



Союз
педиатров
России

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

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

Педиатрическая фармакология

Pediatric Pharmacology

2023 / том 20 / № 5

Online-версия журнала
www.pedpharma.ru



3
2023

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

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

www.pedpharma.ru

Учредитель

Общероссийская общественная организация
«Союз педиатров России»

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Научные редакторы

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.
Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджа, Италия), проф.
Петровский Ф.И. (Ханты-Мансийск), д.м.н., проф.
Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный
член РАН

Ответственный редактор

Панкова А.Р.

Дизайн

Архутин А.Б.

Выпускающий редактор

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

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07

Верстка

Игнащенко Ф.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Кравченко А.А., Сладков Д.Г.

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1,
этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

E-mail: pedpharm@spr-journal.ru

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

Редакционный совет

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

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

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

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

Вурал М. (Стамбул, Турция), проф.

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

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

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

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

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

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

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

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

Пашков А.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Поп Т. (Клуж-Напока, Румыния), проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

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

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

Сомех Э. (Холон, Израиль), проф.

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

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

Турти Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Хой Х. (Дублин, Ирландия), проф.

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

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

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

117335, г. Москва,

ул. Вавилова, д. 81, корп. 1,

этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8

www.spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



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

Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»
115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2,
тел.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz.

Знаком информационной продукции не маркируется.

Дата выхода в свет 31.10.2023

Тираж 3000 экземпляров.

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



ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 20 / № 5 / 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

408 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

409 Денисова А.Р., Малахов А.Б., Пампура А.Н., Вишнева Е.А., Солошенко М.А.,
Габошвили Н.М., Намазова-Баранова Л.С.
**ОСОБЕННОСТИ СТАТИСТИЧЕСКОГО УЧЕТА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ
НА ПРИМЕРЕ Г. МОСКВЫ**

420 Н.А. Николаев, Ю.П. Скирденко, К.А. Андреев, А.В. Горбенко, Е.Б. Павлинова, Г.М. Усов, М.М. Федорин
**СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ АНКЕТА СИСТЕМЫ ОПРОСНИКОВ КОП-25
ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ ПОДРОСТКОВ 12–14 ЛЕТ:
НАДЕЖНОСТЬ И ВНУТРЕННЯЯ УСТОЙЧИВОСТЬ**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

427 И.В. Анисимова, С.Б. Артемьева, Е.Д. Белоусова, Н.Д. Вашакмадзе, Д.В. Влодавец, Т.А. Гремякова,
О.С. Грознова, В.И. Гузева, Е.В. Гусакова, Л.М. Кузенкова, А.Л. Куренков, С.И. Куцев, С.В. Михайлова,
Л.П. Назаренко, С.С. Никитин, А.Ю. Новиков, Т.В. Подклетнова, Е.В. Полевиченко, А.В. Поляков,
Г.Г. Прокопьев, Д.И. Руденко, С.А. Репина, Е.В. Романенко, С.О. Рябых, Г.Е. Сакбаева, Е.Ю. Сапего,
Л.Р. Селимзянова, А.А. Степанов, Д.М. Субботин, В.М. Суслов, Е.В. Тозлиан, Д.А. Феклистов,
Н.И. Шаховская, Е.В. Шредер
МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ДЮШЕННА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ

454 А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Н.И. Ильина, А.А. Кубанов, Е.Р. Аравийская, Н.Г. Астафьева,
В.Т. Базаев, Е.Ю. Борзова, Е.А. Вишнева, Ю.А. Галлямова, И.В. Данилычева, О.Г. Елисютина,
Л.Ф. Знаменская, В.Г. Калугина, А.Э. Карамова, Ю.Г. Левина, Р.Я. Мешкова, О.Ю. Олисова, Г.А. Новик,
А.В. Самцов, Л.Р. Селимзянова, Е.В. Соколовский, Е.С. Феденко, О.С. Федорова, Д.С. Фомина,
В.Р. Хайрутдинов, В.В. Чикин, А.Е. Шульженко
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С КРАПИВНИЦЕЙ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

478 И.А. Беляева, Е.П. Бомбардинова, Т.В. Турти
**ЛАТЕНТНЫЙ ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА:
СОВРЕМЕННЫЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ**

490 А.А. Шилова, З.Г. Алиева, О.А. Башкина, Б.И. Кантемирова
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

498 А.Н. Сурков, А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, А.Л. Аракелян, Е.Е. Бессонов, Н.В. Журкова
**БОЛЕЗНЬ НАКОПЛЕНИЯ ГЛИКОГЕНА IV ТИПА: СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ ПАТОГЕНЕЗА НЕЙТРОПЕНИИ
И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭМПАГЛИФЛОЗИНОМ**

507 Е.А. Дегтярева, Б.М. Мвела, А.П. Продеус, Д.Ю. Овсянников, М.Г. Кантемирова, О.В. Алексеева,
Д.А. Кудлай, А.И. Ким, И.Е. Нефедова, Т.В. Рогова, М.Р. Туманян, И.А. Корсунский
**ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

515 Е.И. Клещенко, Е.В. Шимченко, А.Ф. Комаров, В.Е. Харченко
**РИСК РАЗВИТИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ И ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ
НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ**

НОВОСТИ

523 НОБЕЛЕВСКУЮ ПРЕМИЮ ПО МЕДИЦИНЕ ПОЛУЧИЛИ УЧЕНЫЕ ИЗ ВЕНГРИИ И США ЗА ИЗУЧЕНИЕ РНК

523 FDA ОДОБРИЛО БОЗУТИНИБ ДЛЯ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОГЕННЫМ ЛЕЙКОЗОМ

523 МИНЗДРАВ ОДОБРИЛ ВАКЦИНУ ПРОТИВ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

524 ПОБЕДЫ РОССИЙСКИХ ПЕДИАТРОВ НА МЕЖДУНАРОДНОЙ АРЕНЕ

ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

526 К ЮБИЛЕЮ ЛЕЙЛЫ СЕЙМУРОВНЫ НАМАЗОВОЙ-БАРАНОВОЙ

528 К ЮБИЛЕЮ ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНЫ БАЙБАРИНОЙ

Pediatric Pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

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

www.pedpharma.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

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

Deputy editors-in-chief

Saygitov R.T., MD, PhD

Research editors

McIntosh E.D.G., MD, PhD

Pettoello-Mantovani M., MD, PhD, professor
Petrovskii F.I. (Khanty-Mansiisk), PhD, professor

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

Associate Editor

Pankova A.R.

Art director

Arkhotik A.B.

Publishing editor

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

Advertising department

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

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

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

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

Designer

Ignashchenko F.A.

Proof-reader

Petro E.R.

Translator

Kravchenko A.A., Sladkov D.G.

Correspondence address

Office 2–8, Unit № XLIX, 81-1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335, Moscow,
Russian Federation

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

+7 (916) 650-07-42

pedpharm@spr-journal.ru

**The Journal is in the List
of the leading academic journals and
publications of the Supreme Examination
Board (VAK)
publishing the results
of doctorate theses**

Editorial board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Poliyakov V.G. (Moscow), PhD, professor, academicien of RAS

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

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

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

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

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

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

Surkov A.N. (Moscow), PhD

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

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

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

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

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

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

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

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

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

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

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

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

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLC

Office 2–8, Unit № XLIX,

81-1 Vavilova Street, 2nd floor,

117335, Moscow, Russian Federation

www.spr-journal.ru

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

+7 (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

Series ПИ № ФС77-22767 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

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

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

Printed at LLC United Printing Complex
7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow,
tel.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz.

Signed for printing 31.10.2023
Circulation 3000 copies.
Subscription indices are in catalogue
Ural-Press Okrug — 88005. Free price.



PEDIATRIC PHARMACOLOGY. 2023;20(5)

CONTENT

EDITOR'S NOTE

- 408 Leyla S. Namazova-Baranova

ORIGINAL ARTICLES

- 409 Anita R. Denisova, Alexandr B. Malahov, Alexandr N. Pampura, Elena A. Vishneva, Margarita A. Soloshenko, Nikoloz M. Gaboshvili, Leyla S. Namazova-Baranova
FEATURES OF STATISTICAL ACCOUNTING OF ALLERGIC DISEASES IN CHILDREN — EVIDENCE FROM MOSCOW
- 420 Nikolay A. Nikolaev, Yulia P. Skirdenko, Kirill A. Andreev, Alexandr V. Gorbenko, Elena B. Pavlinova, Grigory M. Usov, Maxim M. Fedorin
SPECIALIZED QUESTIONNAIRE OF THE QAA-25 QUESTIONNAIRE SYSTEM FOR ASSESSING THE POTENTIAL ADHERENCE TO TREATMENT OF ADOLESCENTS AGED 12–14 YEARS: RELIABILITY AND INTERNAL STABILITY

