

А.А. Шилова¹, З.Г. Алиева², О.А. Башкина¹, Б.И. Кантемирова¹¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация² Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой, Астрахань, Российская Федерация

Ингибиторы протонной помпы в педиатрической практике

Автор, ответственный за переписку:

Шилова Анна Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, **тел.:** +7 (908) 610-89-75, **e-mail:** ash14@list.ru

В научном обзоре литературы представлена информация о современных клинических наблюдениях применения ингибиторов протонной помпы в крупных рандомизированных исследованиях российских и зарубежных ученых, вопросах их классификации, фармакокинетики, фармакодинамики, фармакогенетики, эффективности и безопасности назначения в педиатрической практике в связи с ростом кислотозависимых состояний у детей и необходимостью дальнейших систематизированных исследований с разработкой подходов к персонализации назначения препаратов для каждой возрастной группы.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, антисекреторная терапия, кислотозависимые заболевания, фармакокинетика, фармакодинамика, фармакогенетика, педиатрия

Для цитирования: Шилова А.А., Алиева З.Г., Башкина О.А., Кантемирова Б.И. Ингибиторы протонной помпы в педиатрической практике. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(5):490–497. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2606>

ВВЕДЕНИЕ

Анализ многочисленных отечественных и зарубежных публикаций свидетельствует о том, что, несмотря на отчетливые тенденции к сокращению распространенности кислотозависимых состояний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в педиатрической практике, эта проблема продолжает оставаться одной из наиболее распространенных во всем мире, представляя диагностические и терапевтические угрозы для клиницистов, а также социальные вызовы современному обществу [1–4]. Пандемия COVID-19 внесла свои коррективы в увеличение заболеваемости гиперацидными состояниями — как первичными, так и в виде обострений [5, 6]. У детей приоритетом выбора среди препаратов, влияющих на секреторную функцию желудка, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Клинические наблюдения последних лет показывают значительное увеличение частоты назначений ИПП как наиболее эффективных и безопасных антисекреторных препаратов в педиатрической практике [7–9]. ИПП назначают при лечении кислотозависимых заболеваний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ),

включая пищевод Барретта, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивные гастриты, дуодениты, в том числе ассоциированные с *Helicobacter pylori*, которые могут приводить к гастроинтестинальным осложнениям, в том числе опасным для жизни, сопровождающимся высоким риском инвалидизации и нарушением качества жизни больных [10–14].

ИПП зарекомендовали себя как клинически эффективные, надежные и относительно безопасные препараты, обладающие специфическим необратимым блокирующим действием на водородно-калиевую аденозинтрифосфатазную ферментативную систему (H⁺/K⁺-АТФазу), известную как протонная помпа, или протоновый насос. Это конечная стадия секреции желудочной кислоты, в которой ионы H⁺ секреторируются в просвет желудка, что делает протонную систему идеальной мишенью для ингибирования секреции [15, 16].

Цель работы

Цель данной работы — резюмировать имеющиеся результаты зарубежных и отечественных исследований, посвященных изучению вопросов классификации, фар-

Anna A. Shilova¹, Zajnab G. Alieva², Ol'ga A. Bashkina¹, Bela I. Kantemirova¹¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation² Regional children's clinical hospital named after N.N. Silishcheva, Astrakhan, Russian Federation

Proton Pump Inhibitors in Pediatric Practice

The scientific review of the literature provides information on current clinical observations of the use of proton pump inhibitors in large randomized trials of Russian and foreign scientists, issues of their classification, pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacogenetics, efficacy and safety of prescribing in pediatric practice, due to the growth of acid-dependent conditions in children and the need for further systematic research with the development of approaches to personalization of prescribing drugs for each age group.

Keywords: proton pump inhibitors, antisecretory therapy, acid-dependent diseases, pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacogenetics, pediatrics

For citation: Shilova Anna A., Alieva Zajnab G., Bashkina Ol'ga A., Kantemirova Bela I. Proton Pump Inhibitors in Pediatric Practice. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(5):490–497. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2606>

макокинетики, фармакодинамики, фармакогенетики, эффективности и безопасности назначения ИПП в педиатрической практике.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для обзора использовали сведения научной литературы из открытых и доступных источников за период 2017–2023 гг., размещенных в электронных базах данных pharmpkb.org, PubMed, Scopus, Web of Science Core Collection, eLibrary. Поисковые запросы: «ингибиторы протонного насоса + антисекреторная терапия + педиатрические группы»; «СР2С19 + ингибиторы протонного насоса + педиатрия»; «СР2С19 + омепразол + педиатрия»; «полиморфизм СР2С19 + этнические группы + изменение чувствительности к омепразолу» — как в русском, так и в английском варианте.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно современной анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарственных средств, препараты включены в раздел А02В «Противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеального рефлюкса», группу А02ВС «Ингибиторы протонного насоса». В зависимости от поколений препараты отличаются друг от друга продолжительностью действия, биодоступностью, способностью избирательно подавлять активность протонной помпы [15–17].

