкой на множественные сравнения по Бенджамини – Хохбергу.

Note. <*> — allergic disease in first-line relatives (parents and sibs); <***> — determined by solid phase immunofluorescence “Allergochip ALEX2.” p-values were calculated adjusted for multiple Benjamini – Hochberg comparisons.

Таблица 2. IgE-сенситизация детей в возрасте 6–12 и 13–24 мес с пищевой аллергией**Table 2.** IgE sensitization of children aged 6–12 and 13–24 months with food allergies

Показатели	Дети 6–12 мес (n = 19)	Дети 13–24 мес (n = 8)	d/h по Козну	p
Общее количество выявленных аллергенов, абс.	28	39	–	–
Сенсибилизация к яичному белку, абс. (%)	11 (58)	5 (62)	0,07	1,000
Сенсибилизация к белку коровьего молока, абс. (%)	5 (26)	1 (12)	0,36	0,9495
Сенсибилизация к арахису, абс. (%)	2 (10)	2 (25)	0,40	0,9495
Сенсибилизация к сое, абс. (%)	2 (10)	1 (12)	0,06	1,000
Поливалентная аллергия, абс. (%)	8 (42)	7 (87)	1,01	0,258
Умеренная/высокая сенсибилизация к пищевым аллергенам*, абс. (%)	15 (79)	5 (62)	0,41	0,9495

Примечание. <*> — содержание (килоединицы/литр) аллерген-специфического IgE в сыворотке крови ≥ 1 kUA/L. IgE-сенситизацию устанавливали при наличии sIgE > 0,3 kUA/L. Поливалентной считали аллергию при выявлении IgE-сенситизации к двум и более аллергенам.

Note. <*> — content (kilo-units/liter) of allergen-specific IgE in serum ≥ 1 kU/L. IgE sensitization was established with sIgE > 0.3 kU/L. Allergy to two or more allergens was considered polyvalent when IgE sensitization was revealed.

Таблица 3. Таксономический состав кишечной микробиоты (тип *Firmicutes*) у детей в возрасте 6–12 и 13–24 мес с пищевой аллергией**Table 3.** Taxonomic composition of intestinal microbiota (*Firmicutes* type) in children aged 6–12 and 13–24 months with food allergies

Таксономия	6–12 мес (n = 37)	13–24 мес (n = 23)	p
Firmicutes	60,51	66,21	0,432
Clostridia	39,50	50,83	0,227
Clostridiales	39,50	50,83	0,252
Ruminococcaceae	2,86	10,70	0,006
Faecalibacterium	0,70	7,26	0,064
Faecalibacterium_prausnitzii	0,70	7,26	0,049
Gemmiger	0,00	0,65	0,007
Gemmiger_formicilis	0,00	0,65	0,012
Ruminococcus	0,00	0,34	0,124
Flavonifractor	0,55	0,35	0,296
Flavonifractor_plautii	0,55	0,35	0,285
Lachnospiraceae	23,71	32,32	0,403
Faecalicatena	0,00	0,12	0,269
Faecalicatena_fissicatena	0,00	0,07	0,243
Lachnoclostridium	0,24	0,59	0,659
Lachnoclostridium_sp_YL32	0,24	0,47	0,988
Lacrimispora	0,60	0,94	0,269
Lacrimispora_saccharolytica	0,60	0,94	0,243
Faecalimonas	0,00	0,20	0,334
Faecalimonas_umbilicata	0,00	0,20	0,309
Enterocloster	2,97	2,77	0,646
Enterocloster_bolteae	2,97	2,77	0,570
Fusicatenibacter	0,00	0,62	0,067
Fusicatenibacter_saccharivorans	0,00	0,62	0,058
Anaerobutyricum	0,00	0,19	0,124
Anaerobutyricum_hallii	0,00	0,19	0,132
Lachnospira	0,00	1,02	0,149
Lachnospira_eligens	0,00	1,02	0,108
Roseburia	0,00	1,43	0,124
Roseburia_intestinalis	0,00	0,22	0,284
Roseburia_hominis	0,00	0,40	0,045
Anaerostipes	0,00	0,57	0,235
Anaerostipes_hadrus	0,00	0,53	0,152
Mediterraneibacter	1,71	1,32	0,659
Ruminococcus_gnavus	0,66	0,94	0,570
Blautia	2,05	1,85	0,659
Blautia_sp_SC05B48	0,30	0,56	0,305
Blautia_luti	0,48	0,44	0,988
Blautia_wexlerae	0,08	0,13	0,746

Таблица 3. Окончание

Table 3. Ending

Таксономия	6–12 мес (n = 37)	13–24 мес (n = 23)	p
Dorea	0,00	0,23	0,124
Dorea_longicatena	0,00	0,17	0,163
NA	0,00	2,56	<0,001
Lachnospiraceae_bacterium_GAM79	0,00	0,72	0,012
Oscillospiraceae	0,00	0,38	0,168
Dysosmobacter	0,00	0,30	0,124
Dysosmobacter_welbionis	0,00	0,30	0,132
Peptostreptococcaceae	0,57	0,14	0,074
Intestinibacter	0,15	0,00	0,124
Intestinibacter_bartlettii	0,15	0,00	0,102
Clostridiaceae	2,37	2,69	0,403
Hungatella	1,10	1,09	0,659
Hungatella_hathewayi	1,10	1,09	0,720
Clostridium	0,37	1,03	0,235
NA	0,21	0,46	0,403
Monoglobus	0,00	0,13	0,659
Monoglobus_pectinilyticus	0,00	0,13	0,658
Bacilli	1,51	2,64	0,556
Lactobacillales	1,51	2,64	0,618
Streptococcaceae	0,65	0,56	0,878
Streptococcus	0,46	0,38	0,867
Lactobacillaceae	0,21	0,52	0,211
Lactobacillus	0,19	0,52	0,124
Lactobacillus_rogosae	0,00	0,30	0,079
Negativicutes	4,53	2,76	0,177
Veillonellales	2,85	1,48	0,252
Veillonellaceae	2,85	1,48	0,211
Veillonella	2,39	0,24	0,007
Veillonella_dispar	0,26	0,00	0,200
Veillonella_parvula	0,69	0,07	0,017
Dialister	0,00	0,07	0,160
Erysipelotrichia	0,80	0,53	0,372
Erysipelotrichales	0,80	0,53	0,394
Erysipelotrichaceae	0,80	0,53	0,403
Erysipelatoclostridium	0,29	0,00	0,064
Erysipelatoclostridium_ramosum	0,27	0,00	0,058
NA	0,08	0,17	0,733

Примечание. Здесь и в табл. 4–7: NA (Not Available) — неидентифицированное семейство/род микроорганизмов. Таксономический состав упорядочен в последовательности тип → класс → порядок → семейство → род → вид. Описание кишечной микробиоты представлено с указанием относительной численности таксонов (relative abundance), рассчитанной как доля (%) прочтений (reads), отнесенных к каждому таксону, от общего числа прочтений; p-значение рассчитано с поправкой на множественные сравнения по Бенджамини – Хохбергу.

Note. Here and in Tables 4–7: NA (Not Available) — unidentified microorganisms family/genus. Taxonomic composition is ordered in the sequence type → class → order → family → genus → species. The description of intestinal microbiota is presented with the relative abundance was calculated as the proportion (%) of reads assigned to each taxon of the total number of reads; p-value was calculated adjusted for multiple Benjamini – Hochberg comparisons.

Таблица 4. Таксономический состав кишечной микробиоты (тип *Actinobacteria*) у детей в возрасте 6–12 и 13–24 мес с пищевой аллергией

Table 4. Taxonomic composition of intestinal microbiota (*Actinobacteria* type) in children aged 6–12 and 13–24 months with food allergies

Таксономия	6–12 мес (n = 37)	13–24 мес (n = 23)	p
Actinobacteria	6,96	1,97	0,062
Actinobacteria	6,96	1,97	0,112
Bifidobacteriales	6,96	1,97	0,124
Bifidobacteriaceae	6,96	1,97	0,078
Bifidobacterium	6,96	1,97	0,069
Bifidobacterium_longum	0,88	0,54	0,285
Bifidobacterium_pseudocatenulatum	0,06	0,00	0,608

Таблица 5. Таксономический состав кишечной микробиоты (тип *Proteobacteria*) у детей в возрасте 6–12 и 13–24 мес с пищевой аллергией
Table 5. Taxonomic composition of intestinal microbiota (*Proteobacteria* type) in children aged 6–12 and 13–24 months with food allergies

Таксономия	6–12 мес (n = 37)	13–24 мес (n = 23)	p
Proteobacteria	9,80	8,38	0,371
Gammaproteobacteria	9,60	7,52	0,372
Pasteurellales	0,06	0,00	0,952
Pasteurellaceae	0,06	0,00	0,976
Haemophilus	0,06	0,00	0,952
Enterobacterales	8,91	6,67	0,394
Enterobacteriaceae	8,91	6,67	0,403
Klebsiella	0,44	0,00	0,269
Escherichia	3,69	3,05	0,394
Escherichia_coli	3,69	3,05	0,333
Betaproteobacteria	0,40	0,51	0,556
Burkholderiales	0,40	0,51	0,618
Sutterellaceae	0,37	0,51	0,734
Sutterella	0,05	0,00	0,659

Таблица 6. Таксономический состав кишечной микробиоты (тип *Bacteroidetes*) у детей в возрасте 6–12 и 13–24 мес с пищевой аллергией
Table 6. Taxonomic composition of intestinal microbiota (*Bacteroidetes* type) in children aged 6–12 and 13–24 months with food allergies

Таксономия	6–12 мес (n = 37)	13–24 мес (n = 23)	p
Bacteroidetes	14,08	20,84	0,371
Bacteroidia	14,08	20,84	0,372
Bacteroidales	14,08	20,84	0,394
Tannerellaceae	0,00	0,21	0,413
Parabacteroides	0,00	0,21	0,438
Bacteroidaceae	2,74	6,05	0,403
Bacteroides	2,74	6,05	0,413
Bacteroides_ovatus	0,00	0,50	0,333
Bacteroides_uniformis	0,00	0,53	0,285
Prevotellaceae	0,13	0,16	0,976
Prevotella	0,04	0,00	0,399
Phocaeicola_dorei	0,00	0,17	0,988
Phocaeicola_vulgatus	0,00	0,97	0,285
NA	1,79	5,65	0,376
Phocaeicola	1,79	5,65	0,269

Таблица 7. Таксономический состав кишечной микробиоты (тип *Verrucomicrobia*) у детей в возрасте 6–12 и 13–24 мес с пищевой аллергией
Table 7. Taxonomic composition of intestinal microbiota (*Verrucomicrobia* type) in children aged 6–12 and 13–24 months with food allergies

Таксономия	6–12 мес (n = 37)	13–24 мес (n = 23)	p
Verrucomicrobia	0,00	0,16	0,091
Verrucomicrobiae	0,00	0,16	0,164
Verrucomicrobiales	0,00	0,16	0,183
Akkermansiaceae	0,00	0,16	0,168
Akkermansia	0,00	0,16	0,124
Akkermansia_muciniphila	0,00	0,16	0,120

На уровне видов микроорганизмов у детей в возрасте 13–24 мес в сравнении с детьми 6–12 мес было выше количество *Faecalibacterium prausnitzii* и, кроме того, выявлены в небольшом количестве *Akkermansia muciniphila* (см. табл. 3, 7). У детей второго года жизни обнаружены бактерии типа *Firmicutes*: *Lachnospiraceae bacterium* GAM79, *Gemmiger formicilis*, *Roseburia hominis*. Наряду с этим в старшей группе по сравнению с младшей отмечено меньшее количество *Veillonella parvula* (см. табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У детей с пищевой аллергией на первом и втором году жизни выявлены различия состава кишечной микробиоты на таксономическом уровне типов бактерий. На уровне классов и порядков различий между возрастными группами пациентов не выявлено. На уровне семейств, родов и видов выявлены следующие особенности состава кишечной микробиоты: более высокое содержание на втором году жизни микро-

организмов семейства *Ruminococcaceae*, снижение содержания микроорганизмов рода *Veillonella* при элиминации условно-патогенного вида микроорганизмов *Veillonella parvula*. Наряду с этим на втором году жизни отмечен более высокий уровень неидентифицируемого рода семейства *Lachnospiraceae* и рода *Gemmiger*. Среди видов бактерий у детей второго года жизни отмечено более высокое содержание *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae bacterium* GAM79, *Gemmiger formicilis*, *Roseburia hominis*.

Ограничения исследования

Ограниченный объем выборки пациентов первого и второго года жизни не позволяет распространить полученные выводы на всю популяцию детей раннего возраста, страдающих пищевой аллергией. В нашем исследовании отсутствовала контрольная группа здоровых детей, что связано с возможностью включения детей в исследование только по принципу обращаемости в лечебное учреждение. Сравнимые группы различались по частоте случаев аллергии у родственников первой линии родства, частоте антибактериальной терапии в перинатальном периоде, а также по частоте рождения путем кесарева сечения. Все эти факторы могли оказать влияние на характеристики кишечной микробиоты, а значит, выявленные нами различия состава микробиоты могли быть обусловлены не только возрастом пациентов, но и вышеперечисленными факторами. В связи с ограниченным количеством наборов для молекулярно-генетического исследования и сроков их использования динамическое обследование детей не проводилось. Мы не учитывали влияние на состав кишечной микробиоты факторов пола, наследственности, перинатального анамнеза и характера вскармливания. Таким образом, ограничением метода исследования состава кишечной микробиоты является применение однофакторного анализа с учетом только возраста детей.

Интерпретация результатов исследования

В кишечной микробиоте детей первого года жизни выделены микроорганизмы типов *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, а также *Proteobacteria* и *Actinobacteria*. У детей второго года жизни отмечено более низкое содержание *Actinobacteria* и обнаружены микроорганизмы *Verrucomicrobia*. Похожий состав микроорганизмов описан и у здоровых детей на грудном вскармливании [1, 27] с последующей сукцессией кишечной микробиоты на фоне введения прикорма [27]. *Firmicutes* и *Bacteroidota* являются доминирующими типами микробиоты у детей на онтогенетическом этапе увеличения разнообразия продуктов прикорма, поэтому их присутствие закономерно увеличивается на втором году жизни, причем как у здоровых детей, так и у детей с аллергией [17, 28]. Вместе с тем, по некоторым данным, увеличение доли микроорганизмов типов *Bacteroidota* и *Firmicutes* ассоциировано с аллергией на белок коровьего молока [29]. Аналогичные данные получены и в нашем исследовании, хотя различия в содержании этих типов бактерий между детьми второго и первого года жизни не достигли статистической значимости. В отдельных публикациях в составе кишечной микробиоты у детей с пищевой аллергией отмечено снижение *Bacteroidota* [14, 30]. Данное противоречие, на наш взгляд, может быть связано с различной методологией изучения микробиоты, а также с разным возрастом обследованных младенцев с пищевой аллергией, особенностями стартового молоч-

ного вскармливания детей и, возможно, с региональными традициями при организации прикорма.

На таксономическом уровне классов кишечная микробиота детей в обеих возрастных группах была представлена преимущественно микроорганизмами *Clostridia*, *Bacteroidia*, *Actinobacteria*, *Gammaproteobacteria* и *Negativicutes*. Выявленные нами особенности состава кишечной микробиоты у детей с пищевой аллергией согласуются с результатами исследования, в котором показано, что младенцы с аллергией на белок коровьего молока отличались высоким содержанием микроорганизмов типов *Bacteroidota* и *Firmicutes*, классов *Clostridia* и *Bacteroidia*, и низким содержанием микроорганизмов классов *Negativicutes* [29]. Кроме того, как известно, значительное влияние на формирующуюся микробиоту оказывает способ родоразрешения. Так, класс *Negativicutes* чаще обнаруживают у детей, рожденных с помощью кесарева сечения и находящихся на смешанном вскармливании (грудное молоко и молочная смесь), по сравнению с детьми, рожденными естественным путем и получающими грудное вскармливание [31]. Эти факторы могли оказать влияние на состав кишечной микробиоты и у пациентов в нашем исследовании.

При сравнении состава кишечной микробиоты на уровне порядков у детей с аллергией первого и второго годов жизни статистически значимых различий не выявлено. По данным литературы, у детей с аллергией нарастание *Clostridiales* и увеличение соотношения *Bacteroidales/Enterobacterales* связывают с возможным развитием толерантности к аллергенам [32–34].

У детей с пищевой аллергией нами обнаружены микроорганизмы 19 семейств, но различия групп установлены лишь в отношении семейства *Ruminococcaceae* (количество микроорганизмов выше у детей старшей возрастной группы). При этом у 5 (63%) из 8 детей второго года жизни, у которых были обнаружены микроорганизмы этого семейства, была диагностирована еще и сенсibilизация к яичному белку. Значительное количество микроорганизмов семейства *Ruminococcaceae* было описано ранее у детей с пищевой сенсibilизацией [35], в том числе к яичному белку [36].

У детей с пищевой аллергией нами определены 39 наиболее частых в составе кишечной микробиоты родов микроорганизмов, из них для 3 установлены статистически значимые различия возрастных групп. Так, у детей второго года жизни в составе кишечной микробиоты (в сравнении с таковым у детей первого года) выявлено более низкое содержание рода *Veillonella*. Эти различия отражают возможную связь с аллергической сенсibilизацией, которая в отдельных исследованиях соперегласовывалась с меньшим содержанием *Veillonella*. Так, относительно низкое количество *Veillonella* в микробиоме кишечника обнаружено уже в возрасте 2 мес у детей, у которых пищевая аллергия развилась в течение первых двух лет жизни [37]. X. Fan и соавт. описали относительно низкое содержание *Veillonella* в микробиоме кишечника детей с атопическим дерматитом в возрасте двух лет [38]. Кроме того, у пациентов второго года жизни в нашем исследовании в составе кишечной микробиоты отмечено более высокое содержание микроорганизмов недифференцированного рода семейства *Lachnospiraceae* и рода *Gemmiger*. О связи высокого содержания в кишечной микробиоте микроорганизмов рода *Gemmiger* с аллергической патологией, а именно с хронической спонтанной крапивницей, сообщалось ранее [39].

У детей второго года жизни по сравнению с детьми в возрасте 6–12 мес нами обнаружено значительно более высокое содержание микроорганизмов вида *Faecalibacterium prausnitzii*. Впервые обнаружены в количествах 1% и менее микроорганизмы семейств *Lachnospiraceae* и *Oscillospiraceae*. Известно, что снижение количества *Faecalibacterium prausnitzii* и *Akkermansia muciniphila* связано с развитием атопического дерматита и пищевой аллергии у детей [28, 40]. Показана иммуномодулирующая роль этих микроорганизмов, которая обусловлена их способностью стимулировать регуляторные Т-клетки, вырабатывающие противовоспалительный интерлейкин (IL) 10, и предотвращать секрецию провоспалительных цитокинов (IL-12) [41]. В экспериментальном исследовании показано, что пероральное введение штаммов микроорганизмов этих двух видов уменьшает проявления атопического дерматита у мышей [42], что наряду с клиническими исследованиями позволяет в перспективе использовать эти микроорганизмы в качестве таргетных пробиотиков для детей с аллергией [43]. Помимо *Faecalibacterium prausnitzii*, в нашем исследовании у детей в возрасте 13–24 мес в составе кишечной микробиоты выявлено более высокое содержание микроорганизмов видов *Lachnospiraceae bacterium* GAM79, *Gemmiger formicilis*, *Roseburia hominis*. Все эти виды относятся к КЦЖК-продуцирующим бактериям.

Таким образом, можно констатировать, что выявленное нами высокое содержание видов КЦЖК-продуцирующих бактерий в кишечной микробиоте детей с пищевой аллергией старшей возрастной группы отражает саногенетические процессы и формирование оральной толерантности на фоне адекватного медицинского сопровождения детей. Благоприятный прогноз аллергического заболевания у пациентов с пищевой аллергией подтверждает снижение колонизации кишечника микроорганизмами *Veillonella parvula* — возбудителя воспалительных заболеваний кишечника и предиктора аллергического процесса [44]. При сравнении характеристик пищевой сенсibilизации пациентов с пищевой аллергией на первом и втором году жизни нами выявлена более низкая частота аллергии на белки коровьего молока у старших детей, что, возможно, свидетельствует о формировании у них оральной толерантности к этим белкам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаны наиболее распространенные микроорганизмы кишечной микробиоты у пациентов с пищевой аллергией на первом и втором годах жизни на отдельных таксономических уровнях — от семейства до вида. Относительно высокое содержание микробов — продуцентов КЦЖК и более низкую нагрузку условно-патогенными микроорганизмами у детей с пищевой аллергией на втором году жизни можно расценивать как проявление развития толерантности к аллергенам. Для поддержания саногенетических изменений при аллергических заболеваниях, в первую очередь, важны меры диетологической коррекции. В перспективе знание особенностей таксономического состава кишечной микробиоты у детей с аллергическими заболеваниями позволит разработать методы таргетной коррекции ее нарушений.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Результаты исследования получены с использованием научного оборудования Центра коллективного

пользования «Геномика, протеомика, метаболомика» (<http://rcpcm.org/?p=2806>) Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина (Москва).

ACKNOWLEDGEMENTS

The study results were obtained using the scientific equipment of the Research Equipment Sharing Center “Genomics, Proteomics, Metabolomics” (<http://rcpcm.org/?p=2806>) of Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine (Moscow).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.А. Беляева — определение концепции, администрирование проекта, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Т.В. Турти — проведение исследования, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи.

Р.А. Шукенбаева — проведение исследования, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи.

Е.П. Бомбардинова — написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

О.Б. Гордеева — проведение исследования, обеспечение исследования.

Л.С. Намазова-Баранова — определение концепции, руководство исследованием.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina A. Belyaeva — study concept, project administration, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Tatiana V. Turti — conducting the study, data processing, data analysis, manuscript draft writing.

Regina A. Shukenbaeva — conducting the study, data processing, data analysis, manuscript draft writing.

Elena P. Bombardirova — manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Olga B. Gordeeva — conducting the study, research support.

Leyla S. Namazova-Baranova — study concept, project administration.

ORCID

И.А. Беляева

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

Т.В. Турти

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

Р.А. Шукенбаева

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

Е.П. Бомбардинова

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

О.Б. Гордеева

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sarkar A, Yoo JY, Valeria Ozorio Dutra S, et al. The Association between Early-Life Gut Microbiota and Long-Term Health and Diseases. *J Clin Med*. 2021;10(3):459. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10030459>
2. Peroni DG, Nuzzi G, Trambusti I, et al. Microbiome Composition and Its Impact on the Development of Allergic Diseases. *Front Immunol*. 2020;11:700. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00700>
3. Davis EC, Monaco CL, Insel R, Järvinen KM. Gut microbiome in the first 1000 days and risk for childhood food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;133(3):252–261. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2024.03.010>
4. Aguilera AC, Dagher IA, Kloepper KM. Role of the Microbiome in Allergic Disease Development. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(9):44. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00944-2>
5. Mousavian AH, Zare Garizi F, Ghoresli B, et al. The association of infant and mother gut microbiomes with development of allergic diseases in children: a systematic review. *J Asthma*. 2024;61(10):1121–1135. doi: <https://doi.org/10.1080/02770903.2024.2332921>
6. Backhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):690–703. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004>
7. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539–544. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>
8. Bakshi S, Paswan VK, Yadav SP, et al. A comprehensive review on infant formula: nutritional and functional constituents, recent trends in processing and its impact on infants' gut microbiota. *Front Nutr*. 2023;10:1194679. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1194679>
9. Selma-Royo M, Dubois L, Manara S, et al. Birthmode and environment-dependent microbiota transmission dynamics are complemented by breastfeeding during the first year. *Cell Host Microbe*. 2024;32(6):996–1010.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.05.005>
10. Zhu N, Chen T, Wang L, et al. Risk of IgE-mediated food allergy and its impact on child growth: A machine learning approach. *World Allergy Organ J*. 2025;18(8):101088. doi: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2025.101088>
11. Tang H, Li W, Xu Y, et al. Gut microbiota modulation: a key determinant of atopic dermatitis susceptibility in children. *Front Microbiol*. 2025;16:1549895. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1549895>
12. Fazlollahi M, Chun Y, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome and egg allergy. *Allergy*. 2018;73(7):1515–1524. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13389>
13. Hara M, Suzuki H, Hayashi D, et al. Gut microbiota of one-and-a-half-year-old food-allergic and healthy children. *Allergol Int*. 2024;73(4):550–555. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2024.03.004>
14. Ling Z, Li Z, Liu X, et al. Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(8):2546–2554. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.00003-14>
15. Marrs T, Jo JH, Perkin MR, et al. Gut microbiota development during infancy: Impact of introducing allergenic foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):613–621.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.042>
16. De Filippis F, Paparo L, Nocerino R, et al. Specific gut microbiome signatures and the associated pro-inflammatory functions are linked to pediatric allergy and acquisition of immune tolerance. *Nat Commun*. 2021;12(1):5958. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26266-z>
17. Roth MS, d'Aujourd'hui M, Künstner A, et al. Characterization of the Gut and Skin Microbiome over Time in Young Children with IgE-Mediated Food Allergy. *Nutrients*. 2024;16(22):3942. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16223942>
18. Galazzo G, van Best N, Bervoets L, et al. Development of the Microbiota and Associations With Birth Mode, Diet, and Atopic Disorders in a Longitudinal Analysis of Stool Samples, Collected From Infancy Through Early Childhood. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1584–1596. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.024>
19. Lee MJ, Park YM, Kim B, et al. Disordered development of gut microbiome interferes with the establishment of the gut ecosystem during early childhood with atopic dermatitis. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2068366. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2068366>
20. Вахлова И.В., Федотова Г.В., Боронина Л.Г. Метаболическая активность микробиоты кишечника у детей первого года жизни // *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. — 2018. — № 2. — С. 97–103. — doi: https://doi.org/10.26442/2413-8460_2018.2.97-103 [Vakhlova IV, Fedotova GV, Boronina LG. Metabolic activity of intestinal microbiota in children of the first year of life. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018;(2):97–103. (In Russ). doi: https://doi.org/10.26442/2413-8460_2018.2.97-103]
21. Боронина Л.Г., Федотова Г.В., Саматова Е.В., Вахлова И.В. Газожидкостная хроматография и традиционные методы изучения кишечной микробиоты у детей первого года жизни // *Вестник уральской медицинской академической науки*. — 2018. — Т. 15. — № 5. — С. 733–743. — doi: <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-5-733-743> [Boronina LG, Fedotova GV, Samatova EV, Vakhlova IV. Gas-liquid chromatography and traditional methods of study of intestinal microbiotes in children of first year of life. *Vestnik Uralskoy Meditsinskoy Akademicheskoy Nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2018;15(5): 733–743. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-5-733-743>]
22. Припутневич Т.В., Исаева Е.Л., Муравьева В.В. и др. Микробиота кишечника здоровых новорожденных детей: новые технологии диагностики — новый взгляд на процесс становления // *Вестник РГМУ*. — 2019. — № 5. — С. 109–115. — doi: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.063> [Priputnevich TV, Isaeva EL, Muravieva VV, et al. Gut microbiota of healthy newborns: new diagnostic technologies — new outlook on the development process. *Bulletin of RSMU*. 2019;(5):109–115. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.063>]
23. Шукенбаева Р.А., Беляева И.А., Турти Т.В., Бомбардинова Е.П. Состав кишечной микробиоты у детей раннего возраста с IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной пищевой аллергией: одномоментное исследование // *Педиатрическая фармакология*. — 2025. — Т. 22. — № 3. — С. 285–293. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2915> [Shukenbaeva RA, Belyaeva IA, Turti TV, Bombardirova EP. The Composition of the Intestinal Microbiota in Young Children with IgE-mediated and Non-IgE-mediated Food Allergies: Cross Sectional Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(3):285–293. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2915>]
24. *Пищевая аллергия: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов*. — Минздрав России; 2025. — 88 с. [Pishchevaya allergiya: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia; Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists. Ministry of Health of Russian Federation; 2025. 88 p. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/994_1. Ссылка активна на 02.06.2026.
25. Penington JS, Penno MAS, Ngui KM, et al. Influence of fecal collection conditions and 16S rRNA gene sequencing at two centers on human gut microbiota analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):4386. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22491-7>
26. Jansson L, Hedman J. Challenging the proposed causes of the PCR plateau phase. *Biomol Detect Quantif*. 2019;17:100082. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bdq.2019.100082>
27. Tannock GW. Building Robust Assemblages of Bacteria in the Human Gut in Early Life. *Appl Environ Microbiol*. 2021;87(22):e0144921. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.01449-21>
28. Fietsen KB, Totté JEE, Levin E, et al. Fecal Microbiome and Food Allergy in Pediatric Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Pilot Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(1-2):77–84. doi: <https://doi.org/10.1159/000484897>
29. Qian M, Liu W, Feng X, et al. Alterations in the gut microbiota of toddlers with cow milk protein allergy treated with a partially hydrolyzed formula containing synbiotics: A nonrandomized

controlled interventional study. *Food Sci Nutr*. 2023;12(2): 765–775. doi: <https://doi.org/10.1002/fsn3.3801>

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

31. Liu Y, Qin S, Song Y, et al. The Perturbation of Infant Gut Microbiota Caused by Cesarean Delivery Is Partially Restored by Exclusive Breastfeeding. *Front Microbiol*. 2019;10:598. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00598>

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

33. Turner JA, Stephen-Victor E, Wang S, et al. Regulatory T Cell-Derived TGF- β 1 Controls Multiple Checkpoints Governing Allergy and Autoimmunity. *Immunity*. 2020;53(6):1202–1214.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.10.002>

34. Stephen-Victor E, Chatila TA. Regulation of oral immune tolerance by the microbiome in food allergy. *Curr Opin Immunol*. 2019;60:141–147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.06.001>

35. Chen CC, Chen KJ, Kong MS, et al. Alterations in the gut microbiotas of children with food sensitization in early life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(3):254–262. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12522>

36. Abdallah N, Bohra A, Mammadzadeh A, et al. Prognostic impact of patient-reported symptoms in multiple myeloma. *Blood Adv*. 2025;9(4):884–892. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014232>

37. Tanaka M, Korenori Y, Washio M, et al. Signatures in the gut microbiota of Japanese infants who developed food allergies in

early childhood. *FEMS Microbiol Ecol*. 2017;93(8). doi: <https://doi.org/10.1093/femsec/fix099>

38. Fan X, Zang T, Dai J, et al. The associations of maternal and children's gut microbiota with the development of atopic dermatitis for children aged 2 years. *Front Immunol*. 2022;13:1038876. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1038876>

39. Luo Z, Jin Z, Tao X, et al. Combined microbiome and metabolome analysis of gut microbiota and metabolite interactions in chronic spontaneous urticaria. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;12: 1094737. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1094737>

40. Koga Y, Tokunaga S, Nagano J, et al. Age-associated effect of kestone on *Faecalibacterium prausnitzii* and symptoms in the atopic dermatitis infants. *Pediatr Res*. 2016;80(6):844–851. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2016.167>

41. Effendi RMRA, Anshory M, Kalim H, et al. Akkermansia muciniphila and *Faecalibacterium prausnitzii* in Immune-Related Diseases. *Microorganisms*. 2022;10(12):2382. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122382>

42. Lee Y, Byeon HR, Jang SY, et al. Oral administration of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia muciniphila* strains from humans improves atopic dermatitis symptoms in DNCB induced NC/Nga mice. *Sci Rep*. 2022;12(1):7324. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11048-4>

43. Boutin RCT, Sbihi H, Dsouza M, et al. Mining the infant gut microbiota for therapeutic targets against atopic disease. *Allergy*. 2020;75(8):2065–2068. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14244>

44. Zhan Z, Liu W, Pan L, et al. Overabundance of *Veillonella parvula* promotes intestinal inflammation by activating macrophages via LPS-TLR4 pathway. *Cell Death Discov*. 2022;8(1):251. doi: <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01015-3>

И.А. Трембач^{1, 2}, Е.С. Хатит²¹ Детская краевая клиническая больница, Краснодар, Российская Федерация² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Произвольное пороговое апноэ после глубокого вдоха как предиктор риска неблагоприятных событий после плановых абдоминальных операций у детей: проспективное когортное исследование

Контактная информация:

Трембач Илья Антонович, врач анестезиолог-реаниматолог Детской краевой клинической больницы, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии Кубанского государственного медицинского университета

Адрес: 350007, Краснодар, пл. Победы, д. 1. e-mail: trembachilya@gmail.com

Статья поступила: 01.10.2025, принята к печати: 16.06.2026

Обоснование. Ранние послеоперационные неблагоприятные события у детей остаются значимой клинической проблемой, а их прогнозирование с применением многофакторных шкал имеет ряд ограничений (сложность, субъективность оценок, недостаточная точность). В этой связи актуальным остается поиск объективных и неинвазивных методов оценки риска послеоперационных событий. **Цель исследования** — изучить прогностическое значение длительности произвольного порогового апноэ (ППА) после глубокого вдоха в оценке риска неблагоприятных событий после плановых абдоминальных операций у детей. **Методы.** В одноцентровое проспективное когортное исследование включали детей в возрасте 5–10 лет с физическим статусом ASA I–II и запланированной абдоминальной операцией. На предоперационном этапе (в день накануне анестезии) всем участникам трижды измеряли длительность ППА (в секундах) после глубокого вдоха с последующим расчетом среднего значения. В течение первых 6 ч после операции регистрировали неблагоприятные послеоперационные события: боль, послеоперационную тошноту и рвоту, дрожь и агитацию. Прогностическую эффективность ППА анализировали по результатам многофакторной логистической регрессии и k-fold кросс-валидации. **Результаты.** В исследование включены 160 детей. Неблагоприятные послеоперационные события зарегистрированы у 36 (22,5%). В многофакторной логистической регрессионной модели длительность ППА после глубокого вдоха оказалась единственным статистически значимым предиктором неблагоприятных событий: AUC — 0,833 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,781–0,894), отношение шансов — 0,82 (95% ДИ 0,77–0,88). При кросс-валидации метрики прогностической эффективности показателя длительность ППА значимо не изменились. Оптимальным для прогноза развития неблагоприятных послеоперационных событий было значение длительности ППА ≤ 28 с. У детей высокого послеоперационного риска (ППА ≤ 28 с) частота неблагоприятных послеоперационных событий была более чем вдвое выше, чем у детей с ППА > 28 с (16,3 и 6,2% соответственно; $p < 0,001$). **Заключение.** Проба ППА после глубокого вдоха является простым и неинвазивным способом стратификации риска при планировании абдоминальных операций у детей. Длительность ППА ≤ 28 с является независимым предиктором развития неблагоприятных событий после таких операций.

Ключевые слова: абдоминальные операции, послеоперационные осложнения, оценка риска, прогноз, задержка дыхания, произвольное пороговое апноэ, дети

Для цитирования: Трембач И.А., Хатит Е.С. Произвольное пороговое апноэ после глубокого вдоха как предиктор риска неблагоприятных событий после плановых абдоминальных операций у детей: проспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2026;25(3):154–163. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i3.3055>

ОБОСНОВАНИЕ

Осложнения послеоперационного периода — актуальная медицинская проблема, ассоциированная с большей продолжительностью госпитализации, увеличением экономической нагрузки на систему здравоохранения, негативным влиянием на клинический исход заболевания. По некоторым данным (США, 2016 г.), после плановых гастроинтестинальных операций хотя бы одно осложнение развивается у 3% пациентов младше 21 года, в связи с чем средняя продолжительность пребывания в стац-

онаре увеличивается более чем на 4 сут, а общие затраты — больше чем на 11 тыс. долларов США [1]. По данным одноцентровых российских исследований, после абдоминальных операций у детей возникают как ранние, так и поздние осложнения, часть из которых требует проведения повторных вмешательств или приводит к увеличению длительности госпитализации [2]. Вместе с тем, в большинстве работ были изучены неоднородные группы пациентов, не были описаны ранние неблагоприятные послеоперационные события, а также отсутствует фокус на детях с низким анестезиоло-

гическим риском (по классификации American Society of Anesthesiologists — ASA I–II), перенесших плановые абдоминальные операции [3, 4].

Для оценки риска послеоперационных респираторных осложнений у детей разработана и валидирована шкала SPORC-C (Score for Prediction of Postoperative Respiratory Complications in Infants and Children), включающая 11 клинико-демографических параметров и отличающаяся высокой прогностической эффективностью (площадь под ROC-кривой (AUC) — 0,85, чувствительность — 76%, специфичность — 81%) [5]. Другая шкала — NARCO-SS (Neurological Airway Respiratory Cardiovascular Other-Surgical Severity) — разработана для прогнозирования риска осложнений и смерти у детей и включает показатели неврологической, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, а также характеристики хирургического вмешательства [6]. Однако при внешней валидации отмечена ее ограниченная прогностическая эффективность (AUC — 0,58) [7]. Применение технологий искусственного интеллекта для оценки периоперационного риска на примере ретроспективной базы данных показало высокую прогностическую эффективность такого относительно простого метода стратификации риска, как классификация ASA-PS (American Society of Anesthesiologists Physical Status) [8]. Показано также, что эффективность стратификации риска периоперационных неблагоприятных исходов может быть увеличена при учете возраста, оценки состояния здоровья по классификации ASA, а также особенностей хирургического вмешательства (тип и срочность) и периоперационного ведения пациента (состояние респираторного тракта, особенности анестезии) [9–11]. Однако применение в предоперационном периоде шкал огра-

ничено их назначением (например, шкала SPORC-C, разработанная для определения риска респираторных осложнений), субъективностью оценок (шкала ASA), технической сложностью (индекс болевого порога, определение которого сопряжено с применением ЭЭГ) [12]. Использование методов машинного обучения ограничено непрозрачностью, не всегда высокой точностью, этическими вопросами [7].

У взрослых пациентов проба произвольного порогового апноэ (ППА) после глубокого вдоха используется как простой функциональный тест для оценки риска критических инцидентов [13, 14]. Прогностические свойства результатов пробы объясняются связью ППА с автономной кардиореспираторной регуляцией и прежде всего — с чувствительностью барорефлекса: показано, что применение пробы позволяет с высокой точностью прогнозировать барорефлекторную дисфункцию (AUC — 0,876) [14]. У взрослых при обширных абдоминальных операциях модель, включающая результат пробы ППА, возраст, оценку функционального статуса по классификации ASA и наличия застойной сердечной недостаточности, обеспечивала достаточно точную оценку риска интраоперационных критических инцидентов (AUC — 0,919, чувствительность — 72,1%, специфичность — 99,0%) [15]. Проба ППА включена также и в многофакторную модель оценки риска выраженной послеоперационной боли после лапароскопических гинекологических вмешательств (AUC — 0,809) [16]. У детей проба применяется для оценки функционального состояния кардиореспираторной системы [17], однако в детской анестезиологии ее прогностическое значение в отношении послеоперационных неблагоприятных событий до настоящего времени не изучено.

Ilya A. Trembach^{1, 2}, Elizaveta S. Khatit²

¹ Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Breath-Holding Test After Deep Inhalation as a Risk Predictor of Adverse Events After Elective Abdominal Surgery in Children: Prospective Cohort Study

Background. Early postoperative adverse events in children remain a significant clinical problem, their prognosis via multifactorial scales has several limitations (complexity, subjective assessment, insufficient accuracy). Thus, the search for accurate and non-invasive methods for assessing risk of postoperative events remains relevant. **Objective.** The aim of the study is to examine the prognostic value of breath-holding test (BHT) duration after deep inhalation in assessing the risk of adverse events after elective abdominal surgery in children. **Methods.** The single-center prospective cohort study included children aged 5–10 years with ASA I–II physical status and planned abdominal surgery. All participants were measured BHT duration (in seconds) three times after deep inhalation with calculating the mean value (at the preoperative stage — the day before anesthesia). Any adverse postoperative events were recorded during the first 6 hours after surgery: pain, postoperative nausea and vomiting, shivering, and agitation. The predictive BHT efficacy was analyzed via multivariate logistic regression and k-fold cross-validation. **Results.** The study included 160 children. Adverse postoperative events were reported in 36 (22.5%) cases. BHT duration after deep inhalation was the only statistically significant predictor of adverse events in the multivariate logistic regression model: AUC — 0.833 (95% confidence interval (CI) 0.781–0.894), odds ratio — 0.82 (95% CI 0.77–0.88). BHT duration did not change significantly during cross-validation of predictive performance metrics. The optimal value for the development of adverse postoperative events prognosis was BHT duration ≤ 28 seconds. The frequency of adverse postoperative events in children with high postoperative risk (BHT ≤ 28 seconds) was more than twice as much as in children with BHT > 28 seconds (16.3 and 6.2%, respectively; $p < 0.001$). **Conclusion.** BHT test after deep inhalation is a simple and non-invasive method to stratify risk while planning abdominal surgery in children. The BHT duration ≤ 28 seconds is the independent predictor of adverse events after such surgeries.

Keywords: abdominal surgery, postoperative complications, risk assessment, prognosis, breath holding, breath-holding test, children

For citation: Trembach Ilya A., Khatit Elizaveta S. Breath-Holding Test After Deep Inhalation as a Risk Predictor of Adverse Events After Elective Abdominal Surgery in Children: Prospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(3):154–163. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i3.3055>

Цель исследования

Изучить прогностическое значение длительности ППА после глубокого вдоха в оценке риска неблагоприятных событий после плановых абдоминальных операций у детей.

МЕТОДЫ

Некоторые результаты настоящего исследования были опубликованы ранее [18] и освещали прогностическую эффективность ППА после глубокого вдоха в оценке риска развития интраоперационных критических инцидентов у детей.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проведено в отделении анестезиологии и реанимации № 1 Детской краевой клинической больницы (г. Краснодар) в период с марта 2023 по октябрь 2025 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте от 5 до 10 лет;
- хирургическое вмешательство на органах брюшной полости (грыжесечения, пластика пупочного кольца и апоневроза при пупочных грыжах и грыжах белой линии живота, а также урологические оперативные вмешательства с доступом через переднюю брюшную стенку), выполненное в плановом порядке (по заранее установленным показаниям после завершения предоперационного обследования);
- физический статус по ASA — класс I–II [19].

Критерии не включения: сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; онкологические заболевания в анамнезе; отказ законных представителей ребенка от участия в исследовании.

Критерии исключения: отказ законных представителей ребенка от продолжения участия в исследовании; отмена запланированного оперативного вмешательства.

Оперативное вмешательство

Предоперационная подготовка

Всем детям накануне или в день операции выполняли стандартный предоперационный осмотр анестезиологом-реаниматологом с оценкой анамнеза, сопутствующей патологии, аллергологического статуса, ранее перенесенных анестезий и физического статуса по ASA. Проводили физикальное обследование с оценкой функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Исключали признаки острой инфекции и иные состояния, повышающие риск анестезии. Родителям разъясняли правила предоперационного голодания и питьевого режима в соответствии с действующими рекомендациями для детей [20]: отказ от твердой пищи и неосветленных жидкостей не менее чем за 6 ч до анестезии, прием прозрачных жидкостей допускался не позднее чем за 2 ч до вмешательства. После завершения обследования и при отсутствии противопоказаний ребенок допускался к плановому вмешательству.

Анестезиологическое обеспечение операции

Анестезиологическое обеспечение включало ингаляционную индукцию 8% севофлураном при потоке 8 л/мин с последующим переходом на низкпоточную

(1–2 л/мин) ингаляционную анестезию с поддержанием минимальной альвеолярной концентрации (МАК) на уровне 0,9–1,2. Обезболивание осуществлялось болюсным введением 0,005% раствора фентанила (1,8–2,5 мкг/кг) через периферический венозный доступ. Во всех случаях поддерживалось самостоятельное дыхание пациента.