CLINICAL RECOMMENDATIONS

- 427 Inga V. Anisimova, Svetlana B. Artemyeva, Elena D. Belousova, Nato D. Vashakmadze, Dmitriy V. Vlodavets, Tatiana A. Gremyakova, Olga S. Groznova, Valentina I. Guzeva, Elena V. Gusakova, Lyudmila M. Kuzenkova, Alexey L. Kurenkov, Sergey I. Kutsev, Svetlana V. Mikhaylova, Lyudmila P. Nazarenko, Sergey S. Nikitin, Artem Yu. Novikov, Tatiana V. Podkletnova, Elena V. Polevichenko, Alexander V. Polyakov, Gennady G. Prokopyev, Dmitry I. Rudenko, Svetlana A. Repina, Evgeniia V. Romanenko, Sergey O. Ryabykh, Gul'zhan E. Sakbaeva, Elena Yu. Sapego, Liliia R. Selimzyanova, Andrey A. Stepanov, Dmitry M. Subbotin, Vasilii M. Suslov, Elena V. Tozliyan, Dmirty A. Feklistov, Nadezhda I. Shakhovskaya, Ekaterina V. Shreder
DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY: MODERN APPROACHES IN PATIENT MANAGEMENT
- 454 Aleksander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Natalya I. Il'ina, Alexey A. Kubanov, Elena R. Araviyskaya, Natalya G. Astafieva, Vitaliy T. Bazaev, Elena Yu. Borzova, Elena A. Vishneva, Yulia A. Gallyamova, Inna V. Danilycheva, Olga G. Elisyutina, Ludmila F. Znamenskaya, Vera G. Kalugina, Arphenya E. Karamova, Yulia G. Levina, Raisa Ya. Meshkova, Olga Yu. Olisova, Gennadiy A. Novik, Alexey V. Samtsov, Liliia R. Selimzyanova, Evgeniy V. Sokolovsky, Elena S. Fedenko, Olga S. Fedorova, Daria S. Fomina, Vladislav R. Khayrutdinov, Vadim V. Chikin, Andrey E. Shulzhenko
MODERN APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH URTICARIA

REVIEW

- 478 Irina A. Belyaeva, Elena P. Bombardirova, Tatyana V. Turti
LATENT IRON DEFICIENCY IN TENDER-AGE INFANTS: MODERN PREVENTIVE MEASURES
- 490 Anna A. Shilova, Zajnab G. Alieva, Ol'ga A. Bashkina, Bela I. Kantemirova
PROTON PUMP INHIBITORS IN PEDIATRIC PRACTICE
- 498 Andrej N. Surkov, Aleksandr A. Baranov, Lejla S. Namazova-Baranova, Anna L. Arakelyan, Evgenij E. Bessonov, Natal'ya V. Zhurkova
GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IB: MODERN UNDERSTANDING OF THE PATHOGENESIS OF NEUTROPENIA AND PROSPECTS FOR ITS TREATMENT WITH EMPAGLIFLOZIN
- 507 Elena A. Degtyareva, Bupe M. Mwela, Andrey P. Prodeus, Dmitry Yu. Ovsyannikov, Marina G. Kantemirova, Olga V. Alekseeva, Dmitry A. Kudlay, Alexey I. Kim, Inessa E. Nefedova, Tatiana V. Rogova, Margarita R. Tumanyan, Ilya A. Korsunskiy
IMMUNODEFICIENCY DISORDERS IN CONGENITAL HEART DISEASES (REVIEW)
- 515 Elena I. Kleshchenko, Elena V. Shimchenko, Aleksander F. Komarov, Valeria E. Kharchenko
THE RISK OF DEVELOPING OF MALNUTRITION AND THE PRINCIPLES OF CORRECTION OF NUTRITIONAL STATUS DISORDERS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

NEWS

- 523 **THE NOBEL PRIZE FOR MEDICINE WAS AWARDED TO SCIENTISTS FROM HUNGARY AND THE USA FOR THE STUDY OF RNA**
- 523 **THE FDA HAS APPROVED BOZUTINIB FOR CHILDREN WITH CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA**
- 523 **MINISTRY OF PUBLIC HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION HAS APPROVED A VACCINE AGAINST HERPES ZOSTER**

FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 524 **VICTORIES OF RUSSIAN PEDIATRICIANS IN THE INTERNATIONAL ARENA**

MEMORABLE DATES

- 526 **TO THE ANNIVERSARY OF LEYLA SEYMUROVNA NAMAZOVA-BARANOVA**
- 528 **TO THE ANNIVERSARY OF ELENA NIKOLAEVNA BAIBARINA**



Дорогие друзья, коллеги!

Недавно прочитала одну научную статью, которая повергла меня в шок. Оказывается, взрывной рост научных исследований в медицине идет такими стремительными темпами и столь экспоненциально, что полное обновление данных происходит за 18 дней. Вдумайтесь! За 18! Еще каких-то 20 лет назад на это нужно было 5 лет (почему и наши переподготовки 1 раз в 5 лет выглядели вполне уместными). А теперь — 3 недели...

Но на профессиональную переподготовку мы ежемесячно никого отправлять не будем, потому что у нас есть лучший инструмент — наши журналы, где постоянно печатаются самые последние обновления в любой области педиатрии и охраны здоровья детей.

Так, в этом номере мы приготовили для вас две публикации новых клинических рекомендаций (по мышечной дистрофии Дюшенна и крапивнице), пять обзоров литературы по широкому кругу проблем (латентному дефициту железа у детей раннего возраста с обсуждением драматических последствий этого распростра-

ненного состояния, по последним данным о применении блокаторов протонной помпы у детей, по новым подходам к ведению детей с гликогенозами и муковисцидозом, а также по частоте иммунодефицитных состояний у пациентов с врожденными пороками сердца). Кроме того, в этом номере две оригинальные статьи на весьма неожиданные темы: совершенствования информационных систем здравоохранения (на примере ЕМИАС г. Москвы) и определения приверженности терапии подростков (с использованием специализированных анкет КОП-25).

Обязательно загляните в разделы «Новости» (вы найдете там интересные факты, которые определяют вектор развития педиатрической науки) и «Информация Союза педиатров России» (уверена, вы порадуетесь нашим общим успехам!).

Так что приятного просмотра! Вы обязательно получите удовольствие от прочтения нового номера журнала!

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

Dear friends, colleagues!

Recently I read a scientific article that really shocked me. It turns out that the significant growth of scientific research in medicine is proceeding in such a rapid and exponential way that a complete data update occurs within 18 days. Think about it! 18 days only! It took 5 years only 20 years ago (that is why our retraining program once every 5 years were relevant). And now it is only 3 weeks...

Still, we will not send anyone for professional retraining every month as we have a better tool. It is our journals where most recent updates are published covering any field of pediatrics and children healthcare.

We have prepared two new clinical guidelines for you (Duchenne muscular dystrophy and urticaria), five literature reviews on different topics (latent iron deficiency in infants with further discussion of the dramatic consequences of this common condition; recent data on the use of proton pump blockers in children; new approaches in glycogen storage diseases and cystic fibrosis management in children; immune deficiency frequency in patients with congenital heart defects) in this issue. Moreover, there are two original articles on very unusual topics: improvement of health information systems (on the example of Unified medical information analysis system, Moscow), and assessment of adolescent compliance to the therapy (using specialized questionnaires KOP-25).

Do not forget to check the "News" section (you can find interesting facts determining the vector of pediatric science development) and "Information from the Union of Pediatricians of Russia" section (I am sure that you will enjoy our collective success!).

Enjoy the reading! You will be pleased reading the new issue of the journal!

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

А.Р. Денисова^{1, 2, 3}, А.Б. Малахов^{1, 4}, А.Н. Пампура⁵, Е.А. Вишнева^{2, 6},
М.А. Солошенко², Н.М. Габошвили³, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 6}

¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

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

³ Детская городская поликлиника № 32, Москва, Российская Федерация

⁴ НИКИ детства, Москва, Российская Федерация

⁵ НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁶ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Особенности статистического учета аллергических болезней у детей на примере г. Москвы

Автор, ответственный за переписку:

Денисова Аниита Робертовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119992, Москва, Б. Пироговская, 19, тел. (раб.): +7 (495) 135-55-32, тел. (моб.): +7 (916) 419-86-97, e-mail: Anita_D@mail.ru

Обоснование. Появление новых функциональных возможностей статистического учета позволило провести сравнительный анализ заболеваемости аллергическими патологиями по реестрам аллергологов и педиатров из единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) г. Москвы и данным из формы федерального статистического наблюдения № 12 (ФСН № 12). **Цель исследования** — изучить потенциал использования ЕМИАС для оценки/мониторинга заболеваемости аллергическими патологиями, в том числе и бронхиальной астмой, у детей на примере нескольких амбулаторно-поликлинических центров (АПЦ) г. Москвы. **Методы.** Проведено исследование комбинированного дизайна. Были проанализированы данные детей нескольких АПЦ г. Москвы — сведения из ЕМИАС (реестров наблюдения педиатров и аллергологов-иммунологов) и из отчетных форм ФСН № 12. **Результаты.** Для сравнительного анализа статистических данных из ЕМИАС и ФСН № 12 изучили сведения 60 851 ребенка в возрасте до 18 лет. Выявлено, что из 60 851 ребенка аллергический ринит, по данным ФСН № 12 и ЕМИАС, был установлен у 1001 и 1059 пациентов, atopический дерматит — у 142 и 345, крапивница — у 363 и 33; ангиоотек — у 4 и 16 соответственно, пищевая аллергия — у 233 детей (по ФСН № 12) и ни у кого из детей (по данным ЕМИАС). Диагноз бронхиальной астмы из 60 851 ребенка имели 619 детей по данным годового отчета (ФСН № 12) и 537 — по реестрам наблюдения педиатра (ЕМИАС). При этом установлено, что диагноз бронхиальной астмы отсутствует как отдельная нозология в реестре аллерголога-иммунолога, и сведения о детях с астмой доступны этому специалисту только при проведении анализа выгруженных сведений о детях с другими аллергическими болезнями. **Заключение.** Достаточная выборка обеспечила высокую репрезентативность полученных результатов. Выявленные при сравнительном анализе данных из различных источников — ЕМИАС и ФСН № 12 — отличия в показателях заболеваемости аллергическими болезнями указывают на необходимость как совершенствования системы статистического учета, так и разработки современных алгоритмов ранней диагностики и динамического наблюдения детей с аллергией.