1. Омепразол — препарат разработан на основе первого блокатора Loses, является «золотым стандартом» среди всех ИПП. Блокирует базальную и стимулированную секрецию. Сохраняет свою активность в течение 24 ч с момента приема, поэтому становится возможным однократное применение препарата в течение суток.
2. Лансопразол (торговое наименование Ланцид) — ингибитор, ставший основой второго поколения кислотоконтролирующих лекарственных средств. Он блокирует от 80% продукции соляной кислоты, не влияя на моторику ЖКТ. Терапевтический эффект наступает через 3–4 дня регулярного приема 30 мг лансопразола в сутки.
3. Эзомепразол — это ИПП третьей группы. Поскольку препарат является S-изомером омепразола, фармакодинамические нюансы предшественника сохраняются. Препарат демонстрирует более высокую эффективность в качестве основного средства лечения рефлюксов, инфекционных поражений *Helicobacter pylori* и язв в области желудка и двенадцатиперстной кишки.
4. Пантопразол — оригинальный ИПП третьей генерации от компании Takeda Pharmaceutical, разработавшей лансопразол. При разработке пантопразола в основу его получения был положен приоритет лекарственного взаимодействия и безопасности. Новый ИПП стал совместим с большинством препаратов, а также введен в практику применения ИПП у беременных (с обязательной при его назначении оценкой «польза/риск»).
5. Рабепразол — действующее вещество ИПП третьего поколения (Парие, Зульбекс), ориентированное на терапию ГЭРБ. В клинических исследованиях рабепразол зарекомендовал себя как эффективный противоязвенный препарат, способный восстанавливать ткани пищевода в кратчайшие сроки.
6. Декслансопразол — препарат третьего поколения, являющийся производным лансопразола. Выпускается в виде капсул под коммерческим

названием Дексилант. Эта форма выпуска несколько удлиняет срок действия препарата, поскольку покрытие пилюль рассчитано на разную кислотность, что приводит к разным срокам растворения препарата в желудочной кислоте.

ИПП являются самыми назначаемыми лекарственными средствами в мире, поскольку используются не только для лечения кислотозависимых состояний, но и для профилактики нежелательных побочных реакций, связанных с применением нестероидных противовоспалительных препаратов в различных областях медицины [18]. Долгое время во многих странах мира был относительный запрет на изучение эффективности и безопасности применения ИПП в педиатрической практике, связанный с вопросами этико-деонтологического и правового регулирования [19]. Первый опыт применения омепразола у детей был получен после запроса Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration (FDA), США) на проведение клинических исследований препарата в педиатрии. Результаты, как и последующие подобные исследования, доказали клиническую эффективность и достаточную безопасность омепразола. Следует обратить внимание, что инструкции различных производителей препарата противоречат друг другу в плане официального разрешения для использования в клинической практике у детей [8].

В целом ИПП отличаются вариабельностью клинических эффектов в зависимости от поколений. Но даже в пределах одной генерации лекарственные препараты могут различаться по продолжительности действия, биодоступности, способности избирательно подавлять активность протонной помпы и выступать в качестве действующих средств, назначаемых с целью эрадикации *Helicobacter pylori* [20–22].

Все ИПП являются производными α -пиримидил-метилсульфинил-бензимидазола, представляют собой слабые основания, которые накапливаются в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки (ПК) и блокируют работу H^+/K^+ -АТФазы — протонной помпы.

Механизм действия ингибиторов протонной помпы

Важнейшим физиологическим стимулятором секреции кислоты является пища. Процесс пищевой стимуляции секреции кислоты включает три фазы: сложнорефлекторную, желудочную и кишечную [15, 16]. В ответ на раздражение обонятельных, зрительных и вкусовых рецепторов запускается сложнорефлекторная (цефалическая) фаза, приводящая к активации холинергической иннервации и стимуляции секреции кислоты в желудке. Основными стимуляторами секреции кислоты в желудке являются гистамин, гастрин и ацетилхолин. Гистамин, выделяющийся в основном из энтерохромафинных клеток слизистой оболочки желудка, стимулирует секрецию кислоты через H_2 -рецепторы, связанные с циклическим аденозинмонофосфатом. Гастрин и ацетилхолин активизируют специфические рецепторы, связанные с системой кальций/протеинкиназа С [17].

Данные процессы приводят к изменению pH желудочного содержимого в кислую сторону. Продолжение процесса пищеварения способствует ощелачиванию среды под действием буферных свойств пищи. Заключительная фаза стимуляции секреции соляной кислоты начинается при поступлении пищи в кишечник. Все медиаторы желудочной секреции действуют через специальные рецеп-

торы, находящиеся на ПК. В ПК желудочного эпителия образуется и секретируется соляная кислота. При помощи фермента H^+/K^+ -АТФазы происходит эквивалентный обмен ионов H^+ и K^+ . Транспорт обоих ионов осуществляется против градиента концентраций с использованием энергии, выделяющейся при гидролизе аденозинтрифосфата. Одновременно с протонами водорода путем активного транспорта в просвет желудка переносятся ионы хлора, а ионы K^+ покидают клетку.

В дальнейшем под воздействием карбоангидразы происходит диссоциация H_2CO_3 , и образующийся водород повышает кислотность желудочного сока [15].

На сегодняшний день известно, что роль ионного канала выполняет α -субъединица H^+/K^+ -АТФазы. После стимуляции ПК тубуловезикулярные структуры, расположенные в цитоплазме вместе с ионными каналами, встраиваются в мембрану клетки, при этом диаметр микроворсинок увеличивается в 4–6 раз. Без стимуляции протонная помпа подвергается эндоцитозу [22, 23].

ИПП абсорбируются из тонкого кишечника, по кровотоку поступают вначале в печень, а затем проникают через мембрану в ПК слизистой оболочки желудка, где концентрируются в секреторных канальцах. При низком значении рН ИПП активируются и превращаются из пролекарства в лекарство — заряженный тетрациклический сульфенамид. В этой форме они не могут проникнуть через мембраны и остаются в кислом компартменте внутри секреторных канальцев ПК. Таким образом, ИПП образуют прочные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков H^+/K^+ -АТФазы, блокируя конформационные переходы протонной помпы и предотвращая секрецию соляной кислоты. Для возобновления продукции кислоты необходим синтез новых H^+/K^+ -АТФаз. Половина H^+/K^+ -АТФаз обновляется за 30–48 ч, что определяет продолжительность терапевтического действия ИПП. При первом или однократном приеме ИПП его эффект не будет максимальным, так как не все протонные помпы встроены в секреторную мембрану, а некоторые находятся в цитозоле. Когда эти молекулы, а также только что синтезированные H^+/K^+ -АТФазы появляются на мембране, они взаимодействуют с последующими дозами ИПП, и его антисекреторный эффект полностью реализуется [15–17]. Кислотопродукция восстанавливается только после синтеза новых протонных помп.