Послеоперационный период

В течение первых 6 ч после операции дети находились под наблюдением врача анестезиолога-реаниматолога и медицинского персонала профильного отделения. Проводили динамическую оценку сознания, проходимость дыхательных путей, характера дыхания, частоты дыхательных движений, насыщения крови кислородом, частоты сердечных сокращений и артериального давления. Послеоперационное обезболивание проводили с использованием парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов в соответствии с локальным протоколом ведения оперированных детей. При развитии послеоперационной тошноты и рвоты назначали антиэметическую терапию, при ажитации и дрожи обеспечивали дополнительное наблюдение и симптоматическую коррекцию. После восстановления сознания, защитных рефлексов и при стабильных показателях дыхания и гемодинамики ребенку разрешали прием жидкости с последующим расширением режима по переносимости.

Прогнозируемый исход

Регистрировали возникновение хотя бы одного неблагоприятного события в течение первых 6 ч после оперативного вмешательства, в их числе:

- послеоперационную боль с использованием шкал самооценки (при значении ≥ 4 баллов), соответствующих возрасту ребенка: шкалы Вонг – Бейкер у детей в возрасте до 7 лет [21] и валидированной шкалы самооценки боли у детей ≥ 7 лет [22] (Приложения 1, 2);
- послеоперационную тошноту и рвоту — хотя бы один эпизод в течение периода наблюдения [23];
- послеоперационную дрожь — при оценке ≥ 1 балла по шкале Кроссли – Махаджан (Приложение 3) [24];
- послеоперационную ажитацию — при ≥ 10 баллов по шкале PAED (Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale; Приложение 4) [25].

Оценку исходов в послеоперационном периоде проводил врач анестезиолог-реаниматолог: в течение первого часа, а затем через 2, 4 и 6 ч после операции. Боль, послеоперационная тошнота и рвота, дрожь и ажитация были выбраны в качестве оцениваемых исходов, поскольку считаются наиболее значимыми ранними неблагоприятными событиями после анестезии у детей и определяют качество раннего послеоперационного восстановления [26–28].

Дополнительные прогнозируемые исходы

Дополнительно оценивали время пробуждения в операционной (время до достижения > 13 баллов по шкале готовности к переводу после общей анестезии DPART (Discerning Post Anesthesia Readiness for Transition; Приложение 5) [29].

Потенциальные предикторы

Результаты пробы ППА после глубокого вдоха рассматривались как основной потенциальный предиктор прогнозируемых исходов. Пробу проводил врач-

исследователь на предоперационном этапе, в день накануне анестезии, в спокойной обстановке после установления психологического контакта с ребенком и объяснения сути пробы. Протокол измерения был основан на ранее описанной методике [30]. Пробу выполняли трижды с интервалами 10 мин. После глубокого вдоха ребенка просили максимально долго задержать дыхание. Длительность произвольного апноэ измеряли в секундах от начала вдоха до начала выдоха. В качестве итогового значения для анализа использовали среднее арифметическое трех последовательных измерений.

В числе потенциальных предикторов прогнозируемого исхода также анализировали возраст (годы), пол, рост (см), массу тела (кг), время пробуждения после операции (мин), длительность предоперационного ограничения приема пищи и жидкости (мин), среднее значение пробы произвольного порогового апноэ после глубокого вдоха по результатам трех измерений (с). Данные о клинических и демографических характеристиках получены из медицинской документации.

Статистические процедуры

Размер выборки

Расчет необходимого размера выборки на этапе планирования исследования не проводили.

Статистические методы

Анализ данных проведен с применением пакета статистических программ MedCalc, версия 22.020 (MedCalc Software, Бельгия).

Описание количественных данных выполнено с указанием медианы (Q_1 ; Q_3). Для сравнения групп с/без послеоперационных осложнений использовали U -критерий Манна – Уитни для количественных переменных; критерий χ^2 или точный критерий Фишера (при ожидаемой частоте < 5 хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности) — для категориальных переменных. Переменные, ассоциированные с неблагоприятными послеоперационными событиями, включали в многофакторную логистическую регрессионную модель. В последней независимые предикторы послеоперационных осложнений определяли путем пошагового включения переменных (при $p < 0,05$). В частности, на первом этапе в модель вводили переменную с наименьшим p -значением, далее последовательно добавляли остальные переменные при условии подтверждения их статистической связи с зависимой переменной.

Прогностическую эффективность длительности ППА оценивали по значениям AUC. По индексу Юдена (сумма чувствительности и специфичности минус 1) определяли пороговое значение показателя длительности ППА, соответствующее оптимальному соотношению чувствительности (Se) и специфичности (Sp), с определением последних. Для упрощения клинической интерпретации результатов оценки риска неблагоприятных послеоперационных событий определяли группы высокого и низкого риска ($\leq$ / $>$ пороговое значение).

Для оценки направленности и силы связи предикторов с прогнозируемым исходом в модели логистической регрессии рассчитывали коэффициента регрессии (β), отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Качество модели дополнительно оценивали по псевдокоэффициенту детерминации R^2 Нэйджелкерка. Устойчивость финальной модели проверяли с помощью k -fold кросс-валидации. Дополнительно определяли положительную прогностическую ценность (PPV; доля истинно положительных результатов среди всех

положительных предсказаний); точность (accuracy; доля правильно классифицированных наблюдений); F1-меру (гармоническое среднее чувствительности и PPV) и показатель Брайера (степень согласованности предсказанных вероятностей с фактическими исходами).

Во всех тестах статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Пропущенные данные отсутствовали.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета (протокол № 112 от 12.10.2022). Информированное добровольное согласие на участие в исследовании было получено от законных представителей всех пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Из 244 детей, скринированных для участия в исследовании, 23 не соответствовали критериям включения/невключения, в том числе 18 — из-за отказа от участия и 5 — в связи с выявленными сопутствующими заболеваниями. В исследование были включены 198 пациентов. В последующем данные 34 детей были исключены из исследования: у 3 операция была отменена, родители 31 ребенка отказались от продолжения участия в исследовании. Таким образом, в исследовании были проанализированы послеоперационные исходы 160 детей.

Основные результаты исследования

Неблагоприятные послеоперационные события были отмечены у 36 (22,5%) детей. Последние были младше, отличались более продолжительным временем пробуждения в операционной и меньшей длительностью произвольного апноэ в сравнении с детьми без неблагоприятных событий (табл. 1).

В многофакторной модели статистически значимым предиктором возникновения неблагоприятных послеоперационных событий оказалась только длительность ППА после глубокого вдоха (табл. 2). Показатель характеризовался высоким атрибутивным значением (по R^2 Нэйджелкерка) и высокой прогностической эффективностью (AUC $> 0,80$) (см. рисунок). Значение ОШ указывало на увеличение вероятности послеоперационных осложнений на 18% (95% ДИ 12–23) при снижении результата пробы ППА на 1 с. Оптимальное пороговое значение для значений ППА при прогнозировании высокого риска развития послеоперационных осложнений по индексу Юдена составило ≤ 28 с. Частота всех послеоперационных осложнений, кроме послеоперационной дрожи, в группе высокого риска (проба ППА ≤ 28 с) была значимо выше, чем в группе сравнения (табл. 3).

Стратифицированная кросс-валидация с пятью внешними фолдами продемонстрировала стабильную прогностическую эффективность показателя пробы ППА при умеренной чувствительности и удовлетворительной согласованности предсказанных вероятностей с фактическими исходами по показателю Брайера (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Установлено, что длительность пробы ППА после глубокого вдоха является значимым предиктором ранних (в первые 6 ч) послеоперационных неблагоприятных событий у детей после плановой абдоминальной опе-

Таблица 1. Сравнительная характеристика детей с/без неблагоприятных послеоперационных событий после абдоминальной операции
Table 1. Comparative characteristics of children with/without adverse postoperative events after abdominal surgery

Переменная	С неблагоприятными событиями (n = 36)	Без неблагоприятных событий (n = 124)	p
Возраст, лет	6 (6; 8)	7 (6; 8,5)	0,014
Пол (мужской), n (%)	29 (81)	80 (65)	0,069
Рост, см	120 (117; 125)	122,5 (117,5; 130)	0,134
Масса тела, кг	21,5 (18; 26)	22 (18; 29)	0,536
Время пробуждения в операционной*, мин	12 (10; 14)	9 (7; 11)	< 0,001
Время ограничения жидкости и пищи, мин	755 (727,5; 837,5)	790 (737,5; 877,5)	0,337
Проба произвольного порогового апноэ, с	23,5 (18; 31,5)	36 (32; 41)	< 0,001

Примечание. <*> — время до достижения > 13 баллов по шкале готовности к переводу после общей анестезии DPART (Discerning Post Anesthesia Readiness for Transition). Неблагоприятные события: послеоперационные боль, тошнота, рвота, дрожь и агитация (подробнее см. в разделе «Методы»).

Note. <*> — time to > 13 points on the DPART scale (Discerning Post Anesthesia Readiness for Transition). Adverse events: postoperative pain, nausea, vomiting, shivering, and agitation (see Methods for details).

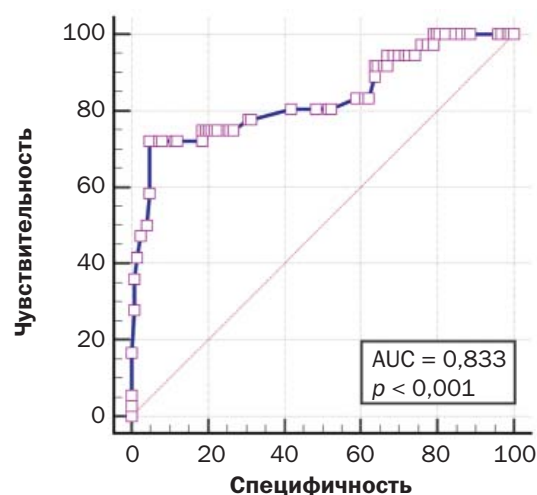
Таблица 2. Характеристики и качество регрессионной модели неблагоприятных послеоперационных событий с единственным предиктором — длительностью ППА
Table 2. Characteristics and quality of regression model for adverse postoperative events with single predictor — BHT duration

Метрики	Значения
Логарифмическое правдоподобие полной модели	117,29
R ² Нэйджелкера	0,4322
AUC (95% ДИ)	0,833 (0,781–0,894)
Коэффициент (β)	–0,20043
Среднеквадратическая ошибка (SE)	0,03423
p-Значение	< 0,0001
Отношение шансов (95% ДИ)	0,82 (0,77–0,88)
Чувствительность, n/N (%)	25/36 (69)
Специфичность, n/N (%)	119/124 (96)

Примечание. AUC — площадь под ROC-кривой; ДИ — доверительный интервал.

Note. AUC — area under ROC-curve; CI (ДИ) — confidence interval.

Рисунок. Прогностическая значимость длительности произвольного порогового апноэ после глубокого вдоха в оценке риска послеоперационных осложнений у детей после абдоминальной операции
Figure. Predictive significance of breath-holding test duration after deep inhalation in risk assessment of postoperative complications in children after abdominal surgery



Примечание. В числе послеоперационных осложнений учитывали случаи послеоперационной боли, тошноты, рвоты, дрожь и/или агитации (критерии см. в разделе «Методы»).

Note. Postoperative complications included postoperative pain, nausea, vomiting, shivering, and/or agitation (see Methods for criteria).

рации. Определено пороговое значение для результата пробы ППА в целях стратификации риска послеоперационных осложнений.

Интерпретация результатов исследования

Несмотря на плановый характер оперативных вмешательств и включение в исследование детей с низким анестезиологическим риском (класс I–II по классификации ASA), неблагоприятные послеоперационные события были зарегистрированы у 22,5% пациентов. Полученные данные согласуются с ранее опубликованными, согласно которым даже при плановых хирургических вмешательствах у детей ранний послеоперационный период нередко сопровождается развитием боли (у 22% детей через 1 мес после операции) [31], послеоперационной тошноты и рвоты (более 50% при орхидопексии и грыжесечении) [32], агитации (у 36,8% среди 54 пациентов возрастом от 2 до 12 лет) [33] и других нежелательных явлений (включая респираторные, желудочно-кишечные и инфекционные осложнения) [34].

Течение послеоперационного периода во многом зависит от многочисленных внешних (включая проводимые процедуры или манипуляции) и эндогенных факторов риска (например, исходного состояния пациента) [35, 36]. Однако предоперационная оценка риска у детей до настоящего времени не имеет единой схемы, которая была бы пригодна для широкого использования. Кроме того, применяемые в мировой практике алгорит-

Таблица 3. Неблагоприятные послеоперационные события у детей после абдоминальной операции с разной длительностью пробы ППА после глубокого вдоха

Table 3. Adverse postoperative events in children after abdominal surgery with different BHT duration after deep inhalation

Показатели	Группы риска		p
	Высокий (≤ 28 с), n = 40	Низкий (> 28 с), n = 120	
Все осложнения, n (%)	26 (16)	10 (6,2)	$< 0,001$
Боль, n (%)	24 (15)	9 (5,6)	$< 0,001$
Тошнота и/или рвота, n (%)	8 (5)	0	$< 0,001$
Дрожь, n (%)	2 (1)	1 (0,6)	0,154
Ажитация, n (%)	5 (3)	0	$< 0,001$

Примечание. Группы риска определены по пороговому значению для длительности ППА и индекса Юдена (сумма чувствительности и специфичности минус 1).

Note. Risk groups are determined via threshold value of BHT duration and Youden index (sum of sensitivity and specificity minus 1).

Таблица 4. Результаты k-fold кросс-валидации финальной прогностической модели с единственным предиктором — длительностью ППА

Table 4. Results of k-fold cross-validation for final prognostic model with single predictor — BHT duration

Параметр	Значение
AUC (95% ДИ)	0,839 (0,773–0,904)
Медиана вероятности (Q_1 ; Q_3)	0,483 (0,458; 0,506)
Положительная прогностическая ценность	0,818
Точность	0,875
Чувствительность, %	61,1
Специфичность, %	95,1
F1-мера	0,686
Показатель Брайера	0,107

Примечание. AUC — площадь под ROC-кривой; ДИ — доверительный интервал.

Note. AUC — area under ROC-curve; CI (ДИ) — confidence interval.

мы во многом нацелены на прогнозирование исходов раннего послеоперационного периода, но их применимость в педиатрической анестезиологии остается предметом дискуссии [37]. Тем не менее, значительным шагом в прогнозировании послеоперационных исходов у детей следует признать разработку и валидацию шкалы SPORC-C [5]. Интеграция шкалы в более сложные алгоритмы, в том числе с использованием технологий искусственного интеллекта, может улучшить результаты оперативного лечения детей [38].

В проведенном нами исследовании длительность ППА была единственным независимым предиктором ранних неблагоприятных событий у детей после абдоминальной операции. Такой результат может быть обусловлен возрастной однородностью выборки исследования, что ограничивает влияние на прогноз известных клинико-демографических факторов риска. В отличие от существующих подходов к стратификации периоперационного риска, основанных на использовании многопараметрических клинических шкал и прогностических моделей [39, 40], предложенный функциональный тест представляет собой простой и неинвазивный инструмент, потенциально пригодный для рутинного приме-

нения в клинической практике. Еще одним объяснением высокой прогностической значимости результатов пробы ППА после глубокого вдоха является физиологическая связь между кардиореспираторной регуляцией и функциональным резервом организма [41]. Снижение длительности произвольного апноэ может отражать ограничение адаптационных возможностей (поддержание адекватного газообмена и гемодинамической стабильности в ответ на операционный стресс), что, как известно, также ассоциировано с высоким риском неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода [42].

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, исследование было проведено в одном учреждении при участии детей в возрасте 5–10 лет, что ограничивает генерализуемость полученных результатов. Распространение результатов исследования на оценку риска неблагоприятных событий после других (неабдоминальных) оперативных вмешательств также ограничено. Во-вторых, в анализ было включено ограниченное число потенциальных предикторов, что не позволяет в полной мере оценить независимую прогностическую значимость пробы ППА после глубокого вдоха. В-третьих, не проведено сравнение прогностической эффективности пробы ППА с существующими прогностическими шкалами и моделями периоперационного риска. В-четвертых, не проведена внешняя валидация на независимых выборках прогностической модели на основе результатов пробы ППА. В-пятых, отсутствие ретроспективной базы данных оперированных детей с результатами пробы ППА ограничивает возможность оценки устойчивости и обобщаемости предложенной прогностической модели. И наконец, выбор анализируемых послеоперационных событий, хотя и обоснован их клинической значимостью, не охватывает весь спектр возможных неблагоприятных послеоперационных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительность ППА после глубокого вдоха является значимым предиктором неблагоприятных послеоперационных событий у детей после плановых абдоминальных оперативных вмешательств. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной клинической ценности пробы ППА как простого и неинвазивного способа предоперационной оценки риска.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают благодарность д.м.н., доценту кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии Кубанского государственного медицинского университета Никите Владимировичу Трембачу за ценные замечания при планировании исследования и обсуждении результатов.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express gratitude to Nikita Vladimirovich Trembach, doctor of medicine, associate professor of anesthesiology, resuscitation and transfusiology department of the Kuban State Medical University, for his valuable comments at study planning and discussing the results.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Brock R, Chu A, Lu S, et al. Postoperative complications after gastrointestinal pediatric surgical procedures: outcomes and socio-demographic risk factors. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):358. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03418-8>
2. Kozlov Y, Novozhilov V, Kovalkov KA. Comparison of Two Laparoscopic Techniques for Gastropexy in Children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2015;25(12):1057–1062. doi: <https://doi.org/10.1089/lap.2015.0091>
3. ЩербакOVA О.В., Шумилов П.В. Послеоперационные осложнения у детей с болезнью Крона: анализ предикторов риска // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2022. — Т. 12. — № 3. — С. 301–310. — doi: <https://doi.org/10.17816/psaic1284> [Shcherbakova OV, Shumilov PV. Postoperative complications in children with Crohn's disease: an analysis of risk predictors. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2022;12(3):301–310. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/psaic1284>]
4. Заболотских И.Б., Белкин А.А., Григорьев Е.В. и др. Национальный регистр послеоперационных исходов — RuSOS: протокол исследования // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. — 2024. — № 1. — С. 158–167. — doi: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-158-167> [Zabolotskikh IB, Belkin AA, Grigoryev EV, et al. Russian registry of Surgical OutcomeS — RuSOS: study protocol. *Annals of Critical Care*. 2024;1(1):158–167. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-158-167>]
5. Luedeke CM, Rudolph MI, Pulverenti TS, et al. Development and validation of a score for prediction of postoperative respiratory complications in infants and children (SPORC-C). *Br J Anaesth*. 2025;134(1):212–220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.07.011>
6. Udupa AN, Majmudar AA, Tran L. A systematic review of neurological airway respiratory cardiovascular other-surgical severity (NARCO-SS) score as a pediatric perioperative scoring system. *Paediatr Anaesth*. 2024;34(5):396–404. doi: <https://doi.org/10.1111/pan.14846>
7. Munkonka M, Bvulani BC, Mumpanshya H, Mulenga M. The Use of Narco SS Score in Predicting Adverse Events in Children Undergoing Major Elective Abdominal Surgery at The University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia. *Afr J Paediatr Surg*. 2024;21(3):166–171. doi: https://doi.org/10.4103/ajps.ajps_7_22
8. Chung P, Fong CT, Walters AM, et al. Large Language Model Capabilities in Perioperative Risk Prediction and Prognostication. *JAMA Surg*. 2024;159(8):928–937. doi: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2024.1621>
9. Tangel VE, Hoeks SE, Stolker RJ, et al. International multi-institutional external validation of preoperative risk scores for 30-day in-hospital mortality in paediatric patients. *Br J Anaesth*.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.А. Трембач — определение концепции, работа с данными, проведение исследования, разработка методологии, обеспечение исследования, руководство исследованием, пересмотр и редактирование рукописи.

Е.С. Хатит — анализ данных, валидация, визуализация, написание черновика рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ilya A. Trembach — study concept, data processing, conducting the study, methodology development, study assurance, study management, manuscript review and editing.

Elizaveta S. Khatit — data analysis, validation, visualization, manuscript draft writing.

ORCID

И.А. Трембач

<https://orcid.org/0000-0001-7879-4793>

Е.С. Хатит

<https://orcid.org/0009-0003-8813-4512>

2024;133(6):1222–1233. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.09.003>

10. Evans D, Sommerfiel D, Hauser N, et al. Performance of published scoring tools for predicting the risk of perioperative respiratory adverse events in children — An evaluation in a large paediatric cohort. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2026;45(5):101776. doi: <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2026.101776>

11. Tangel VE, Krul SD, Stolker RJ, et al. Perioperative Mortality in Pediatric Patients: A Systematic Review of Risk Assessment Tools for Use in the Preoperative Setting. *Anesthesiology*. 2022;137(5):555–567. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004369>

12. Liang Z, Xie Y, Chen S, et al. Predicting postoperative pain in children: an observational study using the pain threshold Index. *Front Pediatr*. 2024;12:1398182. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1398182>

13. Wessel N, Gapelyuk A, Weiß J, et al. Instantaneous Cardiac Baroreflex Sensitivity: xBRS Method Quantifies Heart Rate Blood Pressure Variability Ratio at Rest and During Slow Breathing. *Front Neurosci*. 2020;14:547433. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.547433>

14. STARSurg Collaborative and TASMAN Collaborative. Evaluation of prognostic risk models for postoperative pulmonary complications in adult patients undergoing major abdominal surgery: a systematic review and international external validation cohort study. *Lancet Digit Health*. 2022;4(7):e520–e531. doi: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(22\)00069-3](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(22)00069-3)

15. Dmitriev A, Trembach N. Breath-holding test in the prognosis of postoperative pain in laparoscopic gynecology: observational cohort study. *Open Anesthesiology Journal*. 2024;18:e25896458296522. doi: <https://doi.org/10.2174/0125896458296522240404043901>

16. Давыдова С.С., Назирова А.А., Давыдова Ю.А. Физическая реабилитация детей 4–7 лет с заболеваниями органов дыхания // *Международный научно-исследовательский журнал*. — 2021. — Т. 11. — № 113. — С. 54–59. — doi: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.113.11.045> [Davydova SS, Nazirova AA, Davydova YuA. Physical rehabilitation of 4–7 year old children with respiratory diseases. *International Research Journal*. 2021;11(113):54–59. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.113.11.045>]

17. Robinson PD, Latzin P, Ramsey KA, et al. Preschool Multiple-Breath Washout Testing. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(5):e1–e19. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0074ST>

18. Трембач И.А. Длительность произвольного порогового апноэ после глубокого вдоха в прогнозировании интраоперационных критических инцидентов у детей: проспективное наблюдательное исследование // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. — 2025. —

- № 3. — С. 80–90. — doi: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-3-80-90> [Trembach IA. Duration of breath-holding test after deep inspiration in predicting intraoperative critical incidents in children: a prospective observational study. *Annals of Critical Care*. 2025;(3):80–90. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-3-80-90>]
19. American Society of Anesthesiologists Statement on ASA Physical Status Classification System. *Anesthesiol Open*. 2026;1(1):pe0002. doi: <https://doi.org/10.1097/ao9.0000000000000002>
20. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Предоперационная подготовка к анестезии у детей // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2020. — Т. 17. — № 3. — С. 79–94. — doi: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-79-94> [Aleksandrovich YuS, Pshenishnov KV. Preoperative preparation to anesthesia in children. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020;17(3):79–94. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-79-94>]
21. Garra G, Singer AJ, Taira BR, et al. Validation of the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in pediatric emergency department patients. *Acad Emerg Med*. 2010;17(1):50–54. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2009.00620.x>
22. McGrath PA, Seifert CE, Speechley KN, et al. A new analogue scale for assessing children's pain: an initial validation study. *Pain*. 1996;64(3):435–443. doi: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00171-9](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00171-9)
23. Eberhart LHJ, Geldner G, Kranke P, et al. The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. *Anesth Analg*. 2004;99(6):1630–1637. doi: <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000135639.57715.6C>
24. Crossley AWA, Mahajan RP. The intensity of postoperative shivering is unrelated to axillary temperature. *Anaesthesia*. 1994;49(3):205–207. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1994.tb03422.x>
25. Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale. *Anesthesiology*. 2004;100(5):1138–1145. doi: <https://doi.org/10.1097/00000542-200405000-00015>
26. Mehrotra S, Aouad MT, Davies FW. Postoperative anaesthetic concerns in children. *Indian J Anaesth*. 2019;63(9):763–770. doi: https://doi.org/10.4103/ija.IJA_391_19
27. Pawar D. Common post-operative complications in children. *Indian J Anaesth*. 2012;56(5):496–501. doi: <https://doi.org/10.4103/0019-5049.103970>
28. Mason KP. Paediatric emergence delirium: a comprehensive review and interpretation of the literature. *Br J Anaesth*. 2017;118(3):335–343. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aew477>
29. Whitley DR, Crow PH, Gore PC, et al. Discerning Post Anesthesia Readiness for Transition (DPART): A Measurement Tool. *J Perianesth Nurs*. 2020;35(2):160–170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2019.08.007>
30. Trembach N, Zabolotskikh I. Breath-holding test in evaluation of peripheral chemoreflex sensitivity in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol*. 2017;235:79–84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2016.10.008>
31. Rabbitts JA, Palermo TM, Zhou C, Mangione-Smith R. Pain and Health-Related Quality of Life After Pediatric Inpatient Surgery. *J Pain*. 2015;16(12):1334–1341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.09.005>
32. Urits I, Orhurhu V, Jones MR, et al. Postoperative Nausea and Vomiting in Paediatric Anaesthesia. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2020;48(2):88–95. doi: <https://doi.org/10.5152/TJAR.2019.67503>
33. Han Y, Miao M, Li P, et al. EEG-Parameter-Guided Anesthesia for Prevention of Emergence Delirium in Children. *Brain Sci*. 2022;12(9):1195. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci12091195>
34. Alzubaidi AN, Karabayir I, Akbilgic O, Langham MR Jr. Network Analysis of Postoperative Surgical Complications in a Cohort of Children Reported to the National Surgical Quality Improvement Program: Pediatric. *Ann Surg*. 2022;275(6):1194–1199. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004234>
35. Eijlers R, Utens EMWJ, Staals LM, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Virtual Reality in Pediatrics: Effects on Pain and Anxiety. *Anesth Analg*. 2019;129(5):1344–1353. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004165>
36. Jankovic RJ, Dinic V, Markovic D. Pre and postoperative risk management: the role of scores and biomarkers. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33(3):475–480. doi: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000855>
37. Zhang Q, Deng X, Wang Y, et al. Postoperative complications in Chinese children following dental general anesthesia: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(45):e23065. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023065>
38. Disma N, Habre W. Postoperative respiratory complications in children: from prediction to clinical action. *Br J Anaesth*. 2025;134(1):30–31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.10.001>
39. Valencia E, Staffa SJ, Faraoni D, et al. Prospective External Validation of the Pediatric Risk Assessment Score in Predicting Perioperative Mortality in Children Undergoing Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2019;129(4):1014–1020. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004197>
40. Nasr VG, Valencia E, Staffa SJ, et al. Comprehensive Risk Assessment of Morbidity in Pediatric Patients Undergoing Noncardiac Surgery: An Institutional Experience. *Anesth Analg*. 2020;131(5):1607–1615. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005157>
41. Griffith GJ, Wang AP, Liem RI, et al. Reference Values for Cardiorespiratory Fitness in Patients Aged 6 to 18 Years. *J Pediatr*. 2024;264:113770. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.113770>
42. Kosinski SA, Carlson BE, Hummel SL, et al. Computational model-based assessment of baroreflex function from response to Valsalva maneuver. *J Appl Physiol* (1985). 2018;125(6):1944–1967. doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00095.2018>

Приложения

Приложение 1. Шкала лиц Вонг – Бейкер для оценки боли (Wong – Baker Faces Pain Rating Scale) [21]



Примечание. Шкала предназначена для субъективной оценки интенсивности боли у детей. Пациенту предлагается выбрать изображение лица, наиболее точно отражающее испытываемую боль. Оценка варьирует от 0 до 5 баллов, где 0 соответствует отсутствию боли, а 5 — максимально выраженной (невыносимой) боли.

Note. This scale is designed for subjective of pain in children. The patient is asked to choose the face image that most accurately reflects experienced pain. The score varies from 0 to 5 points, where 0 corresponds to the absence of pain, and 5 — to the most significant (unbearable) pain.

Приложение 2. Визуальная аналоговая шкала боли [22]



Примечание. Шкала представляет собой горизонтальную линию длиной 10 см, на одном конце которой (слева) обозначено «боль отсутствует», а на другом — «невыносимая боль». Пациенту предлагается отметить на линии точку, соответствующую выраженности испытываемой боли.

Note. This scale is a horizontal line 10 cm long; one end (on the left) marked with “no pain,” and the other — “unbearable pain”. The patient is asked to mark on the line a point corresponding to the severity of experienced pain.

Приложение 3. Шкала тяжести послеоперационной дрожи Кроссли – Махаджан [24]

Баллы	Описание
1	Нет видимой мышечной активности, но присутствуют пилоэрекция, периферическая вазоконстрикция или и то и другое
2	Мышечная активность только в одной группе мышц
3	Умеренная мышечная активность более чем в одной группе мышц, но без общей дрожи
4	Мышечная деятельность, в которой участвует все тело

Примечание. Шкала используется для оценки выраженности послеоперационной дрожи на основании клинического наблюдения за пациентом. *Перевод шкалы выполнен авторами. Валидированная русскоязычная версия отсутствует.*

Note. This scale is used to evaluate postoperative shivering severity according to clinical observation of the patient. Authors have translated the scale. There is no validated Russian version.

Приложение 4. Шкала послеоперационной ажитации у детей (PAED, Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale) [25]

Поведение	Совсем нет	Незначительно	Умеренно	Выраженно	Очень сильно
Ребенок зрительно устанавливает контакт с ухаживающим	4	3	2	1	0
Действия ребенка осмысленные	4	3	2	1	0
Ребенок осознает окружающую обстановку	4	3	2	1	0
Ребенок беспокоен	0	1	2	3	4
Ребенка невозможно успокоить	0	1	2	3	4

Примечание. Шкала предназначена для оценки выраженности послеоперационной ажитации (делирия пробуждения) у детей на основании наблюдения за поведением пациента. Суммарный балл рассчитывается как сумма значений по всем пунктам и может варьировать от 0 до 20. Более высокие значения соответствуют большей выраженности ажитации. *Перевод шкалы выполнен авторами. Валидированная русскоязычная версия отсутствует.*

Note. This scale is designed to evaluate postoperative agitation (emergence delirium) severity in children according to observation of patient behavior. The total score is calculated as the sum of all points and can range from 0 to 20. Higher values correspond to greater agitation severity. Authors have translated the scale. There is no validated Russian version.

Приложение 5. Шкала оценки готовности к переводу после анестезии (DPART, Discerning Post Anesthesia Readiness for Transition) [29]

№	Критерий	Интерпретация	Оценка
1	Обеспечение проходимости дыхательных путей	Дыхательные пути непроходимы, вентиляция неадекватна	0
		Дыхательные пути проходимы, вентиляция адекватна	1
2	Кардиореспираторные показатели	Нестабильны/неконтролируемы	0
		Стабильны/контролируемы	1
3	Риски, связанные с вмешательством	Есть признаки или подозрение на осложнение	0
		Осложнений нет или получено разрешение на перевод	1
4	Дыхательная функция	Нарушена проходимость дыхательных путей / патологическое дыхание / не соответствует норме	0
		Дыхание адекватное, соответствует возрастной норме или исходному уровню	1
5	Неврологическая функция	Защитные рефлексы отсутствуют, пациент не пробуждается	0
		Защитные рефлексы сохранены, пациент пробуждается	1
6	Кровообращение (возраст < 12 мес)	Капиллярное наполнение > 2 с	0
		Капиллярное наполнение ≤ 2 с	1
7	Кровообращение (возраст ≥ 12 мес)	АД вне возрастной нормы или не соответствует исходному уровню	0
		АД в пределах нормы или соответствует исходному уровню	1
8	Послеоперационная гидратация	Дефицит жидкости не восполнен	0
		Дефицит жидкости восполнен или отсрочен	1
9	Кровопотеря	Кровопотеря ≥ 10% ОЦК без компенсации или Hb < 8 г/дл	0
		Кровопотеря < 10% или Hb ≥ 8 г/дл	1
10	Температура	< 36 °C	0
		≥ 36 °C	1
11	Оксигенация	SpO ₂ < 92% даже с кислородом или ниже исходного уровня	0
		SpO ₂ ≥ 92%	1
12	Боль	> 4 баллов	0
		≤ 4 баллов	1
13	Тошнота и рвота	Неконтролируемые	0
		Контролируемые	1
14	Уровень сознания	Не пробуждается или не соответствует исходному уровню	0
		Легко пробуждается или соответствует исходному уровню	1
15	Оксигенация (для амбулаторных пациентов)	SpO ₂ < 94% или не соответствует исходному уровню	0
		SpO ₂ ≥ 94% или на исходном уровне	1
16	Наличие сопровождающего	Сопровождающий взрослый не определен	0
		Сопровождающий взрослый определен	1

Примечание. Инструмент предназначен для оценки готовности пациента к переводу из послеоперационной палаты на следующий этап лечения. Представлен авторский перевод оригинальной шкалы. Валидированная русскоязычная версия, по нашим данным, отсутствует. Перевод выполнен без формальной процедуры культурной адаптации и психометрической валидации; интерпретацию результатов следует проводить с осторожностью. Для перевода на следующий этап лечения (из операционной в палату) обязательно выполнение пунктов 1–13. АД — артериальное давление; ОЦК — объем циркулирующей крови.

Note. This scale is designed to evaluate patient's readiness to transfer from the postoperative room to the next treatment stage. Authors have translated the scale. There is no validated Russian version according to our data. The translation was performed without formal cultural adaptation procedure and psychometric validation; results interpretation should be performed with caution. It is necessary to fulfill paragraphs 1–13 to transfer patient to the next treatment stage (from the operating room to the ward). BP (АД) — blood pressure; CBV (ОЦК) — circulating blood volume.

А.В. Макарова¹, А.А. Першин¹, Н.О. Хусаинов¹, О.С. Маслак^{1, 2}, А.Ю. Мушкин^{1, 3}¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Изменение объема и пневматизации легких у подростков с идиопатическим и нейромышечным сколиозом после хирургической коррекции деформации позвоночника: ретроспективное когортное исследование

Контактная информация:

Макарова Анна Валерьевна, врач-педиатр Клиники детской хирургии и ортопедии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии

Адрес: 190961, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2–4, тел.: +7 (911) 133-38-80, e-mail: makarova_a09@mail.ru

Статья поступила: 29.01.2026, принята к печати: 16.06.2026

Обоснование. Нейромышечный сколиоз (НМС) является наиболее сложной для коррекции формой заболевания. В отличие от идиопатического сколиоза (ИС), при НМС деформация скелета сочетается с первичной слабостью межреберных мышц и диафрагмы, нарушением кашлевого клиренса и склонностью к гиповентиляции. Результаты хирургической коррекции ИС и НМС в сопоставимых по возрасту и степени деформации позвоночника группах пациентов ранее не изучали. **Цель исследования** — сравнить изменение объемных и плотностных характеристик легочной ткани у подростков с ИС и НМС в результате хирургической коррекции. **Методы.** В исследование включали данные пациентов в возрасте 13–17 лет с ИС и НМС, оперированных в 2021–2024 гг. по поводу грудного/груднопоясничного сколиоза > 40° методом задней инструментальной фиксации. Основной целевой показатель: изменение суммарного объема легких (мл). Дополнительные целевые показатели: изменение объема легких справа и слева (мл), а также доли плотностных зон паренхимы (% зон нормо-, гиповентиляции, ателектатических зон). Объем легких и величину пневматизации легочной ткани измеряли с применением КТ-волюметрии до (не ранее чем за 2 мес) и после операции (не ранее 2 нед и не позднее 3 мес). **Результаты.** Результаты хирургической коррекции деформации позвоночника изучены у 30 пациентов с ИС и 32 с НМС, сопоставимых по полу, возрасту и степени деформации позвоночника (углу Кобба). Исходный суммарный объем легких в группе НМС был ниже, чем при ИС — медиана значений показателя составила соответственно 1084 (639; 1547) и 2041 (1580; 2509) мл ($p < 0,001$). После операции у пациентов с НМС зафиксировано увеличение суммарного объема на 110 мл (95% доверительный интервал (ДИ) от 28 до 192, $p = 0,002$), в группе ИС — снижение на 266 мл (95% ДИ от –490 до –42; $p = 0,012$). При этом у пациентов с НМС увеличилась доля нормовентилируемых зон легких (справа на 16,5%, слева на 15,6%; $p < 0,001$), сократилась доля зон гиповентиляции (справа на 15,0%, слева на 9,3%; $p < 0,001$) и ателектазов (справа на 4,8%, слева на 6,9%; $p < 0,001$). В группе ИС значимых изменений в распределении плотностных зон легких не произошло, кроме уменьшения доли ателектазов слева с 5,1 до 2,3% ($p = 0,044$). **Заключение.** Хирургическая коррекция сколиоза приводит к разной динамике объемно-плотностных характеристик легких у подростков с НМС и ИС. У первых происходит увеличение суммарного объема легких, рост доли нормовентилируемых зон и уменьшение зон гиповентиляции и ателектазов, у вторых — снижение суммарного объема легких и ателектатических зон без изменения других пневматизационных показателей легких. Основные ограничения исследования — ретроспективный дизайн и анализ динамики объемно-плотностных характеристик легких в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: нейромышечный сколиоз, идиопатический сколиоз, хирургическая коррекция, компьютерная томография, волюметрия легких, подростки

Для цитирования: Макарова А.В., Першин А.А., Хусаинов Н.О., Маслак О.С., Мушкин А.Ю. Изменение объема и пневматизации легких у подростков с идиопатическим и нейромышечным сколиозом после хирургической коррекции деформации позвоночника: ретроспективное когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2026;25(3):164–172. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i3.3058>

ОБОСНОВАНИЕ

Сколиоз является одной из наиболее распространенных ортопедических патологий у детей [1, 2]. Классификация сколиозов включает идиопатический (ИС), врожденный, синдромный, нейромышечный (НМС)

и другие, более редкие, формы болезни [3]. Независимо от причин прогрессирование сколиоза в грудном и груднопоясничном отделах приводит к деформации грудной клетки в связи с изменением формы ребер [4, 5], ограничению экскурсии и неравномерному расправлению

легких [5] и, как следствие, снижению функциональных показателей легких [6, 7]. Развитие дыхательных нарушений у детей со сколиозом ассоциировано со снижением качества жизни и неблагоприятным прогнозом, в большей степени при НМС [8, 9]. Последнее обусловлено сочетанием деформации скелета с первичной слабостью межреберных мышц и диафрагмы [8, 10], нарушением кашлевого клиренса [11] и склонностью к гиповентиляции [8, 10, 12].

Ввиду особенностей основного заболевания и его осложнений НМС является еще и наиболее тяжелой для коррекции формой сколиоза ввиду особенностей основного заболевания и его осложнений [2, 12, 13]. При этом в раннем периоде после оперативной коррекции деформации позвоночника при тяжелом НМС удается добиться увеличения объема легких и зон нормовентиляции [14, 15].

В свою очередь, при идиопатическом сколиозе подростков, по результатам компьютерной томографической (КТ) волюметрии, после задней инструментальной фиксации изменения суммарного объема легких не происходит [16, 17], а по некоторым данным, отмечено снижение объема легких в среднем на 12% через 4 нед после вмешательства [18]. Еще в одном исследовании установлено, что у 18% больных послеоперационный объем легких составил менее 90% от исходного [19].

Методологически однотипное сопоставление изменений объема и пневматизации легких в результате хирургической коррекции у детей с ИС и НМС ранее не проводили. В сравнительных исследованиях изучали ортопедические исходы и осложнения оперативно-

го вмешательства [20, 21], а также качество жизни пациентов [22].

Традиционно оценка респираторного резерва у детей и подростков основана на функциональных тестах, чаще всего спирометрии и импульсной осциллометрии [23, 24]. Однако, их диагностическая ценность и воспроизводимость сомнительна у пациентов младшего возраста [24], при наличии когнитивных нарушений [13], выраженной мышечной слабости [25, 26], невозможности воспроизведения форсированных дыхательных маневров [12, 27], а также при тяжелых деформациях позвоночника [5]. Изменение спирометрических параметров — форсированной жизненной емкостью легких и объема форсированного выдоха за первую секунду — после хирургической коррекции сколиоза неоднозначно: показатели могут оставаться стабильными [28], продолжать снижаться или снижаться меньшими темпами [29], чем при естественном течении заболевания. Вместе с этим корреляция между объемом и функциональными показателями легких (в частности, общей емкостью легких) позволяет рассматривать КТ-волюметрию как дополнительный метод оценки анатомических изменений легких, не сопоставляя при этом показатели функциональных тестов с особенностями пневматизации легочной паренхимы [30]. Для оценки последних применяется КТ-волюметрия с трехмерной реконструкцией легких. Метод с высокой точностью выделяет зоны нормо-, гипо- и гипervентиляции, а также ателектазов на основании данных о структуре плотности легочной ткани [14, 15].

Anna V. Makarova¹, Andrey A. Pershin¹, Nikita O. Khusainov¹, Olga S. Maslak^{1, 2}, Alexandr Yu. Mushkin^{1, 3}

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthysiolpulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

³ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Changes in Lung Volume and Pulmonary Ventilation in Adolescents with Idiopathic and Neuromuscular Scoliosis after Surgical Correction of Spinal Deformity: Retrospective Cohort Study

Background. Neuromuscular scoliosis (NMS) is the most challenging form of the disease to correct. Unlike idiopathic scoliosis (IS), in NMS, skeletal deformity is accompanied by primary weakness of the intercostal muscles and diaphragm, impaired cough clearance, and a tendency toward hypoventilation. The outcomes of surgical correction of IS and NMS in age- and deformity severity-matched patient groups have not been previously studied. **Objective.** The aim of the study is to compare changes in volumetric and density characteristics of lung tissue in adolescents with IS and NMS after surgical correction. **Methods.** This study included data from patients aged 13–17 years with IS and NMS who underwent posterior spinal instrumentation due to thoracic/thoracolumbar scoliosis >40° between 2021 and 2024. The primary endpoint was the change in total lung volume (mL). Secondary endpoint included changes in right and left lung volumes (mL), as well as the proportion of density-defined lung parenchymal zones (% of normoventilated, hypoventilated, and atelectatic zones). Lung volume and pulmonary ventilation were assessed via CT volumetry before (no earlier than 2 months prior) and after surgery (no earlier than 2 weeks and no later than 3 months after the procedure). **Results.** The outcomes of surgical correction of spinal deformity were studied in 30 patients with IS and 32 patients with NMS matched in gender, age, and degree of spinal deformity (Cobb angle). Baseline total lung volume in the NMS group was lower than in the IS group, with median values of 1084 (639; 1547) and 2041 (1580; 2509) mL, respectively ($p < 0.001$). After surgery, patients with NMS showed an increase in total lung volume of 110 mL (95% confidence interval [CI] 28 to 192, $p = 0.002$), whereas the IS group showed a decrease of 266 mL (95% CI –490 to –42; $p = 0.012$). At the same time, the proportion of normoventilated lung zones increased (right lung by 16.5%, left lung by 15.6%; $p < 0.001$) in patients with NMS, while the proportion of hypoventilated zones decreased (right lung by 15.0%, left lung by 9.3%; $p < 0.001$), as did the proportion of atelectatic zones (right lung by 4.8%, left lung by 6.9%; $p < 0.001$). In the IS group, no significant changes in the distribution of lung density zones were observed, except for a decrease in the proportion of left-sided atelectasis from 5.1% to 2.3% ($p = 0.044$). **Conclusion.** Surgical correction of scoliosis leads to different dynamics of lung volumetric and density characteristics in adolescents with NMS and IS. There is an increase in total lung volume, an increase in the proportion of normoventilated zones, and a decrease in hypoventilated and atelectatic zones in NMS group, while in IS group there is a decrease in total lung volume and atelectatic zones without changes in other pulmonary ventilation parameters. The main limitations of the study are its retrospective design and the analysis of lung volumetric and density characteristics dynamics in early postoperative period.