Ключевые слова: аллергические болезни, бронхиальная астма, аллергический ринит, atopический дерматит, пищевая аллергия, дети

Для цитирования: Денисова А.Р., Малахов А.Б., Пампура А.Н., Вишнева Е.А., Солошенко М.А., Габошвили Н.М., Намазова-Баранова Л.С. Особенности статистического учета аллергических болезней у детей на примере г. Москвы. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(5):409–419. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2633>

ОБОСНОВАНИЕ

Точные сведения о реальной распространенности и инцидентности — об истинном количестве больных конкретными возрастными категориями с подтвержденным заболеванием — являются необходимым слагаемым успеха для оказания качественной медицинской помощи как в организационном аспекте, при планировании процессов, так и в экономическом — для формирования бюджета на расходы здравоохранения. Это актуально как для распространенных патологических состояний, например для аллергических заболеваний, так и для редких болезней. При этом, с одной стороны, такие данные отражают эффективность уже применяемых диагностических алгоритмов, а с другой — абсолютно зависимы от используемых эпи-

демиологических подходов — процедур и инструментов фиксации и анализа сведений о заболеваемости.

Организация и проведение полноценных крупномасштабных — популяционных — эпидемиологических исследований весьма трудоемки и времязатратны, полученные результаты могут иметь расхождения и полностью зависят от выбранной методологии (показано, что данные самоотчетов респондентов в разы выше цифр, полученных в исследованиях, включающих этап выборочного клинического обследования) [1].

Такие расхождения отмечены для множества нозологий, в том числе для аллергических болезней. Показано, что данные официальной статистики «занижают» эпидемиологические показатели. Так, по результатам клинко-эпидемиологического исследования GA²LEN

(сплошного анкетирования и выборочного комплексного обследования), проведенного среди подростков 15–18 лет в 2008–2009 гг. с участием двух центров Российской Федерации (гг. Москва и Томск), истинная распространенность аллергических болезней существенно ниже встречаемости симптомов — в 4 и 3,2 раза, меньше «текущей заболеваемости» — в 1,4 и 2,8 раза и одновременно значительно выше официальных статистических показателей — в 2 и 20,8 раза для астмы и аллергического ринита соответственно [2]. В то же время константность официальных данных в динамике свидетельствует, что проблема гиподиагностики аллергических болезней сохраняется, а методология сбора и регистрации официальных эпидемиологических сведений требует усовершенствования [3, 4].

Важной фенотипической характеристикой аллергической патологии, усложняющей особенности статистического учета, является мультиморбидность — наличие у одного пациента одновременно нескольких диагнозов (бронхиальной астмы, аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, атопического дерматита), так как фиксация всех диагнозов в данном случае осуществляется не всегда и пациент «находится» на диспансерном наблюдении / статистически «учитывается» лишь по одному из диагнозов.

В качестве достаточно надежного источника медицинской информации возможно рассмотреть регистры (популяционные, страновые, региональные — как полноценные многофункциональные инструменты длительного динамического наблюдения); однако лишь единичные страны мира обладают такими инструментами [5].

Таким образом, для зарубежных и отечественных исследователей основными источниками эпидемиологических данных в большинстве случаев являются сведения медицинской документации, а также медицинских информационных систем — как отдельных медицинских организаций, так и региональных служб здравоохранения.

В то же время использование различных медицинских информационных систем здравоохранения в качестве ресурса эпидемиологических сведений имеет некоторые ограничения, например техническую несовместимость, в результате которой медицинские работники испытывают трудности при обмене файлами [6, 7], отличающийся/сложный веб-дизайн интерфейса [8, 9], особенности требований к обеспечению безопасности данных [10, 11], различную функциональность [12, 13], недостаточную профессиональную поддержку [14, 15], ограничения доступа в систему (например, удаленного) [8, 16], низкое качество внесенных данных [17, 18]. Большинство указанных проблем возникают вследствие несоблюдения стандартов, процедур и пользовательских рекомендаций [19].

Национальным проектом «Здравоохранение» цифровизация определена как одна из основных задач [2]. В Москве в настоящее время создан и внедрен во все городские амбулаторно-поликлинические центры, городские больницы, станции скорой медицинской помощи и ряд других городских медицинских организаций централизованный программный продукт — единая медицинская информационно-аналитическая система (ЕМИАС) [5].

Anita R. Denisova^{1, 2, 3}, Alexandr B. Malahov^{1, 4}, Alexandr N. Pampura⁵, Elena A. Vishneva^{2, 6}, Margarita A. Soloshenko², Nikoloz M. Gaboshvili³, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 6}

¹ I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russian Federation

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

³ Children's outpatients clinic No. 32, Moscow, Russian Federation

⁴ Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation

⁵ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁶ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Features of Statistical Accounting of Allergic Diseases in Children — Evidence from Moscow

Background. The emergence of new functional capabilities of statistical accounting made it possible to conduct a comparative analysis of the morbidity of allergic pathologies according to the registers of allergists and pediatricians from the Unified Medical Information and Analytical System (UMIAS) of Moscow with data from the Form of Federal Statistical Observation No. 12 (FSO No. 12). **The aim of the study is** to investigate the potential of using UMIAS for assessing/monitoring the morbidity of allergic diseases, including bronchial asthma in children, using the example of several outpatient clinics (OPCs) in Moscow. **Methods.** A study of combined design has been carried out. The data of children of several OPCs in Moscow were analyzed — data from UMIAS (observation registers of pediatricians and allergist-immunologists) and from the reporting forms of the FSO No. 12. **Results.** For a comparative analysis of statistical data from UMIAS and FSO No. 12, we studied the information of 60,851 children under 18 years of age. It was revealed that out of 60,851 children: allergic rhinitis according to FSO No. 12 and UMIAS was established in 1001 and 1059 patients; atopic dermatitis — in 142 and 345; urticaria — in 363 and 33; angioedema — in 4 and 16, respectively; food allergy — in 233 children according (to FSO No. 12) and in none of the children (according to UMIAS). Out of 60,851 children, 619 children were diagnosed with bronchial asthma according to the annual report (FSO No. 12) and 537 according to the pediatrician's observation registers (UMIAS). At the same time, it was found that the diagnosis of bronchial asthma is not available as a separate nosology in the registry of an allergist-immunologist, and information about children with bronchial asthma is available to this specialist only when analyzing the uploaded information about children with other allergic diseases. **Conclusion.** A adequate sample ensured a high representativeness of the results obtained. The differences in the incidence rates of allergic diseases revealed by a comparative analysis of data from various sources — UMIAS and FSO No. 12 — indicate the need to improve both the system of statistical registration of incidence and the development of modern algorithms for early diagnosis and dynamic monitoring of children with allergies.

Keywords: allergic diseases, bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, food allergies, children

For citation: Anita R. Denisova, Alexandr B. Malahov, Alexandr N. Pampura, Elena A. Vishneva, Margarita A. Soloshenko, Nikoloz M. Gaboshvili, Leyla S. Namazova-Baranova. Features of Statistical Accounting of Allergic Diseases in Children — Evidence from Moscow. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(5):409–419. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2633>

Для медицинских работников ЕМИАС — необходимый инструмент ежедневной клинической практики, для исследователей — перспективный ресурс, база демографических, анамнестических, лабораторных данных. Однако лишь в небольшом количестве публикаций, размещенных в базе Российского индекса научного цитирования (РИНЦ), указано на использование возможностей ЕМИАС для извлечения дополнительных сведений и их анализа [20–24]. Единичные публикации содержат результаты анализа причин смертности, продолжительности жизни при отдельных нозологиях [25, 26]. Отдельные исследования описывают роль ЕМИАС в анализе организационного процесса — параметров качества оказания медицинской помощи [27]; найдено лишь две работы, посвященные анализу эпидемиологических данных взрослых пациентов с использованием сведений из ЕМИАС — распространенности хронической крапивницы [28] и тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [29].