Фармакокинетические и фармакогенетические особенности ингибиторов протонной помпы

Максимальная концентрация препаратов в плазме достигается уже через 1–3 ч после перорального приема, чем быстрее происходит превращение пролекарства в лекарство, тем больше лекарства может накопиться в секреторных канальцах, тем большее количество молекул насоса будет заблокировано, а ингибиторный эффект сохраняется длительное время после снижения концентрации ИПП в плазме крови.

ИПП метаболизируются в печени при участии изоферментов CYP2C19 и CYP3A4, неактивных при рождении и созревающих после первого полугодия жизни ребенка. Образующиеся метаболиты инертны и выводятся из организма с мочой и калом в виде сульфатов. Все ИПП являются субстратами и ингибиторами фермента CYP2C19. Доказано влияние носительства полиморфизма гена CYP2C19 на индивидуальную чувствительность к лекарственным препаратам — субстратам CYP2C19 (антиагрегантам, ИПП, противосудорожным препаратам и антидепрессантам) [24–26].

В настоящее время ресурс pharmpkb.org насчитывает более 10 000 публикаций, посвященных проблеме эффективности и безопасности применения ИПП в зависимости от генотипа CYP2C19. Чуть более 3000 исследований посвящены изучению влияния полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность и безопасность препаратов, являющихся субстратами фермента. По результатам исследования, представленным в 2018 г. N. El Rouby и соавт. [27], было продемонстрировано, что, несмотря на общую эффективность и высокий профиль безопасности ИПП, у некоторых пациентов отмечаются нежелательные побочные реакции (головная боль, утомляемость, головокружение, диспептические расстройства, нарушение всасывания магния), кроме того, использование ИПП, особенно в раннем детском возрасте, может увеличить риск развития эозинофильного эзофагита и других аллергических болезней, потенциально превращающих кратковременное заболевание (например, ГЭРБ) в пожизненное. На сегодняшний день известно, что индивидуальный ответ на лечение есть некая результирующая сумма одинаково значимых модифицируемых (фенотипических) и немодифицируемых, наследственных факторов.

Среди генетических причин индивидуальной вариабельности ответа на ИПП приоритетное значение имеет носительство полиморфизма гена CYP2C19 [27, 28].

По результатам генотипирования гена CYP2C19 могут быть определены дети с сверхбыстрым (CYP2C19*17), нормальным (диким) (CYP2C19/1), промежуточным (CYP2C19/2;1/3) и медленным (CYP2C19*2;*3) метаболизмом ИПП.

Пациенты со сверхбыстрым метаболизмом (ultra extensive metabolism) — дети у которых синтезируется фермент CYP2C19, предполагающий сверхбыструю скорость метаболизма препаратов. В этой ситуации ИПП подвергаются быстрой биотрансформации и элиминации, что не всегда способно обеспечить адекватную терапевтическую концентрацию в плазме крови. Таким пациентам для достижения клинической эффективности лечения зачастую приходится увеличивать терапевтическую дозу препарата [29–31].

Пациенты с нормальным метаболизмом (extensive metabolism) — дети с неизменной скоростью метаболизма лекарственных средств — субстратов, как правило, гомозиготы по «диному», немутантному аллелю гена соответствующего фермента. К экстенсивным метаболизаторам принадлежит большинство населения [31–33].

Пациенты с промежуточным метаболизмом (intermediate metabolism) — дети, чаще гетерозиготы, с замедленной функцией фермента. Традиционно промежуточных метаболизаторов объединяют с медленными метаболизаторами [29–33].

Больные с медленным метаболизмом (poor metabolism) — дети, чаще гетерозиготы, с замедленной функцией фермента. У данных пациентов происходит накопление лекарственных препаратов и их метаболитов в плазме крови, что может способствовать проявлению побочных эффектов. Таким детям приходится уменьшать назначаемую дозу, титруя ее до клинически эффективной [29, 34, 35].

Организация, занимающаяся созданием фармакогенетических руководств, — Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC, США) — на основании результатов крупнейших рандомизированных исследований, метаанализов и систематических обзоров реко-

мендует при дозировании ИПП основываться на генотипах CYP2C19. При носительстве быстрых генотипов предлагается увеличение дозы в пределах терапевтической, при наличии генотипов, ассоциированных с замедлением скорости биотрансформации ИПП, CYP2C19 рекомендует осуществлять снижение дозы до достижения баланса клинической эффективности и безопасности [28, 29, 32].

В 2022 г. в Канаде коллективом авторов опубликован систематический обзор, который включил 25 крупных рандомизированных исследований и мета-анализов, посвященных изучению влияния носительства полиморфизмов гена CYP2C19 на индивидуальную вариабельность ответа на лекарственную терапию у детей, с представленными результатами на ресурсе PubMed. Дети, являющиеся носителями медленных и промежуточных вариантов гена CYP2C19, демонстрировали более высокие концентрации препаратов-субстратов и ИПП в плазме по сравнению с быстрыми и сверхбыстрыми метаболиторами. По результатам исследования авторы сделали вывод о перспективности дальнейших фармакогенетических исследований в педиатрии для персонализации терапии, повышения ее клинической эффективности и безопасности [33].