Keywords: neuromuscular scoliosis, idiopathic scoliosis, surgical correction, computed tomography, lung volumetry, adolescents

For citation: Makarova Anna V., Pershin Andrey A., Khusainov Nikita O., Maslak Olga S., Mushkin Alexandr Yu. Changes in Lung Volume and Pulmonary Ventilation in Adolescents with Idiopathic and Neuromuscular Scoliosis after Surgical Correction of Spinal Deformity: Retrospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(3):164–172. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i3.3058>

Цель исследования

Сравнить изменение объемных и плотностных характеристик легочной ткани у подростков с ИС и НМС в результате хирургической коррекции.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое ретроспективное сравнительное когортное исследование.

Условия проведения исследования

В исследование включали данные пациентов, последовательно оперированных в Клинике детской хирургии и ортопедии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии (Санкт-Петербург) в период с января 2021 по декабрь 2024 г. При формировании выборки опирались на ранее опубликованные данные о влиянии хирургической коррекции деформации позвоночника на объем и пневматизацию легких у 5 пациентов с тяжелым НМС [14], а также на данные КТ-волюметрии 32 пациентов, использованные для динамической оценки респираторных изменений после хирургической коррекции сколиоза [15].

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст пациентов 13–17 лет на момент операции;
- установленный диагноз «нейромышечный сколиоз» или «идиопатический сколиоз»;
- основная грудная или грудопоясничная дуга деформации;
- деформации позвоночника > 40°;
- проведение хирургической коррекции деформации;
- КТ органов грудной клетки, выполненная не ранее чем за 2 мес до операции и через 2 нед – 3 мес после нее;
- отсутствие признаков инфекционных заболеваний дыхательной системы (инфильтративных изменений) по данным КТ-исследования до операции.

Предоперационная и послеоперационная КТ выполнены в целях обычной клинической практики. В соответствии с регламентом лечебного учреждения, все КТ позвоночника и грудной клетки были выполнены не ранее чем за 2 мес до операции и в период от 2 нед до 3 мес после операции. Период «от 2 нед» позволяет, по нашему мнению, исключить влияние интраоперационной вентиляции на пневматизационную структуру легких, а также послеоперационного болевого синдрома — на ограничение дыхательных движений.

Критерии не включения:

- врожденные пороки развития легких, грудной клетки или позвоночника;
- миопатические и прогрессирующие нейропатические варианты нейромышечных деформаций позвоночника (например, спинальная мышечная атрофия, миопатия Дюшенна);
- хронические заболевания легких (например, бронхиальная астма, муковисцидоз, бронхолегочная дисплазия);
- хирургические вмешательства на органах грудной клетки или позвоночнике в прошлом;
- атипичные деформации позвоночника, в том числе левосторонние грудные ИС;
- артефакты пред- или послеоперационных КТ-изображений, не позволяющие корректно выполнить сегментацию легочной паренхимы;

- проведение принудительной или вспомогательной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на протяжении > 2 сут после операции;
- торакотомический доступ и мобилизация передней колонны позвоночника в ходе оперативного вмешательства.

Оперативное вмешательство

Все операции выполнены из открытого заднего доступа в объеме инструментальной коррекции/фиксации позвоночника с использованием транспедикулярных опорных элементов тремя хирургами-вертебрологами, каждый с опытом коррекции деформаций позвоночника ≥ 10 лет. Операции проводились с интраоперационным мониторингом вызванных моторных потенциалов.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Сравнение результатов оперативного вмешательства в группах (ИС и НМС) выполнено по величине изменения суммарного объема легких (разница после- и предоперационных показателей, мл) — интегрального показателя рестриктивных изменений грудной полости [10, 28, 29].

Дополнительные показатели исследования

Дополнительно сравнение результатов лечения детей с ИС и НМС выполнено по разнице следующих показателей:

- изменение объема правого и левого легких в отдельности (в мл);
- изменение распределения плотностных зон легочной паренхимы (в процентах от объема каждого легкого) по категориям: нормовентиляция, гиповентиляция, ателектаз, эмфизема;
- изменение величины деформации (в % от исходного угла Кобба).

Компьютерная томография

Все КТ-исследования выполнены на 320-срезовом компьютерном томографе Aquilion ONE (Toshiba, Япония) при толщине реконструируемого среза 0,5 мм, использовании стандартного мягкотканного фильтра (FC03) и сканировании во время спонтанного дыхания без задержки. Полученные изображения обрабатывали в программе Vitrea, версия 7.x (Vital Images, США) с использованием специализированного модуля Lung Density Analysis. Алгоритм модуля автоматически проводит трехмерную сегментацию легочной паренхимы, исключая крупные сосуды и бронхи и рассчитывая объемы правого и левого легкого, а также суммарный объем легких (мл). После автоматической сегментации врач выполняет визуальный контроль корректности контурирования легких в аксиальной, коронарной и сагиттальной плоскостях. При наличии технических артефактов или ошибок сегментации, не позволяющих оценить объем легочной паренхимы, КТ-изображение исключали из анализа. На основании значений плотности в единицах Хаунсфилда (HU) программа автоматически выделяет в каждом легком зоны с различной степенью воздушности, используя следующие пороговые значения: эмфизема — < –950 HU, нормовентиляция — от –950 до –700 HU, гиповентиляция — от –700 до –500 HU, ателектаз — > –500 HU. Для каждой зоны рассчитываются ее объем (мл) и процентное отношение к общему объему соответствующего легкого.

Оценка деформации позвоночника

Величину деформации позвоночника определяли до и после операции по методике Кобба (в градусах, °) по

фронтальным рентгенограммам. У пациентов, способных к самостоятельной вертикализации, рентгенограммы выполняли в положении стоя, у невертикализуемых пациентов — в положении лежа.

Статистические процедуры

Размер выборки

Расчет необходимого размера выборки на этапе планирования исследования не проводили.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ StatTech, версия 4.7 (Статтех, Россия). Распределение количественных переменных оценивали критерием Шапиро – Уилка. Ввиду частого асимметричного распределения все показатели описаны с указанием медианы (Q_1 ; Q_3). Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовали U -критерий Манна – Уитни; разницу медиан представляли с 95% доверительным интервалом (ДИ), рассчитанным по методу Ходжеса – Лемана. Внутригрупповую динамику оценивали критерием Уилкоксона. Для сравнения категориальных признаков применяли критерий χ^2 Пирсона. Различия групп считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для каждого сравнения по количественным показателям вычисляли размер эффекта по Коэну (d). Для категориальных переменных использован критерий h Коэна. Размеры эффекта приведены для всех сравнений — вне зависимости от уровня значимости.

Связь количественных показателей изучали с применением корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции по Спирмену (r_s).

Этическая экспертиза

Проведение ретроспективного исследования одобрено Локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии (протокол № 111 от 15.01.2025). Законные представители при поступлении ребенка в клинику подписывали информированное добровольное согласие на использование результатов обследования и лечения в научных целях. Все данные анализировали в обезличенном виде.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Последовательность формирования выборки исследования представлена на рис. 1. Основными причинами не включения в каждую из групп были несоответствие критерию возраста и отсутствие данных КТ-исследований до или после оперативного вмешательства.

Характеристика сравниваемых групп

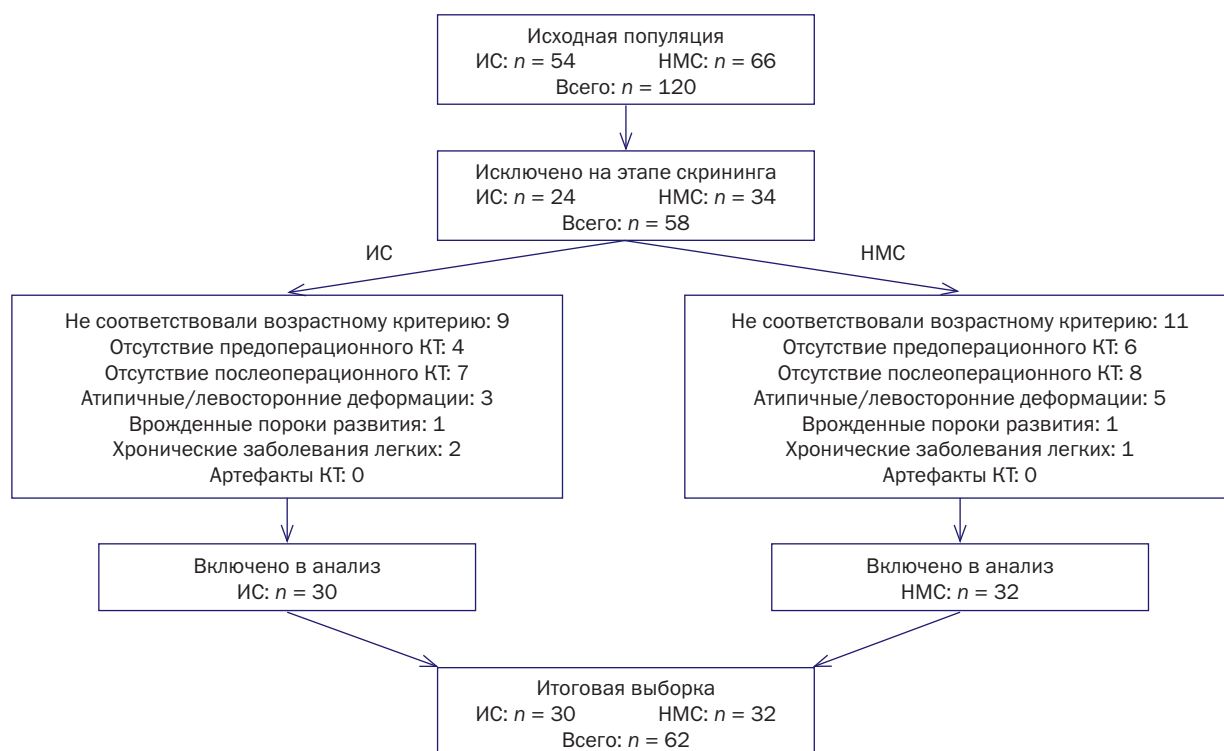
Группы больных с ИС и НМС были сопоставимы по полу и возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и распределению случаев правосторонней грудной и грудопоясничной основной дуги. Вместе с тем, размер эффекта по Коэну для показателя ИМТ был средним, что указывает на более низкие значения показателя в группе НМС (табл. 1). У 27 (84%) пациентов с НМС причиной деформации был детский церебральный паралич, в остальных случаях — спинальная травма ($n = 2$), нейрофиброматоз, тип 1 ($n = 2$) и синдром Элерса – Данло ($n = 1$).

Основной результат исследования

Исходный суммарный объем легких у пациентов с НМС был почти вдвое ниже, чем у пациентов с ИС (табл. 2).

Рис. 1. Этапы формирования выборки исследования

Fig. 1. Stages of study sampling



Примечание. ИС — идиопатический сколиоз; НМС — нейромышечный сколиоз; КТ — компьютерная томография.

Note. IS (ИС) — idiopathic scoliosis; NMS (НМС) — neuromuscular scoliosis; CT (КТ) — computed tomography.

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с ИС и НМС
Table 1. Baseline characteristics of patients with IS and NMS

Показатель	ИС (n = 30)	НМС (n = 32)	Размер эффекта	p
Возраст, годы	15,2 (14,2; 16,1)	14,8 (13,9; 15,9)	d = 0,18	0,319
Пол (женский), n (%)	24 (80,0 %)	22 (68,8 %)	h = 0,25	0,312
ИМТ, кг/м ²	18,2 (17,0; 20,1)	17,0 (15,8; 18,5)	d = 0,48	0,065
Тип основной дуги, n (%): • правосторонняя грудная • правосторонняя грудопоясничная	18 (60,0%) 12 (40,0%)	22 (68,8%) 10 (31,2%)	h = 0,18	0,456

Примечание. Количественные данные описаны с указанием медианы (Q₁; Q₃). Размер эффекта для количественных переменных — d Коэна, для категориальных — h Коэна (малый эффект — около 0,2, средний — 0,5, большой — 0,8).
Note. Quantitative data is presented as median (Q₁; Q₃). Effect size for quantitative variables is expressed as Cohen's d, and for categorical variables as Cohen's h (small effect — approximately 0.2, medium — 0.5, large — 0.8).

Таблица 2. Изменение суммарного объема легких после хирургической коррекции ИС и НМС у подростков
Table 2. Changes in total lung volume after surgical correction of IS and NMS in adolescents

Группа	До операции, мл	После операции, мл	Δ, мл	Разница Δ (95% ДИ), мл	p
ИС (n = 30)	2041 (1580; 2509)	1775 (1410; 2139)	–266 (–622; +18)	–376 (–562; –190)	< 0,001
НМС (n = 32)	1084 (639; 1547)	1194 (810; 1726)	+110 (–123; +343)		

Примечание. Описание исходных данных, данных после операции и изменения значений показателя выполнено с указанием медианы (Q₁; Q₃). Δ — разница («после» минус «до»). Разница Δ между группами представлена как разность медиан (ИС минус НМС) с 95% ДИ, рассчитанным по методу Ходжеса – Лемана, p-значения — с применением U-критерия Манна – Уитни. ИС — идиопатический сколиоз; НМС — нейромышечный сколиоз.
Note. Descriptive statistics for baseline data, postoperative data, and changes in the parameters are presented as median (Q₁; Q₃). Δ — difference (postoperative minus preoperative). The difference in Δ between groups is presented as the median difference (IS minus NMS) with 95% CI calculated via the Hodges – Lehmann method; p-values were calculated via the Mann – Whitney U test. IS (IS) — idiopathic scoliosis; NMS — neuromuscular scoliosis.

После операции изменение значений этого показателя в группе НМС статистически значимо отличалось от величины изменения в группе ИС, разница эффекта была значительной (d = 1,02). Медиана периода послеоперационного контроля КТ-волюметрических показателей составила для ИС 5,8 (3,5; 9,0) нед, для НМС — 5,5 (3,5; 9,0) нед (p = 0,745). Корреляции между временем проведения КТ-исследования после операции и изменением (Δ) суммарного объема легких после хирургической коррекции не выявлено (для всей когорты: r_s = –0,08, p = 0,54; для группы ИС: r_s = –0,12, p = 0,52; для группы НМС: r_s = 0,05, p = 0,78).

Анализ динамики объема легких выявил различия между группами (рис. 2).

Дополнительно была проанализирована частота разнонаправленных изменений суммарного объема легких в группах в результате операции. В группе ИС увеличение суммарного объема легких (разность «после операции» минус «до операции» (Δ) > 0) отмечено у 7 (23%), снижение (Δ < 0) — у 21 (70%), отсутствие динамики (Δ в пределах ±50 мл) — у 2 (7%) пациентов. В группе НМС увеличение суммарного объема легких отмечено у 24 (75%), снижение — у 8 (25%) пациентов, случаев без динамики не было (df = 2; p < 0,001).

Дополнительные результаты исследования

Исходные объемы правого и левого легкого в группе НМС были ниже, чем в группе ИС (табл. 3). Сравнение динамики объемов между группами показало, что разница изменений (ИС минус НМС) составила –115 мл справа и –262 мл слева. В обоих случаях величина эффекта (d Коэна) была значительной.

Исходная структура пневматизации легких между группами сильно различалась. При ИС преобладали нор-

мовентилируемые участки, тогда как при НМС их доля была снижена до 45,8% справа и 48,6% слева при увеличении объема зон гиповентиляции и ателектазов. После операции в группе НМС отмечено перераспределение зон в пользу нормовентиляции за счет сокращения гиповентилируемых и ателектатических участков. В группе ИС статистически значимых изменений показателей пневматизации не отмечено (табл. 4).

Исходный показатель деформации позвоночника (угол Кобба) в группах не различался. Изменение показателя в результате хирургической коррекции в группах было сопоставимым (табл. 5).

Нежелательные последствия хирургической коррекции

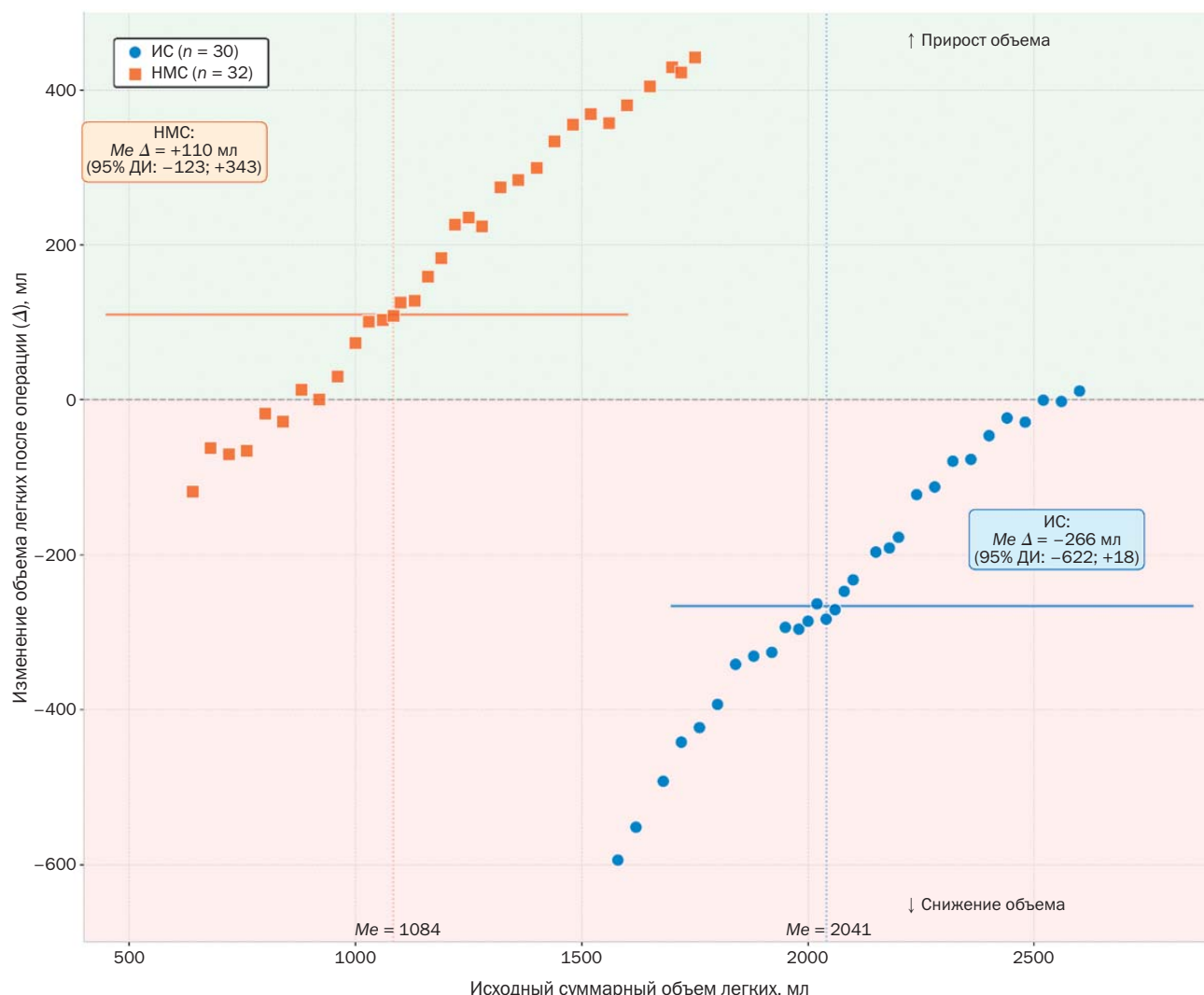
Неврологических осложнений (дефицит двигательных или чувствительных функций, дисфункция тазовых органов) в послеоперационном периоде не зафиксировано. В соответствии с критериями исключения, в исследовании не использовали данные пациентов, которым требовалась принудительная или вспомогательная ИВЛ более 2 сут после операции. Иные потенциально возможные осложнения послеоперационного периода (прежде всего гематомы, имплант-ассоциированные инфекции, миграция или поломки металлоконструкций, отдаленные потери коррекции и псевдоартрозы) в настоящем исследовании не анализировали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

После хирургической коррекции сопоставимых по величине деформации позвоночника ИС и НМС отмечены разные по характеру изменения объемно-плотностных характеристик легких. Так, при НМС происходит зна-

Рис. 2. Связь исходного суммарного объема легких с его изменением после хирургической коррекции (Δ) у подростков с ИС и НМС
Fig. 2. Correlation between baseline total lung volume and its change (Δ) after surgical correction in adolescents with IS and NMS



Примечание. По горизонтали — исходный суммарный объем легких (мл), по вертикали — изменение объема легких после операции (Δ , мл). Горизонтальные сплошные линии — медианные значения Δ в группах. Вертикальные пунктирные линии — медианные исходные объемы. Размер эффекта d Козна = 1,02 (большой эффект). Δ — разница («после» минус «до»). Me — медиана; ДИ — доверительный интервал; ИС — идиопатический сколиоз; НМС — нейромышечный сколиоз.

Note. Horizontal axis — baseline total lung volume (mL); vertical axis — postoperative change in lung volume (Δ , mL). Horizontal solid lines represent median Δ values in each group. Vertical dashed lines represent median baseline volumes. Effect size Cohen's $d = 1.02$ (large effect). Δ — difference (postoperative minus preoperative). Me — median; CI (ДИ) — confidence interval; IS (ИС) — idiopathic scoliosis; NMS (НМС) — neuromuscular scoliosis.

Таблица 3. Динамика объемов правого и левого легкого (мл) после хирургической коррекции ИС и НМС у подростков

Table 3. Dynamics of right and left lung volumes (mL) after surgical correction of IS and NMS in adolescents

Показатель	Группа	До операции	После операции	Δ , мл	Разница Δ (95% ДИ), мл	p	d
Правое легкое	ИС	1031 (787; 1275)	941 (743; 1139)	-90 (-288; +52)	-115 (-236; +3)	0,012	0,63
	НМС	591 (343; 807)	616 (411; 900)	+25 (-98; +147)			
Левое легкое	ИС	1011 (788; 1234)	834 (667; 1000)	-177 (-334; -20)	-262 (-410; -115)	< 0,001	0,98
	НМС	493 (296; 740)	578 (399; 826)	+85 (-22; +192)			

Примечание. Показатели описаны медианой (Q_1 ; Q_3). Δ — разница «после» минус «до». Разница Δ между группами представлена разностью медиан (ИС минус НМС) с 95% ДИ, рассчитанной по методу Ходжеса – Лемана, p -значение — с применением U -критерия Манна – Уитни, d Козна — по средним арифметическим значениям и стандартным отклонениям. ИС — идиопатический сколиоз; НМС — нейромышечный сколиоз.

Note. Indicators are presented as median (Q_1 ; Q_3). Δ — difference (postoperative minus preoperative). The difference in Δ between groups is presented as the median difference (IS minus NMS) with 95% CI calculated via the Hodges – Lehmann method; p -value was calculated via the Mann – Whitney U test; Cohen's d was calculated via arithmetic means and standard deviations. IS (ИС) — idiopathic scoliosis; NMS (НМС) — neuromuscular scoliosis.

Таблица 4. Изменение (Δ) плотностных зон легочной паренхимы после операции у подростков с ИС ($n = 30$) и НМС ($n = 32$)
Table 4. Changes (Δ) in density-defined zones of lung parenchyma after surgery in adolescents with IS ($n = 30$) and NMS ($n = 32$)

Зона	Легкое	Группа	До операции, %	После операции, %	Δ , %	Разница Δ (95% ДИ), %	p	d Коэна
Нормовентиляция	Правое	ИС	86,1 (75,9;94,0)	84,6 (71,2;93,0)	-0,2 (-5,4; +3,9)	-16,5 (-25,1; -8,0)	< 0,001	1,18
		НМС	45,8 (19,3;72,3)	62,3 (39,2;85,4)	+16,5 (8,0; 24,9)			
	Левое	ИС	84,8 (69,2;93,0)	88,9 (62,1;94,8)	+1,0 (-3,2; +5,0)	-14,0 (-22,5; -5,5)	0,002	1,01
		НМС	48,6 (23,2;74,0)	64,2 (41,2;87,2)	+15,6 (8,0; 21,0)			
Гиповентиляция	Правое	ИС	8,1 (3,2;16,2)	9,1 (5,8;20,5)	+0,6 (-2,1; +3,7)	+14,0 (6,5; 21,5)	< 0,001	1,07
		НМС	38,0 (19,0;50,0)	22,0 (12,0;42,0)	-15,0 (-20,5; -5,0)			
	Левое	ИС	9,4 (4,2;16,2)	7,0 (5,0;11,8)	-0,9 (-4,0; +2,1)	+9,0 (2,8; 15,2)	0,005	0,84
		НМС	35,7 (16,4;55,0)	26,0 (8,0;40,0)	-9,3 (-14,0; -3,0)			
Ателектазы	Правое	ИС	3,5 (2,0;10,1)	4,1 (1,5;7,5)	+0,2 (-0,8; +1,4)	+5,0 (2,1; 7,9)	0,001	0,92
		НМС	18,0 (8,5;19,0)	11,2 (3,1;19,3)	-4,8 (-7,1; -1,5)			
	Левое	ИС	5,1 (2,0;12,0)	2,3 (0,4;5,4)	-1,4 (-3,6; +0,1)	+5,5 (1,9; 9,1)	0,004	0,88
		НМС	16,9 (5,6;28,2)	10,0 (3,0;16,0)	-6,9 (-9,6; -2,4)			
Эмфизема	Правое	ИС	0,0 (0,0;0,2)	0,2 (0,0;0,6)	+0,1 (-0,1; +0,4)	+0,1 (-0,2; +0,5)	0,68	0,46
		НМС	0,0 (0,0;0,1)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (-0,1; +0,1)			
	Левое	ИС	0,0 (0,0;0,2)	0,1 (0,0;0,2)	0,0 (-0,1; +0,2)	0,0 (-0,2; +0,3)	0,81	0,06
		НМС	0,0 (0,0;0,2)	0,0 (0,0;0,2)				

Примечание. Показатели описаны с указанием медианы (Q_1 ; Q_3). Δ — изменение после операции («после» минус «до»). Разница Δ (ИС минус НМС) и 95% ДИ рассчитаны по методу Ходжеса – Лемана, p -значения — с применением U -критерия Манна – Уитни, d Коэна — по средним арифметическим и стандартным отклонениям.

Note. Indicators are presented as median (Q_1 ; Q_3). Δ — postoperative change (postoperative minus preoperative). The difference in Δ (IS minus NMS) and 95% CI were calculated via the Hodges – Lehmann method; p -values were calculated via the Mann – Whitney U test; Cohen's d was calculated via arithmetic means and standard deviations.

Таблица 5. Величина сколиотической деформации и эффективность ее коррекции у пациентов с ИС и НМС
Table 5. Scoliotic deformity and correction rate in patients with IS and NMS

Оцениваемый параметр	ИС ($n = 30$)	НМС ($n = 32$)	p	d Коэна
Угол Кобба до операции, °	62,7 (50,0; 76,7)	75,5 (56,0; 91,0)	0,187	0,28
Угол Кобба после операции, °	18,5 (12,0; 26,0)	22,0 (15,0; 30,0)	0,321	0,21
Эффективность коррекции (Δ), %	70,5 (65,0; 76,0)	68,0 (60,0; 75,0)	0,456	0,10
Разница Δ (95% ДИ), %	2,5 (-4,5; 9,5)		0,456	–

Примечание. Описание переменных выполнено с указанием медианы (Q_1 ; Q_3). Δ — изменение после операции (%). Межгрупповые сравнения проведены с использованием U -критерия Манна – Уитни. Разница Δ (ИС минус НМС) и 95% ДИ рассчитаны по методу Ходжеса – Лемана, p -значения — с применением U -критерия Манна – Уитни, d Коэна — по средним арифметическим значениям и стандартным отклонениям. ИС — идиопатический сколиоз; НМС — нейромышечный сколиоз.

Note. Variables description is presented with median (Q_1 ; Q_3). Δ — postoperative change (%). Intergroup comparisons were performed via the Mann – Whitney U test. The difference in Δ (IS minus NMS) and 95% CI were calculated via the Hodges – Lehmann method; p -values were calculated via the Mann – Whitney U test; Cohen's d was calculated via arithmetic means and standard deviations. IS (ИС) — idiopathic scoliosis; NMS (НМС) — neuromuscular scoliosis.

чимый прирост как объемов каждого легкого, так и их суммарного объема при увеличении доли нормовентилируемых и уменьшении гиповентилируемых и ателектатических зон. У больных с ИС после операции объем легких существенно не меняется или даже может уменьшаться, а в структуре пневматизации легких отмечено только уменьшение зон ателектазов слева — на вогнутой стороне типичной грудной сколиотической дуги.

Ограничения исследования

Одно из ключевых ограничений настоящего исследования — его ретроспективный дизайн и невозможность стандартизировать условия проведения КТ-исследования (прежде всего синхронизации фазы, глубины и возмож-

ности задержки дыхания), определяющие объемные и пневматизационные характеристики легких. Еще одно ограничение — небольшой размер выборки и, соответственно, потенциально низкая статистическая мощность исследования. Следует также отметить невозможность экстраполировать результаты исследования на все случаи НМС, среди которых больные с ДЦП составляют подавляющее большинство (84% в нашей когорте, что согласуется с данными литературы [2]), но существенно отличаются по динамике состояния дыхания от прогрессирующе развивающихся миопатических заболеваний (например, спинальной мышечной атрофии). И наконец, подчеркнем, что анализ состояния легких в нашем исследовании проведен только в раннем послеоперационном

периоде, что не исключает их изменений в отдаленном периоде после хирургической коррекции деформаций позвоночника.

Интерпретация результатов исследования

Описанные нами результаты хирургической коррекции ИС у подростков согласуются с данными V. Sarwahi и соавт., которые не обнаружили с помощью трехмерной КТ-волюметрии значимых изменений общего объема легких, а также объемов правого и левого легкого после задней инструментальной фиксации позвоночника (медиана времени между до- и послеоперационной КТ — 18 мес) у подростков с ИС ($n = 29$). И вместе с тем, было установлено уменьшение асимметрии гемитораксов и выраженного реберного горба [16]. D.K. Lee и соавт. через 4 нед после операции отметили снижение суммарного легочного объема у 42 из 55 оперированных подростков с ИС в среднем на 12% [18], а N. Fujita и соавт. через 2 года после операции — их незначительное изменение (в среднем 2,75 л до и 2,82 л после, $p = 0,06$) в группе из 111 пациентов при снижении показателя более чем на 10% от исходного у 18% [19]. Независимым предиктором такого снижения оказалась протяженность инструментальной фиксации ≥ 11 позвоночных сегментов [19]. Возможный негативный эффект устранения деформации позвоночника D.H.R. Kempen и соавт. [7] объясняли «пространственной компенсацией», сохраняющей объемы легких и респираторные показатели при относительно больших деформациях у части пациентов, и «декомпенсацией» — при уменьшении реберного горба в результате деротации позвоночника при коррекции ИС, приводящей к уменьшению объема каждого эпизода гемиторакса и, как следствие, к сохранению или даже снижению объема легких.

После коррекции деформации позвоночника при НМС нами отмечена принципиально иная картина: увеличение суммарного объема легких, объема справа и в большей мере — слева. Более выраженные изменения легких слева после хирургической коррекции сколиоза описаны и в других работах [14, 15].

Сопоставление динамики зон пневматизации паренхимы легких в нашем исследовании с данными литературы затруднительно, поскольку во многих исследованиях ограничивались только КТ-волюметрией [16, 18, 19] или функциональными тестами [23, 24, 28]. В некоторых работах у пациентов с НМС после хирургической коррекции деформации позвоночника зафиксировано существенное увеличение доли нормовентилируемых участков и уменьшение зон гиповентиляции и ателектазов, что согласуется с нашими наблюдениями и косвенно подтверждается результатами исследований, в которых не обнаружено стабилизации функции внешнего дыхания через 3–4 мес после операции [14, 15]. Возможно, прирост анатомических показателей легких в ранние сроки после операции не приводит к улучшению функциональных показателей у больных с НМС из-за слабости дыхательной мускулатуры [12, 13, 26]. Тем не менее, обнаруженная нами отрицательная корреляция между углом Кобба и суммарным объемом легких исключительно в группе НМС ($r_s = -0,91$; $p < 0,001$), но не ИС ($r_s = -0,19$; $p = 0,14$) подтверждает ведущую роль механического фактора деформации в формировании рестрикции [2, 11, 12]. Отсутствие связи между углом Кобба и суммарным объемом легких при ИС согласуется с представлениями о том, что у подростков с ИС даже значительная фронтальная дуга может длительно компенсироваться за счет ротационного компонента и формы грудной клетки, не приводя к пропорциональному снижению объема легких [5, 7, 16], а ее коррекция

соответственно не дает такого же прироста объема легких, как при нейромышечном сколиозе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У подростков с НМС, в отличие от ИС, после хирургической коррекции деформации позвоночника отмечен значимый прирост как суммарного объема легких, так и объемов легких справа и в большей степени слева. При сопоставимой по эффективности хирургической коррекции деформации позвоночника у пациентов с НМС доля зон легких с нормовентиляцией увеличилась, а зон с гиповентиляцией и ателектазами уменьшилась в большей степени, чем у пациентов с ИС.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.В. Макарова — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, написание черновика рукописи.

А.А. Першин — работа с данными, анализ данных, проведение исследования, валидация.

Н.О. Хусаинов — работа с данными, анализ данных, проведение исследования, валидация.

О.С. Маслак — разработка методологии, обеспечение исследования.

А.Ю. Мушкин — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, руководство исследованием, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anna V. Makarova — study concept, data processing, data analysis, conducting the study, methodology development, manuscript draft writing.

Andrey A. Pershin — data processing, data analysis, conducting the study, validation.

Nikita O. Khusainov — data processing, data analysis, conducting the study, validation.

Olga S. Maslak — methodology development, research support.

Alexandr Yu. Mushkin — study concept, data processing, data analysis, conducting the study, methodology development, study guidance, manuscript review and editing.

ORCID

А.В. Макарова

<https://orcid.org/0000-0003-2253-2289>

А.А. Першин

<https://orcid.org/0000-0001-9963-3294>

Н.О. Хусаинов

<https://orcid.org/0000-0003-3036-3796>

О.С. Маслак

<https://orcid.org/0000-0002-9202-8064>

А.Ю. Мушкин

<https://orcid.org/0000-0002-1342-3278>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Идиопатический сколиоз: клинические рекомендации / Ассоциация травматологов-ортопедов России (АТОР); Ассоциация хирургов-вертебрологов; Союз реабилитологов России. — М.; 2024. — 94 с. [*Idiopaticeskii skolioz: Clinical guidelines. Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia (ATOR); Association of Vertebrologists; Union of Rehabilitation Specialists of Russia. Moscow; 2024. 94 p. (In Russ.)*]
2. Нервно-мышечный сколиоз: клинические рекомендации / Ассоциация травматологов-ортопедов России (АТОР); Ассоциация хирургов-вертебрологов; Союз реабилитологов России. — М.; 2025. — 91 с. [*Nervno-myshechnyi skolioz: Clinical guidelines. Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia (ATOR); Association of Vertebrologists; Union of Rehabilitation Specialists of Russia. Moscow; 2025. 91 p. (In Russ.)*]
3. Janicki JA, Alman B. Scoliosis: Review of diagnosis and treatment. *Paediatr Child Health*. 2007;12(9):771–776. doi: <https://doi.org/10.1093/pch/12.9.771>
4. Wang Y, Wang D, Zhang G, et al. Effects of spinal deformities on lung development in children: a review. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):246. doi: <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03665-0>
5. Kan MMP, Negrini S, Di Felice F, et al. Is impaired lung function related to spinal deformities in patients with adolescent idiopathic scoliosis? A systematic review and meta-analysis — SOSORT 2019 award paper. *Eur Spine J*. 2023;32(1):118–139. doi: <https://doi.org/10.1007/s00586-022-07371-z>
6. Mbamalu EK, Hyacinthe J, Hui A, et al. Early Onset Scoliosis and Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Review of the Literature and Correlations With Pulmonary Dysfunction. *Cureus*. 2023;15(11):e48900. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.48900>
7. Kempen DHR, Heemskerk JL, Kaçmaz G, et al. Pulmonary function in children and adolescents with untreated idiopathic scoliosis: a systematic review with meta-regression analysis. *Spine J*. 2022;22(7):1178–1190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2021.12.011>
8. Mayer OH, Redding G. Chest and spinal disease in patients with progressive neuromuscular disease. *Paediatr Respir Rev*. 2025;55:30–49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2024.10.001>
9. Khan F, Khan A, Chinnery L, et al. Surgical management of neuromuscular scoliosis in paediatric patients: experiences from a tertiary centre multidisciplinary team. *BMJ Paediatr Open*. 2025;9(1):e002456. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2023-002456>
10. Ortiz-Garcia NY, Rueda-Capistran DE, Kumar A, et al. The impact of respiratory muscle training on respiratory function in patients with neuromuscular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2025;17(1):168. doi: <https://doi.org/10.1186/s13102-025-01198-z>
11. Foti Randazzese S, Fenu G, Calogero C, et al. Managing Cough in Pediatric Neuromuscular Disorders: Lung Function and Care Strategies. *Children (Basel)*. 2025;12(10):1377. doi: <https://doi.org/10.3390/children12101377>
12. Hull J, Anipravan R, Chan E, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax*. 2012;67(Suppl 1):i1–i40. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201964>
13. Murphy RF, Mooney JF 3rd. Current concepts in neuromuscular scoliosis. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2019;12(2):220–227. doi: <https://doi.org/10.1007/s12178-019-09552-8>
14. Макарова А.В., Альшаова М.А.А., Маслак О.С., Мушкин А.Ю. Изменение объема и пневматизации легких у детей в раннем периоде после хирургической коррекции тяжелого нейромышечного сколиоза, осложненного дыхательной недостаточностью: когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2024. — Т. 23. — № 3. — С. 174–180. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2766> [Makarova AV, Alshaowa MAA, Maslak OS, Mushkin AYU. Lung Volume and Pneumatization Changes in Children in Early Post-Surgical Period After Correction of Severe Neuromuscular Scoliosis Complicated with Respiratory Failure: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(3):174–180. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2766>]
15. Макарова А.В., Першин А.А., Сундюков А.Р. и др. Эффективность КТ-волюметрии для динамической оценки респираторных изменений при хирургической коррекции нейромышечного сколиоза у детей // *Вопросы практической педиатрии*. — 2025. — Т. 20. — № 2. — С. 47–53. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2025-2-47-53> [Makarova AV, Pershin AA, Sundyukov AR, et al. Efficacy of CT volumetry for dynamic assessment of respiratory changes during surgical correction of neuromuscular scoliosis in children. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2025;20(2):47–53. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2025-2-47-53>]
16. Sarwahi V, Sugarman EP, Wollowick AL, et al. Scoliosis surgery in patients with adolescent idiopathic scoliosis does not alter lung volume: a 3-dimensional computed tomography-based study. *Spine*. 2014;39(6):E399–E405. doi: <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000203>
17. Fu J, Liu C, Zhang YG, et al. Three-dimensional computed tomography for assessing lung morphology in adolescent idiopathic scoliosis following posterior spinal fusion surgery. *Orthop Surg*. 2015;7(1):43–49. doi: <https://doi.org/10.1111/os.12151>
18. Lee DK, Chun EM, Suh SW, et al. Evaluation of postoperative change in lung volume in adolescent idiopathic scoliosis: measured by computed tomography. *Indian J Orthop*. 2014;48(4):360–365. doi: <https://doi.org/10.4103/0019-5413.136223>
19. Fujita N, Yagi M, Miyahara G, et al. Impact of fusion for adolescent idiopathic scoliosis on lung volume measured with computed tomography. *Eur Spine J*. 2019;28(9):2034–2041. doi: <https://doi.org/10.1007/s00586-019-06025-x>
20. Kim HS, Kwon JW, Park KB. Clinical Issues in Indication, Correction, and Outcomes of the Surgery for Neuromuscular Scoliosis: Narrative Review in Pedicle Screw Era. *Neurospine*. 2022;19(1):177–187. doi: <https://doi.org/10.14245/ns.2143246.623>
21. Hsu PC, Feng CK, Huang SH, et al. Health-related quality of life in children and adolescent with different types of scoliosis: A cross-sectional study. *J Chin Med Assoc*. 2019;82(2):161–165. doi: <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000020>
22. Soini V, Syvänen J, Helenius L, et al. Health-related quality of life after segmental pedicle screw instrumentation: a matched comparison of patients with neuromuscular and adolescent idiopathic scoliosis. *Acta Orthop*. 2023;94:165–170. doi: <https://doi.org/10.2340/17453674.2023.11962>
23. de Oliveira Jorge PP, de Lima JHP, Chong E Silva DC, et al. Impulse oscillometry in the assessment of children's lung function. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(3):295–302. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.03.003>
24. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2101499. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>
25. Mayer OH. Scoliosis and the impact in neuromuscular disease. *Paediatr Respir Rev*. 2015;16(1):35–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2014.10.003>
26. Chiang J, Mehta K, Amin R. Respiratory Diagnostic Tools in Neuromuscular Disease. *Children (Basel)*. 2018;5(6):78. doi: <https://doi.org/10.3390/children5060078>
27. Hudec J, Prokopová T, Kosinová M, Gál R. Anesthesia and Perioperative Management for Surgical Correction of Neuromuscular Scoliosis in Children: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2023;12(11):3651. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12113651>
28. Hashem M. Assessment of Pulmonary Function After Treatment of Scoliosis: Meta-Analysis and Review Article. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(7):1127. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina61071127>
29. Alhammoud A, Othman Y, El-Hawary R, et al. The impact of scoliosis surgery on pulmonary function in spinal muscular atrophy: a systematic review. *Spine Deform*. 2021;9(4):913–921. doi: <https://doi.org/10.1007/s43390-021-00302-w>
30. Daghighi A, Tropp H. Computed tomography lung volume estimation and its relation to lung capacities and spine deformation. *J Spine Surg*. 2019;5(1):132–141. doi: <https://doi.org/10.21037/jss.2019.03.11>

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, А.Л. Бакулев³, П.В. Городничев⁴, Д.В. Заславский⁵, О.Р. Зиганшин⁶, М.М. Кохан⁷, С.В. Кошкин⁸, А.А. Максимова⁹, Ю.С. Ковалева¹⁰, Т.Е. Пак¹¹, О.А. Сидоренко¹², Д.Б. Сонин¹³, Б.В. Халилов¹⁴, А.А. Хотко¹⁵, А.В. Артемьева¹⁶, А.В. Еремеева¹⁶, А.В. Зинкина¹⁶, Ю.Н. Линькова¹⁶, Е.С. Колосова¹⁶, А.А. Луцкий¹⁶, Е.А. Фокина¹⁶

- ¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
- ² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- ³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация
- ⁴ Нижегородский филиал Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии, Нижний Новгород, Российская Федерация
- ⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁶ Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Челябинск, Российская Федерация
- ⁷ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Российская Федерация
- ⁸ Кировский государственный медицинский университет, Киров, Российская Федерация
- ⁹ Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер, Кемерово, Российская Федерация
- ¹⁰ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация
- ¹¹ ПитерКлиника, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹² Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
- ¹³ Областной клинический кожно-венерологический диспансер, Рязань, Российская Федерация
- ¹⁴ Госпиталь для ветеранов войн, Казань, Российская Федерация
- ¹⁵ Клинический кожно-венерологический диспансер, Краснодар, Российская Федерация
- ¹⁶ БИОКАД, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Эффективность и безопасность нетакимаба у детей и подростков со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом: результаты основного периода терапии (12 недель) рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования фазы III BCD-085-16/PLANETA-KIDS

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 23.03.2026, принята к печати: 16.06.2026

Нетакимаб — гуманизированное моноклональное антитело против интерлейкина 17А, зарегистрированное для применения у взрослых пациентов с бляшечным псориазом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом. В данной статье представлены результаты 12-недельного периода клинического исследования фазы III BCD-085-16/PLANETA-KIDS. Целью исследования BCD-085-16/PLANETA-KIDS было оценить эффективность и безопасность нетакимаба в сравнении с плацебо у пациентов старше 6 лет со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. **Материалы и методы.** BCD-085-16/PLANETA-KIDS (NCT06640517) — рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III с открытым рукавом сравнения (адалимумаб). 155 пациентов мужского и женского пола в возрасте ≥ 6 и < 18 лет с подтвержденным диагнозом среднетяжелого или тяжелого бляшечного псориаза были рандомизированы в группы для получения исследуемых препаратов: 83 пациента в группу Нетакимаб, 35 пациентов — в группу Плацебо и 37 пациентов — в группу Адалимумаб. Доза нетакимаба рассчитывалась в зависимости от массы тела: 120 мг (2 инъекции по 60 мг объемом 1,0 мл каждая) при массе тела ≥ 50 кг, 60 мг (1 инъекция) — при массе тела < 50 кг. В группе Нетакимаб пациентам проводилась индукция терапии: 1 раз в неделю в течение первых 3 нед, затем поддерживающая терапия 1 раз в 4 нед. Плацебо вводилось в заслепленном режиме в объемах, аналогичных нетакимабу. Адалимумаб открыто вводился в дозах, предусмотренных общей характеристикой лекарственного препарата. Копервичными конечными точками эффективности в исследовании были доли пациентов, достигших PASI75 и sPGA0/1 к 12-й нед терапии. **Результаты.** По обоим копервичным конечным точкам было показано статистически значимое превосходство нетакимаба над плацебо. Доля пациентов, достигших PASI75 к 12-й нед терапии, составила 89,2% в группе Нетакимаб и 14,3% в группе Плацебо, отношение шансов (ОШ) 59,0, 95% доверительный интервал (ДИ)

[16,5; 211,5] ($p < 0,0001$). Доля пациентов, достигших к 12-й нед sPGA0/1, составила 83,1% в группе Нетакимаб и 8,6% в группе Плацебо, ОШ 54,9, 95% ДИ [14,6; 206,5] ($p < 0,0001$). Анализ копервичных конечных точек в подгруппах показал, что нетакимаб значимо превосходит плацебо по обоим показателям вне зависимости от возраста, массы тела и тяжести заболевания. На протяжении 12 нед терапии нетакимаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, сопоставимый с профилем безопасности в группе Плацебо. **Заключение.** Результаты 12 нед терапии в исследовании BCD-085-16/PLANETA-KIDS показали высокую эффективность нетакимаба в сравнении с плацебо при благоприятном профиле безопасности у детей старше 6 лет и подростков со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом.