Традиционным источником информации для изучения заболеваемости в России является форма федерального статистического наблюдения № 12 (ФСН № 12) («Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации»), в которой фиксируются все случаи заболеваний, выявленные как при обращении за медицинской помощью, так и в ходе профилактических осмотров и диспансеризации у всего населения, прикрепленного к конкретной медицинской организации. ФСН № 12 используется в том числе и для формирования сведений для единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ), действующей с 2011 г., и ежегодных статистических материалов, представляемых органами государственной власти субъекта Российской Федерации в сфере охраны здоровья Министерству здравоохранения Российской Федерации и территориальному органу Росстата в субъекте Российской Федерации.

До настоящего времени возможности ЕМИАС как источника эпидемиологической информации об аллергических заболеваниях у детей не изучали. Кроме того, не исследовали особенности системы в аспекте организации процесса статистического учета, не проводили сравнительного анализа с данными ФСН № 12.

Таким образом, определение потенциала использования ЕМИАС в качестве как оптимальной системы статистического учета эпидемиологических сведений, так и инструмента оценки/мониторинга аллергических болезней у детей стало основанием для проведения исследования.

Цель исследования

Проанализировать потенциал возможностей ЕМИАС в качестве инструмента статистического учета и источника эпидемиологических данных об аллергической патологии у детей, сравнив с данными ФСН № 12, на примере нескольких амбулаторно-поликлинических центров г. Москвы.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

- Проведено исследование комбинированного дизайна: ретроспективное одномоментное исследование электронной медицинской документации пациентов детского возраста по данным ЕМИАС;

- сравнительный анализ агрегированных данных статистической (годовой) отчетности ФСН № 12.

Источник информации

Использованы данные о детском населении, прикрепленном к четырем амбулаторно-поликлиническим центрам одного административного округа г. Москвы:

- извлекали и анализировали сведения о пациентах из реестров наблюдения аллерголога-иммунолога и педиатра ЕМИАС в двух АПЦ за 2021 и 2022 гг. со следующими нозологиями: аллергический ринит / поллиноз (J30.1–J30.4); астма, астматический статус (J45, J46); атопический дерматит (L20); крапивница (L50.0–L50.9); ангиоотек (T78.4) (табл. 1, 2);
- для сравнительного анализа использовали данные ФСН № 12 тех же двух АПЦ с приложениями за трехлетний период (январь 2020 — декабрь 2022 г.) — заболеваемость по обращаемости, отчетная форма по классу отдельных нозологий, относящихся к аллергическим болезням (табл. 3, 4): аллергический ринит / поллиноз (J30.1); астма, астматический статус (J45, J46); атопический дерматит (L20, L20.8, L20.9, L24.9); пищевая аллергия (L27.2); крапивница (L50.0–L50.9); ангиоотек (T78.4).

Дополнительный анализ данных по бронхиальной астме провели в увеличенной выборке: в сведения по этой нозологии из ФСН № 12 двух АПЦ были добавлены данные еще двух АПЦ того же округа (из приложений за трехлетний период — с января 2020 по декабрь 2022 г.) по заболеваемости по обращаемости из отчетной формы по классу отдельных нозологий, относящихся к аллергическим болезням (см. табл. 4), а именно по астме, астматическому статусу.

Все сведения о пациентах анализировали в деперсонализированном виде.

Целевые показатели были установлены на основании данных, полученных из перечисленных источников.

Критерии соответствия

Критерии включения (для реестров наблюдения ЕМИАС — аллергические болезни, включенные в них)

Данные о пациентах в возрасте от 0 до 18 лет, включенных в реестры наблюдения педиатра и/или аллерголога-иммунолога в АПЦ, участвующих в исследовании, с подтвержденным аллергическим заболеванием (диагнозы — согласно реестрам ЕМИАС):

- «J30.1–J30.4 Аллергический ринит» (сведения учитывали суммарно);
- «J45 (J45.0–J45.9) Бронхиальная астма» (сведения учитывали суммарно);
- «J46 Астматический статус»;
- «L20–L20.9 Атопический дерматит» (учитывали суммарно);
- «L50.0–L50.9 Крапивница» (учитывали суммарно);
- «T78.3 Ангионевротический отек».

Критерии включения

(для отчетной формы ФСН № 12)

Данные ФСН № 12 (двух тех же АПЦ одного округа), включающие сведения обо всех детях в возрасте от 0 до 18 лет с установленным диагнозом аллергического заболевания (с учетом особенностей формы в отношении фиксации статистических сведений об установленных аллергических болезнях):

- «J30.1–J30.4 Аллергический ринит» (учитывались суммарно);

Таблица 1. Данные реестра ЕМИАС (группа наблюдения пациентов с аллергическими болезнями) у аллерголога
Table 1. Data from the UMIAS registry (observation group of patients with allergic diseases) from an allergologist

Данные по группе наблюдения у аллерголога		Все дети	АПЦ 1	АПЦ 2	P-value
N		1442	798	644	
Пол, n (%)	Ж	558 (38,7)	294 (36,8)	264 (41,0)	0,120
	М	884 (61,3)	504 (63,2)	380 (59,0)	
Бронхиальная астма, n (%)	наличие	91 (6,3)	54 (6,8)	37 (5,7)	0,494
	отсутствие	1351 (93,7)	744 (93,2)	607 (94,3)	
Аллергический ринит, n (%)	наличие	1059 (73,4)	699 (87,6)	360 (55,9)	< 0,001
	отсутствие	383 (26,6)	99 (12,4)	284 (44,1)	
Атопический дерматит, n (%)	наличие	345 (23,9)	82 (10,3)	263 (40,8)	< 0,001
	отсутствие	1097 (76,1)	716 (89,7)	381 (59,2)	
Крапивница, n (%)	наличие	33 (2,3)	17 (2,1)	16 (2,5)	0,787
	отсутствие	1409 (97,7)	781 (97,9)	628 (97,5)	
Ангиоотек, n (%)	наличие	16 (1,1)	11 (1,4)	5 (0,8)	0,405
	отсутствие	1426 (98,9)	787 (98,6)	639 (99,2)	
Возрастная группа, n (%)	0–4	185 (12,8)	82 (10,3)	103 (16,0)	0,007
	5–9	606 (42,0)	357 (44,7)	249 (38,7)	
	10–14	469 (32,5)	259 (32,5)	210 (32,6)	
	15–18	182 (12,6)	100 (12,5)	82 (12,7)	

Таблица 2. Данные реестра ЕМИАС (группа наблюдения пациентов с бронхиальной астмой) у педиатра
Table 2. Data from the UMIAS registry (observation group of patients with bronchial asthma) from a pediatrician

Данные по группе наблюдения у педиатра		Все дети	АПЦ 1	АПЦ 2	P-value
n		537	293	244	
Пол, n (%)	Ж	113 (21,0)	76 (25,9)	37 (15,2)	0,003
	М	424 (79,0)	217 (74,1)	207 (84,8)	
Бронхиальная астма, n (%)		537 (100,0)	293 (100,0)	244 (100,0)	1,000
Возрастная группа, n (%)	0–4	7 (1,3)	5 (1,7)	2 (0,8)	0,051
	5–9	122 (22,7)	79 (27,0)	43 (17,6)	
	10–14	259 (48,2)	133 (45,4)	126 (51,6)	
	15–18	149 (27,7)	76 (25,9)	73 (29,9)	

- «J45 Бронхиальная астма», в том числе «J45.0 Бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента» (учитывались суммарно);
- «J46 Астматический статус»;
- «L20–L20.9 Атопический дерматит» (учитывались суммарно);
- «L27.2 Дерматит, вызванный съеденной пищей» и «T78.1 Другие проявления патологической реакции на пищу» — учитывались суммарно как «пищевая аллергия»;
- «L50.0–L50.9 Крапивница» (учитывались суммарно);
- «T78.3 Ангионевротический отек».

Критерии не включения:

- данные о пациентах в возрасте от 0 до 18 лет, не включенных в реестры наблюдения ЕМИАС педиатра и/или аллерголога-иммунолога в АПЦ, участвующ

щих в исследовании, и без подтвержденного аллергического заболевания;

- данные ФСН № 12 (двух тех же АПЦ одного округа), включающие сведения о детях в возрасте от 0 до 18 лет без установленного диагноза аллергического заболевания.

Критерии включения (для отчетной формы ФСН № 12) для дополнительного анализа

Для дополнительного анализа критериями включения для отчетной формы ФСН № 12 были данные ФСН № 12 (трехлетний период наблюдения), включающие сведения обо всех детях в возрасте от 0 до 18 лет, прикрепленных к четырем АПЦ одного округа г. Москвы, с установленным диагнозом «бронхиальная астма» (J45), с учетом особенностей формы в отношении фиксации статистических сведений.