В исследованиях, опубликованных в 2018 г. Н. Ichikawa и соавт., было доказано влияние быстрого генотипа CYP2C19 на риск развития рефрактерности к терапии ИПП у пациентов с ГЭРБ. По результатам проведенного метаанализа авторами был предложен персонализированный режим дозирования ИПП, основанный на определении генотипа CYP2C19. Данный методологический подход представлен учеными в качестве действительной терапевтической стратегии для преодоления недостаточного ингибирования секреции желудочной кислоты [35].

В серии исследований 2018 г. J.P. Franciosi и соавт. изучена рефрактерность детей с ГЭРБ к терапии ИПП с учетом носительства быстрого аллеля CYP2C19*17. Были получены статистически значимые различия по времени сохранения низкой кислотности желудочного сока у пациентов — носителей аллеля CYP2C19*17 по сравнению с группой нормальных метаболиторов. Авторы предположили, что резистентность к терапии ИПП может объясняться генетически обусловленной скоростью метаболизма препаратов и невозможностью в связи с этим достижения должного клинического эффекта при использовании рекомендованных доз [36, 37].

Интересным, на наш взгляд, является исследование, доказавшее различие в площади под кривой «концентрация – время» (AUC) для ИПП в зависимости от полиморфизма гена CYP2C19 [16]. Оказалось, что у медленных метаболиторов ввиду замедления скорости метаболизма и увеличения концентрации препарата в крови AUC ИПП в 3–10 раз выше в сравнении с экстенсивными метаболиторами (с ускоренным метаболизмом и более низкими концентрациями ИПП в крови), у промежуточных метаболиторов — в 2–3 раза выше по сравнению с нормальными метаболиторами гена фермента CYP2C19 [15]. Кроме того, было установлено, что у медленных метаболиторов и экстенсивных метаболиторов величина AUC наиболее значимо различается для омепразола, пантопразола, лансопразола — в 6,3, 6, 4,3 раза соответственно, тогда как для рабепразола — только в 1,9 раза, что объясняется меньшим вкладом CYP2C19 в его метаболизм [16].

Особенности лекарственного взаимодействия ингибиторов протонной помпы с препаратами других фармакологических групп

ИПП и препараты, представляющие собой производные кислот, такие как итраконазол, кетоконазол, дигоксин, одновременно назначать нерационально, поскольку снижается биодоступность последних. Данные взаимодействия могут быть фатальными при лечении серьезных диссеминированных грибковых инфекций, особенно у пациентов с иммунодефицитными состояниями. Снижение биодоступности дигоксина на фоне применения ИПП может повлечь за собой декомпенсацию хронической сердечной недостаточности и рецидив нарушения ритма сердца [38].

При применении ИПП, метаболизирующихся системой цитохрома P450, могут остро вставать вопросы конкурентного лекарственного взаимодействия с препаратами, метаболизм которых также осуществляется с помощью фермента CYP2C19. Установлено, что омепразол, эзомепразол и лансопризол обладают большим потенциалом нежелательных межлекарственных взаимодействий с такими группами препаратов, как антиконвульсанты, седативные препараты и миорелаксанты [38].

При одновременном назначении ИПП с варфарином увеличивается риск кровотечений за счет замедления метаболизма антикоагулянта и увеличения площади под его концентрационной кривой [38]. В случае межлекарственного взаимодействия ИПП с клопидогрелом образование активных метаболитов антиагреганта за счет угнетения фермента CYP2C19 снижается, что может привести к тромбозам и осложнениям [39]. Подобным образом могут манифестировать нежелательные побочные эффекты антидепрессантов (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин, венлафаксин, имипрамин, кломипрамин, тримипрамин, амитриптилин, нортриптилин и моклобемид), β-блокаторов (пропранолол), прогестерона, тестостерона и циклофосамида [38].

Пантопризол имеет наиболее благоприятный клинический профиль взаимодействия с другими препаратами [17].

Особенности назначения ингибиторов протонной помпы у детей

Проблема безопасной фармакотерапии у детей имеет свою особую актуальность. Обусловлено это несколькими причинами. Для каждого возрастного периода характерны определенные заболевания и патогенетические особенности, что предопределяет различную частоту использования тех или иных препаратов в зависимости от возраста. В настоящее время для 75% детских заболеваний не существует специальных педиатрических препаратов, учитывающих физиологические, возрастные особенности детского организма, мало данных по безопасности применения препаратов у детей и недостаточно специфических педиатрических лекарственных форм, приемлемых по органолептическим свойствам и физическим параметрам [41, 42].

Согласно отечественным и зарубежным данным, частота назначений препаратов, не предусмотренных инструкцией по применению, рискованная практика off-label, когда детям назначаются лекарственные средства, разработанные для взрослых, доходит до 80% [19].

Всасывание лекарственных средств у детей тесно связано с развитием слизистой оболочки желудка, процессом продукции соляной кислоты, секреции желчи печенью, колонизацией кишечника бактериальной флорой.

рой [43]. У новорожденных, особенно недоношенных, секреция соляной кислоты незначительна, скорость опорожнения желудка обычно замедлена. Фундальные железы слизистой оболочки желудка детей грудного возраста вырабатывают достаточное количество кислоты для поддержания базальной кислотности желудка на уровне $\text{pH} < 4$. Вопрос дозирования ИПП у детей остается открытым. При кажущейся очевидности необходимости меньших доз для снижения и без того невысокой кислотности желудочного сока существуют мнения о том, что в реальности минимальные дозировки, назначаемые малышам первых месяцев жизни, в несколько раз превышают таковые у взрослых пациентов [8, 44].