Ключевые слова: дети, псориаз, биологическая терапия, нетакимаб, BCD-085, моноклональное антитело, IL-17A

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Бакулев А.Л., Городничев П.В., Заславский Д.В., Зиганшин О.Р., Кохан М.М., Кошкин С.В., Максимова А.А., Ковалева Ю.С., Пак Т.Е., Сидоренко О.А., Сонин Д.Б., Халилов Б.В., Хотко А.А., Артемьева А.В., Еремеева А.В., Зинкина А.В., Линькова Ю.Н., Колосова Е.С., Луцкий А.А., Фокина Е.А. Эффективность и безопасность нетакимаба у детей и подростков со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом: результаты основного периода терапии (12 недель) рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования фазы III BCD-085-16/PLANETA-KIDS. *Вопросы современной педиатрии*. 2026;25(3):173–188. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i3.3056>

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Andrey L. Bakulev³, Pavel V. Gorodnichev⁴, Denis V. Zaslavskiy⁵, Oleg R. Ziganshin⁶, Muza M. Kokhan⁷, Sergey V. Koshkin⁸, Anna A. Maksimova⁹, Yulia S. Kovaleva¹⁰, Tatiana E. Pak¹¹, Olga A. Sidorenko¹², Dmitriy B. Sonin¹³, Bulat V. Khalilov¹⁴, Alkes A. Khotko¹⁵, Antonina V. Artem'eva¹⁶, Anna V. Eremeeva¹⁶, Arina V. Zinkina¹⁶, Yulia N. Lin'kova¹⁶, Elena S. Kolosova¹⁶, Anton A. Lutskiy¹⁶, Ekaterina A. Fokina¹⁶

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

⁴ Nizhny Novgorod Branch of the State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁶ Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenereology Dispensary, Chelyabinsk, Russian Federation

⁷ Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russian Federation

⁸ Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation

⁹ Kuzbass Clinical Dermatovenereology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

¹⁰ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

¹¹ PeterClinic, St. Petersburg, Russian Federation

¹² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹³ Regional Clinical Dermatovenereology Dispensary, Ryazan, Russian Federation

¹⁴ Hospital for War Veterans, Kazan, Russian Federation

¹⁵ Clinical Dermatovenereology Dispensary, Krasnodar, Russian Federation

¹⁶ BIOCAD, St. Petersburg, Russian Federation

Efficacy and Safety of Netakimab in Children and Adolescents with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results of the Core Treatment Period (12 Weeks) of the Randomized Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial BCD-085-16/PLANETA-KIDS

Netakimab is a humanized anti-interleukin-17A monoclonal antibody, it has marketing approval for treatment of adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. This paper provides the results of the first 12-week period of phase III BCD-085-16/PLANETA-KIDS clinical study. **Objective.** The aim of the BCD-085-16/PLANETA-KIDS is to evaluate netakimab efficacy and safety in pediatric patients 6+ years old with moderate-to-severe plaque psoriasis. **Methods.** BCD-085-16/PLANETA-KIDS (NCT06640517) is a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III clinical study with open-label active-comparator arm (adalimumab). A total of 155 male and female patients aged from 6 to 18 years with confirmed moderate-to-severe plaque psoriasis were randomized to receive netakimab ($n = 83$), placebo ($n = 35$), or adalimumab ($n = 37$). Netakimab dosage was weight adjusted: for patients weighing 50 kg or more netakimab dose was 120 mg (two injections of 60 mg/ml each), for patients weighing less than 50 kg netakimab dose was 60 mg (one injection of 60 mg/ml). Patients in the Netakimab group received netakimab subcutaneously once per week for the first three weeks (induction) and once every 4 weeks thereafter (maintenance). Patients in the Placebo group received placebo in blinded manner like netakimab. Adalimumab was administered in open-label way in doses recommended by the product's SmPC. In this study co-primary efficacy endpoints were the proportion of patients achieving PASI75 and sPGA0/1 at week 12. **Results.** Netakimab has shown superiority over placebo for both co-primary endpoints. The proportion of patients achieving PASI75 at week 12 was 89.2% in the Netakimab group and 14.3% in the Placebo group, odds ratio (OR) 59.0, 95% CI [16.5; 211.5] ($p < 0.0001$). The proportion of patients achieving sPGA0/1 at week 12 was 83.1% in the Netakimab group and 8.6% in the Placebo group, OR 54.9, 95% CI [14.6; 206.5] ($p < 0.0001$). The subgroup analysis has shown consistent netakimab superiority over placebo for both co-primary endpoints, regardless of age, body weight and psoriasis severity. Throughout the 12-week period netakimab has shown favorable safety profile comparable to that in the Placebo group. **Conclusion.** The results of the 12-week period in the BCD-085-16/PLANETA-KIDS study have shown high efficacy of netakimab compared with placebo with favorable safety profile in children aged 6 years and older and adolescents with moderate-to-severe plaque psoriasis.

Keywords: children, psoriasis, biologic therapy, netakimab, BCD-085, monoclonal antibody, IL-17A

For citation: Murashkin Nikolay N., Bakulev Andrey L., Gorodnichev Pavel V., Zaslavskiy Denis V., Ziganshin Oleg R., Kokhan Muza M., Koshkin Sergey V., Maksimova Anna A., Kovaleva Yulia S., Pak Tatiana E., Sidorenko Olga A., Sonin Dmitriy B., Khalilov Bulat V., Khotko Alkes A., Artem'eva Antonina V., Eremeeva Anna V., Zinkina Arina V., Lin'kova Yulia N., Kolosova Elena S., Lutskiy Anton A., Fokina Ekaterina A. Efficacy and Safety of Netakimab in Children and Adolescents with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results of the Core Treatment Period (12 Weeks) of the Randomized Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial BCD-085-16/PLANETA-KIDS. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(3):173–188. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i3.3056>

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз — это хроническое воспалительное заболевание кожи, опосредованное аутореактивными Т-клетками, которое характеризуется гиперпролиферацией кератиноцитов с нарушением их дифференцировки и воспалительной инфильтрацией дермы [1, 2]. Распространенность псориаза среди детей и подростков составляет примерно 1%. Известно также, что у 35–50% взрослых пациентов с псориазом заболевание дебютировало в возрасте до 20 лет [3–5]. Вульгарный псориаз характеризуется распространенными высыпаниями с папулезными и бляшечными элементами розово-красного цвета с шелушением [2]. У детей и подростков псориаз приводит к снижению качества жизни как самого пациента, так и всей семьи, а также ассоциирован с наличием псориатического артрита и таких сопутствующих заболеваний, как ожирение, диабет, болезнь Крона и язвенный колит, психические заболевания [6]. Поэтому ранняя диагностика и своевременное начало терапии псориаза особенно важны у пациентов детского и подросткового возраста для сохранения общего здоровья и качества жизни.

В течение последних лет завершился ряд международных рандомизированных клинических исследований фазы III, что позволило зарегистрировать показание «детский псориаз» для биологических таргетных препаратов, значительно расширив терапевтические возможности для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза у детей и подростков [7–9], однако до сих пор остается разрыв между терапевтическими возможностями при лечении псориаза у взрослых пациентов и детей. В настоящее время у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом моложе 18 лет для системной терапии в Российской Федерации разрешен к применению метотрексат (начиная с 3 лет), однако его применение может быть ограничено из-за проблем с переносимостью [10]. Также в настоящее время для терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза у пациентов моложе 18 лет зарегистрированы ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) (этанерцепт, адалимумаб), ингибитор интерлейкина (IL) 12/23 (устекинумаб), ингибиторы IL-17 (иксекизумаб, секукинумаб) [10].

Нетакимаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное IgG1-антитело, которое специфично связывается с IL-17A и препятствует его взаимодействию с рецептором. Нетакимаб ранее был одобрен для применения при бляшечном псориазе, псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите у взрослых пациентов [11].

Цель исследования

Целью исследования BCD-085-16/PLANETA-KIDS было оценить эффективность и безопасность нетакимаба в сравнении с плацебо у пациентов старше 6 лет со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование (КИ) BCD-085-16/PLANETA-KIDS представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III с открытым рукавом сравнения.

На момент публикации настоящей статьи набор пациентов в КИ завершен, но терапия в исследовании продолжается. В статье представлены результаты оценки параметров эффективности и безопасности через 12 нед терапии (основной период).

Пациенты

В исследование включались пациенты мужского и женского пола в возрасте ≥ 6 и < 18 лет с установленным диагнозом среднетяжелого или тяжелого бляшечного псориаза (при скрининге индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 баллов [12], BSA (Body Surface Area) $> 10\%$, sPGA (static Physician's Global Assessment) ≥ 3 баллов) [13, 14]. Включение пациентов в КИ проходило поэтапно: на этапе 1 были набраны пациенты в возрасте ≥ 12 и < 18 лет на момент рандомизации, на этапе 2 — пациенты в возрасте ≥ 6 и < 12 лет на момент рандомизации (полный список критериев отбора пациентов — см. Приложение 1).

Дизайн исследования

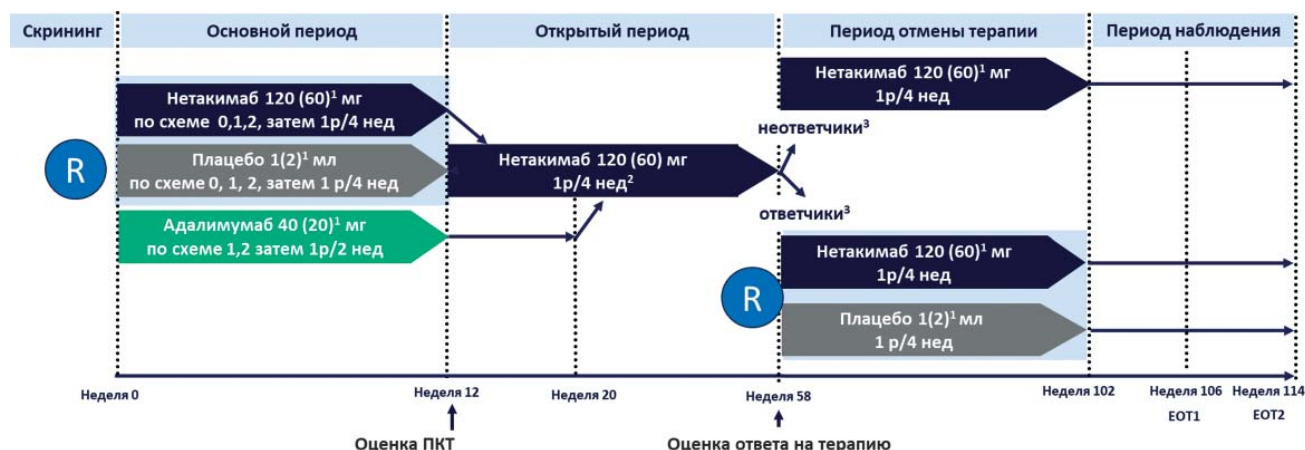
После подтверждения соответствия критериям отбора пациенты были стратифицированы по массе тела (< 15 кг, ≥ 15 кг и < 25 кг, ≥ 25 кг и < 50 кг, ≥ 50 кг) и тяжести заболевания (среднетяжелый/тяжелый псориаз), затем рандомизированы в группы Нетакимаб, Плацебо и Адалимумаб для получения соответствующей терапии (рис. 1). Группа терапии автоматически назначалась субъекту с помощью специализированной электронной системы Interactive Web Response System. Рандомизация осуществлялась с использованием блоков переменного размера. Блоковая структура гарантировала строгое поддержание заданного соотношения между группами внутри каждой сформированной страты. Согласно протоколу, в группу Адалимумаб могли быть рандомизированы только пациенты с тяжелым псориазом (PASI > 20 баллов и BSA $> 20\%$) и массой тела ≥ 15 кг, что определено зарегистрированными показаниями препарата [12]. Терапия в группах Нетакимаб и Плацебо была ослеплена, пациенты в группе Адалимумаб получали лечение в открытом режиме.

После оценки эффективности на 12-й нед терапии все участники были переведены на открытую терапию нетакимабом (группа Адалимумаб переходит на нетакимаб спустя 7 нед после последней инъекции адалимумаба). На неделе 58 исследования пациенты с sPGA ≤ 1 («ответчики») переходят в период отмены терапии и рерандомизируются для получения ослепленной терапии нетакимабом или плацебо соответственно. В случае если у рерандомизированного пациента будет зафиксирован рецидив псориаза, определенный как sPGA ≥ 2 , он будет переходить на открытый режим применения нетакимаба 1 раз в 4 нед до окончания участия в исследовании. Пациенты с sPGA > 1 на неделе 58 («неответчики») продолжают получать нетакимаб открыто до окончания участия в исследовании. Терапия в исследовании продолжается до недели 102, после которой пациенты переходят в период наблюдения до недели 114.

В рамках данного исследования доза нетакимаба рассчитывалась в соответствии с массой тела: 120 мг (2 инъекции по 60 мг объемом 1,0 мл каждая) для пациентов с массой тела ≥ 50 кг и 60 мг (1 инъекция) для пациентов с массой тела < 50 кг. В группе Нетакимаб пациентам проводилась индукция терапии: 1 раз в неделю в течение первых 3 нед, затем поддерживающая терапия 1 раз в 4 нед. Плацебо вводилось в заслепленном режиме в объемах, аналогичных нетакимабу. Адалимумаб (Далибра) открыто вводился подкожно на неделях 1, 2, затем 1 раз в 2 нед в дозах, предусмотренных общей характеристикой лекарственного препарата: пациентам с массой тела ≥ 30 кг в дозе 40 мг, пациентам с массой тела ≥ 15 и < 30 кг — в дозе 20 мг [15].

Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design



Примечание. <¹> — доза определяется в зависимости от массы тела; <²> — переход на нетакимаб осуществляется после индукции на неделях 12, 13 и 14 для группы Плацебо и на неделях 20, 21, 22 для группы Адалимумаб; <³> — ответ на терапию определяется как достижение sPGA0/1 к неделе 58. R — рандомизация; ПКТ — первичная конечная точка (копервичные конечные точки эффективности — доля пациентов, достигших PASI75 и sPGA0/1); EOT (end of treatment) — завершение исследования. [] Ослепленные рукава (на рисунке блоки, закрашенные голубым, обозначают группы, получающие терапию в ослепленном режиме).

Note. <¹> — dose is determined based on body weight; <²> — switch to netakimab is performed after induction at weeks 12, 13, and 14 for the Placebo group, and at weeks 20, 21, and 22 for the Adalimumab group; <³> — response to therapy is defined as achievement of sPGA 0/1 by Week 58. R — randomization; PEP — primary endpoint (co-primary efficacy endpoints — proportion of patients achieving PASI75 and sPGA 0/1); EOT (end of treatment) — study completion. [] Blinded arms (blue shading in the figure indicates groups treated under blinded conditions).

Конечные точки

Копервичными конечными точками эффективности в исследовании были доли пациентов, достигших PASI75 (улучшение на 75% по сравнению с исходным уровнем индекса PASI) и sPGA0/1 к 12-й нед терапии.

Вторичные конечные точки эффективности включали достижение PASI90/100, sPGA0, IGA mod 2011 0/1 (Investigator's Global Assessment) [16], среднее изменение индексов PASI, NAPSI (Индекс тяжести псориаза ногтей, Nail Psoriasis Severity Index) [17], PSSI (Индекс оценки тяжести псориазического поражения волосистой части головы, Psoriasis Scalp Severity Index) [18], PPASI (Индекс оценки площади и тяжести ладонно-подошвенного псориаза, Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index) [19] и mGPASI (Индекс оценки тяжести генитального псориаза, Modified Genital Psoriasis Area and Severity Index) [20] и выраженности зуда по ЧРШ (числовая рейтинговая шкала) по сравнению с исходным уровнем, а также оценку качества жизни: достижение балла 0 или 1 по индексу CDLQI/DLQI (Children's Dermatology Life Quality Index/ Dermatology Life Quality Index) [21, 22], среднее изменение CDLQI/DLQI по сравнению с исходным.

С целью оценки безопасности терапии у пациентов регистрировались наличие и характеристики нежелательных явлений (НЯ): частота их развития и тяжесть, включая НЯ особого интереса — инфекции, нейтропении, реакции гиперчувствительности 3-й степени тяжести и выше, туберкулез и воспалительные заболевания кишечника. Классификация НЯ осуществлялась согласно общим терминологическим критериям для нежелательных явлений 5-го пересмотра (CTCAE v. 5).

Методы статистического анализа

Расчет размера выборки выполнен с учетом соотношения 2 : 1 для сравнения групп Нетакимаб и Плацебо. Выборка 56 человек в группе Нетакимаб и 28 человек

в группе Плацебо обеспечивала мощность исследования 90% для каждой первичной конечной точки (≈80% общая для копервичных конечных точек) при ожидаемой разности частот достижения ответа 0,460 для PASI75 и 0,386 для sPGA0/1. Ожидаемый размер эффекта был определен на основании результатов КИ другого ингибитора IL-17A, секукинумаба, в детской популяции [23].

Первичный статистический анализ выполнен в модели логистической регрессии с учетом факторов стратификации и с учетом пропущенных данных оценки ответа на терапию как неотвечиков для получения *p*-значения (тест первичных гипотез), а также оцененным 95% доверительным интервалом (ДИ) для отношения шансов (ОШ) ответа на терапию нетакимабом к плацебо.

Для вторичных конечных точек достижения PASI75, PASI90, PASI100, sPGA0/1, CDLQI/DLQI0/1 и IGA mod 2011 0/1 модель логистической регрессии также содержала ковариату исходного балла соответствующего индекса или опросника.

Для непрерывных конечных точек (изменения показателей индексов PASI, NAPSI, CDLQI, DLQI, PSSI, PPASI, mGPASI, шкалы ЧРШ для оценки выраженности зуда от исходного уровня) использована смешанная модель повторных измерений, включающая группу терапии, страту массы тела, страту тяжести основного заболевания, визит, исходный балл sPGA и исходное значение при скрининге по индексу/шкале (ковариата), взаимодействия группа терапии × визит и исходное значение при скрининге по индексу/шкале × визит как фиксированные эффекты. Представлены оценки абсолютного изменения по индексу или шкале относительно исходного уровня и оценки относительного изменения (выраженные в процентах) для всех визитов оценки после исходного уровня.

Все анализы сравнения выполнены только для групп Нетакимаб и Плацебо, для группы Адалимумаб представлена только описательная статистика.

Этическая экспертиза

Исследование проводится в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и требованиями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice; GCP). Исследование было одобрено Советом по этике при Минздраве России (протокол № 357 от 09.04.2024) и Локальными этическими комитетами во всех исследовательских центрах. Перед включением в ИИ все пациенты и их законные представители предоставили добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С 5 августа 2024 до 6 июня 2025 г. в 20 исследовательских центрах (см. Приложение 2) в Российской Федерации в исследование были скринированы пациенты со среднетяжелым и тяжелым вульгарным бляшечным псориазом ($n = 171$). 155 пациентов были рандомизированы для получения исследуемой терапии: 83 пациента в группу Нетакимаб, 35 пациентов в группу Плацебо и 37 пациентов в группу Адалимумаб. Все пациенты были включены в популяцию ITT (Intention-to-Treat, все рандомизированные пациенты) для оценки эффективности и в популяцию для оценки безопасности (пациенты, получившие как минимум одну инъекцию исследуемого препарата). В настоящее время все пациенты завершили участие в основном периоде исследования (12 нед) и перешли в период открытой терапии.

Группы были сопоставимы по основным демографическим и антропометрическим характеристикам. Всего

у 5 пациентов, включенных в исследование, имелся псориазический артрит. На момент включения в исследование никто из пациентов ранее не получал терапии биологическими препаратами. В группе Адалимумаб меньшая доля пациентов получали препараты для местного применения, чем в группах Нетакимаб и Плацебо. Также в группе Адалимумаб показатели тяжести псориаза были выше, чем в остальных двух группах, в связи с тем, что, согласно дизайну исследования, в нее включались только пациенты с тяжелым псориазом.

Основные демографические и антропометрические характеристики пациентов, включенных в исследование, а также исходные характеристики основного заболевания представлены в табл. 1.

Эффективность

Доля пациентов, достигших PASI75 к 12-й нед терапии, составила 74/83 (89,2%) в группе Нетакимаб и 5/35 (14,3%) в группе Плацебо, ОШ 59,0, 95% ДИ [16,5; 211,5] ($p < 0,0001$, Z-тест Вальда). Доля пациентов, достигших к 12-й нед sPGA0/1, составила 69/83 (83,1%) в группе Нетакимаб и 5/35 (8,6%) в группе Плацебо, ОШ 54,9, 95% ДИ [14,6; 206,5] ($p < 0,0001$, Z-тест Вальда). Таким образом, по обоим копервичным конечным точкам было показано статистически значимое превосходство нетакимаба над плацебо. Для группы Адалимумаб данные показатели на 12-й нед терапии составили 28/37 (75,7%) и 27/37 (73,0%) соответственно.

Динамика достижения PASI75 и sPGA0/1 по группам терапии представлена на рис. 2.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов ($n = 155$)

Table 1. Baseline patient characteristics ($n = 155$)

Показатель	Нетакимаб (N = 83)	Плацебо (N = 35)	Адалимумаб (N = 37)
Демографические и антропометрические характеристики			
Возраст (лет), среднее $\pm$ CO	11,9 $\pm$ 3,2	12,3 $\pm$ 3,5	12,4 $\pm$ 3,3
Женский пол, n (%)	48 (57,8)	19 (54,3)	19 (51,4)
Раса, n (%)			
Монголоидная	1 (1,2)	0	0
Европеоидная	82 (98,8)	35 (100)	37 (100)
Рост (см), среднее $\pm$ CO	152,3 $\pm$ 17,9	152,5 $\pm$ 18,6	153,8 $\pm$ 19,5
Масса тела (кг), среднее $\pm$ CO	48,8 $\pm$ 17,9	49,1 $\pm$ 20,7	49,3 $\pm$ 17,0
Индекс массы тела (кг/м ²), среднее $\pm$ CO	20,3 $\pm$ 4,6	20,2 $\pm$ 4,1	20,1 $\pm$ 3,6
Характеристики основного заболевания			
Продолжительность псориаза с момента постановки диагноза (лет), среднее $\pm$ CO	3,5 $\pm$ 2,8	4,1 $\pm$ 3,5	3,2 $\pm$ 2,7
Наличие псориазического артрита, n (%)	2 (2,4)	2 (5,7)	1 (2,7)
Предшествующая терапия псориаза, n (%)			
Системная терапия	20 (24,1)	12 (34,3)	6 (16,2)
ГИБП	0	0	0
Фототерапия (УФВ/УФВ-311)	29 (34,9)	12 (34,3)	13 (35,1)
Фотохимиотерапия	2 (2,4)	1 (2,9)	3 (8,1)
Препараты для местного применения	65 (78,3)	26 (74,3)	21 (56,8)
Тяжесть основного заболевания			
Среднетяжелый псориаз	62 (74,7)	28 (80,0)	0
Тяжелый псориаз	21 (25,3)	7 (20,0)	37 (100)

Таблица 1. Продолжение

Table 1. Continuation

Показатель	Нетакимаб (N = 83)	Плацебо (N = 35)	Адалимумаб (N = 37)
PASI, среднее $\pm$ CO	19,9 $\pm$ 7,1	19,5 $\pm$ 7,4	27,8 $\pm$ 6,0
BSA (%), среднее $\pm$ CO	24,5 $\pm$ 13,1	23,1 $\pm$ 11,9	34,2 $\pm$ 8,7
sPGA, среднее $\pm$ CO	3,5 $\pm$ 0,6	3,4 $\pm$ 0,6	4,0 $\pm$ 0,4
sPGA категории, n (%)			
3	47 (56,6)	23 (65,7)	3 (8,1)
4	33 (39,8)	11 (31,4)	31 (83,8)
5	3 (3,6)	1 (2,9)	3 (8,1)
NAPSI > 0, n (%)	19 (22,9)	7 (20,0)	10 (27,0)
NAPSI, среднее $\pm$ CO	32,5 $\pm$ 25,4	41,6 $\pm$ 44,4	18,6 $\pm$ 14,5
Выраженность зуда, ЧРШ > 0, n (%)	80 (96,4)	32 (91,4)	36 (97,3)
ЧРШ, среднее $\pm$ CO	5,0 $\pm$ 2,3	4,4 $\pm$ 2,7	5,9 $\pm$ 2,6
PSSI > 0, n (%)	77 (92,8)	35 (100)	35 (100)
PSSI, среднее $\pm$ CO	24,8 $\pm$ 16,1	23,9 $\pm$ 11,4	24,6 $\pm$ 10,7
PPASI > 0, n (%)	5 (6,0)	1 (2,9)	7 (18,9)
PPASI, среднее $\pm$ CO	4,9 $\pm$ 4,6	2,8 $\pm$ NA*	25,1 $\pm$ 32,5
mGPASI > 0, n (%)	15 (18,1)	6 (17,1)	5 (13,5)
mGPASI, среднее $\pm$ CO	15,1 $\pm$ 11,9	14,2 $\pm$ 8,0	11,6 $\pm$ 8,1
CDLQI/DLQI, среднее $\pm$ CO	9,7 $\pm$ 7,0	9,5 $\pm$ 6,5	14,7 $\pm$ 7,5

Примечание. ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; CO — стандартное отклонение; NA — неприменимо; УФВ — средневолновое ультрафиолетовое излучение 280–320 нм (селективная фототерапия); УФВ-311 — узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с длиной волны 311 нм. <*> — стандартное отклонение не предоставляется в связи с невозможностью его расчета из-за наличия данных лишь у 1 пациента в группе.

Note. GEED (ГИБП) — genetically engineered biologic drugs; SD (CO) — standard deviation; NA — not applicable; UVB — ultraviolet B radiation 280–320 nm (selective phototherapy); UVB-311 — narrow-band ultraviolet B therapy at a wavelength of 311 nm. <*> — standard deviation is not provided due to the impossibility of its calculation given that data are available for only 1 patient in the group.

Влияние массы тела, тяжести основного заболевания и возраста на эффективность нетакимаба было оценено в проведенном подгрупповом анализе, который подтвердил результаты основного анализа и продемонстрировал отсутствие влияния данных факторов на эффективность. По результатам анализа (рис. 3 и 4) можно сделать вывод о том, что нетакимаб превосходит плацебо по обоим показателям вне зависимости от возраста, массы тела и тяжести заболевания.

Основные результаты оценки эффективности представлены в табл. 2.

В группе Нетакимаб к 12-й нед терапии 63/83 (75,9%) пациентов достигли показателя PASI90 и 50/83 (60,2%) пациентов — показателя PASI100 в сравнении с 2/35 (5,7%) и 1/35 (2,9%) в группе Плацебо соответственно ($p < 0,0001$, двусторонний точный критерий Фишера), что свидетельствует о значительном улучшении состояния кожи на фоне терапии нетакимабом и достижении состояния «чистой» кожи более чем у половины пациентов уже через 12 нед терапии. Аналогичные результаты получены при оценке активности псориаза по критериям sPGA0/1, sPGA0 и IGA mod 2011 0/1. В группе Адалимумаб доли пациентов, достигших PASI90 и PASI100 к 12 нед терапии, составили 27/37 (73,0%) и 22/37 (59,5%) соответственно.

Таким образом, в группе Нетакимаб через 12 нед терапии продемонстрировано снижение тяжести и распространенности псориаза, включая отдельные его локализации (ладони и подошвы, гениталии, волосистая часть

головы), а также значительное уменьшение интенсивности зуда.

Динамика достижения PASI90 и PASI100 показана на рис. 5.

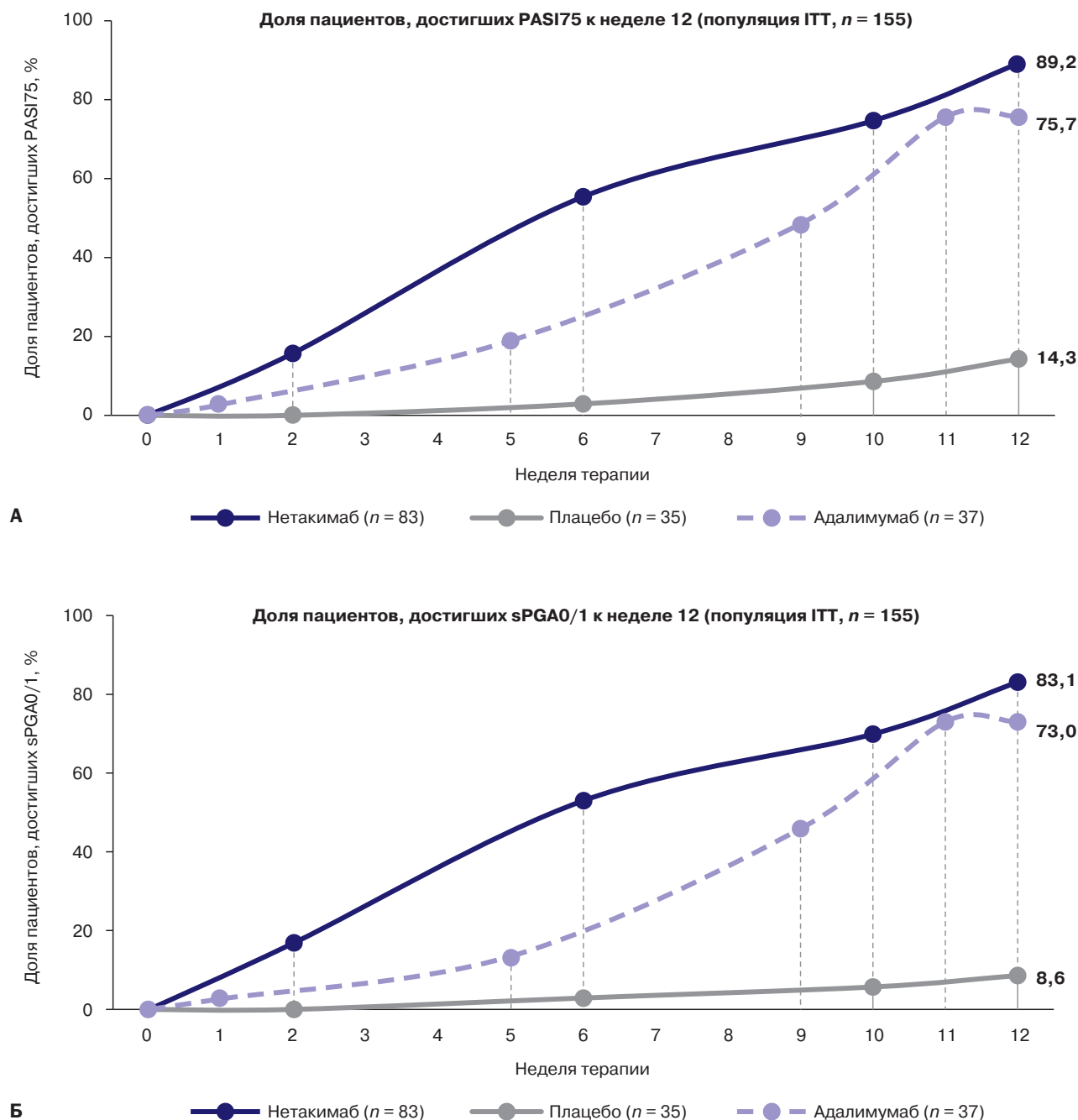
Для группы Нетакимаб было характерно раннее нарастание доли пациентов, достигших показателя PASI75/90/100, с каждым последующим визитом со 2-й и до 12-й нед, в то время как в группе Адалимумаб достижение показателей происходило в более поздний период — только после 9-й нед терапии, а в группе Плацебо значения параметров практически не изменялись по сравнению с исходными.

Помимо этого, терапия нетакимабом приводила к снижению негативного влияния псориаза на качество жизни больных: 59/83 (71,1%) пациентов достигли показателя CDLQI/DLQI0/1 к 12-й нед терапии по сравнению с 4/35 (11,4%) пациентов в группе Плацебо ($p < 0,0001$, двусторонний точный критерий Фишера). В группе Адалимумаб доля пациентов, достигших CDLQI/DLQI0/1 к 12-й нед терапии, составила 21/37 (56,8%).

Безопасность

Нетакимаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности в детской и подростковой популяции. Так, в группе Нетакимаб на протяжении 12 нед терапии нежелательные реакции (НР) были единичными, а число пациентов с НЯ было ниже, чем в группах Плацебо и Адалимумаб (табл. 3).

Рис. 2. Динамика достижения PASI75 (А) и sPGA0/1 (Б) в исследуемых группах
Fig. 2. Dynamics of PASI75 (A) and sPGA0/1 (Б) achievement in the study groups



Примечание. В связи с особенностями дизайна КИ оценка эффективности в группах Нетакимаб и Плацебо проводилась на неделях 2, 6, 10 и 12 терапии, а в группе Адалимумаб — на неделях 1, 5, 9, 11 и 12 терапии.

Note. Due to the design of clinical trial, efficacy evaluation in the Netakimab and Placebo groups was performed at weeks 2, 6, 10, and 12 of therapy, while in the Adalimumab group it was performed at weeks 1, 5, 9, 11, and 12 of therapy.

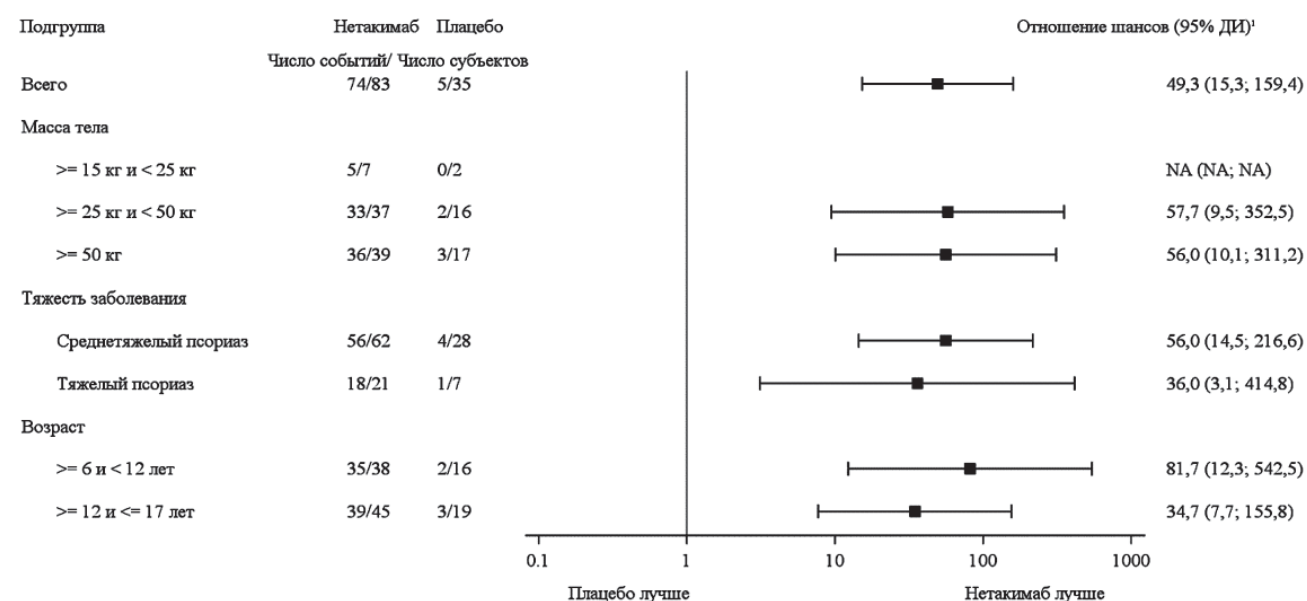
В группе Нетакимаб за анализируемый период были зарегистрированы три единичные НР (гипербилирубинемия, повышение уровня аланинаминотрансферазы, местная реакция) — все 1–2-й степени тяжести. Случаи серьезных НЯ за анализируемый период не были зарегистрированы. Также не было зарегистрировано ни одного НЯ особого интереса и НЯ, ставших причиной отмены терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последнее десятилетие возможности системной терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза биологиче-

скими препаратами значительно расширились. Несмотря на это, терапевтические опции для лечения псориаза у детей более ограничены, чем у взрослых пациентов. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям, а также международным клиническим рекомендациям для терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза, у пациентов младше 18 лет рекомендованы следующие препараты: ингибиторы TNF- α (этанерцепт, адалимумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы IL-17 (иксекизумаб, секукинумаб) [10, 24]. В настоящее время сохраняется потребность в дополнительных терапевти-

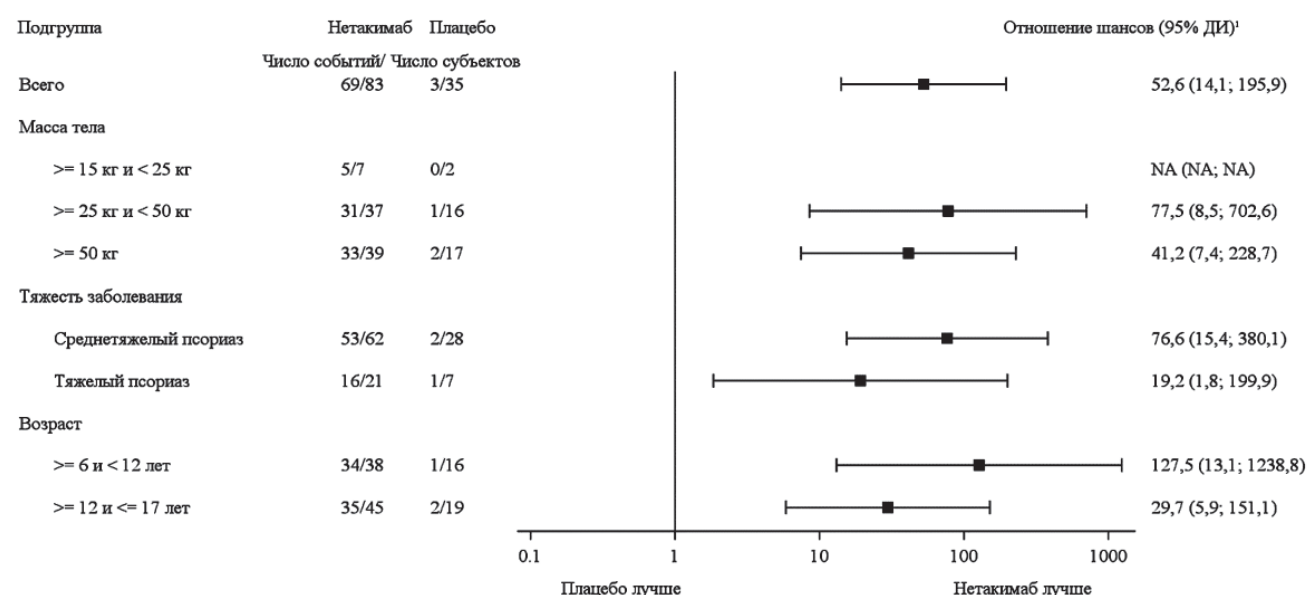
Рис. 3. Частота достижения PASI75 на 12-й нед терапии по подгруппам
Fig. 3. Frequency of PASI75 achievement at week 12 of therapy by subgroups



Примечание. <¹> — доверительный интервал Вальда. NA — неприменимо.

Note. <¹> — Wald confidence interval. NA — not applicable.

Рис. 4. Частота достижения sPGA0/1 на 12-й нед терапии по подгруппам
Fig. 4. Frequency of sPGA0/1 achievement at week 12 of therapy by subgroups



Примечание. <¹> — доверительный интервал Вальда. NA — неприменимо.

Note. <¹> — Wald confidence interval. NA — not applicable.

ческих опциях для эффективного и доступного лечения псориаза у детей.

С момента получения регистрационного удостоверения в Российской Федерации в 2019 г. [25] нетакимаб зарекомендовал себя как высокоэффективное средство для терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом, активным псориатическим артритом и активным анкилозирующим спондилитом [11]. У взрослых пациентов с псориазом нетакимаб обеспечивает быстрое и стабильное разрешение кожных симптомов, существен-

ное и стойкое улучшение состояния ногтей, значимое улучшение качества жизни, а также проявляет высокую активность в отношении всех доменов псориатического артрита [26–31]. Кроме того, результаты недавно опубликованного фармакоэкономического анализа продемонстрировали, что применение нетакимаба характеризуется наименьшими затратами на лечение бляшечного псориаза по сравнению с другими биологическими препаратами и малыми молекулами при сопоставимой или превосходящей эффективности по критериям PASI75 и PASI90 [32].