Таблица 3. Распределение детей с бронхиальной астмой разных возрастов по полу в двух АПЦ (данные ФЧН № 12)

Table 3. Distribution of children with bronchial asthma of different ages by gender in two outpatient-polyclinic centers (FSO No. 12 data)

Показатель	Характеристика показателя	Все дети	Возраст, лет				P-value
			0–4	5–9	10–14	15–18	
n (%)		60 851 (100)	11 542 (19)	21 095 (34,7)	16 943 (27,8)	11 249 (18,5)	
Пол, n (%)	Девочки	32 446 (53,3)	6696 (58,0)	10 922 (51,8)	8594 (50,7)	6225 (55,3)	< 0,001
	Мальчики	28 405 (46,7)	4846 (42,0)	10 173 (48,2)	8349 (49,3)	5024 (44,7)	
Учреждение, n (%)	АПЦ 1	32 446 (53,3)	4705 (40,8)	12 164 (57,7)	8090 (47,7)	7470 (66,4)	< 0,001
	АПЦ 2	28 405 (46,7)	6837 (59,2)	8931 (42,3)	8853 (52,3)	3779 (33,6)	
Астма, n (%)	наличие	619 (1,0)	43 (0,4)	217 (1,0)	271 (1,6)	88 (0,8)	< 0,001
	отсутствие	60 232 (99,0)	11 521 (99,8)	20 878 (99,0)	16 672 (98,4)	11 161 (99,2)	

Таблица 4. Средний возраст детей с бронхиальной астмой по данным ФЧН № 12 за 2020–2022 гг.

Table 4. Middle age of children with bronchial asthma age according to FSO No. 12 for 2020–2022

Показатель		Все дети	2020	2021	2022	Диагноз был выставлен до 2020 г.	P-value
n		1111	128	145	397	440	
Возраст, Median [Q ₁ ; Q ₃]		11,1 [8,0; 14,2]	9,9 [6,8; 12,4]	10,3 [7,1; 13,1]	12,0 [9,0; 14,9]	11,0 [7,9; 14,9]	< 0,001
Пол, n (%)	девочки	317 (28,5)	41 (32,0)	42 (29,0)	103 (25,9)	131 (29,8)	0,491
	мальчики	794 (71,5)	87 (68,0)	103 (71,0)	294 (74,1)	309 (70,2)	

Целевой показатель исследования

Неприменимо.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет необходимого размера выборки не проводили.

Статистические методы

Статистический анализ был выполнен с использованием модулей matplotlib (визуализация данных), pandas и numpy (для обработки массивов данных), scipy (все статистические критерии), statsmodels (поправка на множественные сравнения) в Python, версия 3.8. Описание количественных признаков выполнено с указанием медианы и интерквартильного размаха Median (IQR).

Сравнение групп проводили при помощи критерия Манна – Уитни (в случае сравнения 2 выборок) и критерия Краскела – Уоллиса (≥ 3 выборок). Для сравнения категориальных признаков использовали критерий хи-квадрат Пирсона. Во всех случаях, когда были проведены множественные сравнения, осуществляли перерасчет уровня значимости p с применением поправки Бонферрони. Связь частоты возникновения бронхиальной астмы с полом устанавливали, рассчитывая отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Проверка гипотез была двусторонней, статистически значимыми считали связи при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Дизайн исследования не требовал одобрения этическим комитетом, так как не предполагал непосредственного участия исследуемых, их наблюдения и каких-либо вмешательств. В исследовании использовали только агрегированные деперсонализированные сведения о детях, прикрепленных к участвовавшим в исследовании нескольким АПЦ г. Москвы.

Все пациенты и/или законные представители при прикреплении к медицинской организации подписывают заявление о выборе медицинской организации и согласие на обработку персональных данных, в которых указано право медицинской организации осуществлять все действия (операции) с персональными данными (сбор, ввод, систематизацию, накопление, хранение (в электронном виде и на бумажном носителе), уточнение, обновление, передачу, изменение, модификацию, использование, обезличивание, блокирование, уничтожение); медицинской организации, к которой прикрепляется пациент, дается право обрабатывать персональные данные посредством внесения их в электронную базу данных, включения в списки (реестры) и отчетные формы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Для достижения поставленной в исследовании цели проведены анализ данных ЕМИАС двух АПЦ одного округа г. Москвы — электронной медицинской документации пациентов детского возраста, прикрепленных к данным центрам, и их сравнение со сведениями статистической (годовой) отчетности по ФЧН № 12 тех же АПЦ.

Для определения потенциала возможностей системы в отношении статистического учета аллергической патологии у детей и сравнительного анализа данных была изучена электронная медицинская документация пациентов детского возраста, включенных в реестры наблюдения аллергологов и педиатров двух участвующих в исследовании центров.

Для сравнительного анализа из ФЧН № 12 (тех же двух АПЦ) были агрегированы следующие сведения: количество прикрепленного населения к конкретному АПЦ, распределение по полу (графа 4 «всего» и графа 7 «юноши» ФЧН № 12) и возрасту (таблицы 1 и 4 ФЧН № 12), год установки диагноза «бронхиальная астма» (графа 9 ФЧН № 12). Сведения о пациентах графы 4 («всего»),

граф 5 и 6 (возраст 0–4 и 5–9 лет соответственно) формируются из статистических талонов (форма № 025-2/у), содержащих заключительный диагноз. Сведения для графы 6 ФСН № 12 (возраст 5–9 лет) формируются из контрольных карт диспансерного наблюдения (форма № 030/у) о больных, находившихся под диспансерным наблюдением на конец года. Регистрация заболеваний осуществляется по дате рождения: если в отчетном году ребенку исполняется 15 лет (с 1 января по 31 декабря), то он считается подростком, 18 лет — взрослым. Переход пациента из одной возрастной группы в другую (а также перенесение сведений) производят по году рождения, вне зависимости от даты (дня и месяца) рождения подростка, в начале текущего года. При этом вся ранее известная заболеваемость пациента отражается в графе 4 ФСН № 12 («все»), и только вновь выявленная в текущем году — в первичной заболеваемости (графы 6 и 7 для подростков в соответствующих таблицах ФСН № 12).

Для дополнительного анализа статистических данных по бронхиальной астме выборку сведений по ФСН № 12 увеличили, включив данные еще двух АПЦ. Таким образом, по бронхиальной астме были изучены данные всех АПЦ одного округа г. Москвы (т.е. всего детского населения, прикрепленного к данным организациям).

Характеристика всей выборки исследования

Данные системы ЕМИАС двух АПЦ включали сведения о 60 851 ребенке (прикрепленном к указанным АПЦ); подробно была изучена электронная медицинская документация пациентов с аллергическими заболеваниями, включенных в реестры наблюдения аллерголога и педиатра (1888 пациентов).

Выборка данных по ФСН № 12, сформированная по двум АПЦ, участвующим в исследовании, составила также 60 851 ребенка, ее использовали для анализа сведений о заболеваемости детей аллергическими болезнями.

Дополнительно были изучены данные по ФСН № 12 о заболеваемости бронхиальной астмой детей еще двух

АПЦ (выборка составила 98 499 детей — все дети, прикрепленные к четырем АПЦ).

Основной результат исследования

По данным ЕМИАС двух АПЦ, в реестр наблюдения аллерголога-иммунолога были включены 1442 ребенка с различными аллергическими болезнями (см. табл. 1).

При этом в реестр ЕМИАС профильного специалиста аллерголога-иммунолога не включена такая нозология, как бронхиальная астма; отсутствуют диагнозы, соответствующие пищевой аллергии.

Пациенты с диагнозом «бронхиальная астма» попадают в реестр врача аллерголога-иммунолога, только если указанный диагноз — сопутствующий.

Количество детей с бронхиальной астмой, наблюдаемых педиатром (по данным реестра этого специалиста в ЕМИАС), составило 537 (см. табл. 2).

В то же время по ФСН № 12, среди 60 851 ребенка, прикрепленного к двум АПЦ, количество детей с верифицированным диагнозом «бронхиальная астма» составило 619 (см. табл. 3).

Заболеваемость детей аллергическими болезнями в зависимости от возраста, по ФСН № 12 (от общего числа детей данного возраста), составила: бронхиальная астма до 4 лет — 0,4%, 5–9 лет — 1%, 10–14 лет — 1,6%, 15–18 лет — 0,8%; аллергический ринит до 4 лет — 0,1%, 5–9 лет — 1,7%, 10–14 лет — 2,4%, 15–18 лет — 2%; атопический дерматит до 4 лет — 0,3%, 5–9 лет — 0,3%, 10–14 лет — 0,2%, 15–18 лет — 0,2%; крапивница до 4 лет — 0,7%, 5–9 лет — 0,7%, 10–14 лет — 0,6%, 15–18 лет — 0,3%; ангиоотеки до 4 лет — 0%, 5–9 лет — 0%, 10–14 лет — 0%, 15–18 лет — 0%; пищевая аллергия до 4 лет — 0,6%, 5–9 лет — 0,5%, 10–14 лет — 0,2%, 15–18 лет — 0,2%.

Кроме того, нами проанализировано и распределение аллергических болезней по возрастам из ФСН № 12 от общего числа выставленных диагнозов (рис. 1).