Интенсивность перистальтики и скорость прохождения пищи по кишечнику в большинстве случаев вариабельна и лишь у незначительной части новорожденных зависит от характера вскармливания. Материнское молоко увеличивает скорость опорожнения желудка, однако при повышении калорийности молока эвакуация пищи может снижаться [44]. У детей до двух лет жизни лекарственное средство, введенное перорально, может быстро всосаться уже в желудке, поскольку слизистая оболочка детей раннего возраста отличается высокой проницаемостью. pH желудочного сока очень variabelен и зависит как от гестационного возраста, так и от массы тела при рождении [41, 44]. У новорожденных скорость опорожнения желудка ниже, чем у взрослых. Ее постепенное повышение происходит в течение 1–8 мес [44].

Интенсивность метаболических процессов новорожденных и детей первых лет жизни существенно отличается от скорости метаболических процессов старших детей и взрослых [45]. У детей отмечается постнатальное созревание ферментных систем как I, так и II фазы метаболизма. Различные изоферменты цитохрома P450 созревают не одновременно, что является причиной разной окислительной способности ферментативных систем в отношении разных препаратов. Функция метаболизирующих ферментов первой фазы повышается в большей степени на 2–3-й нед жизни. В этот период клиренс некоторых лекарств составляет 10–20% от такового у взрослых, но способен в 2–6 раз превысить значения у взрослых в последующем [44].

Активность ферментов биотрансформации лекарственных препаратов у новорожденных детей снижена и постепенно возрастает к 2–3 годам [8, 44]. В связи с чем активность цитохрома CYP2C19 необходимо особенно учитывать при выборе вида и дозы ИПП у новорожденных и младенцев в возрасте до 2 мес [8], уделяя внимание возрастным ограничениям применения препаратов данной группы.

Результатами метаанализов были подтверждены ранее обобщенные результаты эффективности омепразола и лансопразола у новорожденных при ГЭРБ [8]. Также было показано, что у детей раннего возраста клиренс омепразола и лансопразола выше, чем у детей старших возрастных групп [8].

Согласно аннотациям к большинству оригинальных ИПП, показания к применению лекарственных средств ограничены возрастом, лишь некоторые дженерические препараты разрешены с 12 лет, а также рекомендованы при рефлюкс-эзофагитах, симптоматическом лечении изжоги и отрыжки кислым при ГЭРБ у детей старше 2 лет и с массой тела > 20 кг. По данным же зарубежной литературы, их применение в педиатрической практике разрешено детям старше 1 года для кратковременного лечения симптоматической ГЭРБ, лечения эрозивного

эзофагита, лечения язвенной болезни и эрадикации *Helicobacter pylori* [46].

В соответствии с разработанными в Российской Федерации для детей клиническими рекомендациями «Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки» (утв. Минздравом России, 2021), всем пациентам с обострением язвенной болезни с целью заживления язвенного дефекта рекомендуется проведение антисекреторной терапии препаратами группы ИПП [1]. Среди ИПП рассматривается использование с этой целью омепразола, эзомепразола, рабепразола и лансопразола, положительный опыт применения которых у детей был получен зарубежными коллегами [21].

Современные ИПП демонстрируют высокую эффективность, широкий терапевтический диапазон и при коротких (до 3 мес) курсах терапии обладают высоким профилем безопасности. Однако при длительном непрерывном приеме ИПП возможно развитие мальабсорбции и нарушения всасывания микроэлементов, возрастает риск переломов костей, инфекций ЖКТ и нижних дыхательных путей, аллергических реакций у детей [46, 47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обзор современных источников литературы, содержащих результаты исследований, посвященных применению ИПП в педиатрической практике, позволил сформулировать следующие выводы.

1. ИПП являются наиболее эффективными антисекреторными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний, короткие курсы лечения кислотосупрессивными лекарственными средствами практически не сопровождаются клинически значимыми нежелательными эффектами.
2. Из зарегистрированных в Российской Федерации ИПП только дженерические препараты омепразола, эзомепразола, лансопразола и рабепразола, согласно клиническим рекомендациям и инструкциям по применению лекарственных средств, разрешены для применения в педиатрической практике.
3. Прогнозирование индивидуального ответа на терапию ИПП в педиатрической практике осложняется тем, что к наследственно обусловленным особенностям скорости метаболизма ИПП добавляются фенотипические и физиологические особенности функционирования протонного насоса, образования желудочного сока и уровня кислотности у детей разного возраста, что актуализирует проблему эффективности и безопасности назначения лекарственных препаратов этой группы и диктует необходимость как дальнейших систематизированных исследований, так и разработки подходов к персонализации назначения препаратов для каждой возрастной группы.
4. Проведенный обзор литературы свидетельствует о неоднозначном отношении к препаратам данной группы в педиатрической практике. Особенно это касается возрастных ограничений различных дженериков и наличия показаний в инструкциях к их применению. Таким образом, в случаях применения ИПП у детей у врача-специалиста должен быть арсенал методических подходов, повышающих эффективность и безопасность назначения препаратов этой группы, в том числе и при назначении off-label. Таким инструментом может стать применение методов фармакогенетического тестирования, позволяющего на основании изучения индивиду-

альных особенностей ребенка существенно повысить эффективность антисекреторной терапии, увеличить период ремиссии заболеваний и существенно снизить число неблагоприятных побочных эффектов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Шилова — планирование исследования, анализ литературы, сбор и систематизация данных, интерпретация результатов исследования.

З.Г. Алиева — подготовка черновика рукописи, редактирование и оформление рукописи.