Таблица 2. Основные результаты оценки эффективности на 12-й нед терапии**Table 2.** Key efficacy outcomes at week 12 of therapy

Параметр	Нетакимаб (N = 83) n (%)	Плацебо (N = 35) n (%)	Адалимумаб (N = 37) n (%)
Бинарные конечные точки			
Доля пациентов, достигших PASI75	74 (89,2)	5 (14,3)	28 (75,7)
Доля пациентов, достигших PASI90	63 (75,9)	2 (5,7)	27 (73,0)
Доля пациентов, достигших PASI100	50 (60,2)	1 (2,9)	22 (59,5)
Доля пациентов, достигших sPGA0/1	69 (83,1)	3 (8,6)	27 (73,0)
Доля пациентов, достигших sPGA0	50 (60,2)	1 (2,9)	22 (59,5)
Доля пациентов, достигших IGA mod 2011 0/1	70 (84,3)	3 (8,6)	27 (73,0)
Доля пациентов, достигших CDLQI/DLQI0/1	59 (71,1)	4 (11,4)	21 (56,8)
Непрерывные конечные точки (изменение относительно исходного значения)			
Процентное изменение индекса PASI, среднее $\pm$ CO	-91,2 $\pm$ 17,0	-30,0 $\pm$ 38,5	-85,5 $\pm$ 25,7
Процентное изменение индекса NAPSI, среднее $\pm$ CO	-54,7 $\pm$ 36,3	-11,2 $\pm$ 29,7	-50,6 $\pm$ 45,2
Процентное изменение балла ЧПШ, среднее $\pm$ CO	-82,1 $\pm$ 36,2	11,9 $\pm$ 106,0	-83,1 $\pm$ 29,1
Процентное изменение индекса PSSI, среднее $\pm$ CO	-94,3 $\pm$ 16,5	-28,4 $\pm$ 55,9	-88,0 $\pm$ 34,1
Процентное изменение индекса PPASI, среднее $\pm$ CO	-78,4 $\pm$ 39,9	-100,0 $\pm$ NA*	-74,5 $\pm$ 33,2
Процентное изменение индекса mGPASI, среднее $\pm$ CO	-100,0 $\pm$ 0,0	-40,7 $\pm$ 52,9	-98,3 $\pm$ 3,7
Процентное изменение балла CDLQI/DLQI, среднее $\pm$ CO	-61,0 $\pm$ 118,7	-14,8 $\pm$ 65,7	-82,4 $\pm$ 26,5

Примечание. NA — неприменимо. <*> — стандартное отклонение не предоставляется в связи с невозможностью его расчета из-за наличия данных лишь у 1 пациента в группе. Для всех бинарных конечных точек $p < 0,0001$ для сравнения групп Нетакимаб и Плацебо.

Note. NA — not applicable. <*> — standard deviation is not provided due to inability of its calculation as the data is available only for 1 patient in the group. For all binary endpoints, $p < 0.0001$ for the comparison between the Netakimab and Placebo groups.

BCD-085-16/PLANETA-KIDS стало первым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием фазы III, в ходе которого эффективность и безопасность нетакимаба были изучены у детей старше 6 лет и подростков со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. Средний возраст включенных в КИ пациентов составил около 12 лет. Средняя продолжительность псориаза с момента диагностики до момента включения в КИ составила около 3–4 лет, при этом обращает на себя внимание, что все пациенты, участвующие в исследовании, были бионаивными. Около 1/3 пациентов до момента включения в КИ получали фототерапию. Количество пациентов, ранее получавших системную терапию, варьировало от 16,2 до 34,3%.

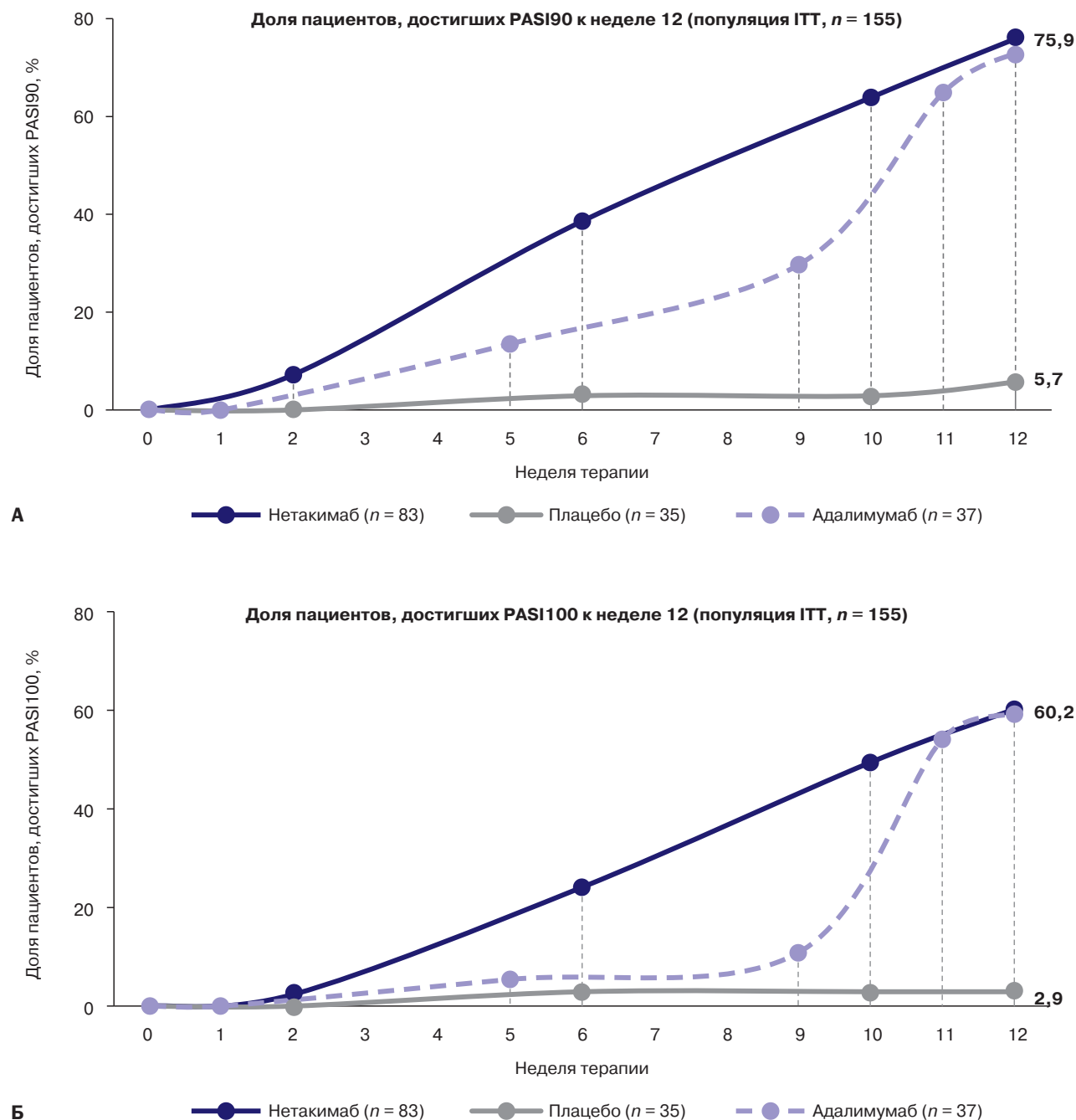
В группах Нетакимаб и Плацебо подавляющее большинство составили пациенты со среднетяжелым псориазом (75–80%), в то время как, в соответствии с дизайном КИ, в группу Адалимумаб включались только пациенты с тяжелым псориазом. Практически у всех пациентов во всех исследуемых группах имелось поражение кожи волосистой части головы, у одной пятой пациентов имело место поражение ногтей. Поражение кожи в области гениталий немного чаще отмечалось в группах Нетакимаб и Плацебо, а ладоней и подошв, напротив, чаще в группе Адалимумаб. Ведение пациентов с псориазом указанных локализаций представляет определенную сложность, поэтому является причиной особого интереса к эффективности новых препаратов. На момент включения в исследование псориазический артрит имелся всего у пятерых пациентов, которые были равномерно распределены между исследуемыми группами. У всех пациентов имелось значительное снижение качества жизни, связанное с псориазом, при этом в группе Адалимумаб

степень снижения качества жизни была более выраженной, что ассоциировано с более высокой тяжестью заболевания у пациентов этой группы.

Нетакимаб продемонстрировал превосходство над плацебо в отношении обеих копервичных конечных точек (доли пациентов, достигших PASI75 и sPGA0/1 к 12 нед), а также вторичных конечных точек при сопоставимом профиле безопасности. При этом следует отметить высокую эффективность нетакимаба по сравнению с плацебо в плане улучшения кожных симптомов, оцененную по индексам PASI75/90/100, sPGA, IGA mod 2011 0/1, в том числе при трудной локализации высыпаний. Также обращает на себя внимание быстрое наступление ответа — уже через 2 нед от начала терапии, при этом эффективность нарастала на протяжении наблюдения до 12-й нед. Полученные результаты согласуются с результатами КИ фазы III других представителей класса ингибиторов IL-17, иксекизумаба и секукинумаба, которые в детской популяции также продемонстрировали высокую эффективность и быстрое наступление эффекта в плане уменьшения кожной симптоматики [8, 23]. Кроме того, следует отметить, что в группе Нетакимаб к 12-й нед терапии отмечалось наиболее выраженное улучшение качества жизни пациентов по сравнению с исходным — более 70% пациентов достигли показателя CDLQI/DLQI0/1, что является одной из основных целей терапии пациентов с псориазом.

КИ BCD-085-16/PLANETA-KIDS имело ряд ограничений, связанных с дизайном. Так, в исследование были включены только исследовательские центры в Российской Федерации, и подавляющее большинство пациентов были европеоидной расы. Другим ограничением исследования, связанным с критериями отбора,

Рис. 5. Динамика достижения PASI90 (А) и PASI100 (Б) в исследуемых группах
Fig. 5. Dynamics of PASI90 (A) and PASI100 (B) achievement in the study groups



Примечание. В связи с особенностями дизайна КИ оценка эффективности в группах Нетакимаб и Плацебо проводилась на неделях 2, 6, 10 и 12 терапии, а в группе Адалимумаб — на неделях 1, 5, 9, 11 и 12 терапии.

Note. Due to the design of clinical trial, efficacy evaluation in the Netakimab and Placebo groups was performed at weeks 2, 6, 10, and 12 of therapy, while in the Adalimumab group it was performed at weeks 1, 5, 9, 11, and 12 of therapy.

было включение пациентов без выраженной сопутствующей патологии и ассоциированных с псориазом состояний, что определило наличие псориатического артрита у единичных пациентов. Изучаемую популяцию составили только пациенты, которые на момент включения ранее не получали терапию биологическими препаратами, что, вероятно, связано как с критериями отбора в исследование, так и с ограниченной практикой назначения и применения биологических препаратов у детей и подростков с псориазом в Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты 12 нед наблюдения в КИ BCD-085-16/PLANETA-KIDS показали высокую эффективность нетакимаба в сравнении с плацебо при благоприятном профиле безопасности у детей старше 6 лет и подростков со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. Показатели эффективности и безопасности нетакимаба у пациентов детского возраста в целом соответствуют таковым у взрослых пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени течения, а также эффективно-

Таблица 3. Показатели безопасности

Table 3. Safety indicators

Показатель	Нетакимаб (N = 83) n (%)	Плацебо (N = 35) n (%)	Адалимуаб (N = 37) n (%)	Всего (N = 155) n (%)
Доля пациентов с НЯ	29 (34,9)	14 (40,0)	17 (45,9)	60 (38,7)
Доля пациентов с НР	3 (3,6)	2 (5,7)	2 (5,4)	7 (4,5)
Доля пациентов с серьезными НЯ	0	0	0	0
Доля пациентов с серьезными НР	0	0	0	0
Доля пациентов с НЯ 3-й и более степени по классификации CTCAE v. 5.0/DAIDS ¹	2 (2,4)	3 (8,6)	5 (13,5)	10 (6,5)
Доля пациентов с НР 3-й и более степени по классификации CTCAE v. 5.0/DAIDS ¹	0	0	1 (2,7)	1 (0,6)
Доля пациентов с НР, ставшими причиной отмены терапии	0	0	0	0
Доля пациентов с НЯ особого интереса	0	0	0	0
Доля пациентов с местными реакциями	1 (1,2)	0	0	1 (0,6)

Примечание. <¹> — в связи с тем, что часть используемых в CTCAE критериев тяжести неприменимы для детской популяции, для регистрации некоторых НЯ использовался классификатор степеней тяжести НЯ Национального института аллергии и инфекционных болезней 2017 г. (Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events). НЯ — нежелательное явление; НР — нежелательная реакция.

Note. <¹> — due to the fact that some of the severity criteria used in CTCAE are not applicable to the pediatric population, the Division of AIDS (DAIDS) table for grading the severity of adult and pediatric adverse events (2017) was used to grade certain AE. AE — adverse event; AR — adverse reaction.

сти других препаратов класса ингибиторов IL-17 у детей. Таким образом, это позволяет рекомендовать нетакимаб для применения у детей старше 6 лет со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом, имеющих показания к системной терапии или фототерапии.

РЕГИСТРАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, регистрационный код NCT06640517. Дата регистрации: 15.10.2024.

STUDY REGISTRATION

The study is registered on ClinicalTrials.gov, registration number NCT06640517. Registration date: October 15, 2024.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Н. Мурашкин — проведение исследования, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

А.Л. Бакулев — проведение исследования, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

П.В. Городничев — проведение исследования, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

Д.В. Заславский — проведение исследования, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

О.Р. Зиганшин — проведение исследования, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

М.М. Кохан — проведение исследования, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

С.В. Кошкин — проведение исследования, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

А.А. Максимова — проведение исследования, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

Ю.С. Ковалева — проведение исследования, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

Т.Е. Пак — проведение исследования, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

О.А. Сидоренко — проведение исследования, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

Д.Б. Сонин — проведение исследования, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

Б.В. Халилов — проведение исследования, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

А.А. Хотко — проведение исследования, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

А.А. Артемьева — определение концепции, разработка методологии, администрирование проекта, работа с данными, анализ данных, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

А.В. Еремеева — определение концепции, разработка методологии, администрирование проекта, работа с данными, анализ данных, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

А.В. Зинкина — определение концепции, администрирование проекта, руководство исследованием, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

Ю.Н. Линькова — определение концепции, администрирование проекта, руководство исследованием, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

Е.С. Колосова — анализ данных, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

А.А. Луцкий — определение концепции, администрирование проекта, руководство исследованием, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

Е.А. Фокина — определение концепции, разработка методологии, администрирование проекта, работа с данными, анализ данных, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nikolay N. Murashkin — study management, data analysis, manuscript review and editing.

Andrey L. Bakulev — study management, data analysis, manuscript review and editing.

Pavel V. Gorodnichev — study management, data analysis, manuscript review and editing.

Denis V. Zaslavskiy — study management, data analysis, manuscript review and editing.

Oleg R. Ziganshin — study management, data analysis, manuscript review and editing.

Muza M. Kokhan — study management, data analysis, manuscript review and editing.

Sergey V. Koshkin — study management, data analysis, manuscript review and editing.

Anna A. Maksimova — study management, data analysis, manuscript review and editing.

Yulia S. Kovaleva — study management, data analysis, manuscript review and editing.

Tatiana E. Pak — study management, data analysis, manuscript review and editing.

Olga A. Sidorenko — study management, data analysis, manuscript review and editing.

Dmitriy B. Sonin — study management, data analysis, manuscript review and editing.

Bulat V. Khalilov — study management, data analysis, manuscript review and editing.

Alkes A. Khotko — study management, data analysis, manuscript review and editing.

Antonina V. Artem'eva — study concept, methodology development, project administration, data processing, data analysis, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Anna V. Ereemeeva — study concept, methodology development, project administration, data processing, data analysis, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Arina V. Zinkina — study concept, project administration, study management, data analysis, manuscript review and editing.

Yulia N. Lin'kova — study concept, project administration, study management, data analysis, manuscript review and editing.

Elena S. Kolosova — data analysis, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Anton A. Lutskiy — study concept, project administration, study management, data analysis, manuscript review and editing.

Ekaterina A. Fokina — study concept, methodology development, project administration, data processing, data analysis, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

А.Л. Бакулев

<https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

П.В. Городничев

<https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>

Д.В. Заславский

<https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>

О.Р. Зиганшин

<https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>

М.М. Кохан

<https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>

С.В. Кошкин

<https://orcid.org/0000-0002-6220-8304>

А.А. Максимова

<https://orcid.org/0000-0001-8706-5779>

Ю.С. Ковалева

<https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>

Т.Е. Пак

<https://orcid.org/0009-0002-0565-9245>

О.А. Сидоренко

<https://orcid.org/0000-0002-7387-2497>

Д.Б. Сонин

<https://orcid.org/0000-0002-4002-4133>

Б.В. Халилов

<https://orcid.org/0000-0001-8863-9754>

А.А. Хотко

<https://orcid.org/0000-0002-8688-4876>

А.В. Артемьева

<https://orcid.org/0000-0002-5306-3377>

А.В. Еремеева

<https://orcid.org/0000-0001-5196-6911>

А.В. Зинкина

<https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>

Ю.Н. Линькова

<https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>

Е.С. Колосова

<https://orcid.org/0009-0002-3767-4861>

А.А. Луцкий

<https://orcid.org/0000-0003-2884-1568>

Е.А. Фокина

<https://orcid.org/0000-0003-2680-1909>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Albanesi C, Madonna S, Gisondi P, Girolomoni G. The Interplay Between Keratinocytes and Immune Cells in the Pathogenesis of Psoriasis. *Front Immunol*. 2018;9:1549. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01549>
- Псориаз у детей: руководство для врачей / Н.Н. Мурашкин и др.; под ред. Н.Н. Мурашкина. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. — 550 с. [Psoriasis u detei: Manual for doctors. Murashkin NN, et al.; Murashkin NN, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. 550 p. (In Russ).]
- De Jager ME, Van de Kerkhof PC, De Jong EM, Seyger MM. Epidemiology and prescribed treatments in childhood psoriasis: a survey among medical professionals. *J Dermatolog Treat*. 2009;20(5):254–258. doi: <https://doi.org/10.1080/09546630902911847>
- Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1537–1541. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.141.12.1537>

- Napolitano M, Megna M, Balato A, et al. Systemic Treatment of Pediatric Psoriasis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(2):125–142. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0117-6>
- Paller AS, Schenfeld J, Accortt NA, Kricorian G. A retrospective cohort study to evaluate the development of comorbidities, including psychiatric comorbidities, among a pediatric psoriasis population. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(3):290–297. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13772>
- Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):594–603. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.002>
- Paller AS, Seyger MMB, Alejandro Magariños G, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with

- moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). *Br J Dermatol*. 2020;183(2):231–241. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19147>
9. Magnolo N, Kingo K, Laquer V, et al. A phase 3 open-label, randomized multicenter study to evaluate efficacy and safety of secukinumab in pediatric patients with moderate to severe plaque psoriasis: 24-week results. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(1):122–130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.08.066>
10. Псориаз: клинические рекомендации. — Минздрав России; 2023. — 78 с. [Psoriasis: Clinical guidelines. Ministry of Health of Russian Federation; 2023. 78 p. (In Russ).]
11. Общая характеристика лекарственного препарата Эфлейра®. ЛП-№(005293)-(PF-RU) от 10.12.2025. [General characteristics of the medicinal product Efleira®. ЛП-№(005293)-(PF-RU) dated 12/10/2025. (In Russ).] Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5379177f-7a27-4b0b-be0d-e4f7ed6d5dcd. Ссылка активна на 18.06.2026.
12. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis — oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238–244. doi: <https://doi.org/10.1159/000250839>
13. Weisman S, Pollack CR, Gottschalk RW. Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2003;14(3):158–165. doi: <https://doi.org/10.1080/09546630310013360>
14. Agency EM. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. London: EMA; 2004. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf. Accessed on June 18, 2026.
15. Общая характеристика лекарственного препарата ДАЛИБРА®. ЛП-№(004250)-(PF-RU) от 15.08.2025. [General characteristics of the medicinal product DALIBRA®. ЛП-№(004250)-(PF-RU) dated 15/08/2025. (In Russ).] Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=22aa0dec-2554-4b23-9523-a14eeab7e7b7. Ссылка активна на 18.06.2026.
16. Langley RG, Feldman SR, Niyirady J, et al. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(1):23–31. doi: <https://doi.org/10.3109/09546634.2013.865009>
17. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2):206–212. doi: [https://doi.org/10.1067/s0190-9622\(03\)00910-1](https://doi.org/10.1067/s0190-9622(03)00910-1)
18. Thaçi D, Daiber W, Boehncke WH, Kaufmann R. Calcipotriol solution for the treatment of scalp psoriasis: evaluation of efficacy, safety and acceptance in 3,396 patients. *Dermatology*. 2001;203(2):153–156. doi: <https://doi.org/10.1159/000051731>
19. Gottlieb A, Sullivan J, van Doorn M, et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):70–80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.058>
20. Bissonnette R, Nigen S, Bolduc C. Efficacy and tolerability of topical tacrolimus ointment for the treatment of male genital psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2008;12(5):230–234. doi: <https://doi.org/10.2310/7750.2008.07055>
21. Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, et al. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995–2012. *Br J Dermatol*. 2013;169:734–759. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.12437>
22. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210–216. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x>
23. Bodemer C, Kaszuba A, Kingo K, et al. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):938–947. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.17002>
24. Firek A, Castelo-Soccio L. Pediatric psoriasis: Biologics and oral small molecule inhibitors in modern therapy. *JAAD Rev*. 2025;3: 51–56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdrv.2024.12.008>
25. Информационная система «Государственный реестр лекарственных средств». [Information system “State Register of Medicines”. (In Russ).] Доступно по: <https://grls.minzdrav.gov.ru>. Ссылка активна на 18.06.2026.
26. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Самцов А.В. и др. Нетакимаб — новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2019. — Т. 95. — № 2. — С. 15–28. — doi: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28> [Kubanov AA, Bakulev AL, Samtsov AV, et al. Netakimab — new IL-17a inhibitor: 12-week results of phase III clinical study BCD-085-7/PLANETA in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(2):15–28. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>]
27. Puig L, Bakulev AL, Kokhan MM, et al. Efficacy and Safety of Netakimab, A Novel Anti-IL-17 Monoclonal Antibody, in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Results of A 54-Week Randomized Double-Blind Placebo-Controlled PLANETA Clinical Trial. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(4):1319–1332. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00554-4>
28. Бакулев А.Л., Самцов А.В., Соколовский Е.В. и др. Эффективность и безопасность двухлетней терапии нетакимабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-085-7/PLANETA // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2022. — Т. 98. — № 2. — С. 42–52. — doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1306> [Bakulev AL, Samtsov AV, Sokolovskiy EV, et al. Efficacy and safety profile of 2-year netakimab treatment in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in terms of the randomized double-blind placebo-controlled BCD-085-7/PLANETA clinical trial. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(2):42–52. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1306>]
29. Бакулев А.Л., Питуло О.А., Кунцевич Ж.С. и др. Эффективность и безопасность терапии нетакимабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в реальной клинической практике // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2023. — Т. 99. — № 5. — С. 84–95. — doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14864> [Bakulev AL, Pritulo OA, Kuntsevich ZS, et al. Efficacy and safety of netakimab therapy in patients with moderate to severe psoriasis in real clinical practice. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(5):84–95. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14864>]
30. Коротаева Т.В., Мазуров В.И., Лила А.М. и др. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориазическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA // *Научно-практическая ревматология*. — 2020. — Т. 58. — № 5. — С. 480–488. — doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-480-488> [Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, et al. Efficacy and safety of netakimab in patients with psoriatic arthritis: results of the phase III PATERA clinical study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):480–488. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-480-488>]
31. Коротаева Т.В., Мазуров В.И., Лила А.М. и др. Нетакимаб для лечения псориазического артрита: результаты 3 лет исследования фазы III BCD-085-8/PATERA // *Современная ревматология*. — 2024. — Т. 18. — № 4. — С. 33–42. — doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2024-4-33-42> [Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, et al. Netakimab for the treatment of psoriatic arthritis: 3-year results of the phase III BCD-085-8/PATERA study. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):33–42. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2024-4-33-42>]
32. Павлыш А.В., Бакулев А.Л. Фармакоэкономический анализ применения нетакимаба для терапии вульгарного псориаза в условиях здравоохранения Российской Федерации // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. — 2025. — Т. 47. — № 2. — С. 99–105. — doi: <https://doi.org/10.17116/medtech20254702199> [Pavlysh AV, Bakulev AL. Pharmacoeconomic analysis of the netakimab use for the treatment of psoriasis vulgaris in the health care settings of the Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2025;47(2):99–105. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/medtech20254702199>]

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Критерии отбора в исследование

Критерии включения

1. Предоставление письменного информированного согласия законным представителем и субъектом на участие в исследовании (субъект исследования подписывает приложение к информационному листку для законного представителя субъекта клинического исследования с формой информированного согласия).
2. Только для этапа 1: возраст ≥ 12 и < 18 лет на момент рандомизации.
3. Только для этапа 2: возраст ≥ 6 и < 12 лет на момент рандомизации.
4. Установленный диагноз бляшечного псориаза среднетяжелой или тяжелой степени, при этом длительность заболевания составляет не менее 3 мес до момента подписания информированного согласия.
5. Субъекты, являющиеся кандидатами для проведения фототерапии или системной терапии по поводу псориаза (в том числе не ответившие на системную терапию или фототерапию), по мнению врача-исследователя, или не достигшие адекватного контроля заболевания при применении топических средств.
6. У субъекта на момент скринингового обследования площадь поверхности тела, пораженной псориазом, составляет $> 10\%$ площади поверхности тела (BSA), оценка распространенности и тяжести псориаза по индексу PASI ≥ 12 баллов, общая оценка тяжести псориаза врачом по шкале sPGA ≥ 3 баллов.
7. Субъекты, имеющие следующие лабораторные показатели при скрининге:
 - 1) содержание гемоглобина в крови $\geq 8,5$ г/дл (85 г/л) для субъектов мужского пола и $\geq 8,0$ г/дл (80 г/л) для субъектов женского пола;
 - 2) количество лейкоцитов в крови ≥ 3000 /мкл ($3,0 \times 10^9$ /л);
 - 3) количество тромбоцитов в крови $\geq 100\,000$ /мкл (100×10^9 /л);
 - 4) количество нейтрофилов в крови ≥ 1500 /мкл ($1,5 \times 10^9$ /л);
 - 5) уровни АСТ, АЛТ и ЩФ $\leq 2,5 \times$ ВГН;
 - 6) уровень кальпротектина в кале $\leq$ ВГН.
8. Субъекты, имеющие отрицательные результаты пробы на высвобождение IFN- γ в цельной крови. Допустимо включение субъектов с отрицательным результатом Диаскинтеста, выполненного до даты подписания информированного согласия, но давность которого не превышает 3 мес на момент подписания информированного согласия. В данном случае субъекту может не выполняться проба на высвобождение IFN- γ в цельной крови. Допустимо включение субъектов с сомнительным результатом пробы на высвобождение IFN- γ в цельной крови при условии документированного исключения фтизиатром туберкулезной инфекции и отсутствии признаков активного туберкулеза по данным рентгенологического или КТ-исследования органов грудной клетки, выполненного в любое время на протяжении 4 нед до даты подписания информированного согласия или в течение скринингового обследования.
9. Способность субъекта и его законного представителя, по мнению исследователя, воспринимать информацию и следовать процедурам протокола.
10. Готовность субъектов и их половых партнеров с сохраненной репродуктивной функцией использовать высокоэффективные методы контрацепции начиная с момента подписания информированного согласия и до 12 нед после получения последней дозы исследуемого препарата. Данное требование не относится к субъектам, которые не достигли половой зрелости или которым проведена хирургическая стерилизация.

Критерии невключения

1. Псориатическая эритродермия, пустулезный псориаз, каплевидный псориаз, медикаментозный псориаз или иные патологические изменения кожи при скрининге (например, экзема), которые могут искажать/затруднять оценку результатов лечения псориаза исследуемыми препаратами.
2. Использование следующих лекарственных средств в качестве терапии:
 - 1) предшествовавшее применение препаратов на основе моноклональных антител против IL-17 или его рецептора;
 - 2) предшествовавшее применение адалимумаба;
 - 3) предшествовавшее применение препаратов моноклональных антител и их фрагментов в случае, если с момента завершения терапии до даты подписания информированного согласия прошло менее 12 нед;
 - 4) использование системных небиологических лекарственных средств, включая метотрексат, сульфасалазин, циклоспорин или ацитретин в течение 4 нед до даты подписания информированного согласия. В случае если ранее использовавшиеся системные небиологические препараты были отменены по любым причинам, допускается увеличение периода скрининга до 8 календарных недель, в течение которых новые системные небиологические лекарственные средства не назначаются;
 - 5) использование фототерапии (включая селективную фототерапию (УФВ) и фотохимиотерапию (PUVA)) менее чем за 4 нед до даты подписания информированного согласия;
 - 6) вакцинация живыми вакцинами в любое время в течение 12 нед до подписания информированного согласия или предполагаемая потребность в такой вакцинации в течение исследования.
3. Рецидивирующая, хроническая или любая другая активная инфекция, при которой, по мнению исследователя, исследуемый препарат может нанести вред субъекту исследования.
4. Наличие сепсиса или риска сепсиса.
5. Положительный тест на ВИЧ-1 или ВИЧ-2.
6. ВГВ/ВГС-инфекции.
7. Установленный, в том числе в анамнезе, синдром иммунодефицита (например, синдром тяжелого комбинированного иммунодефицита, Т- и В-клеточные дефицитные синдромы, хроническая гранулематозная болезнь) либо наличие у субъекта на момент подписания информированного согласия или в анамнезе инфекции, характерной для иммунодефицитного состояния (например, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз или кокцидиоидомикоз).

8. Установленный диагноз туберкулеза, в том числе в анамнезе.
9. Наличие клинически выраженной инфекции, вызванной вирусом varicella-zoster в течение 12 нед до подписания информированного согласия.
10. Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$ при скрининге. Данные субъекты могут подлежать рескринингу, но не ранее чем через 4 нед после первого скрининга.
11. Продолжающиеся на момент скринингового обследования сопутствующие заболевания, которые повышают риск развития у субъекта нежелательных явлений в ходе применения исследуемой терапии или могут повлиять на оценку выраженности симптомов псориаза; маскировать, усиливать, изменять симптомы псориаза или вызывать клинические и лабораторно-инструментальные симптомы, сходные с таковыми при псориазе и подтвержденные данными первичной документации:
 - 1) активные воспалительные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний, помимо псориаза;
 - 2) стабильная стенокардия напряжения III–IV функционального класса, нестабильная стенокардия или наличие в анамнезе инфаркта миокарда, перенесенного менее чем за 1 год до момента подписания информированного согласия;
 - 3) сердечная недостаточность средней и тяжелой степени (классы III и IV по Нью-Йоркской классификации NYHA);
 - 4) артериальная гипертензия II степени;
 - 5) атопическая бронхиальная астма, отек Квинке в анамнезе;
 - 6) дыхательная недостаточность (среднетяжелой и тяжелой степени), хроническая обструктивная болезнь легких 3-й или 4-й степени тяжести;
 - 7) декомпенсированный сахарный диабет; декомпенсированный гипотиреоз, декомпенсированный тиреотоксикоз;
 - 8) значимые системные аутоиммунные заболевания, по мнению исследователя;
 - 9) болезнь Крона, язвенный колит в анамнезе;
 - 10) любые другие сопутствующие заболевания (включая, но не ограничиваясь метаболическими, гематологическими, почечными, печеночными, легочными, неврологическими, эндокринными, сердечными, инфекционными, желудочно-кишечными), которые, по мнению исследователя, могут повлиять на течение псориаза, на результаты оценки его симптомов или создают неприемлемый риск для субъекта при применении исследуемой терапии.
12. Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания, включая лимфому, наличие симптомов, указывающих на развитие лимфопролиферативного заболевания (такие как лимфаденопатия и/или спленомегалия), кроме исключенных с помощью биопсии по данным анамнеза.
13. Отягощенный аллергологический анамнез (анафилактический шок или лекарственная аллергия на 2 и более препарата).
14. Известная аллергия либо непереносимость препаратов моноклональных антител или любых компонентов исследуемого препарата.
15. Обширные хирургические вмешательства менее чем за 30 дней до начала скринингового обследования или планируемое у субъекта обширное хирургическое вмешательство во время участия в исследовании.
16. Тяжелые инфекционные заболевания (требовавшие госпитализации, парентерального использования антибактериальных, антимикотических или антипротозойных препаратов), перенесенные субъектом менее чем за 6 мес до подписания информированного согласия.
17. Системное использование антибактериальных, антимикотических или противопротозойных препаратов субъектом менее чем за 2 мес до подписания информированного согласия.
18. Более 4 эпизодов респираторных инфекций на протяжении последних 6 мес до подписания информированного согласия.
19. Любые сопутствующие заболевания, при которых, по мнению исследователя, проводимая в рамках исследования терапия может навредить субъекту.
20. Наличие у субъекта признаков преждевременного полового созревания на момент скринингового обследования.
21. Беременность, кормление грудью или планирование беременности в период участия в исследовании.
22. Наличие любых психических заболеваний, включая тяжелые депрессивные расстройства и/или суицидальные мысли в анамнезе, которые, по мнению исследователя, могут создавать чрезмерный риск для субъекта или оказать влияние на способность субъекта следовать протоколу.
23. Наркомания, алкоголизм и злоупотребление лекарственными препаратами или иными психоактивными веществами, в том числе в анамнезе.
24. Одновременное участие в иных клинических исследованиях, а также предшествующее участие в других клинических исследованиях менее чем за 3 мес до подписания информированного согласия, предшествующее участие в данном исследовании. Исключение: субъекты, выбывшие из данного исследования до введения исследуемого препарата.
25. Применение любых других исследуемых препаратов на момент подписания информированного согласия либо менее чем за 28 дней до планируемой даты подписания информированного согласия или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, какой период длиннее) до даты подписания информированного согласия.

Критерии исключения из исследования

Субъекты будут исключены из дальнейшего участия в исследовании в следующих случаях (для них не проводится наблюдение):

- 1) отзыв субъектом или его законным представителем своего согласия на участие в исследовании (несмотря на то, что субъект и его законный представитель вправе не сообщать о причинах отзыва информированного согласия, исследователь должен предпринять все возможные усилия, чтобы уточнить причины отказа субъекта и его законного представителя от участия (например, отсутствие, по мнению субъекта, эффекта от терапии; наличие токсичности/непереносимости и т.п.));

- 2) потеря для наблюдения (под этим понимается повторный пропуск двух и более визитов и невозможность связаться с субъектом и его законным представителем другими способами не менее 3 раз с интервалом не менее 1 нед между ними, что должно быть подробно описано в первичной документации). Исследователь должен предпринять все возможные усилия, чтобы связаться с субъектом и получить более конкретные сведения о причинах прекращения участия (например, отсутствие, по мнению субъекта, эффекта от терапии; наличие токсичности/непереносимости и т.п.);
- 3) смерть субъекта.

Приложение 2. Перечень медицинских организаций, в которых проводится клиническое исследование

1. Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора А.Г. Ге», 420012, г. Казань, ул. Толстого, д. 4
2. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Ковалихинская, д. 49 Г, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6
3. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
4. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», 454048, г. Челябинск, ул. Яблочкина, д. 24
5. Государственное бюджетное учреждение Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», 620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8
6. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, д. 112
7. Государственное автономное учреждение здравоохранения «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер», 650025, г. Кемерово, ул. Рукавишниковая, д. 41
8. Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1
9. Общество с ограниченной ответственностью «ПитерКлиника», 196158, г. Санкт-Петербург, пр-т Дунайский, д. 7, корп. 3, литера А, пом. 26Н
10. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2
11. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350020, г. Краснодар, ул. Рашпилевская, д. 179
12. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40
13. Государственное автономное учреждение здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн» г. Казани, 420039, г. Казань, ул. Исаева, д. 5
14. Общество с ограниченной ответственностью «СБ Клиника косметологии», 410012, г. Саратов, ул. им. Челюскинцев, д. 148, помещ. 5
15. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», 119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 17
16. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, корп. 6
17. Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областной клинический кожно-венерологический диспансер», 390046, г. Рязань, ул. Спортивная, д. 9
18. Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Здоровая семья», 630099, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая, д. 77, офис 9-17
19. Общество с ограниченной ответственностью «ПрактикУМ», 344068, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, ул. Евдокимова, д. 37 Д

Е.Ф. Абабсах, Е.А. Балакирева, А.И. Тулинов, В.М. Гаглов

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород, Российская Федерация

Дивертикул мочевого пузыря Хатча у ребенка: редкий клинический случай

Контактная информация:

Абабсах Екатерина Фаридовна, студентка лечебного факультета медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета

Адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, д. 85, e-mail: ababsehk@gmail.com

Статья поступила: 23.03.2025, принята к печати: 16.06.2026

Обоснование. Врожденный дивертикулез мочевого пузыря — редкая урологическая аномалия (описано около 70 случаев в мировой литературе). Сочетание с другими врожденными дефектами соседних органов и систем позволяет диагностировать дивертикул мочевого пузыря в раннем детском возрасте. Однако у многих детей заболевание остается неустановленным до момента развития инфекции мочевыводящих путей, эпизодов недержания или острой задержки мочи. **Описание клинического случая.** У ребенка в возрасте 1 года 9 мес обнаружен крупный врожденный (первичный) дивертикул мочевого пузыря Хатча. Первым клиническим проявлением дивертикула была острая задержка мочеиспускания в течение суток, сопровождающаяся беспокойством. При этом у ребенка отсутствовали сопутствующие пороки развития органов и систем. Не обнаружено дублирования нижних сегментов желудочно-кишечного тракта, органов репродуктивной системы, других дефектов мочевыводящих путей (почечная дистопия, дисплазия). Признаки пузырно-мочеточникового рефлюкса не выявлены, отсутствовали свищи между желудочно-кишечной и мочеполовой системами. Выполнена видеоассистированная резекция удвоенного сегмента мочевого пузыря с благоприятным исходом. **Заключение.** Описано латентное течение заболевания, диагностированное после развития осложнения — острой задержки мочеиспускания. Видеоассистированная резекция дивертикула даже после отсроченной диагностики врожденной аномалии является эффективным и безопасным методом лечения.

Ключевые слова: дивертикул мочевого пузыря Хатча, острая задержка мочи, хирургическое лечение, дети

Для цитирования: Абабсах Е.Ф., Балакирева Е.А., Тулинов А.И., Гаглов В.М. Дивертикул мочевого пузыря Хатча у ребенка: редкий клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2026;25(3):189–194. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i3.3060>

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденные аномалии развития мочеполовой системы составляют до 20–30% всех врожденных пороков [1]. Распространенность таких аномалий мочевого пузыря, и в частности первичного дивертикулеза, составляет 2,2 случая на 10 тыс. новорожденных при суммарной частоте аномалий мочевой системы [2]. Такие аномалии часто сочетаются с другими врожден-

ными нарушениями (стеноз прямой кишки, атрезия ануса, двусторонний крипторхизм или гипоспадия) [3]. К врожденным порокам развития мочевого пузыря относят недостаточное развитие мочевого пузыря (гипоплазию), аномалии мочевого протока (урахуса), мегацистис, полное отсутствие мочевого пузыря (агенезию), контрактуру шейки мочевого пузыря, удвоение мочевого пузыря, экстрофию и дивертикул [4, 5].

Ekaterina F. Ababsakh, Elena A. Balakireva, Andrey I. Tulinov, Victor M. Gaglov

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Hutch Diverticulum in a Child: Rare Case Study

Background. Congenital bladder diverticulosis is a rare urological abnormality (about 70 cases described). Other comorbid birth defects of neighboring organs and systems allows to diagnosis bladder diverticulum in early childhood. However, this disease remains unrecognized in many children until the development of urinary tract infection, incontinence, or acute urinary retention. **Case description.** A child, 1 year 9 months old, was diagnosed with large congenital (primary) Hutch diverticulum. The first diverticulum manifestation was acute urinary retention within 24 hours and anxiety. Moreover, the child had no comorbid malformations of organs and systems. There was no duplication of lower segments of gastrointestinal tract, reproductive system organs, or other urinary tract defects (renal dystopia, dysplasia). There were no signs of vesicoureteral reflux and no fistulas between gastrointestinal and urogenital systems. Video-assisted resection of double bladder segment was performed with favorable outcome. **Conclusion.** The latent disease course diagnosed after complication development (acute urinary retention) is described. Video-assisted diverticulum resection is an effective and safe treatment method even after delayed diagnosis of this congenital anomaly.

Keywords: Hatch diverticulum, acute urinary retention, surgery treatment, children

For citation: Ababsakh Ekaterina F., Balakireva Elena A., Tulinov Andrey I., Gaglov Victor M. Hutch Diverticulum in a Child: Rare Case Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(3):189–194. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i3.3060>

Дивертикул мочевого пузыря — это мешковидное выпячивание стенки мочевого пузыря, которое соединяется с полостью органа посредством короткой шейки. Дивертикулы могут быть одиночными либо, что реже, множественными [6, 7]. Как правило, одиночные дивертикулы являются врожденными, тогда как множественные — чаще приобретенными и формируются у взрослых и пожилых людей [8]. Дивертикулы у детей диагностируют очень редко: частота врожденной аномалии в детской популяции — 1,7%, что составляет около 10% всех случаев заболевания [9]. Распространенность заболевания среди женщин значительно ниже, чем среди мужчин (соотношение 1 : 9 среди взрослых и 1 : 4 — в детской популяции) [8]. Чаще всего дивертикулы обнаруживают в дорсальной и латеральной стенках мочевого пузыря в области устья, а также выше и латерально от пузырно-мочеточникового соединения, редко — в области дна и верхушки мочевого пузыря [10]. В половине случаев дивертикулы у детей обнаруживают справа, в 43% случаев — слева, в остальных случаях (7%) — с обеих сторон [9]. Формирование приобретенных дивертикулов практически всегда сопряжено с неврологическими нарушениями функции мочевого пузыря либо обструкцией выходного отверстия, в связи с чем развивается задержка мочеиспускания и повышается риск камнеобразования [11]. Наиболее частой причиной врожденного дивертикула является наследственный дефект соединительной ткани, приводящий к слабости детрузора (мышцы, выталкивающей мочу) [7].

Ослабление гладкой мускулатуры вокруг выхода уретры в мочевой пузырь приводит к развитию парауретерального дивертикула, или дивертикула Хатча [12]. Клинически дивертикул проявляется гематурией (у 30% пациентов), присоединением вторичной инфекции с развитием цистита, острого или хронического пиелонефрита (в 40–60%) и острой задержкой мочи (в 15–20% случаев), которые являются самыми частыми причинами обращения за медицинской помощью [7]. Однако в исключительных случаях патология может протекать латентно, без выраженной симптоматики [13]. Размеры дивертикулов могут сильно варьировать — от незначительных до огромных [14]. Поскольку диапазон фенотипических и клинических проявлений дивертикулеза мочевого пузыря значителен, установление диагноза по клинической картине может быть отсроченным [13]. При сочетании с врожденными аномалиями желудочно-кишечного тракта (стеноз прямой кишки, атрезия ануса) или наружных половых органов (двусторонний крипторхизм, гипоспадия) диагноз дивертикулеза мочевого пузыря, как правило, устанавливают сразу после рождения ребенка [3]. Однако у некоторых детей патология может оставаться незамеченной до возникновения инфекций мочевыводящих путей или эпизодической задержки мочеиспускания [13].

В ранее описанных клинических наблюдениях и российских исследованиях, опубликованных в последние 10 лет, основное внимание было уделено отсроченной диагностике врожденных дивертикулов мочевого пузыря: большинство детей попадают в специализированные стационары после повторных эпизодов пиелонефрита или в связи с острой задержкой мочи [15]. Раннее выявление (пренатальный скрининг, неонатальный период) описано в единичных наблюдениях [16]. Основные причины задержки диагноза — низкая настороженность педиатров и детских хирургов в отношении этой редкой патологии. В данной связи подчеркивается необходимость включения профилактических

ультразвуковых исследований органов малого таза детей раннего возраста и микционной цистогграфии в алгоритм обследования детей с «немотивированными» инфекциями мочевыводящих путей и дизурическими нарушениями [15].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Ребенок А., мальчик, возраст 1 год 9 мес, поступил в хирургическое отделение с жалобами матери на острую задержку мочеиспускания у ребенка в течение суток и наличие патологического изменения брюшной стенки.