Однако сравнительный анализ данных годового отчета ФСН № 12 и сведений ЕМИАС выявил целый ряд рас-

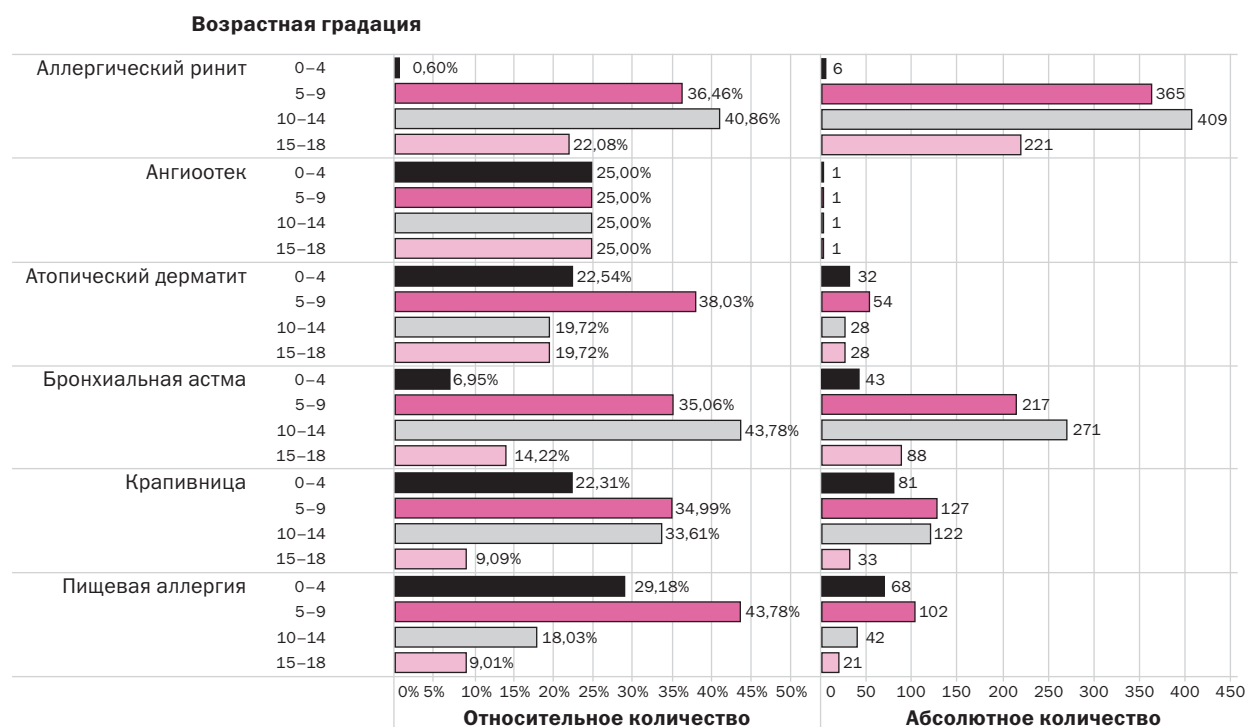


Рис. 1. Распределение аллергических болезней по возрастам из ФСН № 12 (от общего числа выставленных диагнозов)

Fig. 1. Distribution of allergic diseases by age from FSN No. 12 (from the total number of diagnoses)

хождений. Так, диагноз «бронхиальная астма», по реестрам наблюдения педиатра ЕМИАС, был установлен только 537 детям.

При сравнительном анализе данных ФСН № 12 и электронных карт пациентов в ЕМИАС (реестров наблюдения педиатров и аллергологов пациентов с аллергическими болезнями) выявлены следующие различия: число пациентов с аллергическим ринитом составило 1001 и 1059; с атопическим дерматитом — 142 и 345; с крапивницей — 363 и 33; с ангиоотеком — 4 и 16 соответственно. Пищевой аллергией страдали 233 ребенка, по сведениям ФСН № 12, однако никто из них не числился в реестрах наблюдения специалистов в ЕМИАС (в том числе по причине неиспользования специалистами кодов МКБ-10 «L27.2 Дерматит, вызванный съеденной пищей» и «T78.1 Другие проявления патологической реакции на пищу»).

При этом в системе ЕМИАС из 537 детей с диагнозом «бронхиальная астма» 91 ребенок все же числился в реестре наблюдения аллерголога, но только по причине наличия коморбидной патологии (относящейся по ранжированию системы ЕМИАС к аллергологическому профилю) (см. табл. 1, 2).

Дополнительные результаты исследования

Для уточнения особенностей встречаемости бронхиальной астмы были дополнительно проанализированы данные ФСН № 12 еще двух АПЦ (общая выборка составила 98 499 детей): девочек — 51 076 (51,9%) и мальчиков — 47 423 (48,1%).

Число детей с бронхиальной астмой в 2022 г. составило 1111 (1,1%) (см. табл. 4), при этом мальчиков оказалось в 2,73 раза больше (95% ДИ 2,39; 3,11) (рис. 2).

Медиана возраста детей с впервые выставленным (верифицированным) диагнозом «бронхиальная астма» в 2020 г. составила 9,9 года, в 2021 г. — 10,3 года, в 2022 г. — 12 лет (см. табл. 4); при этом во всех АПЦ количество выставленных диагнозов в разные годы значимо не отличалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведен анализ данных о заболеваемости детского населения нескольких АПЦ г. Москвы аллергическими болезнями, в том числе распределения по полу, возрасту, а также среднего возраста верификации диагноза «бронхиальная астма», на основании эпидемиологиче-

ских сведений доступных официальных источников — ЕМИАС и ФСН № 12.

В исследовании выявлены низкие официальные цифры распространенности аллергических заболеваний у пациентов детского возраста — статистически фиксируемые по обращаемости в медицинские организации (независимо от инструмента — ФСН № 12, ЕМИАС).

Установлено расхождение данных распространенности аллергических болезней у детей в официальных источниках (ЕМИАС, ФСН № 12).

Изучение возможностей статистического учета данных доступных источников эпидемиологической информации позволяет сделать вывод, что потенциал возможностей ЕМИАС, по сути представляющей собой полноценный многофункциональный регистр — инструмент длительного динамического наблюдения пациентов, используется недостаточно; реестры наблюдения врача не включают в полной объеме все нозологии, требующие наблюдения профильным специалистом.

Ограничения исследования

В исследовании использованы данные детей нескольких АПЦ одного округа г. Москвы (общая выборка, в которой были изучены сведения, составила 98 499 детей — все дети, прикрепленные к четырем АПЦ). Рассчитанное прикрепление (охват) детского населения к поликлинической медицинской организации (соотношение количества телефонограмм из роддомов в поликлинику по месту прописки и числа новорожденных, прикрепившихся к АПЦ), по данным за 2022 г., составило 87%; полученный показатель (с учетом естественной миграции населения мегаполиса в 10–15%) позволяет считать результаты релевантными в отношении всего округа.

В то же время, несмотря на объем выборки исследования, низкие цифры распространенности могут быть обусловлены незафиксированными случаями обращений в другие медицинские организации (не предоставляющие статистических сведений ни в ЕМИАС, ни для ФСН № 12).

Характерная особенность фенотипа пациента с аллергическими болезнями — мультиморбидность — также может влиять на занижение показателей распространенности.

Интерпретация результатов исследования

Выявленные в исследовании и сохраняющиеся стабильно низкими официальными цифрами распространенности аллергических заболеваний — независимо

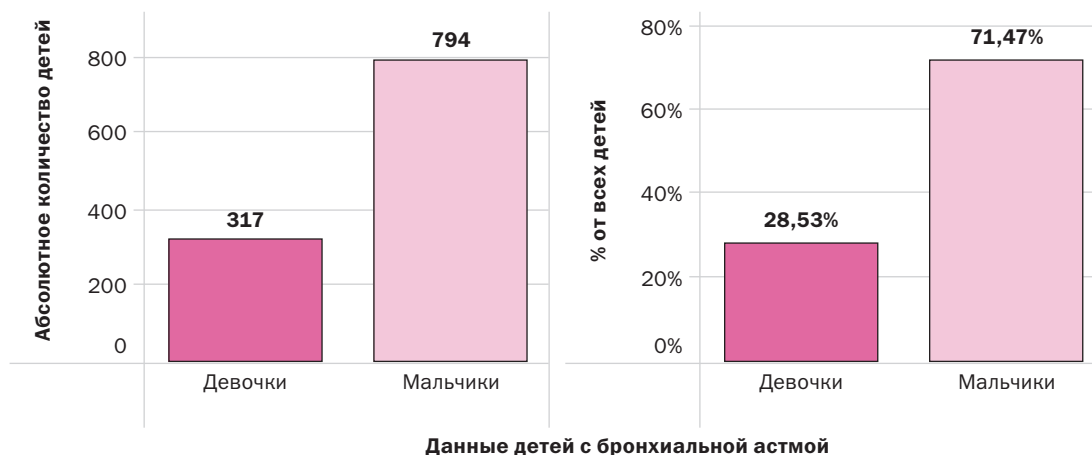


Рис. 2. Распределение детей с бронхиальной астмой по половому признаку

Fig. 2. Distribution of children with bronchial asthma by gender

от инструмента — значимо ниже как официальных зарубежных данных, так и результатов, которые были показаны в зарубежных и отечественных исследованиях, выполненных по стандартному эпидемиологическому протоколу (включающих анкетирование и обследование респондентов для подтверждения диагноза).