О.А. Башкина — разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Б.И. Кантемирова — проверка критически важного интеллектуального содержания, консультирование по вопросам сбора и анализа информации, интерпретации данных.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anna A. Shilova — research planning, literature analysis, data collection and systematization, interpretation of research results.

Zaj nab G. Aliyeva — preparation of a draft of the manuscript, editing and formatting of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Алхасов А.Б., Батаев С.М., Бельмер С.В. и др. *Детская гастроэнтерология: национальное руководство*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. — doi: <https://doi.org/10.33029/9704-6990-3-GAS-2022-1-864> [Alkhasov AB, Bataev SM, Bel'mer SV, et al. *Detskaya gastroenterologiya: National guidance*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33029/9704-6990-3-GAS-2022-1-864>]
2. Сагитова Г.Р., Антонова А.А., Елисеев Ф.И. и др. Структура и динамика заболеваемости органов пищеварения среди детей и подростков в Астраханской области // *Международный научно-исследовательский журнал*. — 2022. — № 4. — С. 81–85. — doi: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.118.4.085> [Sagitova GR, Antonova AA, Eliseev FI, et al. Structure and dynamics of the incidence of digestive organs among children and adolescents in Astrakhan oblast. *International Research Journal*. 2022;(4):81–85. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.118.4.085>]
3. Hsieh H, Yang HB, Sheu BS, Yang YJ. Atrophic gastritis in *Helicobacter pylori*-infected children. *Helicobacter*. 2022;27(3):e12885. doi: <https://doi.org/10.1111/hel.12885>
4. Korotkaya Y, Shores D. *Helicobacter pylori* in Pediatric Patients. *Pediatr Rev*. 2020;41(11):585–592. doi: <https://doi.org/10.1542/pir.2019-0048>
5. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 2 // *Профилактическая медицина*. — 2021. — Т. 25. — № 5-2. — С. 4–41. — doi: <https://doi.org/10.17116/profmed2021240524> [Drapkina OM, Maev IV, Bakulin IG, et al. Provisional guidelines: Diseases of the digestive organs in conditions of a pandemic new coronavirus infection (COVID-19). Version 2. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;25(5-2):4–41. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/profmed2021240524>]
6. Гриневич В.Б., Лазебник Л.Б., Кравчук Ю.А. и др. Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме. Клинические рекомендации // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2022. — № 12. — С. 4–68. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68> [Grinevich VB, Lazebnik LB, Kravchuk YuA, et al. Gastrointestinal disorders in post-COVID syndrome. Clinical guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(12):4–68. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68>]
7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Труханов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепато-*

logii, колопроктологии. — 2020. — Т. 30. — № 4. — С. 70–97. — doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97> [lvashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>]

Olga A. Bashkina — development of the concept and design, justification of the manuscript, final approval of the manuscript for publication.

Bela I. Kantemirova — verification of critical intellectual content, consulting on information collection and analysis, data interpretation.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.А. Шилова

<https://orcid.org/0000-0002-8647-6565>

О.А. Башкина

<https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

Б.И. Кантемирова

<https://orcid.org/0000-0003-3278-2556>

8. Сковрцова Т.А., Кнорринг Г.Ю., Карева Е.Н. Применение омепразола в отечественной педиатрической практике // *Доктор.Ру*. — 2021. — Т. 20. — № 10. — С. 39–43. — doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-10-39-43> [Skvortsova TA, Knorring GYu, Kareva EN. Use of Omeprazole in Paediatric Patients in Russia. *Doctor.Ru*. 2021;20(10):39–43. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-10-39-43>]
9. Boruta M, Boruta R, Li J. Acid Suppression Therapy and Symptom Improvement (or Lack Thereof) in Children. *Pediatrics*. 2019;144(1):e20190909. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0909>
10. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Приворотский В.Ф. Кашель и гастроэзофагеальный рефлюкс: непростые взаимодействия (часть 1) // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2020. — Т. 99. — № 5. — С. 144–149. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-5-144-149> [Belmer SV, Khavkin AI, Privorotsky VF. Cough and gastrointestinal reflux: difficult interactions (part 1). *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(5):144–149. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-5-144-149>]
11. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Приворотский В.Ф. Кашель и гастроэзофагеальный рефлюкс: непростые взаимодействия (часть 2) // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2020. — Т. 99. — № 6. — С. 236–240. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-236-240> [Belmer SV, Khavkin AI, Privorotsky VF. Cough and gastrointestinal reflux: difficult interactions (part 2). *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(6):236–240. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-236-240>]
12. Ихсанов С.Д., Сергиенко Д.Ф. Язвенная болезнь у детей: современный взгляд на проблему // *Современные проблемы науки и образования*. — 2017. — № 2. [Iksanov SD, Sergienko DF. Peptic ulcer disease in children: a modern view on the problem. *Modern Problems of Science and Education*. 2017;(2). (In Russ).]
13. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И. и др. *Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей*. — М.: Медпрактика-М; 2017. — 535 с. [Bel'mer SV, Razumovskii AYU,