Анамнез болезни. Мать ребенка считает его больным в течение суток — с момента появления первых клинических симптомов (острая задержка мочеиспускания, беспокойство, плач). С момента развития задержки мочеиспускания и нарастания беспокойства ребенка отмечала патологическое выпячивание брюшной стенки в проекции мочевого пузыря. Вызвала бригаду скорой медицинской помощи.

Анамнез жизни. Ребенок рожден в срок от шестой беременности, шестых родов. Масса тела при рождении — 3250 г, длина — 52 см. Рос и развивался соответственно возрасту, пороки развития не наблюдали. Прививки получал в соответствии с возрастом. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции. Хронические заболевания отсутствуют. Специфические заболевания (ВИЧ-инфекция, сифилис, туберкулез, гепатиты у матери и ребенка), а также аллергические реакции на пищевые продукты и медикаменты отсутствуют.

Физикальная диагностика

На момент осмотра состояние ребенка удовлетворительное. Рост (89 см) и масса тела (13,7 кг) при поступлении соответствуют возрасту. Температура нормальная. Правильного телосложения, удовлетворительного питания, подкожно-жировой слой развит умеренно. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Признаков обезвоживания не обнаружено. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные, эластичные, не спаянные с окружающими тканями, подвижные. Околоушные, подчелюстные железы не увеличены. В физическом развитии не отстает.

Со стороны костно-мышечной системы: тонус, сила мышц не изменены. Видимого искривления позвоночника и пороков развития костей нет. Конечности симметричны, движения в суставах — активные и пассивные — в полном объеме, безболезненные, пальпация их безболезненна.

Нервная система: парезов, параличей нет, рефлексы живые, нарушений тактильности нет. Глазные щели одинаковы, OD = OS, фотореакция удовлетворительная.

Грудная клетка правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания. Дыхание ритмичное, пузрыльное, хрипов нет, частота дыхательных движений — 28/мин.

Периферические сосуды без видимой патологии. Перкуторно границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений — 118 уд./мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление — 95/65 мм рт. ст.

Живот правильной формы, не вздут, видимой перистальтики нет. Обнаружено патологическое изменение брюшной стенки в виде небольшого выпячивания. При пальпации живот мягкий, безболезненный.

Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Пальпируется увеличенная правая почка. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Стул в норме.

Осмотрен субнаркозно, установлен мочевой катетер, опорожнен мочевой пузырь — до 300 мл светлой мочи.

Лабораторно-инструментальное исследование

Ультразвуковое исследование почек. Правая почка — 68 × 22 мм, левая почка — 86 × 41 мм, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) справа/слева не расширена. Мочеточники не расширены. Контуры ровные. Паренхима однородная, четко дифференцируется с собирательной системой (рис. 1).

Внутренняя урография. На серии экскреторных уроцистограмм на 5, 10, 15-й мин с ортостатической пробой и на 40-й мин (без подготовки к исследованию — в кишечнике большое количество газа и содержимого) после введения внутривенно контрастного препарата йогексол (Омнипак) 15 мл своевременно и достаточно интенсивно контрастировали полостные системы обеих почек в типичном месте (рис. 2). ЧЛС структурны, не расширены, а в проекции верхней группы чашечек с двух сторон определяется линейный дефект наполнения — синдром Фрейли — без расширения структурных элементов ЧЛС. Мочеточники по цистоидному типу, на R-контрастных (видимых) участках не расширены. Мочевой пузырь обычно расположен, верхний контур неровный, полициклический (возможно, за счет неполного заполнения), в нижних отделах дефект наполнения овальной формы (вероятно, манжета катетера). Заключение: синдром Фрейли с двух сторон. Нельзя исключить новообразование стенки мочевого пузыря.

Микционная цистоуретрография. На серии микционных уроцистограмм, выполненных с введением интравезикально водорастворимого контрастного препарата йогексол в объеме 25 мл + 75 мл изотонического раствора NaCl 0,9%, признаков пузырно-мочеточникового

рефлюкса не выявлено (рис. 3). Мочевой пузырь обычно расположен, неправильной овальной формы, контуры неровные. Заключение: пузырно-мочеточниковый рефлюкс не выявлен.

Диагностическая цистоскопия. Обнаружена трабекулярность мочевого пузыря, в просвете имеется дивертикул до 4 см в диаметре, не сокращается. Устье слева проходимо на 7 часах. Справа визуализировать не удалось. После неэффективных попыток стимуляции мочевого пузыря под аппаратно-масочным наркозом (АМН) установлена пункционная эпицистостома.

Магнитно-резонансная томография крестцово-поясничного отдела: признаки дивертикула мочевого пузыря.

Госпитализирован в хирургическое отделение для оперативного лечения.

Предварительный диагноз

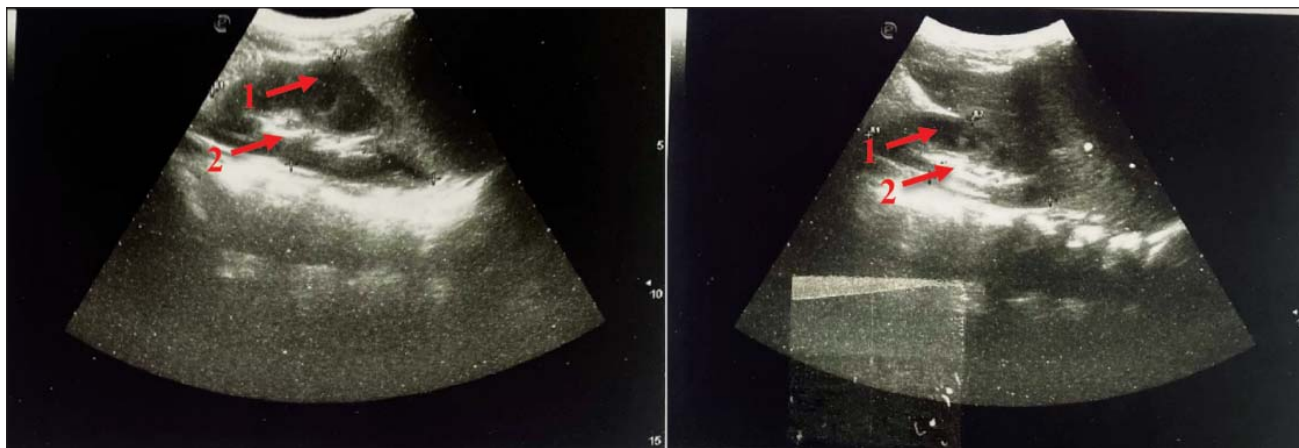
Дивертикул мочевого пузыря, одиночный (код N32.3 согласно МКБ 10-го пересмотра).

Динамика и исходы

В плановом порядке выполнена видеоассистированная резекция рудиментарного сегмента удвоенного мочевого пузыря справа, неоимплантация правого мочеточника по Козэну. Выбор хирургического вмешательства выполнен по результатам консилиума хирургов, в составе которого были заведующий отделением и два врача высшей квалификационной категории по специальности «детская хирургия». Тактика была выбрана на основании малой инвазивности и небольшого периода послеоперационной реабилитации и восстановления.

Операция. Вмешательство выполнено под эндотрахеальным наркозом. Операционное поле обработано пливасептом и спиртом. В типичных местах установлен лапароскопический инструментарий. Наложено пневмоперитонеум. Параллельно выполнена цистоскопия для визуализации удвоенного сегмента мочевого пузыря с открывающимся в его просвет правым мочеточником.

Рис. 1. Ребенок А., возраст 1 год 9 мес, с признаками острой задержки мочеиспускания: ультразвуковое исследование почек
Fig. 1. Child A., 1 year 9 months old, with signs of acute urinary retention: renal ultrasound



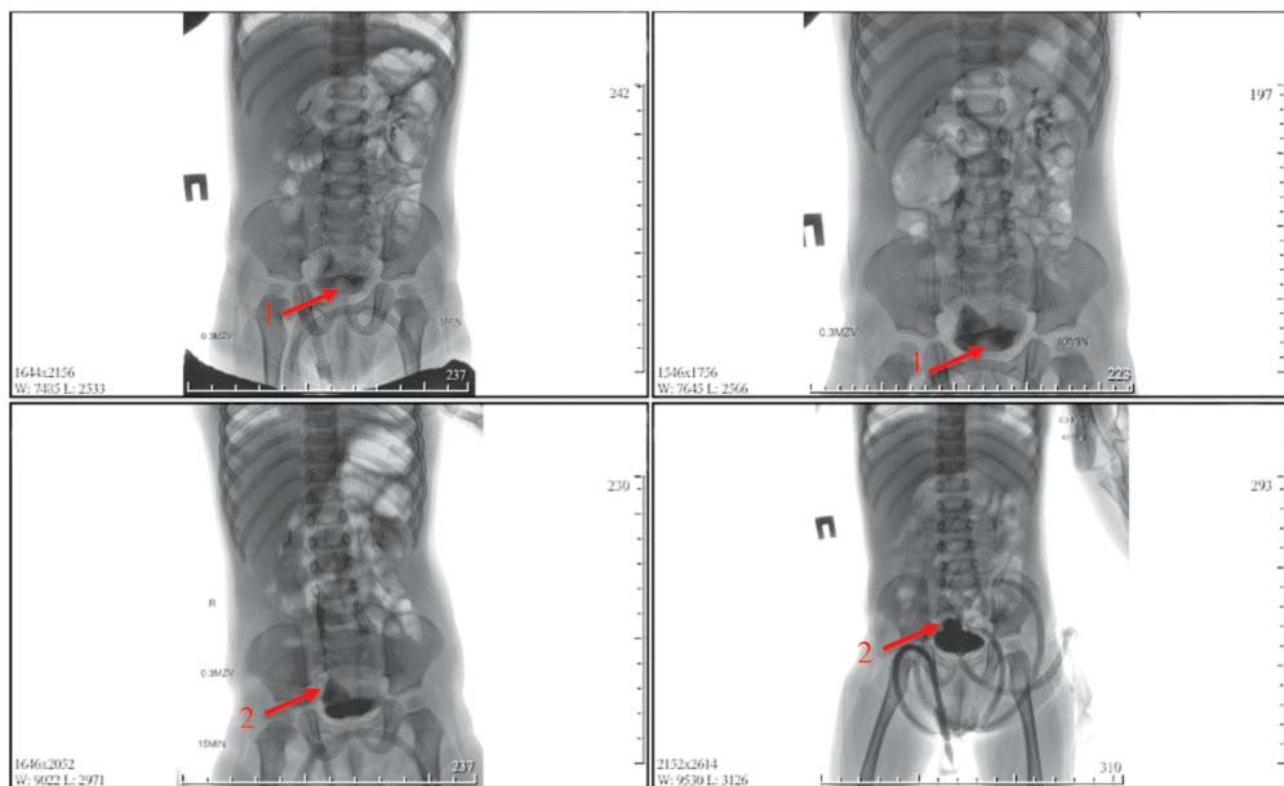
Примечание. 1 — паренхима почек с обеих сторон однородная, нормальной толщины, без изменений; 2 — чашечно-лоханочная система с обеих сторон не расширена.

Источник: Абабсах Е.Ф. и соавт., 2020.

Note. 1 — kidney parenchyma is homogeneous on both sides, it has normal thickness, no changes; 2 — pelvicalyceal system is not enlarged on both sides.

Source: Ababsakh E.F. et al., 2020.

Рис. 2. Ребенок А., возраст 1 год 9 мес, с признаками острой задержки мочеиспускания: серия экскреторных уроцистограмм
Fig. 2. Child A., 1 year 9 months old, with signs of acute urinary retention: excretory cystograms series

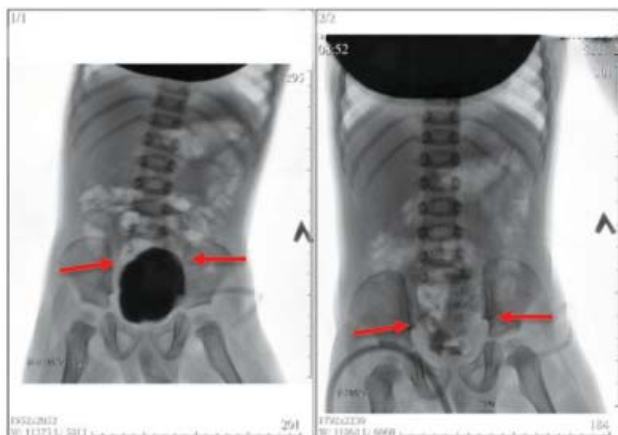


Примечание. 1 — дефект наполнения овальной формы; 2 — неровность контура верхней стенки мочевого пузыря.
Источник: Абабсах Е.Ф. и соавт., 2020.

Note. 1 — oval filling defect; 2 — rough edge of bladder upper wall.
Source: Ababsakh E.F. et al., 2020.

ком. Осмотрена область малого таза, мочевого пузыря, обнаружено образование мочевого пузыря 4 × 3 см с открывающимся в его просвет правым мочеточником. Мочевой пузырь и правый мочеточник мобилизованы.

Рис. 3. Ребенок А., возраст 1 год 9 мес, с признаками острой задержки мочеиспускания: микционная цистоуретрография
Fig. 3. Child A., 1 year 9 months old, with signs of acute urinary retention: voiding cystourethrography



Примечание. На снимке стрелки указывают на мочеточники, которые не контрастируют. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс с обеих сторон не обнаружен.
Источник: Абабсах Е.Ф. и соавт., 2020.

Note. The arrows point to the ureters, which do not show contrast enhancement. There is no vesicoureteral reflux on both sides.
Source: Ababsakh E.F. et al., 2020.

Конверсия. Надблоковый поперечный доступ к мочевому пузырю. Просвет мочевого пузыря вскрыт, образование размерами 4 × 3 см, содержащее мочеточник, выделено в рану, мобилизовано и отсечено, задняя стенка мочевого пузыря ушита двухрядным швом, нитью Vicryl 5/0.

Клинический диагноз: «Врожденный порок мочевой системы. Врожденный дивертикул мочевого пузыря. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. Острая задержка мочи».

Послеоперационный период без особенностей. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии. Повторных эпизодов острой задержки мочи в раннем (7–10 сут после проведенной операции) и позднем (с момента выписки и до 6 мес после проведенного вмешательства) послеоперационном периоде не наблюдали. В указанные сроки послеоперационные осложнения (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, стеноз устья уретры) не зарегистрированы.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ее ключевые события и прогноз для пациента А. представлены на рис. 4.

Прогноз

Прогноз благоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучив все лабораторные и инструментальные результаты исследований, проведенных ребенку в стационаре, а также проанализировав интраоперационные данные, можно с уверенностью говорить

Рис. 4. Пациент А.: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз
Fig. 4. Patient A.: disease chronology, key events, and prognosis



о том, что пациент имел редкую аномалию развития мочеполовой системы в виде истинного, врожденного (первичного) дивертикула мочевого пузыря Хатча справа. Дивертикул был диагностирован после развития осложнения в виде задержки мочеиспускания, ставшей причиной экстренной госпитализации ребенка в стационар. Причиной развития дивертикула мочевого пузыря у ребенка могла быть слабость детрузора — мышечной оболочки мочевого пузыря на уровне пузырно-мочеточникового соединения в связи с нарушением ее внутриутробного развития [17]. Нарушение развития мышц детрузора привело к выпучиванию слизистого и подслизистого слоев мочевого пузыря сквозь дефективную мускулатуру детрузора с образованием тонкостенной структуры [1].

Рассматриваемая аномалия мочевого пузыря в большинстве случаев диагностируется в сочетании с врожденными патологиями, вызывающими нарушение морфофункционального состояния соединительной ткани [17, 18]. В их числе анемия Даймонда – Блекфана, синдромы Игла – Барретта, Уильямса, Элерса – Данло, болезнь Менкеса [11, 19]. Однако в нашем случае ребенок не имел никаких признаков врожденных заболеваний и сопутствующих аномалий развития органов и систем. Вопрос о вкладе наследственных факторов в развитие дивертикула мочевого пузыря Хатча у детей без указанных синдромов остается открытым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует латентность течения заболевания и указывает на важность своевременных профилактических осмотров детей врачом-педиатром и хирургом. Такие осмотры необходимы в целях предотвращения развития осложнений врожденной аномалии мочевого пузыря, включая острую задержку мочеиспускания. С целью выявления порока развития и своевременной постановки диагноза у детей в возрасте до года при наличии показаний возможно проведение ультразвукового исследования органов малого таза и брюшной полости.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Согласие на использование полученной информации в исследовательских целях и публикациях получено от родителя пациента (дата подписания: 02.02.2024).

INFORMED CONSENT

Consent on usage of received data for research purposes and publications was obtained from the patient's parent (signed on 02.02.2024).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.Ф. Абабсах — определение концепции, работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Е.А. Балакирева — анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

А.И. Тулинов — написание черновика рукописи.

В.М. Гаглов — проведение исследования, руководство исследованием.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ekaterina F. Ababsakh — study concept, data processing, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Elena A. Balakireva — data analysis, manuscript review and editing.

Andrey I. Tulinov — manuscript draft writing.

Victor M. Gaglov — conducting the study, study management.

ORCID

Е.Ф. Абабсах

<https://orcid.org/0009-0009-9609-3267>

Е.А. Балакирева

<https://orcid.org/0000-0002-3919-7045>

А.И. Тулинов

<https://orcid.org/0009-0000-7738-7539>

В.М. Гаглов

<https://orcid.org/0009-0008-7913-4904>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Катибов М.И., Богданов А.Б. Врожденные аномалии мочевого пузыря: мировые и отечественные данные // *Экспериментальная и клиническая урология*. — 2021. — Т. 14. — № 2. — С. 74–82. — doi: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-2-74-82> [Katibov MI, Bogdanov AB. Congenital anomalies of the bladder: world and national data. *Experimental and Clinical Urology*. 2021;14(2): 74–82. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-2-74-82>]
2. Новикова И.В., Мараховская Э.И. Случай гигантского дивертикула мочевого пузыря у плода во II триместре беременности // *Пrenatalная диагностика*. — 2019. — Т. 18. — № 1. — С. 91–94. — doi: <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2019-18-1-91-94> [Novikova IV, Marakhovskaya EI. A case of giant congenital bladder diverticulum in a second trimester fetus. *Prenatal diagnosis*. 2019;18(1):91–94. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2019-18-1-91-94>]
3. Пепеляева И.М., Коварский С.Л., Захаров А.И. и др. Сочетание дистальной гипоспадии и дивертикула мочевого пузыря // *Андрология и генитальная хирургия*. — 2024. — Т. 25. — № 4. — С. 129–133. — doi: <https://doi.org/10.62968/2070-9781-2024-25-4-129-133> [Pepelyaeva IM, Kovarskiy SL, Zaharov AI, et al. The combination of distal hypospadias and diverticula of the bladder. *Andrology and Genital Surgery*. 2024;25(4):129–133. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.62968/2070-9781-2024-25-4-129-133>]
4. Janjua HS, Lam SK, Gupta V, Krishna S. Congenital Anomalies of the kidneys, collecting system, bladder, and urethra. *Pediatr Rev*. 2019;40(12):619–626. doi: <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0242>
5. Al-Salem AH. *An Illustrated Guide to Pediatric Urology*. Switzerland: Springer; 2017. pp. 337–379. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-44182-5>
6. Gupta A, Lawrentschuk N, Davis NF. Bladder Diverticula: A Comprehensive Review. *Urol Clin North Am*. 2020;47(4): 445–453. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2020.07.003>
7. Протошак В.В., Игловиков Н.Ю., Кушниренко Н.П. и др. Хирургическое лечение истинного дивертикула мочевого пузыря у пациента с аплазией левой почки // *Consilium Medicum*. — 2024. — Т. 26. — № 7. — С. 452–454. — doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.7.202766> [Protoshak VV, Iglovikov NYu, Kushnirenko NP, et al. Surgical treatment of a true diverticulum of the bladder in a patient with aplasia of the left kidney. Case report. *Consilium Medicum*. 2024;26(7):452–454. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.7.202766>]
8. Campbell Walsh Wein Urology. In 3 vol. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, et al., eds. 12th edn. Elsevier; 2020.
9. Каганцов И.М., Сизонов В.В., Дубров В.И. и др. Лапароскопическая резекция дивертикула мочевого пузыря у детей // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2019. — Т. 9. — № 3. — С. 51–57. — doi: <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-3-51-57> [Kagantsov IM, Sizonov VV, Dubrov VI, et al. Laparoscopic resection bladder diverticulum in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2019;9(3):51–57. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-3-51-57>]
10. Psutka SP, Cendron M. Bladder diverticula in children. *J Pediatr Urol*. 2013;9(2):129–138. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2012.02.013>
11. Zahr RA, Chalhoub K, Ollaik F, Nohra J. Congenital Bladder Diverticulum in Adults: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Urol*. 2018;14;2018:9748926. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/9748926>
12. Козлов Ю.А., Полюян С.С., Сапухин Э.В. и др. Робот-ассистированное удаление дивертикула мочевого пузыря у ребенка 10 лет // *Детская хирургия*. — 2023. — Т. 27. — № 6. — С. 82–88. — doi: <https://doi.org/10.17816/ps661> [Kozlov YA, Poloyan SS, Sapukhin EV, et al. Robot-assisted bladder diverticulum removal in a 10-year-old child. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2023;27(6):431–438. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/ps661>]
13. Gkalonaki I, Anastasakis M, Panteli C, Patoulis I. Hutch diverticulum: from embryology to clinical practice. *Folia Med Cracov*. 2022;62(4):57–62. doi: <https://doi.org/10.24425/fmc.2022.144083>
14. Зоркин С.Н., Дворяковский И.В., Цыгина Е.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с дивертикулом мочевого пузыря. — М.; 2015. — 8 с. [Zorkin SN, Dvoryakovskii IV, Tsygina EN, et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoj pomoshchi detyam s divertikulom mochevogo puzrya*. Moscow; 2015. 8 p. (In Russ).]
15. Павлова В.С., Крючко Д.С., Подуровская Ю.Л., Пекарева Н.А. Врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей: анализ современных принципов диагностики и прогностически значимых маркеров поражения почечной ткани // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. — 2018. — Т. 6. — № 2. — С. 78–86. [Pavlova VS, Kryuchko DS, Podurovskaya YuL, Pekareva NA. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: an analysis of modern diagnostic principles and prognostically significant markers of renal tissue damage. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2018;6(2):78–86. (In Russ).]
16. Лолаева Б.М., Джелиев И.Ш., Дзуцева М.Р. и др. Роль антенатальной ультразвуковой диагностики в лечении врожденной патологии мочевыделительной системы // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2020. — Т. 10. — № 3S. — С. 96. [Lolaeva BM, Dzheliev ISH, Dzutseva MR, et al. Rol' antenatal'noi ul'trazvukovoi diagnostiki v lechenii vrozhdennoi patologii mochevydelitel'noi sistemy. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2020;10(3S):96. (In Russ).]
17. Григорьян А.Ю., Рудник С.И. Клинический случай дивертикула мочевого пузыря // *Вектор молодёжной медицинской науки*. — 2025. — № 1. — С. 75–83. [Grigoryan AYU, Rudnik SI. Clinical case of diverticula of the bladder. *The Vector of Youth Medical Science*. 2025;1(1):75–83. (In Russ).]
18. Сиваков А.А., Протошак В.В., Гозалишвили С.М. и др. Диагностика и лечение дивертикулов мочевого пузыря // *Урологические ведомости*. — 2023. — Т. 13. — № 2. — С. 177–185. — doi: <https://doi.org/10.17816/uroved508768> [Sivakov AA, Protoshchak VV, Gozalishvili SM, et al. Diagnostics and treatment of bladder diverticula. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2023;13(2):177–185. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/uroved508768>]
19. Blane CE, Zerlin JM, Bloom DA. Bladder diverticula in children. *Radiology*. 1994;190(3):695–697. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.190.3.8115613>

Л.О. Насырова¹, М.Д. Скурихина¹, А.В. Городничева¹, О.А. Львова^{2, 3}, В.В. Гусев¹, А.С. Шамкин¹,
П.Э. Пукис¹, М.Е. Зенгер¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

² Детская городская клиническая больница № 9, Екатеринбург, Российская Федерация

³ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Российская Федерация

Трудности дифференциальной диагностики транзиторной ишемической атаки с мигренью с аурой у подростка 14 лет: клинический случай

Контактная информация:

Городничева Анна Вадимовна, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии Уральского государственного медицинского университета

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, e-mail: agorodnicheva99@gmail.com

Статья поступила: 31.03.2026, принята к печати: 16.06.2026

Обоснование. Транзиторные ишемические атаки (ТИА) остаются значимой проблемой здравоохранения в детской популяции. Трудности диагностики ТИА у детей и высокий риск рецидивирования (до 40%) обусловлены отсутствием стандартов ведения таких пациентов, а также схожестью клинической картины ТИА с другими пароксизмальными состояниями (например, мигренью с аурой). **Описание клинического случая.** Девочка, возраст 14 лет, поступила в стационар по месту жительства с жалобами на приступы головной боли, ухудшение зрения («светлая линия» в левом поле зрения) и онемение левой кисти длительностью до 2,5 ч. Диагностирована мигрень с аурой. При обследовании выявлены носительство вариантов шести генов (FGB, F13, ITGA2, PAI-1, MTR, MTRR), ассоциированных с тромбофилией, а также гипоплазия правой позвоночной артерии, аномалия Киммерле с экстравазальной компрессией, дефект межпредсердной перегородки и брадикардия. Диагностированы рецидивирующие ТИА в вертебробазилярном бассейне. Назначена ацетилсалициловая кислота (75 мг/сут) по показанию off-label с полным купированием эпизодов ТИА в течение 2 лет. Отмена препарата спровоцировала рецидив ТИА. Возобновление антиагрегантной терапии обеспечило наступление клинической ремиссии. **Заключение.** Диагностика ТИА у детей — сложная клиническая задача, требующая исключения широкого спектра заболеваний (мигрень с аурой, эпилепсия, демиелинизирующие заболевания). Своевременная диагностика ТИА требует сохранения настороженности врачей в отношении цереброваскулярной патологии, междисциплинарного этапного подхода, анализа факторов риска (тромбофильные варианты генов, аномалии сосудов, кардиальная патология). Назначение антиагрегантной терапии детям с ТИА требует проведения лабораторного контроля эффективности (ASPI-тест), а отмена терапии — оценки соотношения риск/польза ввиду высокого риска рецидива.

Ключевые слова: транзиторная ишемическая атака, подростки, зрительные нарушения, оптическая когерентная томография, антиагрегантная терапия

Для цитирования: Насырова Л.О., Скурихина М.Д., Городничева А.В., Львова О.А., Гусев В.В., Шамкин А.С., Пукис П.Э., Зенгер М.Е. Трудности дифференциальной диагностики транзиторной ишемической атаки с мигренью с аурой у подростка 14 лет: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2026;25(3):195–206. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i3.3061>

ОБОСНОВАНИЕ

Транзиторная ишемическая атака (ТИА) — преходящий эпизод неврологической дисфункции, возникающей в результате фокальной ишемии головного мозга без формирования очага инфаркта [1]. ТИА остается значимой проблемой здравоохранения [1, 2], в том числе и потому, что является предиктором ишемического инсульта независимо от возраста [3–5]. По некоторым данным, риск ишемического инсульта после первого эпизода ТИА у детей превышает 40% [3, 5, 6]. Факторами риска ТИА и ишемического инсульта у детей являются наследственная и врожденная тромбофилия [7, 8], гемодинамически значимые аномалии артерий головного мозга [9], аутоиммунные заболевания [10], врожденные пороки сердца [11, 12] и гипергомоцистеинемия [6, 13]. Вместе с тем, патогенетические механизмы ТИА и ишемического инсульта у детей не всегда удается уста-

новить, что влияет на тактику вторичной профилактики заболевания [1, 14–16].

Сложности диагностики ТИА у детей в дебюте заболевания вызваны развитием преходящих, часто субъективно ощущаемых проявлений ишемии головного мозга (например, «вспышки света» в поле зрения, «бегание мурашек» по конечности или онемение в зоне лица), а также неспособностью детей понятно описать эти ощущения. Ситуацию осложняет также и малочисленность эпидемиологических исследований дебюта ТИА в детском возрасте, выполненных с использованием ограниченных выборок [14, 17, 18], а также низкая осведомленность неврологов педиатрического профиля о возможности дебюта именно ТИА при развитии преходящего очагового неврологического дефицита у детей [14, 19], отсутствие единого регламента ведения пациентов в актуальных рекомендациях [1]. Как следствие, все

это приводит к ошибкам диагностики, когда в качестве первого диагноза при развитии такой симптоматики устанавливают эпилепсию, демиелинизирующую патологию, гемиплегическую мигрень [17, 18, 20]. Такие ошибки приводят к ошибкам при назначении мер вторичной профилактики [14, 21, 22].

Таким образом, трудности объективизации симптоматики сенсорного спектра у детей, необходимость приоритизации ТИА в дифференциальной диагностике при эпизодических и пароксизмальных расстройствах с очаговым неврологическим дефицитом на urgentном этапе, сложности верификации факторов риска, патогенетического варианта и выбора подхода к вторичной профилактике по причине ограниченности информации в регламентирующих документах и отсутствия в литературе примеров продолжительного мониторинга детей с диагностированной ТИА стали основанием для представления клинического случая ТИА у подростка.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка Б., возраст 14 лет, впервые обратилась за медицинской помощью к врачу-неврологу по месту жительства с жалобами на остро развивающиеся приступы головной боли в лобной области (по визуальной аналоговой шкале интенсивности боли 4–5 баллов) при одновременном ухудшении зрения, появлении «светлой линии» в левом поле зрения и онемении левой кисти на протяжении 2,5 ч.

Анамнез болезни. Приступы головной боли беспокоят в течение года, примерно раз в месяц, перед обращением к врачу-неврологу отметила нарастание их частоты. Со слов родителей, дневник головной боли не вели, лекарственных препаратов для ее купирования не применяли, считали головную боль следствием нагрузок в школе.

Ребенок в таких случаях ложился спать. По результатам осмотра врач-невролог установил диагноз: «Транзиторная ишемическая атака неуточненная». Ребенок был госпитализирован в неврологическое отделение городской многопрофильной больницы 3-го уровня.

Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности, течение беременности с гестозом в I и II триместрах, нефротическим синдромом. Роды в 39 нед, оперативные (показания неизвестны). Масса тела при рождении — 3600 г, длина — 51 см, оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. Выписана на 5-е сут в удовлетворительном состоянии. Развивалась в соответствии с возрастом. Вакцинация в соответствии с национальным календарем прививок. Состоит на учете у врача-кардиолога по поводу дефекта межпредсердной перегородки (информация получена из первичной медицинской документации, более подробный анамнез собрать не удалось). Травмы, нейроинфекции, гемотрансфузии, венерические заболевания, гепатиты, наблюдение у фтизиатра родители отрицают. Аллергологический анамнез: пищевая аллергия неуточненная. Наследственность: у матери миопия неуточненной степени, у отца (возраст неизвестен) нарушение ритма сердца. Семейный анамнез по мигрени, тромботическим состояниям любой локализации в возрасте до 45 лет неотягощен.

Физикальная диагностика

При поступлении в неврологическое отделение состояние удовлетворительное, ограничений подвижности нет, рост 170 см, масса тела — 62 кг, артериальное давление (АД) 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 80 уд./мин, дыхание самостоятельное, частота дыхательных движений (ЧДД) — 16/мин.

Неврологический статус. Сознание ясное. Общеглазговых и менингеальных симптомов не выявлено.

Lolita O. Nasyrova¹, Mariya D. Skurikhina¹, Anna V. Gorodnicheva¹, Olga A. L'vova^{2, 3}, Vadim V. Gusev¹, Alexey S. Shamkin¹, Polina E. Pukis¹, Marina E. Zenger¹

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

² Children's City Clinical Hospital No. 9, Yekaterinburg, Russian Federation

³ Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russian Federation

Challenges in the Differential Diagnosis of Transitory Ischemic Attack and Migraine with Aura in 14-Year-Old Adolescent: Case Study

Background. Transitory ischemic attacks (TIA) remain a significant public health problem in the pediatric population. The difficulties of diagnostics of TIA in children and the high risk of recurrence (up to 40%) are due to the lack of standards for the patients management, as well as the similarity of the clinical manifestations of TIA with other paroxysmal states (migraine with aura, for example). **Case description.** A 14-year-old girl was admitted to the hospital in the home area, complaints: headaches, blurred vision (a "light line" in the left F.V.), numb feeling of the left hand, lasts up to 2.5 hours. **Diagnosis:** migraine with aura. At the checkup the carrier state of variants of six genes (FGB, F13, ITGA2, PAI-1, MTR, MTRR) associated with thrombophilia was revealed, as well as hypoplasia of the right vertebral artery, Kimmeler anomaly with extravasal compression, atrial septal defect, and bradycardia. Recurrent TIAs were diagnosed in the vertebrobasilar territory. Acidum acetylsalicylicum (75 mg/day) was prescribed as per the off-label, with complete relief of TIA episodes for 2 years. Withdrawal of the drug provoked a recurrence of TIA. The resumption of Antiplatelet therapy ensured the onset of remission. **Conclusion.** Diagnostics of TIA in children is a complex clinical case which requires to exclude a wide range of diseases (migraine with aura, epilepsy, demyelinating diseases). To diagnose the TIA promptly doctors need to remain alert to cerebrovascular pathology, they also need an interdisciplinary step-by-step approach, and analyze the risk factors (thrombophilic gene variants, vascular anomalies, and cardiac pathology). When prescribing antiplatelet therapy to children with TIA doctors conduct the laboratory efficacy monitoring (ASPI test), when discontinuing the therapy doctors assess the risk/benefit ratio due to high risk of relapse.

Keywords: transitory ischemic attack, adolescents, visual impairments, optical coherence tomography, antiplatelet therapy

For citation: Nasyrova Lolita O., Skurikhina Mariya D., Gorodnicheva Anna V., L'vova Olga A., Gusev Vadim V., Shamkin Alexey S., Pukis Polina E., Zenger Marina E. Challenges in the Differential Diagnosis of Transitory Ischemic Attack and Migraine with Aura in 14-Year-Old Adolescent: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(3):195–206. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i3.3061>

Функции черепных нервов сохранены: глазные щели равны, зрачки правильной формы, средней величины, фотореакции живые, содружественные, объем движений глазных яблок полный во всех направлениях, нистагма нет, лицо симметрично в покое и при движении, носогубные складки выражены равномерно, корнеальные рефлексы живые, чувствительность на лице не нарушена, слух сохранен, глотание свободное, фонация не нарушена, мягкое небо подвижно, небный и глоточный рефлексы живые, язык по средней линии, атрофий и фибрилляций не наблюдается, движения головой в полном объеме. Объем активных и пассивных движений в конечностях сохранен. Сила мышц шеи, конечностей достаточная в проксимальных и дистальных отделах, симметрично. Тонус мышц, рефлексы верхних и нижних конечностей живые, симметричны. Патологических рефлексов не выявлено. Пальценосовая и коленно-пяточная пробы — точно с двух сторон, в позе Ромберга устойчива. Походка не нарушена. Нарушений поверхностной и глубокой чувствительности не выявлено. Функция тазовых органов не нарушена. Нарушения высших психических функций не выявлены.

Предварительный диагноз

Мигрень с аурой (МКБ-10: G41.3).

Лабораторное обследование

В 1-е сут: лейкоциты — $10,73 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4,5\text{--}13,0 \times 10^9/\text{л}$), эритроциты — $4,4 \times 10^{12}/\text{л}$ (норма $3,5\text{--}5,0 \times 10^{12}/\text{л}$), тромбоциты — $243 \times 10^9/\text{л}$ (норма $194\text{--}345 \times 10^9/\text{л}$), гемоглобин — 136 г/л (норма 120–140 г/л). Общий анализ мочи — без патологических отклонений. На 2-е сут получены результаты биохимического анализа крови: активность амилазы, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, концентрация кальция, мочевины, глюкозы, креатинина, общего билирубина — в пределах референсных значений. Концентрация общего холестерина — 3,8 ммоль/л (норма 3,08–5,18 ммоль/л), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — 1,1 ммоль/л (норма 0,91–1,91 ммоль/л), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (по Фридвальду) — 2,6 ммоль/л (норма 1,53–3,55 ммоль/л), гомоцистеина — 6,35 мкмоль/л (норма 4,92–11,88 мкмоль/л), калия — 4,12 ммоль/л (норма 3,5–5,1 ммоль/л), натрия — 142,5 ммоль/л (норма 135–148 ммоль/л), С-реактивного белка (СРБ) — 0,8 мг/л (норма 0,0–5,0 мг/л), антистрептолизина-О — 469 МЕ/мл (0–150 МЕ/мл), лактата — 4,8 ммоль/л (норма 0,5–2,2 ммоль/л).

Результаты коагулограммы (2-е сут): протромбиновый индекс — 95% (норма 90–110%), фибриноген — 3,4 г/л (норма 2,0–4,0 г/л), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 30 с (норма 28–40 с), международное нормализованное отношение (МНО) — 1,1 (норма 0,9–1,2), тромбоциты — $273 \times 10^9/\text{л}$ (норма $150\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$).

Молекулярно-генетическое исследование (кровь, ЭДТА): обнаружены 6 вариантов однонуклеотидных замен в генах системы гемостаза и фолатного цикла: ген *FGB* (фибриноген): –455 G>A (гетерозигота); *F13* (фактор XIII): 103 G>T (гетерозигота); *ITGA2* (интегрин альфа-2): 807 C>T (гетерозигота); *PAI-1* (ингибитор активатора плазминогена 1): –675 4G/4G (гомозигота); *MTR* (метионин-синтаза): 2756 A>G (гетерозигота); *MTRR* (метионин-синтаза-редуктаза): 66 A>G (гетерозигота). В остальных генах: ген *F2* (протромбин); ген *F5* (фактор V свертывания крови); *F7* (фактор VII свертывания крови); *ITGB3* (инте-

грин бета-3); *MTHFR* (метилентетрагидрофолатредуктаза 677 C>T); *MTHFR* (метилентетрагидрофолатредуктаза 1298 A>C) выявлен нормальный вариант генотипа.

Инструментальное обследование

В 1-е сут после эпизода ТИА по данным электрокардиографии (ЭКГ): синусовая брадикардия с ЧСС 54–64 уд./мин. По данным осмотра офтальмолога: справа — 0,2 с –2,5 Д = 1,0; слева — 0,2 с –2,5 Д = 1,0. Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие. Сосуды сужены. Периферия не изменена. Диагноз: «Миопия 1-й степени обоих глаз». Осмотр врача-оториноларинголога: искривление носовой перегородки.

Динамика и исходы

В период стационарного наблюдения выполнен ряд инструментальных исследований. В частности, на 6-е сут проведены эхокардиография (заключение: размеры камер сердца соответствуют возрасту, фракция выброса левого желудочка 67%, кинетика не нарушена, гемодинамических нарушений не обнаружено) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (томограф GE HDxt Signa 1.5T; минимальная перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия, исход перинатальной гипоксии, асимметрия калибра сегмента V4, справа 2,2 мм, слева 3,8 мм; катаральные изменения левой верхнечелюстной пазухи; полная аномалия Киммерле).

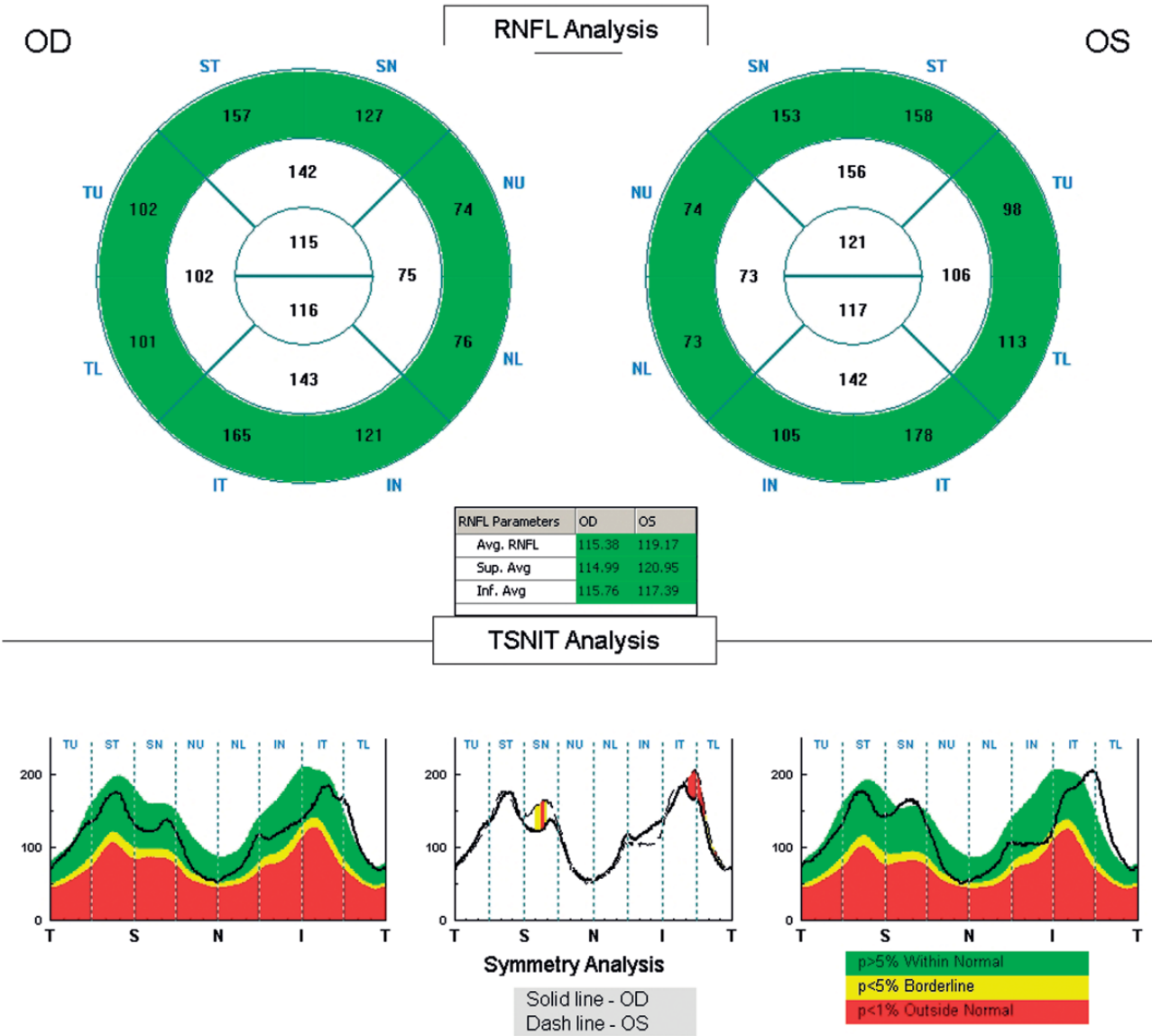
На 7-е сут — электроэнцефалография (ЭЭГ) (умеренные общемозговые изменения с нерегулярным альфаритмом, дезорганизованными медленноволновыми колебаниями преимущественно тета-диапазона средней амплитуды с акцентом в теменно-затылочных областях, эпилептиформной активности не зарегистрировано) и ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов шеи (признаки гипоплазии правой позвоночной артерии, экстравазальная компрессия правой позвоночной артерии). На 14-е сут — ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы (множественные коллоидные кисты щитовидной железы).

На основании результатов обследования диагноз при выписке был сформулирован: «Рецидивирующие ТИА в вертебробазилярном бассейне со зрительными и сенсорными нарушениями». Состояние пациентки при выписке: удовлетворительное. Даны рекомендации: наблюдение врача-невролога, кардиолога, офтальмолога, оториноларинголога, УЗИ сосудов по эмбологенной программе, оптическая когерентная томография (ОКТ), нормализация режима сна и бодрствования, тренирующие нагрузки, водные процедуры, охранительный и достаточный питьевой режим (30 мл/кг/сут), диета с достаточным содержанием фолиевой кислоты. Антитромботическая терапия назначена не была.