В исследуемой нами когорте частота встречаемости (для ФНС № 12 — графа «заболеваемость», в которой фиксируются как вновь возникшие, так и ранее существовавшие случаи по данной нозологии, по поводу которых были обращения в данном календарном году) бронхиальной астмы составила 1,1%. При этом увеличение среднего возраста детей с верифицированным диагнозом «бронхиальная астма» в 2022 г. по сравнению с 2020 г. (в условиях статистически неотличимого количества прикрепленного детского населения по годам наблюдения) может быть связано как с отсутствием или сниженной доступностью профильного специалиста, так и с несовершенством существующих алгоритмов маршрутизации детей с симптомами бронхиальной астмы и, как следствие, с поздней диагностикой болезни (в том числе вследствие отсутствия доступности специалиста в период пандемии коронавирусной инфекции нового типа).

При этом, по данным Национальных центров по контролю над заболеваниями и профилактике, в США в 2021 г. распространенность текущей бронхиальной астмы составила 1,9% среди детей от 0 до 4 лет, 7,5% среди 5–11-летних, 8% среди 12–15-летних и 9,5% среди 15–17-летних детей; сезонными проявлениями аллергии (аллергическим ринитом или риноконъюнктивитом) страдали 18,9%, атопическим дерматитом — 10,8%, пищевой аллергией — 5,8% детей [30, 31]. Исследование фазы I Глобальной сети по астме (GAN) с использованием методологии ISAAC, включившее 101 777 детей (6–7 лет) в 44 центрах в 16 странах и 157 784 подростка (13–14 лет) в 63 центрах в 25 странах (кроме Российской Федерации), показало, что текущая заболеваемость среди детей 6–7 и 13–14 лет 9,1 и 11,0% для бронхиальной астмы, 7,7 и 13,3% для сезонного риноконъюнктивита, 5,9 и 6,4% для атопического дерматита соответственно [32].

Низкие цифры, полученные из официальных статистических источников, учитывая ограничения исследования, могут быть обусловлены отсутствием диагноза у детей с рецидивирующими эпизодами бронхиальной обструкции и астмаподобными симптомами, что требует совершенствования подходов к диагностике и наблюдению пациентов, в том числе с применением возможностей современной информационной системы учета пациентов ЕМИАС.

Значительно отличающиеся данные о распространенности аллергических заболеваний у детей из ФНС № 12 и реестров наблюдения ЕМИАС (атопический дерматит — 142 и 345; крапивница — 363 и 33; ангиоотек — 4 и 16 соответственно; пищевая аллергия — у 233 детей (по ФНС № 12) и ни у одного из детей из реестров ЕМИАС), вероятно, связаны с несовершенством как ФНС № 12, так и ЕМИАС.

В ЕМИАС дети с аллергической патологией находятся на диспансерном учете у двух специалистов — у педиатра и у аллерголога-иммунолога. При этом с таким заболеванием, как бронхиальная астма, логичнее было бы предположить, что наблюдение осуществляет специалист аллерголог-иммунолог, однако именно по данному заболеванию пациент находится на учете у педиатра.

При создании протокола осмотра в электронной медицинской карте в системе ЕМИАС при установлении окончательного диагноза специалисту доступна функция постановки пациента под наблюдение. Если педиатр или любой другой специалист принимает такое решение, в ЕМИАС указывается дата постановки под наблюдение по данному заболеванию, далее в системе выбирается специальность, по которой будет осуществляться дальнейшее наблюдение, и врач (из числа сотрудников центра). Таким образом, в рамках приема специалиста пациент попадает в реестр наблюдения, а в системе ЕМИАС автоматически создается учетная форма № 030/у. Только осуществив все шаги данного алгоритма в электронной карте пациента, можно сохранить сведения и завершить прием. Следует отметить, что в случае, если врач принимает решение о нецелесообразности постановки данного пациента в реестр, необходимо указать причину (например, когда срок наблюдения по данному заболеванию истек; если пациент направлен на госпитализацию, указав стадию (степень) заболевания; когда не подлежит диспансерному наблюдению; по причине смертельного исхода).

Сведения о пациентах после внесения информации об окончательном диагнозе (код МКБ-10) и автоматического внесения в реестр наблюдения доступны только врачу-специалисту, к которому «прикреплен» пациент по профилю заболевания, а также особым категориям пользователей (с уникальными правами доступа к системе — руководителю подразделения/организации). При этом в реестр наблюдения аллерголога-иммунолога попадают такие заболевания, как аллергический и вазомоторный ринит; синдром гипериммуноглобулины Е; отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм; иммунодефициты; неблагоприятные эффекты, не классифицируемые в других рубриках; мастоцитоз; крапивница и эритема; крапивница; дерматит и экзема; атопический дерматит; болезни кожи и подкожной клетчатки. Данные о пациентах с любым из перечисленных диагнозов по профилю (специальности) сформированного реестра можно выделить и просмотреть отдельно, используя имеющиеся фильтры. В то же время, например, дети с диагнозом «бронхиальная астма» могут попасть в реестр аллерголога-иммунолога только в том случае, если, кроме астмы, у них есть один из вышеупомянутых диагнозов. В результате аллерголог-иммунолог не может по ключевому параметру «бронхиальная астма» автоматически сформировать реестр пациентов с данным диагнозом, так как такие пациенты автоматически «падают» в реестр наблюдения врача-педиатра. Подобная ситуация сложилась исторически — дети с диагнозом «бронхиальная астма» традиционно находятся на диспансерном учете именно у педиатра из-за отсутствия специальности «детский аллерголог-иммунолог» и небольшого количества специалистов данного профиля.

В ФНС № 12 учет производится по зафиксированным при обращаемости диагнозам, обезличенно, при этом переход пациента из одной возрастной группы в другую осуществляется на начало года — вне зависимости от того, когда у ребенка или подростка день рождения. ФНС № 12 — статичная (заполняется ежегодно на конец года), сложная для анализа форма, не обладающая возможностью глубокого ретроспективного сравнения сведений в динамике.

Таким образом, назрела потребность в усовершенствовании принципов статистического учета — унифи-

кации форм и требований к их заполнению, полной цифровизации данного процесса с обязательным условием внесения данных в единую электронную систему абсолютно всеми медицинскими организациями. Важным условием является разработка действенных инструментов, погруженных в систему, для поддержки принятия решений специалистом — по своевременному выявлению группы пациентов, у которых риск наличия заболевания высок, но непосредственно диагноз так и не установлен. В данной ситуации также крайне важно повышение информированности специалистов — разработка информационных блоков для врачей-педиатров, аллергологов-иммунологов и пульмонологов для дополнительного контроля пациентов с симптомами бронхиальной обструкции, свидетельствующими о бронхиальной астме, но при этом «упущенными» в рутинной практике приемов.

Единая методология определения эпидемиологических показателей, как в отношении аллергических болезней в целом, так для бронхиальной астмы, синхронизированная и погруженная в формы статистического учета, коррекция принципов формирования реестров групп наблюдения ЕМИАС у специалистов могут помочь получить достоверную информацию по истинной заболеваемости по нозологиям, адекватно спланировать объем и выстроить процесс оказания медицинской помощи детям с аллергией, повысить качество жизни пациентов и их родителей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФСН № 12 позволяет количественно оценить число заболеваний, зарегистрированных у пациентов, наблюдающихся в медицинской организации на конец отчетного года.

Важным отличием ЕМИАС и реестров наблюдения специалистов в системе является динамичность ежедневно обновляемых актуальных данных, а также возможность анализа большого пула данных — количественных и качественных — состояния здоровья пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинского учреждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Miyazaki D, Fukagawa K, Okamoto S, et al. Epidemiological aspects of allergic conjunctivitis. *Allergol Int.* 2020;69(4):487–495. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.06.004>
2. Намазова-Баранова Л.С., Огородова Л.М., Томилова А.Ю. и др. Распространенность астмаподобных симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков // *Педиатрическая фармакология*. — 2009. — Т. 6. — № 3. — С. 59–55. [Namazova-Baranova L, Ogorodova L, Tomilova A, et al. Prevalence of Asthma-like Symptoms and Diagnosed Asthma in the Population of Adolescents. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2009;6(3):59–65. (In Russ).]
3. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Александрова Г.А. и др. *Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2021 году: статистические материалы*. — М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2022. [Kotova EG, Kobyakova OS, Aleksandrova GA, et al. *Obshchaya zabolevaemost' detskogo naseleniya Rossii (0–14 let) v 2021 godu: statisticheskie materialy*. Moscow: Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care of the Ministry of Health of Russian Federation; 2022. (In Russ).]
4. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Александрова Г.А. и др. *Общая заболеваемость детского населения России (15–17 лет) в 2021 году: статистические материалы*. — М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2022. [Kotova EG, Kobyakova OS, Aleksandrova GA, et al. *Obshchaya zabolevaemost' detskogo naseleniya Rossii (15–17 let) v 2021 godu: statisticheskie materialy*. Moscow: Central Research

Institute of Organization and Informatization of Health Care of the Ministry of Health of Russian Federation; 2022. (In Russ).]