- Khavkin AI, et al. *Bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki u detei*. Moscow; Medpraktika-M; 2017. 353 p. (In Russ).]
14. *Болезни пищевода у детей* / под ред. С.В. Бельмера, А.Ю. Разумовского, В.Ф. Приворотского. — М.: Медпрактика-М; 2020. — 315 с. [Bolezni pishchevoda u detei. Bel'mer SV, Razumovskii AYu, Privorotskii VF, eds. Moscow: Medpraktika-M; 2020. 315 p. (In Russ).]
15. Захарова Н. Ингибиторы протонной помпы с позиции эффективности и безопасности // *Врач*. — 2013. — Т. 24. — № 10. — С. 11–14. [Zakharova N. Proton pump inhibitors in the context of their efficacy and safety. *Vrach*. 2013;24(10):11–14. (In Russ).]
16. Лопина О.Д., Сереброва С.Ю. *Основные фармакокинетические характеристики ингибиторов протонного насоса и эффективность их действия: пособие для врачей*. — М.; 2016. — 44 с. [Lopina OD, Serebrova SYu. *Osnovnyye farmakokineticheskie kharakteristiki ingibitorov protonnogo nasosa i effektivnost' ikh deistviya: Manual of doctors*. Moscow; 2016. 44 p. (In Russ).]
17. Лялюкова Е.А., Терещенко Ю.В., Чернышева Е.Н., Лялюков А.В. Выбор ингибитора протонной помпы с позиций эффективности и безопасности у конкретного пациента // *Лечащий Врач*. — 2020. — № 8. — С. 6–10. — doi: <https://doi.org/10.26295/OS.2020.10.41.004> [Lyalukova EA, Tereschenko YuV, Chernysheva EN, Lyalukov AV. The choice of proton pump inhibitor from the standpoint of efficacy and safety in a particular patient. *Lechaschi Vrach*. 2020;(8):6–10. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26295/OS.2020.10.41.004>]
18. Хударова А., Осадчук М. НПВП-гастропатии: прогнозирование течения и исходов // *Врач*. — 2018. — Т. 29. — № 5. — С. 17–23. — doi: <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-05-04> [Khudarova A, Osadchuk M. NSAID gastropathies: predicting their course and outcomes. *Vrach*. 2018;29(5):17–23 (In Russ). doi: <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-05-04>]
19. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Комкова Н.А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. — 2017. — Т. 13. — № 5. — С. 667–674. — doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674> [Martsevich SYu, Navasardjan AR, Komkova NA. Off-label prescribing. Possible causes, types and consequences. Legal regulation in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):667–674. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674>]
20. Бельмер С.В., Корниенко Е.А., Вольнец Г.В. и др. Диагностика и лечение хеликобактерной инфекции у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2021. — № 9. — С. 119–127. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-119-127> [Belmer SV, Kornienko EA, Volynets GV, et al. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(9):119–127. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-119-127>
21. Kato S, Shimizu T, Toyoda S, et al. The updated JSPGHAN guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in childhood. *Pediatr Int*. 2020;62(12):1315–1331. doi: <https://doi.org/10.1111/ped.14388>
22. Плюснин С.В. Ингибиторы протонной помпы — это близкие или дальние родственники? (Лекция) // *Русский Медицинский Журнал. Медицинское обозрение*. — 2021. — Т. 5. — № 6. — С. 398–403. — doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-6-398-403> [Plusnin SV. Are proton pump inhibitors close or distant relatives? (Lecture). *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(6):398–403. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-6-398-403>]
23. Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Мазуров А.Л. Выбор ингибитора протонной помпы с учетом мультиморбидности: фокус на рабепразол // *Медицинский совет*. — 2019. — № 3. — С. 34–42. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-34-42> [Trukhan DI, Degovtsov EN, Mazurov AL. Choice of protonic pump inhibitor with regard to multimorbidity: a focus on rabeprazol. *Meditsinskyi Sovet*. 2019;(3):34–42. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-34-42>]
24. Леонова М.В. Фармакогенетика ингибиторов протонной помпы // *Медицинский совет*. — 2015. — № 17. — С. 96–103. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-17-96-103>
25. Leonova MV. Pharmacogenetics of proton pump inhibitors. *Medical Council*. 2015;(17):96–103. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-17-96-103>
26. Неумоина М.В., Шмакова Т.В., Перфилова К.М. и др. Влияние полиморфизма CYP2C19 на метаболизм и эффективность использования ингибиторов протонной помпы (Обзор клинико-лабораторных исследований) // *Здоровье населения и среда обитания*. — 2021. — № 4. — С. 66–73. — doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-66-73> [Neumoina MI, Shmakova TV, Perfilova KM, et al. Effects of CYP2C19 Polymorphism on Metabolism and Effectiveness of Proton Pump Inhibitors: A Review of Clinical and Laboratory Studies. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021;(4):66–73. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-66-73>]
27. El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(4):447–460. doi: <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1461835>
28. Cicali EJ, Blake K, Gong Y, et al. Novel Implementation of Genotype-Guided Proton Pump Inhibitor Medication Therapy in Children: A Pilot, Randomized, Multisite Pragmatic Trial. *Clin Transl Sci*. 2019;12(2):172–179. doi: <https://doi.org/10.1111/cts.12589>
29. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1417–1423. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.2015>
30. Анготоева И.Б., Денисенко Н.П., Сычев Д.А. и др. Эффективность лечения ларингофарингеального рефлюкса ингибиторами протонной помпы в зависимости от полиморфизма CYP2C19 // *Медицинский Совет*. — 2021. — № 21-2. — С. 35–43. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-35-43> [Angotoeva IB, Denisenko NP, Sychev DA, et al. Efficiency of treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors depending on the CYP2C19 polymorphism. *Medical Council*. 2021;(21-2):35–43. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-35-43>]
31. Arévalo-Galvis A, Otero-Regino WA, Ovalle-Celis GN, et al. Prevalence of CYP2C19 polymorphism in Bogotá, Colombia: The first report of allele *17. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245401. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245401>
32. Bernal CJ, Aka I, Carroll RJ, et al. CYP2C19 Phenotype and Risk of Proton Pump Inhibitor-Associated Infections. *Pediatrics*. 2019;144(6):e20190857. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0857>
33. Pierre-François MJD, Gagné V, Brukner I, Krajcinovic M. Pharmacogenetic Expression of CYP2C19 in a Pediatric Population. *J Pers Med*. 2022;12(9):1383. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12091383>
34. Kawara F, Fujita T, Morita Y, et al. Factors associated with residual gastroesophageal reflux disease symptoms in patients receiving proton pump inhibitor maintenance therapy. *World J Gastroenterol*. 2017;23(11):2060–2067. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i11.2060>
35. Ichikawa H, Sugimoto M, Sugimoto K, et al. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(4):716–726. doi: <https://doi.org/10.1111/jgh.13233>
36. Franciosi JP, Mougey EB, Williams A, et al. Association between CYP2C19 extensive metabolizer phenotype and childhood anti-reflux surgery following failed proton pump inhibitor medication treatment. *Eur J Pediatr*. 2018;177(1):69–77. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-017-3051-4>
37. Franciosi JP, Mougey EB, Williams A, et al. Association Between CYP2C19*17 Alleles and pH Probe Testing Outcomes in Children