По данным первой ОКТ, выполненной через 3 нед после дебюта симптомов ТИА, изменений в толщине нервного слоя волокон сетчатки не выявлено (рис. 1).

Через 1 мес после дебюта ТИА пациентка консультирована врачом-неврологом на специализированном приеме по цереброваскулярной патологии у детей в областной детской клинической больнице в связи с жалобами на повторные эпизоды внезапного нарушения зрения попеременно на правый и левый глаз и онемения правой верхней конечности и правой половины лица длительностью до 30 мин, головной болью продолжительностью до нескольких часов. С учетом повторяющихся эпизодов и с целью вторичной профилактики была назначена ацетилсалициловая кислота (АСК) 75 мг (1,2 мг/кг массы тела), по 1 таблетке 1 раз в сутки после еды вечером с последую-

Рис. 1. Толщина слоя нервных волокон сетчатки правого и левого глаза у пациентки Б. через 3 нед после дебюта симптомов ТИА: результаты оптической когерентной томографии
Fig. 1. The thickness of the retinal nerve fiber layer in patient B.'s right and left eyes 3 weeks after the onset of TIA symptoms: results of optical coherence tomography



Примечание. Зеленым цветом обозначены участки сетчатки, толщина слоя нервных волокон которых находится в пределах референсных значений. RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer) Analysis — анализ толщины слоя нервных волокон сетчатки, TSNIT (Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal) Analysis — анализ височного-верхнего-носового-нижнего-височного сегментов слоя нервных волокон сетчатки, OD — правый глаз, OS — левый глаз.
Источник: Шамкин А.С. и соавт., 2021.

Note. The green color indicates the areas of the retina, where the thickness of the layer of nerve fibers is within the reference values. RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer) Analysis — analysis of the thickness of the retinal nerve fiber layer, TSNIT (Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal) Analysis — analysis of the temporal-superior-nasal-inferior-temporal segments of the retinal nerve fiber layer, OD — right eye, OS — left eye.
Source: Shamkin A.S. et al., 2021.

щим (через 1 мес) исследованием агрегации тромбоцитов (ASPI-тест). Тактика дезагрегантной терапии и контроля ее безопасности была согласована с детским гематологом.
Через 4 мес от начала дезагрегантной терапии: активация тромбоцитов арахидоновой кислотой 18 U, то есть достигнуто целевое значение — < 30 U (норма 75–120 U). Стартовая доза АСК признана достаточной, рекомендовано продолжение приема в прежней дозе.

Ребенок наблюдался у врача-невролога на специализированном приеме по цереброваскулярной патологии у детей, получал регулярно АСК в неизменной дозе, повторных эпизодов ТИА не было.
Был проведен дополнительный поиск факторов риска ТИА: УЗИ брахиоцефальных сосудов с эмбологенной программой — по обеим брахиоцефальным артериям зарегистрирован кровоток магистрального типа, без

асимметрии, в режиме эмболодетекции эмбологенных сигналов не зарегистрировано.

Расширенное исследование системы параметров системы гемостаза (через 2 года после дебюта ТИА): тромбоциты $277 \times 10^9/\text{л}$ (норма $150\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$), фибриноген по Клауссу — $2,53 \text{ г/л}$ (норма $1,8\text{--}4,0 \text{ г/л}$), АЧТВ — $24,5 \text{ с}$ (норма $22\text{--}38 \text{ с}$), протромбиновый показатель по Квику — 86% (норма $85\text{--}130\%$), МНО — $1,04$ (норма $0,8\text{--}1,2$), протромбиновое время — $12,8 \text{ с}$ (норма $9,0\text{--}14,0 \text{ с}$), антитромбин III — 101% (норма $70\text{--}140\%$), тромбиновое время — 24 с (норма $13\text{--}28 \text{ с}$), растворимые фибрин-мономерные комплексы — $7,5 \text{ мг/дл}$ (норма $< 6 \text{ мг/дл}$), D-димеры — $0,34 \text{ мкг/мл}$ (норма $< 0,5 \text{ мкг/мл}$), парус-тест — $0,81$ (норма $> 0,7$), волчаночный антикоагулянт — 24 с (норма $< 39 \text{ с}$).

Липидный спектр (через 2 года после дебюта ТИА): триглицериды — $0,76 \text{ ммоль/л}$ (норма $0,44\text{--}1,40 \text{ ммоль/л}$), общий холестерин — $4,19 \text{ ммоль/л}$ (норма $3,08\text{--}5,18 \text{ ммоль/л}$), ЛПВП — $1,40 \text{ ммоль/л}$ (норма $0,91\text{--}1,91 \text{ ммоль/л}$), ЛПНП (по Фридвальду) — $2,44 \text{ ммоль/л}$ (норма $1,53\text{--}3,55 \text{ ммоль/л}$), гомоцистеин — $6,22 \text{ мкмоль/л}$ (норма $4,92\text{--}11,88 \text{ мкмоль/л}$).

Агрегатограмма (через 2 года приема дезагрегантов): активация тромбоцитов арахидоновой кислотой 28 U (норма $75\text{--}120 \text{ U}$) — не превышает 30 , дозировка АСК эффективна, в коррекции не нуждается.

MPT артерий и вен головного мозга ($1,5 \text{ T}$, режимы T1, T2-ВИ, 3D-TOF, 2 года 1 мес после дебюта ТИА): замкнутый Виллизиев круг. Асимметрия позвоночных артерий — признаки гипоплазии справа. Патологии венозных синусов головного мозга не выявлено.

Транскраниальная УЗДГ (через 2 года после дебюта ТИА): гемодинамически значимые стенозирующие и окклюзирующие нарушения магистрального церебрального кровотока, расчетная внутричерепная гипертензия не обнаружены. При функциональных пробах патологического изменения кровотока по основной артерии не отмечено. Эмбологенных сигналов не зарегистрировано.

Плановая консультация невролога ОДКБ (через 2 года 2 мес после дебюта ТИА): на протяжении 24 мес приема АСК эпизоды ТИА не повторялись; неврологический статус без очаговой и общемозговой симптоматики. По данным лабораторного и инструментального контроля (через 2 года 2 мес после дебюта ТИА): параметры липидного спектра и гомоцистеина крови, а также ASPI-теста находятся в пределах нормативных значений. По согласованию с детским гематологом АСК отменена; рекомендованы соблюдение питьевого режима, диета с достаточным содержанием фолиевой кислоты и ежегодный лабораторный контроль (гомоцистеин, липидный спектр).

Через 2 мес после отмены дезагрегантной терапии пациентка в неотложном порядке повторно обратилась в приемное отделение детской городской клинической больницы № 9 с жалобами на «пелену» перед глазами в течение одного часа с головной болью в правой теменно-височной области давящего характера без тошноты и рвоты, онемение левой кисти и щеки слева около 30 мин , повышение АД до $160/100 \text{ мм рт. ст.}$ На момент осмотра активных жалоб нет, самочувствие не нарушено, головной боли не отмечает. Объективно: АД — $115/64 \text{ мм рт. ст.}$ ЧСС — 55 уд./мин , ЧДД — $16/\text{мин}$, сатурация — 98% . Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Неврологический статус: общемозговых и менингеальных симптомов не выявлено. Функции черепных нервов сохранены: глазные щели равны, зрачки правильной формы, средней величины, фотореакции живые, содружественные, объем движений глазных яблок полный во всех

направлениях, нистагма нет, лицо симметрично в покое и при движении, носогубные складки выражены равномерно, корнеальные рефлексы живые, чувствительность на лице не нарушена, слух сохранен, глотание свободное, фонация не нарушена, мягкое небо подвижно, небный и глоточный рефлексы живые, язык по средней линии, атрофий и фибрилляций не наблюдается, движения головной и плечевым поясом в полном объеме. Объем активных и пассивных движений в конечностях сохранен. Сила мышц шеи, конечностей достаточная в проксимальных и дистальных отделах, симметрично. Тонус мышц, рефлексы верхних и нижних конечностей — без особенностей, симметрично. Патологических рефлексов не выявлено. Пальценосовая и коленно-пяточная пробы точно с двух сторон, в позе Ромберга устойчива. Походка не нарушена. Нарушений поверхностной и глубокой чувствительности не выявлено. Функция тазовых органов не нарушена. Нарушения высших психических функций не выявлены. Установлен диагноз: «Транзиторная ишемическая атака в вертебробазиллярном бассейне на фоне носительства генов тромбофильного спектра, гипоплазии позвоночной артерии справа, полной аномалии Киммерле, брадикардии. Синдром артериальной гипертензии?».

Девочку не госпитализировали, после проведения нейровизуализации (компьютерной томографии головного мозга) было рекомендовано амбулаторное наблюдение невролога с рекомендациями: домашний режим в течение 1–2 сут, достаточный питьевой режим, возобновление приема АСК в дозе 75 мг/сут , фолиевой кислоты 1 мг 1 раз в сутки в течение 1 мес, контроль АД и консультация кардиолога.

Агрегатограмма (через 9 мес после повторного назначения АСК): активация тромбоцитов арахидоновой кислотой 21 U (норма $75\text{--}120 \text{ U}$, не превышает 30), дозировка АСК эффективна, в коррекции не нуждается.

Липидный спектр (через 9 мес повторного назначения АСК): триглицериды — $1,1 \text{ ммоль/л}$ (норма $0,44\text{--}1,40 \text{ ммоль/л}$), общий холестерин — $3,68 \text{ ммоль/л}$ ($3,08\text{--}5,18 \text{ ммоль/л}$), ЛПВП — $1,33 \text{ ммоль/л}$ (норма $0,91\text{--}1,91 \text{ ммоль/л}$), ЛПНП (по Фридвальду) — $1,85 \text{ ммоль/л}$ (норма $1,53\text{--}3,55 \text{ ммоль/л}$), гомоцистеин — $5,69 \text{ мкмоль/л}$ (норма $4,92\text{--}11,88 \text{ мкмоль/л}$).

Осмотр врача-невролога (через 9 мес после повторного назначения АСК): эпизодов ТИА не было. Менингеальные симптомы — отрицательные, общемозговые симптомы — отрицательные. Функции черепных нервов в норме. Двигательная сфера: объем активных движений полный; тонус рук и ног нормальный, D = S; сухожильные рефлексы верхних и нижних конечностей: нормальные, D = S; патологических стопных рефлексов нет, брюшные рефлексы живые, D = S; походка и осанка без особенностей. Координаторные пробы выполняются с обеих сторон, интенционального тремора нет, поза Ромберга удовлетворительная. Чувствительность: на болевые и тактильные раздражители реагирует. Тазовые функции без особенностей.

В связи с достижением 18-летнего возраста пациентка переведена под наблюдение во взрослую медицинскую сеть с рекомендациями продолжить прием дезагрегантной терапии (при необходимости с контролем агрегации тромбоцитов по данным ASPI-теста; соблюдать питьевой режим 30 мл/кг/сут ; корректировка питания — акцент на продукты, богатые фолиевой кислотой — 1 порция/сут; контроль концентрации гомоцистеина не реже чем 1 раз в 12 мес (целевое значение до 45 лет — $< 9\text{--}10 \text{ мкмоль/л}$); контроль липидного спектра не реже чем 1 раз в 12 мес; контроль АД и ЭКГ; диспансерный учет у невролога и кардиолога по месту жительства.

Через 2 года 10 мес от момента дебюта ТИА пациентке проведена повторная ОКТ (рис. 2). Исследование не выявило отклонений показателей толщины слоя нервных волокон сетчатки от референсных значений.

Прогноз

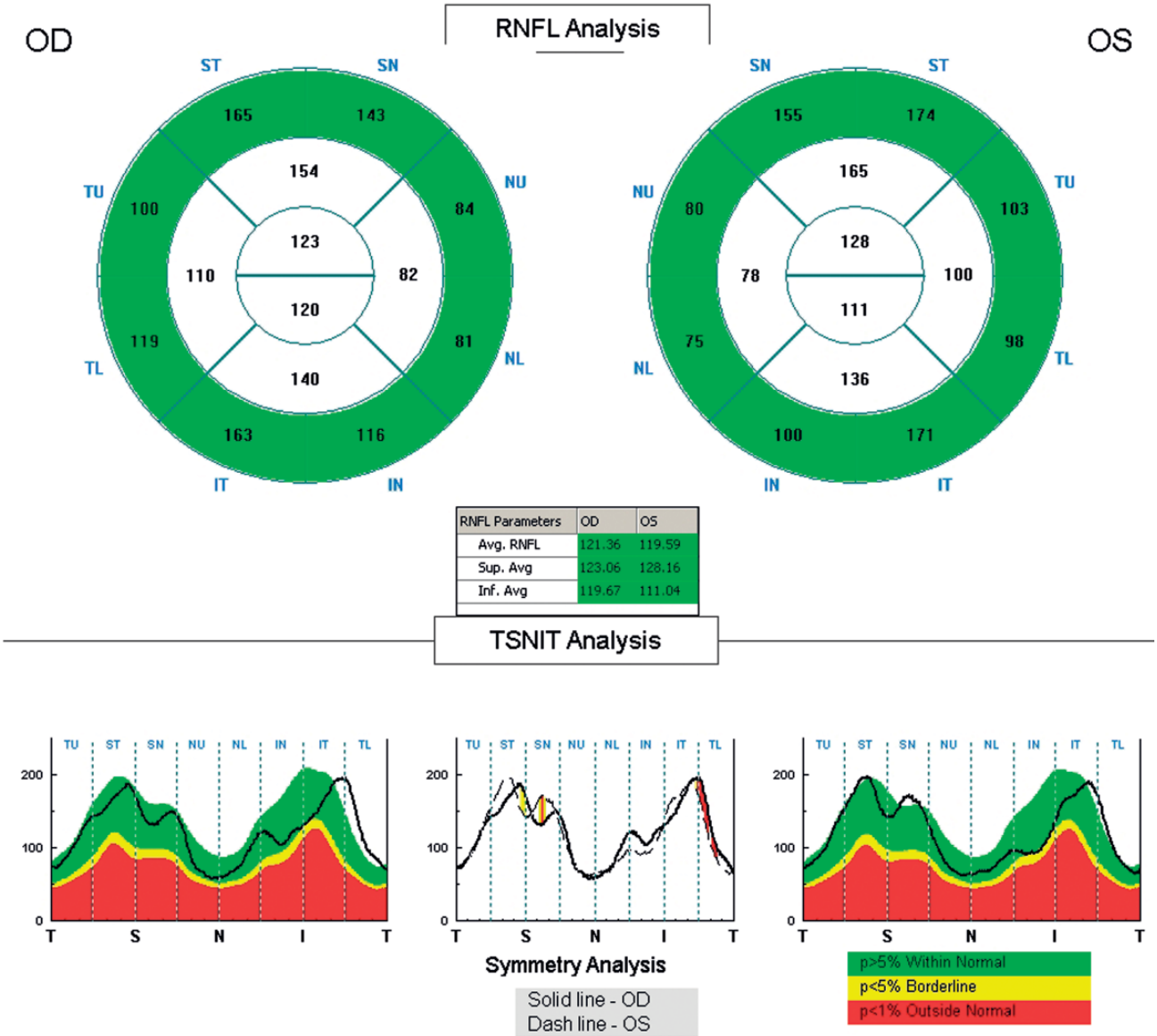
Прогноз для пациентки относительно благоприятный в отношении жизни и социальной адаптации при

условии строгого соблюдения мер вторичной профилактики, однако неопределенный в отношении полного отсутствия рецидивов без поддерживающей терапии.

Временная шкала

Хронология развития болезни пациентки Б., ее ключевые события и прогноз представлены на рис. 3.

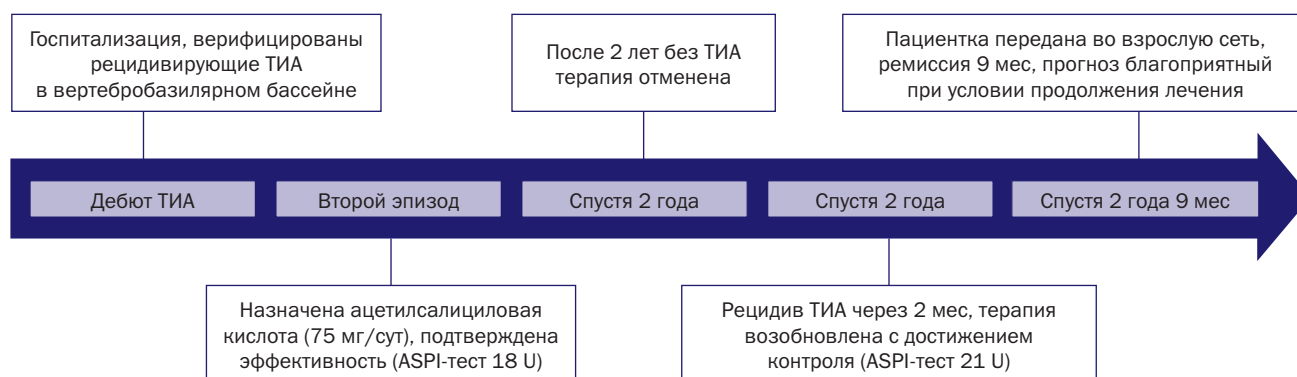
Рис. 2. Толщина слоя нервных волокон сетчатки правого и левого глаза у пациентки Б. через 3,5 года после дебюта и 1 год 2 мес после второго эпизода ТИА: результаты оптической когерентной томографии
 Fig. 2. The thickness of the retinal nerve fiber layer in patient B. 3.5 years after the onset and 1 year 2 months after the second episode of TIA: results of optical coherence tomography



Примечание. Зеленым цветом обозначены участки сетчатки, толщина слоя нервных волокон которых находится в пределах референсных значений. RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer) Analysis — анализ толщины слоя нервных волокон сетчатки, TSNIT (Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal) Analysis — анализ височного-верхнего-носового-нижнего-височного сегментов слоя нервных волокон сетчатки, OD — правый глаз, OS — левый глаз.
 Источник: Шамкин А.С. и соавт., 2025.

Note. The green color indicates the areas of the retina, where the thickness of the layer of nerve fibers is within the reference values. RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer) Analysis — analysis of the thickness of the retinal nerve fiber layer, TSNIT (Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal) Analysis — analysis of the temporal-superior-nasal-inferior-temporal segments of the retinal nerve fiber layer, OD — right eye, OS — left eye.
 Source: Shamkin A.S. et al., 2025.

Рис. 3. Хронология развития болезни пациентки Б., ключевые события и прогноз
Fig. 3. Chronology of patient B.'s course of a disease, key events, and prognosis



Примечание. ТИА — транзиторная ишемическая атака; ASPI — Arachidonic Acid Platelet Aggregation.

Note. TIA (ТИА) — transitory ischemic attack; ASPI — arachidonic acid platelet aggregation.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение рецидивирующих ТИА у пациентки подросткового возраста демонстрирует сложности верификации этого диагноза в педиатрической практике, а также наличие целого спектра заболеваний со схожей клинической картиной в дебюте. Все это указывает на необходимость междисциплинарного и одновременно этапного подхода к ведению таких пациентов.

Дифференциальная диагностика ТИА

При первом обращении участковым неврологом была заподозрена ТИА, однако при госпитализации и первичной оценке состояния ребенка в стационаре был установлен диагноз «мигрень с аурой». Последний соответствовал современным критериям мигрени у детей: наличие не менее двух приступов полностью обратимых позитивных зрительных феноменов («светлая линия»), которые развиваются в течение не менее 5 мин и продолжительностью не менее 5 и не более 60 мин. Условием диагностики мигрени без ауры является также наличие головной боли, начинающейся во время ауры или в течение 60 мин после ее начала [23, 24]. Однако следует отметить, что повторение приступов не является специфичным ни для ТИА, ни для мигрени [23].

Дифференциальная диагностика между гемиплегической мигренью и ТИА у подростков со зрительными феноменами в структуре переходящих неврологических нарушений представляет собой сложную клиническую задачу, поскольку оба состояния являются редкими, проявляются обратимым неврологическим дефицитом, однако дальнейшая диагностическая тактика, прогноз и подходы к лечению принципиально отличаются. Особую диагностическую сложность представляет первый эпизод (дебют) заболевания. Примерно у 30% подростков с гемиплегической мигренью первично (в приемном покое) устанавливается диагноз «ТИА/инсульт», и наоборот, у 40% детей с ТИА или дебютом инсульта ошибочно диагностируют мигрень [14, 25]. Клиническая картина гемиплегической мигрени характеризуется постепенностью развития симптомов, которые могут «мигрировать» (например, онемение, к которому присоединяются симптомы пареза, а затем нарушение речи) [25]. При ТИА, как правило, дебют внезапный, одновременный с максимальной выраженностью симптомов менее чем за 1 мин [25]. Длительность эпизода также различается: гемиплегическая мигрень длится от 30 мин до

24 ч (иногда дольше при первом эпизоде), тогда как типичная ТИА продолжается от 5 до 15 мин, редко более 1 ч [26]. При этом длительность эпизода более часа не считается абсолютным критерием исключения ТИА и одновременно весомым фактором риска последующего ишемического инсульта по шкале ABCD-2 [27–29]. Ключевым дифференциально-диагностическим признаком является характеристика головной боли. Для гемиплегической мигрени головная боль — практически обязательный симптом, она чрезвычайно интенсивная и либо сопровождается аурой, либо следует за ней [24]. При ТИА у подростков головная боль, как правило, отсутствует или не бывает выраженной [25, 30]. Кроме того, транзиторный дефицит церебральной перфузии в определенном бассейне кровоснабжения при ТИА не всегда проявляется клиническими признаками и симптомами обеднения кровоснабжения в этом бассейне, возможна диссоциация неврологических симптомов [4, 31]. Диагностическое значение имеет и семейный анамнез. Для гемиплегической мигрени характерен отягощенный семейный анамнез по мигрени, гемиплегической мигрени, эпилепсии или атаксии ввиду аутодоминантного типа наследования [26, 32]. При ТИА семейная история может содержать сведения о дебюте тромбозов любой локализации (тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт, тромбоз глубоких вен или катетер-ассоциированных тромбозов) и смерти от этих причин или по неустановленной причине в молодом возрасте [26].

По результатам нейровизуализации однозначно дифференцировать ТИА и гемиплегическую мигрень невозможно. Как правило, во время самого эпизода ТИА провести МРТ головного мозга не удастся или изменений в церебральных структурах не обнаруживают. В некоторых случаях при гемиплегической мигрени при МРТ может быть обнаружен обратимый кортикальный отек, а при МР-ангиографии — вазоспазм / дилатация сосудов [25, 26]. По результатам нейровизуализации установить ТИА невозможно по причине отсутствия признаков острого инфаркта головного мозга (в том числе МРТ-последовательности диффузионно-взвешенного изображения) [1]. Отсутствие патологических изменений по данным МРТ головного мозга, ЭЭГ и в результате осмотра офтальмолога не противоречило диагнозу мигрени, но исключило дебют демиелинизирующих заболеваний (с учетом возраста и пола ребенка), объемных образований головного мозга, эпилепсии и ретинального

тромбоза. Выявленные по данным МРТ головного мозга признаки минимальной перивентрикулярной лейкоэнцефалопатии (гиперинтенсивный сигнал в зоне перивентрикулярных пространств) типичны для исхода перинатальной гипоксии и нередко фигурируют как «находка» нейровизуализации даже при относительно благополучном перинатальном анамнезе [1].

Наблюдение за ребенком и динамика клинической картины в течение 5 лет позволили исключить лейкодистрофии и другие нейродегенеративные заболевания. Настороженность врачей неврологического отделения многопрофильного стационара, выполняющего функции первичного сосудистого центра для детского населения с 2011 г., в отношении цереброваскулярной патологии послужила основанием для углубленного диагностического поиска. Тщательный анализ семиотики приступов выявил ключевые отличительные признаки: внезапное развитие очагового неврологического дефицита в дебюте заболевания и одновременное возникновение головной боли низкой интенсивности с другими симптомами преходящей ишемии, а также отсутствие признаков семейной гемиплегической мигрени, в частности пареза конечностей или мимических мышц, анамнеза мигрени в семье.

При оценке риска ишемического инсульта врачу-неврологу приемного покоя очень важно не пропустить дебют ТИА под маской других неотложных состояний с преходящей симптоматикой. Известно, что ТИА — значимый фактор риска ишемического инсульта как у взрослых [1], так и у детей [1], который нередко остается неопределенным и, как следствие, своевременно не применяется вторичная профилактика инсульта. Для оценки риска ишемического инсульта в течение 2, 7 и 90 сут после ТИА у взрослых разработана шкала ABCD-2 [27]. Только в 2024 г. Минздравом России впервые были утверждены клинические рекомендации в отношении случаев ишемического инсульта и ТИА, в которые был включен раздел, посвященный детям, однако ни одной рекомендации в отношении ведения, в том числе диагностики, детей с ТИА в этом документе нет [1].

Клинически при первом обращении за помощью ребенок имел симптоматику, свидетельствующую как «за», так и «против» постановки обоих диагнозов — ТИА и мигрени, по результатам дополнительного обследования был проведен консилиум с экспертом инсультного отделения. В ситуации дифференциально-диагностического выбора между относительно прогностически благоприятной мигренью и ТИА как фактором риска инсульта и последующей инвалидизации по причине стойкого неврологического дефицита [16, 33, 34] было решено обследовать ребенка и назначить меры вторичной профилактики, в первую очередь, по профилю факторов риска цереброваскулярных событий [1, 14, 23].

Патогенетические особенности и факторы риска ТИА

Установление диагноза ТИА в педиатрической практике требует проведения обширного диагностического поиска. На этапе стационара и в дальнейшем амбулаторно были обнаружены следующие факторы риска ТИА: носительство протромботических и прокоагулянтных вариантов 6 генов (*FGB*, *F13*, *ITGA2*, *PAI-1*, *MTR*, *MTRR*), гипоплазия правой позвоночной артерии, полная аномалия Киммерле с признаками компрессии правой позвоночной артерии, дефект межпредсердной перегородки, а также брадикардия и эпизоды артериальной гипертензии. Вместе с тем, концентрация гомоцистеина

была в пределах возрастной нормы, система фибринолиза (показатель парус-теста, уровень антитромбина III), маркеры дислипидемий и антифосфолипидного синдрома, а также признаки парадоксальной эмболии обнаружены не были.

Отец ребенка также прошел молекулярно-генетическое исследование на носительство 12 патогенных вариантов генов системы свертывания крови и фолатного цикла: обнаружены патогенные варианты в 7 из 12 исследованных генов: ген *FGB*: –455 G>A; *F13*: 10976 G>T; *ITGA2*: 807 C>T; *PAI*: –675 5G/4G; *MTHFR*: 677 C>T; *MTR*: 2756 G/G; *MTRR*: 66 A>G. Мать девочки не проходила исследования (отказ по финансовым соображениям, так как обследование родителей не входит в перечень бесплатных услуг, и семья выбрала, в первую очередь, обследование отца ребенка). Семейный анамнез по тромботическим событиям у ребенка не отягощен, показатели гемостаза при госпитализации и в динамике амбулаторно находились в пределах локальных лабораторных норм. Очевидно, что генотип ребенка (и отца) сам по себе не определяет развития ТИА, так же, как и носительство отдельных однонуклеотидных замен само по себе не имеет клинического значения, но имеет значение реализация генотипа с формированием определенного лабораторного и клинического фенотипа. Носительство генов-кандидатов протромботического и прокоагулянтного спектра не считается моногенным заболеванием с высокой экспрессивностью и пенетрантностью [14, 35], что объясняет отсутствие тромботических событий в семейном анамнезе и нормальные рутинные показатели гемостаза у пациентки.

У ребенка и у ее отца не были найдены значимые для раннего дебюта тромбозов мутации Лейдена или носительство по значимой однонуклеотидной замене в гене протромбина или в гене *MTHFR*: 677 C>T. Однако обнаружение патогенных вариантов всех трех генов системы гемостаза — коагуляционного (ген фибриногена и фактора свертывания VII), рецепторного аппарата тромбоцитов (*ITGA2*) и системы фибринолиза (*PAI-1*) — в сочетании с патогенными вариантами генов ферментов фолатного цикла в дебюте эпизода, ставшего причиной госпитализации ребенка, и повторение эпизодов ТИА в нетипичном возрасте позволяют рассматривать генотип ребенка как ассоциированный с высоким риском наследственной тромбофилии. Именно это стало дополнительным основанием для назначения дезагрегантов (которые на время приема в течение 2 лет полностью купировали эпизоды ТИА) [14, 16, 21].

Особого внимания заслуживает отсутствие гипергомоцистеинемии у пациентки, несмотря на носительство патогенных вариантов генов *MTR* и *MTRR*, ассоциированных с нарушением реметилирования гомоцистеина [36]. Данная клиничко-лабораторная диссоциация согласуется с данными, согласно которым у значительной части пациентов с ТИА и документированными генетическими дефектами фолатного цикла концентрация гомоцистеина может оставаться в пределах референсных значений [36]. Известно, что концентрация гомоцистеина варьирует в зависимости от характера питания [36], приема препаратов фолиевой кислоты [36] и увеличивается с возрастом [36]. Таким образом, нормальный уровень гомоцистеина не отменяет значимости выявленных генетических маркеров и не исключает его прокоагулянтного действия. Регулярный мониторинг концентрации гомоцистеина и прием препаратов фолиевой кислоты как компоненты персонализированной схемы диспансерного наблюдения, а также наблюдение врача-гинеколо-

га, особенно по вопросам контрацепции, планирования беременности и деторождения, были рекомендованы родителям ребенка и самой пациентке.

Признаки других тромбофильных состояний — высокая концентрация антитромбина III (белка противосвертывающей системы крови), значения парус-теста, результаты скрининга на антифосфолипидный синдром — обнаружены не были. При оценке показателей липидного спектра все параметры как в дебюте, так и на этапе динамического наблюдения оставались в пределах референсных значений.

Необходимым элементом диагностического поиска факторов риска при дебюте ТИА у подростков является оценка функции сердечно-сосудистой системы [1, 37, 38]. У пациентки был обнаружен потенциальный фактор кардиоэмболического риска — дефект межпредсердной перегородки. Однако по данным повторных исследований транскраниальной УЗДГ эмболы не обнаружены. Обращает на себя внимание, что дефект межпредсердной перегородки был выявлен только при обследовании ребенка у детского кардиолога. При проведении эхокардиографии в условиях клиники неотложного профиля этот дефект не был обнаружен. Стационар, куда ребенок был госпитализирован, не имеет профильного кардиологического или кардиоревматологического отделения. Между тем действующие клинические рекомендации предписывают детальную оценку состояния сердечно-сосудистой системы при подозрении на ТИА, включая проведение эхокардиографии экспертного уровня и проведение пузырьковой пробы [1]. Выявленная брадикардия может создавать гемодинамическую уязвимость мозгового кровообращения, но исключительно в сочетании с другими факторами риска. Однако требуется расширенное кардиоревматологическое обследование пациентки для оценки вклада однократно зафиксированных нарушений ритма, повышенной концентрации антистрептолизина-О и малой аномалии развития сердца. Кроме того, отсутствует стандартизованный протокол оценки цереброваскулярного русла у детей при проведении УЗИ. Так, данная пациентка проходила УЗДГ церебральных и брахиоцефальных артерий трижды, при этом полученные протоколы исследования не позволяли оценить динамику состояния церебральных сосудов в связи с различиями в формулировках.

ОКТ была проведена в связи со зрительными симптомами в структуре эпизодов ТИА. Полагают, что в случае ишемии каротидного бассейна и вовлечения в патологический процесс *a. ophthalmica* ишемические изменения могут распространиться и на сетчатку глаза [39, 40]. В представленном клиническом случае, несмотря на клиническую картину, включающую зрительные нарушения по типу «ухудшения зрения», появления «светлой линии» в поле зрения, показатели толщины нервного слоя волокон сетчатки были в пределах референсных значений. Отсутствие изменений по данным повторных ОКТ может свидетельствовать: а) о транзиторном характере эпизодов ишемии без формирования структурного дефекта (атрофии) слоя нервных волокон сетчатки; б) об отсутствии вовлечения каротидного бассейна; в) об эффективности длительного приема АСК как меры вторичной профилактики. Однако потенциальная ценность этого метода для детей с транзиторными зрительными нарушениями вследствие ТИА требует дальнейшего изучения [41].

Представленные данные обследования в совокупности с анализом клинической картины позволяют сделать вывод о том, что ТИА у пациентки произошла в зоне кровоснабжения вертебробазилярного бассейна. Наличие

зрительных расстройств (при отсутствии изменений по данным ОКТ) и снижения чувствительности клинически выявленные структурные изменения, анатомически соответствующие клинике, — гипоплазия и компрессия позвоночной артерии на фоне полной аномалии Киммерле — свидетельствуют в пользу указанной зоны кровоснабжения [31]. В то же время у пациентки имеются другие факторы риска, нетипичные для указанного типа ТИА: носительство тромбофильных полиморфизмов, брадикардия и дефект межпредсердной перегородки. Однако эти факторы относят к так называемому «низкому» или «неопределенному» риску развития ТИА и инсульта [1]. Кроме того, известно, что выделить единственный и несомненный патогенетический тип ТИА или инсульта у детей удается редко [14, 16, 42].

При проведении дифференциальной диагностики также рассматривались такие наследственные заболевания, как CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy — артериопатия церебральная аутосомно-доминантная с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией) и болезнь Фабри, однако их наличие у описанной нами пациентки представлялось маловероятным. Нами не были обнаружены типичные клинические маркеры CADASIL: изменения белого вещества с вовлечением передних височных долей по данным МРТ головного мозга, отягощенный семейный анамнез по инсультам, деменции или мигрени в молодом возрасте [1]. Не обнаружены «красные флаги» болезни Фабри — акропарестезии, ангиокератоз, гипогидроз, помутнение роговицы, протеинурия или указание на заболевания почек у родственников по материнской линии [1]. Кроме того, CADASIL и болезнь Фабри имеют аутосомно-доминантный и X-сцепленный типы наследования соответственно [1], тогда как семейный анамнез пациентки не был отягощен по данным состояниям, а клиническая картина с дебютом в подростковом возрасте в виде изолированных ТИА без других характерных проявлений болезни свидетельствовала о маловероятности этих заболеваний. Также можно отметить, что ребенка не тестировали на носительство мигрень-ассоциированных генов *CACNA1A* (ген, кодирующий субъединицу $\alpha 1A$ кальциевых каналов), *ATP1A2* (ген, кодирующий альфа-2-субъединицу белка) и *SCN1A* (ген, кодирующий альфа-субъединицу потенциалзависимого натриевого ионного канала) [26, 32].

Вторичная профилактика ТИА

Ключевым элементом в ведении пациентки и отчасти дифференциально-диагностическим критерием была вторичная профилактика с применением АСК в дозе 75 мг/сут (1,2 мг/кг). Назначение дезагрегантов детям — это трудный выбор, все препараты этой группы в соответствии с инструкциями не разрешены и должны назначаться по показанию off-label. Рекомендованная дозировка составляет 3–5 мг/кг/сут, а продолжительность приема ограничивается сроком до 2 лет [1, 42]. Это обусловлено стремлением минимизировать потенциальные нежелательные явления [1, 43]. На фоне приема АСК (даже в минимальной терапевтической дозе) у нашей пациентки отмечался очевидный эффект: за двухлетний период эпизоды ТИА не повторялись.

Известно, что назначение современных антитромботических средств взрослым пациентам не предусматривает рутинного лабораторного контроля ввиду доказанных эффективности и безопасности в рекомендованных производителями дозировках [1, 8]. Однако с учетом ком-

бинации этиологических факторов ТИА у детей, лабильности системы гемостаза, возможной резистентности к терапии, возрастных особенностей фармакокинетики препаратов существует необходимость мониторинга профиля безопасности у пациентов детского возраста [1, 21]. Целевыми значениями агрегации с арахидоновой кислотой у пациентов, получающих АСК, считаются < 30 U (при использовании Multiplate Analyzer) или снижение агрегации с аденозиндифосфатом не менее 30% от нижней границы нормы [21, 44, 45]. Результаты ASPI-теста в динамике подтверждали эффективную супрессию агрегации тромбоцитов, отсутствие резистентности к АСК у ребенка, что сделало ее длительным прием контролируемым и безопасным на протяжении всего курса [44, 45].

Учитывая стабильное клиническое и лабораторное состояние пациентки в течение 24 мес, в соответствии с современными подходами к ведению подобных пациентов было принято решение об отмене дезагреганта. При этом были даны рекомендации по ежегодному мониторингу концентрации гомоцистеина и показателей липидного спектра, а также соблюдению питьевого режима и диеты, обогащенной фолиевой кислотой. Рецидив ТИА практически сразу после плановой отмены АСК может свидетельствовать о персистирующем высоком тромботическом риске у данной пациентки и демонстрирует, что ТИА у детей остается многофакторной патологией, диктующей индивидуальный подход как на этапе поиска факторов риска, так и при длительном динамическом наблюдении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт ведения пациентки на протяжении нескольких лет демонстрирует, что диагностика ТИА у детей остается сложной клинической задачей, требующей последовательного поиска факторов риска и определения патогенетического варианта, а также вынужденного назначения дезагрегантов по показанию off-label. Спектр заболеваний со схожей с ТИА клинической картиной включает не только мигрень с аурой, но также пароксизмальные расстройства сознания (эпилептические приступы), демиелинизирующие заболевания, метаболические нарушения, пароксизмальные дискинезии, вестибулярные расстройства и психогенные состояния. Сходство клинической картины, особенно при наличии субъективных зрительных и чувствительных феноменов, отсутствие патогномичных симптомов и невозможность в ряде случаев быстро провести полный объем обследования определяют высокую вероятность гипотезы гипердиагностики ТИА. Вместе с тем, информирование педиатров и детских неврологов по проблеме ТИА и инсульта представляется необходимым, поскольку позволяет вести системную работу по сбору информации о заболевании, разрабатывать стандартизированные протоколы диагностики и лечения ТИА у детей по аналогии со взрослой службой с целью эффективной профилактики ишемического инсульта.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Информированное добровольное согласие на публикацию результатов лабораторного и инструментального обследования ребенка от его законного представителя не получали.

INFORMED CONSENT

Informed voluntary consent for the publication of child's laboratory and instrumental examination results was not obtained from her legal representative.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем благодарность главному врачу Детской городской клинической больницы № 9 г. Екатеринбурга Игорю Петровичу Огаркову, главному внештатному специалисту Министерства здравоохранения Свердловской области, к.м.н., врачу-неврологу высшей категории Алексею Валентиновичу Сулимову, а также коллективу неврологического отделения Детской городской клинической больницы № 9 г. Екатеринбурга в лице заведующей отделением врача-невролога высшей категории Елены Александровны Орловой за помощь в подготовке настоящей работы.

ACKNOWLEDGMENTS

We express our gratitude to Igor P. Ogarkov, chief physician of Children's City Clinical Hospital No. 9 of Yekaterinburg; to Alexey V. Sulimov, chief freelance specialist of the Ministry of Health of Sverdlovsk Region, candidate of medical sciences, neurologist of the highest category; as well as to the staff of neurology department of Children's City Clinical Hospital No. 9 of Yekaterinburg, represented by its head Elena A. Orlova, neurologist of the highest category, for their assistance in the preparation of 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.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.О. Насырова — администрирование проекта, руководство исследованием, проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

М.Д. Скурихина — проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

А.В. Городничева — администрирование проекта, руководство исследованием, проведение исследования, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи.

О.А. Львова — администрирование проекта, руководство исследованием, проведение исследования, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи.

В.В. Гусев — администрирование проекта, руководство исследованием, пересмотр и редактирование рукописи.

А.С. Шамкин — визуализация, пересмотр и редактирование рукописи.

П.Э. Пукис — работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

М.Е. Зенгер — работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Lolita O. Nasyrova — project administration, study management, conducting the study, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Mariya D. Skurikhina — conducting the study, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Anna V. Gorodnicheva — project administration, study management, conducting the study, visualization, manuscript review and editing.

Olga A. L'vova — project administration, study management, conducting the study, visualization, manuscript review and editing.

Vadim V. Gusev — project administration, study management, manuscript review and editing.

Alexey S. Shamkin — visualization, manuscript review and editing.

Polina E. Pukis — data processing, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Marina E. Zenger — data processing, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

ORCID

Л.О. Насырова

<https://orcid.org/0009-0000-2166-0882>

М.Д. Скурихина

<https://orcid.org/0009-0009-0795-8370>

А.В. Городничева

<https://orcid.org/0000-0002-1903-4388>

О.А. Львова

<https://orcid.org/0000-0002-2280-3096>

В.В. Гусев

<https://orcid.org/0000-0003-2232-7074>

А.С. Шамкин

<https://orcid.org/0009-0008-0317-8919>

П.Э. Пукис

<https://orcid.org/0000-0001-8392-3027>

М.Е. Зенгер

<https://orcid.org/0000-0002-3366-6832>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака: клинические рекомендации. — Минздрав России; 2024. — 385 с. [*Ishemicheskii insul't i tranzitornaya ishemicheskaya ataka: Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. 385 p. (In Russ.)*]
2. Prabhakaran S, Gonzalez NR, Zachrisson KS, et al. 2026 Guideline for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2026. doi: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000513>
3. Lehman LL, Watson CG, Kapur K, et al. Predictors of Stroke After Transient Ischemic Attack in Children. *Stroke*. 2016;47(1):88–93. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009904>
4. Михалюк Р.А. Транзиторная ишемическая атака как предиктор ишемического инсульта // *Рецепт*. — 2021. — Т. 24. — № 6. — С. 858–864. — doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.24.6.009> [Mikhaliuk RA. Transient ischemic attack as a predictor ischemic stroke. *Recipe*. 2021;24(6):858–864. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.24.6.009>]
5. Fullerton HJ, Wintermark M, Hills NK, et al. Risk of Recurrent Arterial Ischemic Stroke in Childhood: A Prospective International Study. *Stroke*. 2016;47(1):53–59. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011173>
6. Rodan L, McCrindle BW, Manlhiot C, et al. Stroke recurrence in children with congenital heart disease. *Ann Neurol*. 2012;72(1):103–111. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.23574>
7. Kumar R, Sun LR, Rodriguez V, et al. Hemostatic and Thrombotic Considerations in the Diagnosis and Management of Childhood Arterial Ischemic Stroke: A Narrative Review. *Semin Pediatr Neurol*. 2022;43:101003. doi: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2022.101003>
8. Ferriero D, Fullerton H, Bernard T, et al. Management of stroke in neonates and children: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(3):51–96. doi: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000183>
9. Fileva N, Bertamino M, Tortora D, Severino M. Arterial Ischemic Stroke in Children. *Neuroimaging Clin N Am*. 2024;34(4):579–599. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nic.2024.08.010>
10. Hasbani GE, Taher AT, Sunji N, et al. Antiphospholipid antibodies and cerebrovascular thrombosis in the pediatric population: Few answers to many questions. *Lupus*. 2021;30(9):1365–1377. doi: <https://doi.org/10.1177/09612033211021488>
11. Das BB. Patent Foramen Ovale in Fetal Life, Infancy and Childhood. *Med Sci (Basel)*. 2020;8(3):25. doi: <https://doi.org/10.3390/medsci8030025>
12. Yelton SEG, Flores S, Sun LR, et al. Association Between Congenital Heart Disease and Stroke: Insights from a National Database. *Pediatr Cardiol*. 2024;45(1):1–7. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-023-03315-6>
13. Chung MG, Williams KP, Wilson JL, et al. Arterial Ischemic Stroke Secondary to Cardiac Disease in Neonates and Children.

Pediatr Neurol. 2019;100:35–41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.008>

14. Львова О.А. Ишемические инсульты и транзиторные ишемические атаки у детей: клинические и молекулярно-генетические аспекты течения, прогнозирование исходов, тактика динамического наблюдения: дис. ... докт. мед. наук. — Екатеринбург; 2017. — 249 с. [Lvova OA. *Ishemicheskie insul'ty i tranzitornye ishemicheskie ataki u detei: klinicheskie i molekulyarno-geneticheskie aspekty techeniya, prognozirovaniye iskhodov, taktika dinamicheskogo nablyudeniya*. [dissertation]. Yekaterinburg; 2017. 249 p. (In Russ.)]