With Symptomatic Gastroesophageal Reflux. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(1):89–96. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.977>

38. Ткач С.М., Онищук Л.А. Ингибиторы протонной помпы и риск межлекарственных взаимодействий // *Гастроэнтерология*. — 2015. — Т. 56. — № 2. — С. 91–98. [Tkach SM, Onishchuk LA. Proton pump inhibitors and risk of drug interactions. *Gastroenterology*. 2015;56(2):91–98. (In Russ).]

39. Остроумова О.Д., Волкова Е.А., Кочетков А.И. и др. Профилактика желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты: фокус на ингибиторы протонной помпы // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2019. — Т. 18. — № 5. — С. 128–137. — doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-128-137> [Ostroumova OD, Volkova EA, Kochetkov AI, et al. Prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants: focus on proton pump inhibitors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):128-137. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-128-137>]

40. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Переверзев А.П. и др. Взаимосвязь между сочетанным применением различных представителей класса ингибиторов протонной помпы с антиромбоцитарными препаратами и риском сердечно-сосудистых осложнений // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т. 91. — № 8. — С. 118–126. — doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000355> [Ostroumova OD, Kochetkov AI, Pereverzev AP, et al. The relationship between the combined use of various proton pump inhibitors with antiplatelet drugs and the risk of cardiovascular complications. *Therapeutic archive*. 2019;91(8):118–126. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000355>]

41. Кантемирова Б.И. Клинико-фармакологические подходы к повышению эффективности и безопасности применения лекарственных средств в педиатрической практике: дис. ...

докт. мед. наук. — Волгоград; 2013. [Kantemirova BI. *Kliniko-farmakologicheskie podkhody k povysheniyu effektivnosti i bezopasnosti primeneniya lekarstvennykh sredstv v pediatricheskoy praktike*. [dissertation]. Volgograd; 2013. (In Russ).]

42. Abu-Sulb A, Al-Najjar R, Maghnam R, Ashhab A. Acid-suppressive therapy among infants and risk of anemia at 12 months of age. *SAGE Open Med*. 2022;10:20503121221123117. doi: <https://doi.org/10.1177/20503121221123117>

43. Ткачук Е.А., Мартынович Н.Н. Особенности пищеварительной системы у детей. Методика исследования. Семиотика поражений: учебное пособие для студентов. — Иркутск: ИГМУ; 2020. — 89 с. [Tkachuk EA, Martynovich NN. *Osobennosti pishchevaritel'noy sistemy u detey. Metodika issledovaniya. Semiotika porazheniy: Textbook for students*. Irkutsk: Irkutsk State Medical University; 2020. 89 p. (In Russ).]

44. Щербачков П.Л., Щербачкова М.Ю. Использование ингибиторов протонной помпы у детей // *Эффективная фармако-терапия*. — 2016. — № 16. — С. 28–33. [Shcherbakov PL, Shcherbakova MYu. Use of proton pump inhibitors in children. *Effective Pharmacotherapy*. 2016;(16):28–33. (In Russ).]

45. Aznar-Lou I, Reilev M, Lodrup AB, et al. Use of proton pump inhibitors among Danish children: A 16-year register-based nationwide study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(6):704–710. doi: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13191>

46. Dipasquale V, Cicala G, Spina E, Romano C. A Narrative Review on Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitors in Children. *Front Pharmacol*. 2022;13:839972. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.839972>

47. Мухаметова Е.М. Тактика и особенности применения ингибиторов протонной помпы в педиатрической практике // *Вопросы диетологии*. — 2015. — Т. 5. — № 2. — С. 11–13. [Mukhametova EM. Tactics and specificities of using proton pump inhibitors in paediatric practice. *Nutrition*. 2015;5(2):11–13. (In Russ).]

Статья поступила: 04.07.2023, принята к печати: 11.08.2023
The article was submitted 04.07.2023, accepted for publication 11.08.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Шилова Анна Анатольевна, к.м.н. [**Anna A. Shilova**, MD, PhD]; **адрес:** 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121 [**address:** 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russian Federation]; **телефон:** +7 (908) 610-89-75; **e-mail:** ash14@list.ru; **eLibrary SPIN:** 3480-6839

Алиева Зайнаб Гаджиевна [**Zaj nab G. Alieva**, MD]; **e-mail:** zainab@mail.ru

Башкина Ольга Александровна, д.м.н., профессор [**Ol'ga A. Bashkina**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** bashkina1@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 3620-0724

Кантемирова Бэла Исмаиловна, д.м.н., доцент [**Bela I. Kantemirova**, MD, PhD, Associate Professor]; **e-mail:** belakantemirova@rambler.ru; **eLibrary SPIN:** 3759-4588