15. Terni E, Giannini N, Brondi M, et al. Genetics of ischaemic stroke in young adults. *BBA Clinical*. 2014;3:96–106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2014.12.004>

16. Гусев В.В. Ишемический инсульт в нетипичном возрасте: предиктивное значение факторов риска, клинические и молекулярно-генетические показатели прогноза и формирования исходов: дис. ... докт. мед. наук. — Екатеринбург; 2024. — 216 с. [Gusev VV. *Ishemicheskii insul't v netipichnom vozraste: prediktivnoye znachenie faktorov riska, klinicheskie i molekulyarno-geneticheskie pokazateli prognoza i formirovaniya iskhodov*. [dissertation]. Yekaterinburg; 2024. 216 p. (In Russ.)]

17. Gupta N, Muthusami P, Pai V, Shroff M. Arterial Ischemic Stroke in Children: Navigating Diagnostic and Management Pathways. *Radiographics*. 2025;45(10):e250017. doi: <https://doi.org/10.1148/rg.250017>

18. Pearson R, Hills NK, Bacon K, et al. Striving toward quality metrics for pediatric stroke: time from door to diagnosis. *Front Stroke*. 2026;4:1718355. doi: <https://doi.org/10.3389/fstro.2025.1718355>

19. Bowers KJ, Deveber GA, Ferriero DM, et al. Cerebrovascular disease in children: recent advances in diagnosis and management. *J Child Neurol*. 2011;26(9):1074–1100. doi: <https://doi.org/10.1177/0883073811413585>

20. Pohl M, Hessezenberger D, Kapus K, et al. Ischemic stroke mimics: A comprehensive review. *J Clin Neurosci*. 2021;93:174–182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.09.025>

21. Львова О.А., Гусев В.В. Место дезагрегантов в системе вторичной профилактики ишемического инсульта у детей и молодых больных // *Фарматека*. — 2014. — № 13. — С. 26–30. [Lvova OA, Gusev VV. Mesto dezagregantov v sisteme vtorichnoi profilaktiki ishemicheskogo insul'ta u detei i molodykh bol'nykh. *Farmateka*. 2014;(13):26–30. (In Russ.)]

22. Uohara MY, Beslow LA, Billinghamurst L, et al. Incidence of recurrence in posterior circulation childhood arterial ischemic stroke. *JAMA Neurology*. 2017;74(3):316–323. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5526>

23. *Мигрень у детей: клинические рекомендации*. — Минздрав России; 2024. — 54 с. [*Migren' u detei: Clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. 54 p. (In Russ.)*]

24. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. doi: <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
25. Ciechanowska M, Stachurski J. Differential diagnosis of stroke, transient ischemic attack, and hemiplegic migraine in an adolescent patient. *Medical Science Pulse*. 2021;15(2):1–5. doi: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0015.0631>
26. Edwards CL, Membreno Lopez AS, Green C, et al. Hemiplegic Migraine in Children: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management Challenges in Pediatric Practice. *Japanese Journal of Medical Research*. 2026;4(1):1–14. doi: <https://doi.org/10.33425/2993-6799.1034>
27. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2005;366(9479):29–36. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66702-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66702-5)
28. Шкала ABCD2 // Общество доказательной неврологии: веб-сайт. [ABCD2 scale. In: Society for Evidence-Based Neuroscience: Website. (In Russ).] Доступно по: <https://evidence-neurology.ru/medical-calculators/hemorrhage/abcd2>. Ссылка активна на 15.05.2026.
29. Al-Khaled M, Eggers J. MRI findings and stroke risk in TIA patients with different symptom durations. *Neurology*. 2013;80(21):1920–1926. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318293e15f>
30. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369(9558):283–292. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60150-0)
31. Кулеш А.А. Транзиторная ишемическая атака в вертебробазилярном бассейне как причина изолированного головокружения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2024. — Т. 16. — № 1. — С. 16–23. — doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1-16-23> [Kulesh AA. Transient ischemic attack in the vertebrobasilar basin as a cause of isolated vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2024;16(1):16–23. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1-16-23>]
32. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2011;10(5):457–470. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70048-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70048-5)
33. Barone V, Foschi M, Pavolucci L, et al. Enhancing stroke risk prediction in patients with transient ischemic attack: insights from a prospective cohort study implementing fast-track care. *Front Neurol*. 2024;15:1407598. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1407598>
34. Palaioodimou L, Katsanos AH, Melanis K, et al. Recurrent stroke in patients with history of stroke/transient ischemic attack and device-detected atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J*. 2025;10(4):1221–1230. doi: <https://doi.org/10.1177/23969873251334278>
35. Wu G, Xi Y, Yao L, et al. Genetic polymorphism of ITGA2 C807T can increase the risk of ischemic stroke. *Int J Neurosci*. 2014;124(11):841–851. doi: <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.879718>
36. Цыганенко О.В., Волкова Л.И., Алашеев А.М. Клинические особенности ишемических инсультов в молодом возрасте при носительстве полиморфизма метионин-синтазы-редуктазы A66G // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2021. — Т. 13. — № 4. — С. 25–29. — doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-25-29> [Tsyganenko OV, Volkova LI, Alasheev AM. Methionine synthase reductase A66G polymorphism and ischemic stroke in younger patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):25–29. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-25-29>]
37. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Криптогенный инсульт // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2019. — Т. 11. — № 4. — С. 14–21. — doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-14-21> [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):14–21. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-14-21>]
38. Clissold B, Phan TG, Ly J, et al. Current aspects of TIA management. *J Clin Neurosci*. 2020;72:20–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.12.032>
39. Dattilo M, Newman NJ, Biousse V. Acute retinal arterial ischemia. *Ann Eye Sci*. 2018;3:28. doi: <https://doi.org/10.21037/aes.2018.05.04>
40. Kaur K, Najem K, Margolin E. Amaurosis Fugax. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
41. Городничева А.В., Львова О.А., Шамкин А.С. Результаты пилотного исследования сетчатки методом оптической когерентной томографии у подростков после транзиторной ишемической атаки со зрительными нарушениями // Медицинское образование, наука, практика: Сборник статей X Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. — 2025. — Т. 2. — С. 590–594. [Gorodnicheva AV, Lvova OA, Shamkin AS. The results of a pilot study of the retina using optical coherence tomography in adolescents after a transient ischemic attack with visual impairments. *Medical education, science, practice: Collection of articles of the X International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students*. 2025;2:590–594. (In Russ).]
42. Schrör K. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. *Pediatric Drugs*. 2007;9(3):195–204. doi: <https://doi.org/10.2165/00148581-200709030-00008>
43. Pedersen SB, Grove EL, Nielsen HL, et al. Evaluation of aspirin response by Multiplate whole blood aggregometry and light transmission aggregometry. *Platelets*. 2009;20(6):415–420. doi: <https://doi.org/10.1080/09537100903100643>
44. Mueller T, Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M. Utility of the PFA-100 instrument and the novel multiplate analyzer for the assessment of aspirin and clopidogrel effects on platelet function in patients with cardiovascular disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;15(6):652–659. doi: <https://doi.org/10.1177/1076029608322547>
45. Würtz M, Hvas AM, Christensen KH, et al. Rapid evaluation of platelet function using the Multiplate Analyzer. *Platelets*. 2013;25(8):628–633. doi: <https://doi.org/10.3109/09537104.2013.849804>

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.В. Журкова^{1, 3}, Л.Е. Цыгунцова⁴, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 5}¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация³ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация⁴ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация⁵ Университет МГУ-ППИ в Шэньчжэнь, Шэньчжэнь, Китай

Новые перспективы терапии поражения центральной нервной системы у пациентов с синдромом Хантера

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

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

Статья поступила: 04.02.2026, принята к печати: 16.06.2026

Мукополисахаридоз II типа (МПС II, синдром Хантера) — прогрессирующее заболевание из группы лизосомных болезней накопления с X-сцепленным рецессивным типом наследования. Заболевание обусловлено патогенными или вероятно-патогенными вариантами в гене *IDS*, который кодирует фермент идуронат-2-сульфатазу. Недостаточность этого фермента приводит к накоплению в клетках различных органов и тканей гликозаминогликанов, что лежит в основе мультисистемного поражения. Различают нейропатическую форму МПС II, сопровождающуюся прогрессирующим поражением центральной нервной системы (ЦНС) и поведенческими нарушениями, и более легкий вариант течения без интеллектуальных нарушений. Для данного заболевания разработаны методы эффективной патогенетической терапии, которые, однако, не влияют на проявления со стороны ЦНС. В связи с этим актуальной проблемой для терапии нейропатических форм МПС II является обеспечение транспорта ферментозаместительных препаратов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Одним из подходов к ее решению стала разработка инновационного препарата пабинафусп альфа (JR-141), который проникает через ГЭБ путем транцитоза, опосредованного рецептором трансферрина. В данной публикации представлен обзор литературных данных по применению пабинафуспа альфа для терапии нейропатических форм МПС II с акцентом на эффективность и безопасность препарата.

Ключевые слова: мукополисахаридоз II типа, МПС II, пабинафусп альфа, гепарансульфат, дерматансульфат, трансферриновые рецепторы

Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Цыгунцова Л.Е., Намазова-Баранова Л.С. Новые перспективы терапии поражения центральной нервной системы у пациентов с синдромом Хантера. *Вопросы современной педиатрии*. 2026;25(3):207–212. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i3.3037>

ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридоз II типа (МПС II, болезнь Хантера) — наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, которое возникает в результате недостаточности идуронат-2-сульфатазы (*iduronate-2-sulfatase*; *IDS*), возникающей вследствие патогенных и вероятно-патогенных вариантов в гене *IDS*, что приводит к накоплению в клетках различных органов и тканей гликозаминогликанов — гепарансульфата (ГС) и дерматансульфата (ДС) [1, 2]. Ген *IDS* картирован на длинном плече хромосомы X в хромосомной области Xq28 и состоит из 9 экзонов. В настоящее время в гене *IDS* описано более 600 вариантов, приводящих к развитию МПС II [1].

Распространенность МПС II варьирует от 1 на 140 тыс. до 1 на 156 тыс. живорожденных мальчиков [1]. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный, поэтому болезнью, как правило, страдают мальчики, тогда как женщины являются гетерозиготными носителями [1]. Вместе с тем, в литературе описаны единичные случаи МПС II у женщин, обусловленные структурными пере-

стройками или моносомией X-хромосомы, а также неравновесной (неслучайной) X-инактивацией [3].

В зависимости от тяжести поражения центральной нервной системы (ЦНС) выделяют две основные клинические формы заболевания: нейропатическую, сопровождающуюся тяжелым, прогрессирующим поражением ЦНС, и более легкую, ненейропатическую, при которой пациенты сохраняют нормальный интеллект и имеют, как правило, минимальные поведенческие нарушения [4]. Нейропатическая форма встречается примерно у 60–70% пациентов с МПС II [4].

Для нейропатической формы МПС II характерны прогрессирующее поражение ЦНС с выраженными нарушениями поведения, симптомами расстройств аутистического спектра, гидроцефалией, спастическим тетрапарезом, постепенной утратой психоречевых и двигательных навыков, а также карпальный туннельный синдром, особенности фенотипа (грубые черты лица), изменения скелета по типу множественного дизостоза, гепатоспленомегалия, поражения клапанов сердца и кардиомиопатия, синдром

обструктивного апноэ сна, тугоухость (нейросенсорная или смешанная) и поражение зрительного анализатора [1, 2, 4].

Патология ЦНС носит прогрессирующий характер [4]. У части детей уже в первый год жизни отмечаются макроцефалия, вентрикуломегалия, а также гидроцефалия. Как правило, до 3–4 лет интеллектуальное развитие может соответствовать возрасту, однако у большинства пациентов рано появляются задержка речевого развития, гиперактивность и особенности поведения [4]. У части детей развиваются судорожный синдром и эпилепсия [4].

Поражение головного мозга при нейропатической форме МПС II обусловлено накоплением ганглиозидов GM2 и GM3 — сialiрированных гликофинголипидов мембран нейронов (sialylated glycosphingolipids of neuronal membranes; GM), которое приводит к дисфункции митохондрий, повреждению микроглии и гибели нейронов, тяжелым неврологическим нарушениям и сокращению продолжительности жизни пациентов [5]. Патологический процесс затрагивает как серое, так и белое вещество головного мозга [5].

Существуют различные терапевтические подходы к лечению синдрома Хантера, при этом основным методом на сегодняшний день является внутривенная ферментозаместительная терапия (ФЗТ) [6]. Однако до настоящего времени остается нерешенной проблема коррекции неврологических нарушений при МПС II, поскольку при внутривенном введении крупные молекулы фермента не проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и, соответственно, не достигают ЦНС [7, 8].

В последние годы были изучены различные подходы к терапии нейропатической формы синдрома Хантера, включая трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, генную терапию и ФЗТ с интратекальным (ИТ) и интрацеребровентрикулярным (ИЦВ) введением фермента [8, 9]. При ИТ- и ИЦВ-введении препарат доставляется, минуя ГЭБ, непосредственно в структуры головного мозга. Согласно результатам клинических исследований, такая терапия показала высокую эффективность, однако существенными ее недостатками являются технически сложный доступ к месту введения, инвазивность процедуры, а также необходимость сочетания с внутривенной ФЗТ для коррекции соматических проявлений заболевания [9].

Другие терапевтические возможности, изучавшиеся при синдроме Хантера, включают создание модифицированных конструкций для ФЗТ с использованием рецепторов инсулина и трансферрина, экспрессируемых на эндотелиальных клетках цереброваскулярной системы, с целью обеспечения транспорта фермента через ГЭБ [2, 10]. Такой механизм доставки получил название стратегии «молекулярного троянского коня».

Суть этого подхода заключается в возможности переноса человеческой идуронат-2-сульфатазы через ГЭБ за счет создания гибридного белка IgG-IDS, в котором IgG-домен представлен химерным моноклональным антителом к рецептору трансферрина (monoclonal antibody against the transferrin receptor; TfRMAb) [11, 12]. IgG-домен в данной конструкции действует как «молекулярный троянский конь», связывается с эндотелиальным рецептором трансферрина и обеспечивает транспорт белка через ГЭБ [11, 12]. Гибридный белок cTfRMAb-IDS обладает высокой аффинностью к рецептору трансферрина и при этом сохраняет высокую ферментативную активность идуронат-2-сульфатазы [12].

ПРИМЕНЕНИЕ ПАБИНАФУСПА АЛЬФА ДЛЯ ТЕРАПИИ МПС II

Пабинафусп альфа, разработанный японской компанией JCR Pharmaceuticals, представляет собой рекомбинантную идуронат-2-сульфатазу, соединенную с С-концом тяжелой цепи антитела к рецептору трансферрина человека (human transferrin receptor; hTfR) [13]. Доставка препарата через ГЭБ осуществляется за счет TfR-опосредованного транцитоза, что было продемонстрировано на экспериментальных животных моделях МПС II, где отмечалось снижение накопления ГС в клетках головного мозга [7, 13]. Многообещающие результаты доклинических исследований пабинафуспа альфа послужили основанием для проведения первого клинического исследования фазы I/II в Японии с участием пациентов с МПС II, которое также дало обнадеживающие результаты [1, 14]. Последующие исследования фазы II в Бразилии и фазы II/III в Японии дополнительно подтвердили эффективность препарата в отношении как соматических, так и неврологических симптомов, что позволило в марте 2021 г. одобрить паби-

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Nataly V. Zhurkova^{1, 3}, Larisa E. Tsyngunova⁴, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 5}

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 Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁴ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁵ Shenzhen MSU-BIT University, Shenzhen, China

New Paradigms in Management of Central Nervous System Damage in Patients with Hunter Syndrome

Mucopolysaccharidosis type II (MPS II, Hunter syndrome) is a progressive lysosomal storage disease with X-linked recessive inheritance. This disease is caused by pathogenic or probably pathogenic variants in the IDS gene encoding iduronate 2-sulfatase. This enzyme insufficiency leads to glycosaminoglycans accumulation in cells of various organs and tissues, which underlies the multisystem lesion. There is neuropathic form of MPS II with progressive central nervous system (CNS) damage and behavioral disorders, and milder form without any intellectual disorders. There are methods of effective pathogenetic therapy for this disease, however, they do not affect CNS manifestations. Thus, there is topical issue in management of neuropathic MPS II forms on transporting enzyme-replacement medications through the blood-brain barrier (BBB). Development of pabinafusp alfa (JR-141), innovative drug penetrating the BBB via transcytosis mediated by the transferrin receptor, became one of the approaches to solve this problem. This publication provides the literature review on the pabinafusp alfa administration for management of neuropathic MPS II forms focusing its efficacy and safety.

Keywords: mucopolysaccharidosis type II, MPS II, pabinafusp alfa, heparan sulfate, dermatan sulfate, transferrin receptors

For citation: Vashakmadze Nato D., Zhurkova Nataly V., Tsyngunova Larisa E., Namazova-Baranova Leyla S. New Paradigms in Management of Central Nervous System Damage in Patients with Hunter Syndrome. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(3):207–212. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i3.3037>

нафусп альфа в Японии как первый ферментозаместительный препарат, проникающий через ГЭБ и оказывающий клинически значимое влияние как на соматические, так и на неврологические проявления МПС II [15].

В предлагаемой публикации представлен обзор данных литературы по применению пабинафуса альфа для терапии нейропатических форм МПС II с акцентом на эффективность и безопасность препарата.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПАБИНАФУСПОМ АЛЬФА

По данным фазы I/II открытого многоцентрового рандомизированного клинического исследования, проведенного в Японии с целью оценки фармакокинетики, безопасности и эффективности пабинафуса альфа у пациентов с МПС II (NCT03128593), препарат продемонстрировал благоприятный профиль переносимости [12]. В исследование были включены пациенты с молекулярно-генетически подтвержденным диагнозом МПС II, получавшие идурсульфазу в стандартной дозе в течение не менее 12 нед до включения в исследование [12]. В первую когорту вошли 6 взрослых пациентов с синдромом Хантера (возраст — 33–63 года) без интеллектуальных нарушений, способных самостоятельно описывать субъективные симптомы; они получили пабинафусп альфа внутривенно 1 раз в неделю в возрастающих дозах: 0,01; 0,1; 1,0 и 2,0 мг/кг. Во вторую группу вошли 12 пациентов (средний возраст — 12,9 года; диапазон — 6–25 лет; SD = 5,3), из которых у 7 отмечались интеллектуальные нарушения; они были распределены в 2 подгруппы, по 6 человек в каждой, и получали пабинафусп альфа в дозах 1,0 или 2,0 мг/кг 1 раз в неделю соответственно. Длительность введения составила 4 нед [12].

По результатам исследования было показано, что пабинафусп альфа не уступает внутривенной ФЗТ идурсульфазой по эффективности влияния на системный субстратный метаболизм: уровни ГС и ДС в плазме крови и моче у пациентов, ранее получавших стандартную ФЗТ, оставались стабильными. Образцы крови и мочи пациентов отбирали непосредственно перед каждым введением пабинафуса альфа в дозах 1,0 мг/кг/нед ($n = 6$) и 2,0 мг/кг/нед ($n = 6$) [12]. За период исследования не отмечено значительных изменений в концентрациях ГС или ДС у пациентов с синдром Хантера [12].

Для оценки безопасности препарата регистрировали все нежелательные явления (НЯ), возникшие у пациентов во время инфузий и в ходе последующего наблюдения. Ни один из участников не выбыл из клинического исследования вследствие НЯ, случаев отмены пабинафуса альфа также не зарегистрировано, что подтверждает профиль его безопасности [12]. У 7 пациентов с МПС II до начала терапии пабинафусом альфа были выявлены антитела к идуронат-2-сульфатазе, у 5 — антитела к пабинафусу альфа, у 4 — антитела к обоим препаратам [12]. Однако за время проведения исследования ни у одного из пациентов не наблюдалось значимого увеличения титров этих антител после четырех введений пабинафуса альфа вне зависимости от дозы [12]. Кроме того, ни у одного из пациентов, у которых исходно антитела не определялись, не выявлено *de novo* антител к пабинафусу альфа после повторных инфузий [12].

В ходе исследования также оценивали концентрации ГС и ДС в спинномозговой жидкости (СМЖ) до начала терапии и на фоне лечения [12]. Было показано, что исходно концентрация ГС в СМЖ существенно превышала уровень ДС, что соответствует данным экспериментальных моделей МПС II [12]. При сравнении с контрольной группой (9 пациентов с МПС II и 9 лиц без МПС II) концентрации как ГС, так и ДС в СМЖ были значительно выше у боль-

ных МПС II, что подтверждает низкую эффективность стандартной внутривенной ФЗТ идурсульфазой в отношении накопления субстрата в ЦНС [12]. Средняя исходная концентрация ГС в СМЖ перед введением пабинафуса альфа составляла 4615 ± 1559 нг/мл ($n = 6$) в группе низкой дозы (1,0 мг/кг 1 раз в неделю) и 5168 ± 1698 нг/мл ($n = 5$) — в группе высокой дозы (2,0 мг/кг 1 раз в неделю). Через 4 нед лечения эти значения снизились до 3387 ± 1046 и 3397 ± 1057 нг/мл соответственно, что отражает уменьшение на 25,1 $\pm$ 12,9 и 31,5 $\pm$ 3,9% от исходных значений [12]. Концентрации ДС в СМЖ также значительно снизились при применении дозы пабинафуса альфа 2,0 мг/кг 1 раз в неделю. Эти результаты свидетельствуют о том, что при внутривенном введении пабинафусп альфа проникает через ГЭБ и обеспечивает снижение концентраций ГС и ДС в ЦНС [12].

В многоцентровое одноступенчатое открытое исследование фазы II/III (NCT03568175), проведенное в Японии с целью оценки безопасности и эффективности пабинафуса альфа в отношении неврологических и соматических проявлений МПС II, были включены 28 пациентов с синдром Хантера; из них 20 имели тяжелую, 8 — более легкую форму заболевания [16]. Первичной конечной точкой оценки эффективности было изменение концентрации ГС в СМЖ. Вторичные конечные точки включали оценку нейрокогнитивного развития для характеристики влияния терапии на проявления со стороны ЦНС, а также изменения концентраций ГС и ДС в плазме крови как показатель эффективности в отношении соматических симптомов [16].

Пациенты получали терапию пабинафусом альфа в дозе 2,0 мг/кг 1 раз в неделю в течение 52 нед; перед этим предусматривался 4-недельный период наблюдения для пациентов, ранее получавших идурсульфазу, и 2-недельный период для терапевтически наивных больных [16]. Исследование проводилось в 19 исследовательских центрах в Японии; из 28 включенных пациентов у 3 ранее никогда не проводилась ФЗТ [16]. Для оценки эффективности лечения у пациентов проводили измерение концентраций ГС и ДС в СМЖ. В результате проводимой терапии средний уровень ГС в СМЖ значимо снизился — с 5856 ± 2614 нг/мл до начала введения пабинафуса альфа до $2124 \pm 882,6$ нг/мл на 52-й нед ($p < 0,001$) [16].

В результате исследования было показано, что концентрация ГС в СМЖ снизилась как у пациентов с легкой формой заболевания ($n = 8$), так и у пациентов с тяжелой формой ($n = 20$). У наблюдаемых с легкой формой уровень ГС уменьшился почти в 2 раза (с 4028 ± 1098 до $1721 \pm 707,2$ нг/мл), тогда как у пациентов с тяжелой формой снижение было более выраженным — примерно в 3 раза (с 6626 ± 2700 до $2294 \pm 909,9$ нг/мл) ($p < 0,001$) [16].

Оценку когнитивных и соматических нарушений у включенных пациентов проводили с учетом тяжести течения заболевания, возраста и стадии прогрессирования. Когнитивное развитие оценивали по Киотской шкале психологического развития (Kyoto Scale of Psychological Development; KSPD). В группе с аттенуированной (легкой) формой МПС II — по коэффициенту развития (developmental quotient; DQ), в группе с тяжелой формой — по возрастному эквиваленту (age equivalent; AE) [16].

У 8 пациентов с легкой формой синдрома Хантера отмечались либо стабилизация когнитивных показателей ($n = 7$, изменения коэффициента развития (KP) в пределах $\pm 0,5$ SD), либо их улучшение ($n = 1$, изменения KP $> 0,5$ SD). Среди 20 пациентов с тяжелой формой у 11 наблюдалась стабилизация возрастного эквивалента в пределах ± 3 мес, у 2 пациентов — его увеличение более чем на 3 мес [16].

У 26 пациентов дополнительно оценивали речь, мимику/подвижность и двигательные функции; положитель-

ная динамика по этим параметрам была зафиксирована у 1 из 8 пациентов с легкой формой заболевания и у 11 из 18 пациентов с тяжелой формой [16].

Размеры печени и селезенки, скорректированные по массе тела и росту, оставались стабильными у пациентов, ранее получавших ФЗТ, тогда как у больных без предшествующей ФЗТ отмечалось их уменьшение [16].

Серьезные НЯ были зарегистрированы у 5 пациентов, однако ни один из них не был обусловлен проведением ФЗТ [16]. В одном случае причиной летального исхода стали дыхательная недостаточность и гипоксическая энцефалопатия, связанные с прогрессированием МПС II; еще в одном случае у пациента отмечалось удлинение интервала QT [16]. Другие НЯ на исследуемый препарат наблюдались у 15 пациентов; из них у 14 были зарегистрированы инфузионные реакции, которые носили преходящий характер и эффективно контролировались клинически без снижения дозы или прекращения введения препарата. Наиболее часто отмечались локальные реакции в месте инфузии, гипертермия, озноб, крапивница, ребе — головкружения, головная боль, синкопальные состояния, эритема, слабость [16]. К 52-й нед терапии у 14 пациентов были выявлены антитела к пабинафуспу альфа, однако ни у одного из них не отмечалось инфузионных реакций [16]. На основании полученных данных был сделан вывод, что наличие антител к исследуемому препарату не ассоциировано с развитием инфузионных реакций и не влияет на его эффективность, поскольку не выявлено связи между наличием антител и концентрациями ГС в сыворотке крови [16].

В ходе данного исследования также было продемонстрировано существенное снижение концентрации ГС в СМЖ по сравнению с исходным уровнем вплоть до 52-й нед исследования ($p < 0,001$), что свидетельствует об устойчивом ингибировании накопления субстрата в ЦНС [16]. Оценка нейрокогнитивных показателей продемонстрировала положительные изменения у 21 из 28 пациентов [16]. Результаты оценки концентрации ГС и ДС в сыворотке, размеров печени и селезенки, а также ряда других показателей продемонстрировали, что эффективность пабинафуспа альфа в отношении соматических симптомов сопоставима с эффективностью идурсульфазы [16]. Полученные результаты подтверждают, что терапия пабинафуспом альфа является эффективной как при нейропатических, так и при ненейропатических формах МПС II [16]. Дальнейшее наблюдение за этой когортой пациентов продолжается в рамках многоцентровой открытой одногрупповой фазы исследования (NCT04348136), завершение которого планируется в 2030 г.

Дальнейшее исследование фазы II проведено в Бразилии. В нем оценивали влияние трех доз пабинофуспа альфа, включая высокую дозу (4 мг/кг 1 раз в неделю), ранее не применявшуюся у людей, с целью изучения дозозависимого эффекта и влияния на когнитивное развитие пациентов [17]. Это было 26-недельное открытое рандомизированное клиническое исследование с параллельными группами (NCT03359213), в которое случайным образом включили 20 пациентов. В зависимости от вводимой дозы препарата пациенты были распределены на 3 группы: 8 больных получали 1,0 мг/кг, 5 — 2,0 мг/кг и 7 — 4,0 мг/кг. Один пациент умер вследствие осложнений основного заболевания, не связанных с приемом исследуемого препарата [17].

В результате исследования было показано, что концентрации ГС и ДС в СМЖ непрерывно снижались в группах, получавших препарат в дозе 2,0 мг/кг и 4,0 мг/кг [17]. При анализе группы пациентов, получавших 2,0 мг/кг, было выявлено статистически значимое снижение концентраций ГС и ДС в СМЖ по сравнению с исходным уровнем [17].

При оценке безопасности пабинафуспа альфа было показано, что группы, получавшие терапию в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг, были сопоставимы по частоте и тяжести НЯ; прекращения введения препарата ни в одном случае не потребовалось, а зарегистрированные серьезные НЯ не расценивались как связанные с терапией. Хотя все три дозировки продемонстрировали благоприятный профиль безопасности, с учетом более высокой частоты НЯ в группе 4,0 мг/кг доза 2,0 мг/кг была признана оптимальной с точки зрения соотношения эффективности и безопасности.

Наблюдение за пациентами, участвовавшими в этом исследовании, продолжается в рамках открытой фазы (NCT03708965) с сохранением трех доз пабинафуспа альфа (1,0, 2,0 и 4,0 мг/кг 1 раз в неделю); завершение исследования ожидается в 2027 г.

Согласно совокупным данным приведенных выше клинических исследований, у большинства пациентов с легкими формами заболевания концентрация ГС в СМЖ была ниже 4000 нг/мл, что позволяет рассматривать этот уровень как пороговый: при значениях ниже указанного уровня с высокой вероятностью имеет место ненейропатический вариант МПС II [12, 15–17].

ОБСУЖДЕНИЕ

Было проведено объединенное сравнение концентрации ГС в СМЖ всех пациентов ($n = 62$), участвовавших в исследованиях фазы II в Бразилии и фазы II/III в Японии, с учетом тяжести течения заболевания и выраженности поражения ЦНС [12, 16, 17].

Все пациенты получали пабинафусп альфа в дозах 2,0 или 4,0 мг/кг в течение 104 нед. В группе с дозой 2,0 мг/кг в исследованиях фазы II и фазы II/III концентрации ГС в СМЖ значительно снизились между 1-й и 26-й нед ($p < 0,001$) с абсолютной разницей -3366 ± 1923 нг/мл и относительным снижением $-57,655 \pm 11,500\%$ [12, 16, 17]. Снижение концентрации ГС в СМЖ зафиксировано у всех пациентов, включенных в анализ, в обеих дозовых группах. Следует отметить, что на фоне терапии пабинафуспом альфа у большинства пациентов уровень ГС в СМЖ снизился до значений ниже предполагаемого порогового значения 4000 нг/м [12, 16, 17].

Всем пациентам, включенным в исследования, также проводилась оценка нейрокогнитивного развития. В японских исследованиях она осуществлялась с использованием KSPD [12, 16]. В бразильском исследовании у детей младше 42 мес применялись шкалы развития Бэйли, 3-е издание (Bayley Scales of Infant and Toddler Development; BSID-III), а у более старших детей — тест Кауфмана, 2-е издание (Kaufman Assessment Battery for Children, Second Edition; KABC-II). Шкала адаптивного поведения Винленда, 2-е издание (Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition; VABS-II) применялась для оценки потенциального влияния терапии пабинафуспом альфа на адаптивные поведенческие функции.

У пациентов с легкой формой МПС II возрастной эквивалент, как правило, остается относительно стабильным и поэтому не позволяет адекватно оценить влияние терапии на нейрокогнитивное развитие [12, 15, 16]. У пациентов с тяжелой формой, напротив, КР неизбежно снижается вследствие выраженной и прогрессирующей нейродегенерации, и только возрастной эквивалент достоверно отражает эффективность препарата при прогрессирующем поражении ЦНС [12, 15, 16]. На 52-й нед улучшение или стабилизация показателей возрастного эквивалента отмечены у 85% пациентов с обеими формами заболевания в Японии, а также у 94% пациентов в Бразилии [12, 16, 17]. На 104-й нед у 62% пациентов, наблюдавшихся в Японии, и у 75% пациентов в Бразилии

было зафиксировано улучшение или стабилизация нейрокогнитивных нарушений [12, 16, 17]. Нарушение поведения и речь также являются значимыми маркерами состояния ЦНС у детей. Как в исследованиях фазы II/III, так и в исследованиях фазы II были проведены оценка речевых и моторных навыков, а также эмоциональные реакции детей [12, 16, 17]. Положительная динамика речевых и поведенческих навыков включала улучшение экспрессивной речи, увеличение частоты речевых высказываний, появление или возобновление пения, стабилизацию настроения, снижение возбудимости и более частое проявление положительных эмоций [17]. Оценка поведения проводилась с помощью шкалы VABS-II [15]. По результатам 52-недельного периода наблюдения у большинства пациентов были отмечены положительные изменения в рецептивных и экспрессивных речевых навыках, а также улучшение моторных и социальных навыков.

Безопасность пабинафуса альфа оценивалась на основании фаз I/II, II и II/III исследований и подтверждена в группах пациентов, получавших ФЗТ в дозах 1,0, 2,0 и 4,0 мг/кг. Оптимальный режим дозирования пабинафуса альфа — 2,0 мг/кг ежедневно; при такой дозе лечение было эффективно, а нежелательные реакции хорошо купировались, поэтому ни один пациент не был исключен из исследования [12, 16, 17]. Необходимо отметить, что при введении препарата в дозе 4,0 мг/кг дозолимирующей токсичности не отмечено, хотя инфузионные реакции регистрировались чаще [17]. По результатам трех проведенных исследований было зарегистрировано 11 серьезных НЯ, не завершившихся летальным исходом; ни одно из них не было связано с введением пабинафуса альфа. Описаны также два случая летального исхода, обусловленные дыхательной недостаточностью, связанной с тяжелым течением МПС II [12, 16, 17].

В результате проведенного исследования было установлено, что пабинафус альфа в дозах до 4 мг/кг хорошо переносится пациентами, а его долгосрочная безопасность (в течение 104 нед) может считаться приемлемой [12, 16, 17].

Отдельно следует отметить описанный в литературе клинический случай двух сиблингов с одинаковым патогенным вариантом в гене *IDS*, которые, вероятно, должны были иметь сходное нейропатическое течение заболевания [18]. У старшего брата диагноз МПС II был установлен в возрасте 2 лет 4 мес, после чего рекомендовано еженедельное введение идурсульфазы [18]. В 5 лет 5 мес пациент включен в клиническое исследование интравентрикулярного введения идурсульфазы бета, однако в 10 лет 5 мес участие в исследовании было прекращено из-за побочных эффектов (тошнота/рвота после приема седативных препаратов), и в 10 лет 6 мес начата терапия пабинафусом альфа [19]. У младшего брата МПС II был диагностирован пренатально. Он получал ФЗТ идурсульфазой с 1 мес до 1 года 11 мес, после чего был включен в фазу II/III клинического исследования пабинафуса альфа и получал препарат внутривенно в дозе 2 мг/кг еженедельно [18]. Для оценки когнитивного развития использовалась шкала KSPD. Примечательно, что при сравнении с возрастными нормативами сиблинга 2 не выявлено задержки развития и других неврологических симптомов, характерных для МПС II, тогда как у сиблинга 1 нейрокогнитивное развитие соответствовало типичной траектории при МПС II [18, 19]. Что касается соматических проявлений, у обоих сиблингов отмечались паховые грыжи и аденоидопатия, однако только у старшего брата развились гепатомегалия, скованность суставов и деформация скелета. В то же время у младшего брата соматические симптомы, характерные для МПС II, не наблюдались [18]. Траектория развития младшего брата

оказалась лучше ожидаемой и соответствовала норме для здорового ребенка, в то время как траектория развития старшего брата была близка к среднему значению ранее описанной когорты японских пациентов с нейропатической формой МПС II [19].

У двух сиблингов с нейропатической формой МПС II, несмотря на идентичный генотип, отмечались выраженные различия в клиническом течении заболевания. У сиблинга 1 наблюдалась значимая задержка развития, тогда как траектория развития сиблинга 2 не отличалась от таковой у здорового ребенка [19]. Вероятно, благодаря ранней инициации ФЗТ препаратом, проникающим через ГЭБ, у младшего брата неврологические и соматические симптомы болезни оставались минимальными. Эти наблюдения согласуются с ранее опубликованными данными о терапевтических преимуществах раннего начала ФЗТ. Следовательно, ранняя диагностика и своевременное начало лечения имеют решающее значение при тяжелых формах МПС II [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные клинические исследования фаз I/II (в Японии), II (в Бразилии) и II/III (в Японии) с участием более 60 пациентов мужского пола с подтвержденным диагнозом МПС II продемонстрировали высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности ФЗТ препаратом пабинафус альфа, способным проникать через ГЭБ [15–17].

Одним из ключевых показателей эффективности терапии является дозозависимое снижение в СМЖ концентрации ГС — основного биомаркера выраженности нейродегенеративного процесса при МПС II [15]. Даже после 3–4 нед ФЗТ пабинафусом альфа отмечалось статистически значимое снижение ГС в СМЖ — на 25–32%, а при длительном применении (до 104 нед) в дозах 2,0/4,0 мг/кг еженедельно у большинства пациентов регистрировалось снижение концентрации ГС более чем на 50%. При этом уровень ГС уменьшался ниже порогового значения 4000 нг/мл, которое ассоциируется с минимальным риском прогрессирования нейродегенеративного процесса [12].

Оценка нейрокогнитивного развития с использованием шкал KSPD (Япония), BSID-III и KABC-II (Бразилия) показала стабилизацию или улучшение когнитивных показателей с учетом возраста у большинства пациентов, получавших пабинафус альфа [12, 16, 17]. Положительная динамика по показателям иммерсивной и экспрессивной речи, формирования навыков и моторных функций по шкале VABS-II подтверждена как результатами стандартизированного тестирования, так и субъективными оценками родителей и врачей [17]. Эти изменения отмечались независимо от возраста и тяжести фенотипа, однако были более выраженными у детей младшего возраста при раннем начале ФЗТ [12, 16, 17].

Переносимость пабинафуса альфа в дозах 1,0–4,0 мг/кг еженедельно была удовлетворительной; дозолимирующей токсичности при максимальной дозе 4,0 мг/кг не выявлено [17]. Развитие тяжелых НЯ и летальных исходов было обусловлено прогрессированием и/или осложнениями основного заболевания и не имело причинно-следственной связи с терапией пабинафусом альфа [12, 16, 17]. Образование антител к идуронат-2-сульфазе и самому препарату не оказывало значимого влияния на эффективность и безопасность лечения [12, 15, 16].

В дальнейшем получение новых данных долгосрочного исследования ФЗТ с применением пабинафуса альфа на более крупных когортах пациентов даст возможность детальнее оценить влияние этого инновационного препарата на поражение ЦНС при нейропатическом типе синдрома Хантера.

НОМЕР ИССЛЕДОВАНИЯ (ПРИ РЕГИСТРАЦИИ, НАПРИМЕР, НА CLINICALTRIALS.COM)

NCT03128593 clinicaltrials.com
NCT03359213 clinicaltrials.com
NCT03568175 clinicaltrials.com

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Д. Вашакмадзе — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

Н.В. Журкова — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

Л.Е. Цыгунцова — работа с данными, анализ данных.

Л.С. Намазова-Баранова — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nato D. Vashakmadze — study concept, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

Nataly V. Zhurkova — study concept, data processing, data analysis, manuscript editing.

Larisa E. Tsyngunova — data processing, data analysis.

Leyla S. Namazova-Baranova — study concept, data processing, data analysis, manuscript editing.

ORCID

Н.Д. Вашакмадзе

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

Н.В. Журкова

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

Л.Е. Цыгунцова

<https://orcid.org/0009-0002-7643-7674>

Л.С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Мукополисахаридоз тип II: клинические рекомендации. 2025. [Mukopolisakharidoz tip II: Clinical guidelines. 2025. (In Russ).]
2. Mao SJ, Chen QQ, Dai YL, et al. The diagnosis and management of mucopolysaccharidosis type II. *Ital J Pediatr*. 2024;50(1):207. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-024-01769-9>
3. Semyachkina AN, Voskoboeva EY, Zakharova EY, et al. Case report: a rare case of Hunter syndrome (type II mucopolysaccharidosis) in a girl. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):66. doi: <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0807-x>
4. Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. Нейропатическая форма мукополисахаридоза II типа: клинические случаи // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 1. — С. 72–80. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i1.2238> (Vashakmadze ND, Zhurkova NV, Namazova-Baranova LS, et al. Non-Neuropathic Form of Mucopolysaccharidosis Type II: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(1):72–80. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i1.2238>)
5. Bigger BW, Begley DJ, Virgintino D, Pshezhetsky AV. Anatomical changes and pathophysiology of the brain in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab*. 2018;125(4):322–331. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.08.003>
6. Burton BK, Jegu V, Mikl J, Jones SA. Survival in idursulfase-treated and untreated patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inher Metab Dis*. 2017; 40(6):867–874. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0075-x>
7. Fukatsu T, Morio H, Furihata T, Sonoda H. Transferrin receptor-targeting property of pabinafusp alfa facilitates its uptake by various types of human brain-derived cells in vitro. *Front Drug Deliv*. 2023;3:1082672. doi: <https://doi.org/10.3389/fddev.2023.1082672>
8. Sato Y, Okuyama T. Novel enzyme replacement therapies for neuropathic mucopolysaccharidosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):400. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21020400>
9. Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, et al. Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021;21:67–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.02.018>
10. Sonoda H, Morimoto H, Yoden E, et al. A blood-brain-barrier-penetrating anti-human transferrin receptor antibody fusion protein for neuronopathic mucopolysaccharidosis II. *Mol Ther*. 2018;26(5):1366–1374. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.02.032>
11. Boado RJ, Ka-Wai Hui E, Zhiqiang Lu J, Pardridge WM. Insulin receptor antibody-iduronate 2-sulfatase fusion protein: Pharmacokinetics, anti-drug antibody, and safety pharmacology in Rhesus monkeys. *Biotechnol Bioeng*. 2014;111(11):2317–2325. doi: <https://doi.org/10.1002/bit.25289>
12. Okuyama T, Eto Y, Sakai N, et al. Iduronate-2-sulfatase with anti-human transferrin receptor antibody for neuropathic mucopolysaccharidosis II: a phase 1/2 trial. *Mol Ther*. 2019;27(2): 456–464. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.12.005>
13. Tanaka N, Kida S, Kinoshita M, et al. Evaluation of cerebrospinal fluid heparan sulfate as a biomarker of neuropathology in a murine model of mucopolysaccharidosis type II using high-sensitivity LC/MS/MS. *Mol Genet Metab*. 2018;125(1-2):53–58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.07.013>
14. Couch JA, Yu YJ, Zhang Y, et al. Addressing safety liabilities of TfR bispecific antibodies that cross the blood-brain barrier. *Sci Transl Med*. 2013;5(183):183ra57, 1–12. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005338>
15. Giugliani R, Martins AM, Okuyama T, et al. Enzyme replacement therapy with pabinafusp alfa for neuronopathic mucopolysaccharidosis II: an integrated analysis of preclinical and clinical data. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):10938. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22010938>
16. Okuyama T, Eto Y, Sakai N, et al. A Phase 2/3 trial of pabinafusp alfa, IDS fused with anti-human transferrin receptor antibody, targeting neurodegeneration in MPS-II. *Mol Ther*. 2021;29(2): 671–679. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.09.039>
17. Giugliani R, Martins AM, So S, et al. Iduronate-2-sulfatase fused with anti-hTfR antibody, pabinafusp alfa, for MPS-II: A phase 2 trial in Brazil. *Mol Ther*. 2021;29(7):2378–2386. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.03.019>
18. Tomita K, Okamoto S, Seto T, et al. Divergent developmental trajectories in two siblings with neuropathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) receiving conventional and novel enzyme replacement therapies: A case report. *JIMD Rep*. 2021;62(1):9–14. doi: <https://doi.org/10.1002/jmd.212239>
19. Hamazaki T. *Neurocognitive developments in siblings with neuronopathic MPS II receiving conventional and novel enzyme replacement therapies: an update*. PO-256. Presented at the SSIEM Annual Symposium 2024, 3–6 September 2024, Porto, Portugal.