5. Berglund A, Ornstrup MJ, Lind-Holst M, et al. Epidemiology and diagnostic trends of congenital adrenal hyperplasia in Denmark: a retrospective, population-based study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;28:100598. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100598>

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.Р. Денисова

<https://orcid.org/0000-0003-0917-6048>

А.Б. Малахов

<https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>

А.Н. Пампура

<https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>

Е.А. Вишнева

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

М.А. Солошенко

<https://orcid.org/0000-0002-6150-0880>

Н.М. Габошвили

<https://orcid.org/0000-0002-2222-6380>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Institute of Organization and Informatization of Health Care of the Ministry of Health of Russian Federation; 2022. (In Russ).]

6. Национальные системы охраны общественного здоровья: экспертный обзор / под ред. Е.И. Аксеновой. — М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020. — 48 с. [Natsional'nye sistemy okhrany obshchestvennogo zdorov'ya: ekspertnyi obzor. Aksenova EI, ed. Moscow: Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Department of Health; 2020. 48 p. (In Russ).]

7. Аксенова Е.И., Камынина Н.Н., Хараз А.Д., Верзилина Н.Н. Большие данные в мировом здравоохранении и клинической практике // *Московская медицина*. — 2022. — № 1. — С. 12–25. [Aksenova EI, Kamynina NN, Kharaz AD, Verzilina NN. Bol'shie dannye v mirovom zdavookhraneni i klinicheskoi praktike. *Moskovskaya meditsina*. 2022;(1):12–25. (In Russ).]

8. Goh WP, Tao X, Zhang J, Yong J. Decision support systems for adoption in dental clinics: a survey. *Knowledge-Based Systems*. 2016;104:195–206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.knsys.2016.04.022>

9. O'Malley AS, Draper K, Gourevitch R, et al. Electronic health records and support for primary care teamwork. *J Am Med Inform Assoc.* 2015;22(2):426–34. doi: <https://doi.org/10.1093/jamia/ocu029>
10. Friedman A, Crosson JC, Howard J, et al. A typology of electronic health record workarounds in small-to-medium size primary care practices. *J Am Med Inform Assoc.* 2014;21(e1):78–83. doi: <https://doi.org/10.1136/amiajnl-2013-001686>
11. Pickering BW, Dong Y, Ahmed A, et al. The implementation of clinician designed, human-centered electronic medical record viewer in the intensive care unit: a pilot step-wedge cluster randomized trial. *Int J Med Inform.* 2015;84(5):299–307. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2015.01.017>
12. Khajouei R, Gohari SH, Mirzaee M. Comparison of two heuristic evaluation methods for evaluating the usability of health information systems. *J Biomed Inform.* 2018;80:37–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2018.02.016>
13. Park Y-T, Han D. Current status of electronic medical record systems in hospitals and clinics in Korea. *Health Inform Res.* 2017;23(3):189–198. doi: <https://doi.org/10.4258/hir.2017.23.3.189>
14. Paré G, Raymond L, de Guinea AO, et al. Electronic health record usage behaviors in primary care medical practices: a survey of family physicians in Canada. *Int J Med Inform.* 2015;84(10):857–867. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2015.07.005>
15. Whitt KJ, Eden L, Merrill KC, Hughes M. Nursing student experiences regarding safe use of electronic health records: a pilot study of the Safety and Assurance Factors for EHR Resilience guides. *Comput Inform Nurs.* 2017;35(1):45–53. doi: <https://doi.org/10.1097/CIN.0000000000000291>
16. Grout RW, Cheng ER, Carroll AE, et al. A six-year repeated evaluation of computerized clinical decision support system user acceptability. *Int J Med Inform.* 2018;112:74–81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2018.01.011>
17. Kaipio J, Lääveri T, Hyppönen H, et al. Usability problems do not heal by themselves: national survey on physicians' experiences with EHRs in Finland. *Int J Med Inform.* 2017;97:266–281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2016.10.010>
18. Vossebeld DM, Puik ECN, Jaspers JEN, Schuurmans MJ. Development process of a mobile electronic medical record for nurses: a single case study. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2019;19(1):11. doi: <https://doi.org/10.1186/s12911-018-0726-3>
19. Kihuba E, Gathara D, Mwinga S, et al. Assessing the ability of health information systems in hospitals to support evidence-informed decisions in Kenya. *Global Health Action.* 2014;7:24859. doi: <https://doi.org/10.3402/gha.v7.24859>
20. Недогода С.В., Лопатин Ю.М., Архипов М.В. и др. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть II // *Российский кардиологический журнал.* — 2022. — Т. 27. — № 2. — С. 9–20. — doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4759> [Nedogoda SV, Lopatin YuM, Arkhipov MV, et al. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part II. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(2):9–20. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4759>]
21. Zinchenko VV, Arzamasov KM, Chetverikov SF, et al. Methodology for conducting post-marketing surveillance of software as a medical device based on artificial intelligence technologies. *Sovrem Tekhnologii Med.* 2022;14(5):15–23. doi: <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.5.0>
22. Евсиков Е.М., Теплова Н.В., Баирова К.И., Джексембеков А.Г. Характер преморбидной патологии и тяжесть течения COVID-19 у молодых больных возрастной категории 16–30 лет в перепрофилированных стационарах по данным ретроспективного исследования // *Лечебное дело.* — 2022. — № 2. — С. 29–37. — doi: <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2022-12803> [Evsikov EM, Teplova NV, Bairova KI, Dzheksembekov AG. The Nature of Premorbid Pathology and the Severity of COVID-19 in Young Patients Aged 16–30 Years in Repurposed Hospitals According to a Retrospective Study. *Lechebnoe Delo.* 2022;(2):29–37. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2022-12803>]
23. Роппельт А.А., Лебедкина М.С., Чернов А.А. и др. Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19 препаратом тиксагевимаб/цилгавимаб у взрослых московских пациентов с первичными иммунодефицитами // *Терапевтический архив.* — 2023. — Т. 95. — № 1. — С. 78–84. — doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.01.202088> [Roppelt AA, Lebedkina MS, Chernov AA, et al. Pre-exposure prophylaxis of new COVID-19 coronavirus infection with tixagevimab/cilgavimab in adult Moscow patients with primary immunodeficiencies. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2023;95(1):78–84. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.01.202088>]
24. Суворова Н.Н., Зюзина Ж.В., Минушкина Л.О. и др. Новое направление оппортунистического скрининга семейной гиперхолестеринемии в системе первичной медико-санитарной помощи Москвы // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* — 2022. — № 1. — С. 10–15. — doi: <https://doi.org/10.26269/wrgz-0k81> [Suvorova NN, Zyuzina ZhV, Minushkina LO, et al. A new direction of opportunist screening for family hypercholesterolemia in the primary health care system in Moscow. *Kremlin Medicine Journal.* 2022;(1):10–15. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26269/wrgz-0k81>]
25. Иванова А.Е., Сабгайда Т.П., Семенова В.Г. и др. Особенности смертности населения Москвы от болезней системы кровообращения // *Московская медицина.* — 2020. — № 3. — С. 101–112. [Ivanova AE, Sabgaida TP, Semenova VG, et al. Characteristics of Moscow Population Mortality from Diseases of the Circulatory System. *Moskovskaya meditsina.* 2020;(3):101–112. (In Russ).]
26. Сабгайда Т.П., Иванова А.Е., Евдокушкина Г.Н. и др. Сопряженные заболевания при смерти от болезней системы кровообращения по данным анализа множественных причин // *Вестник ПАМН.* — 2021. — Т. 76. — № 4. — С. 368–376. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1496> [Sabgayda TP, Ivanova AE, Evdokushkina GN, et al. Associated Pathology in Case of Death from Circulatory Diseases According to the Analysis of Multiple Causes. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(4):368–376. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1496>]
27. Балашов С.Л., Чайка Ю.Б., Еронина Е.В. и др. Результаты аудита приема врача-ревматолога в условиях оказания первичной медико-санитарной помощи детям с проявлениями суставного синдрома // *Вопросы практической педиатрии.* — 2021. — Т. 16. — № 4. — С. 62–67. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-4-62-67> [Balashov SL, Chaika YuB, Eronina EV, et al. Audit of outpatient consultations of children with manifestations of articular syndrome by a rheumatologist in primary health care units. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics.* 2021;16(4):62–67. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-4-62-67>]
28. Фомина Д.С., Мальцева Н.П., Сердотецкова С.А. и др. Эпидемиология хронических индуцированных крапивниц в городе Москве // *Российский аллергологический журнал.* — 2022. — Т. 19. — № 3. — С. 317–327. — doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1573> [Fomina DS, Maltseva NP, Serdotetskova SA, et al. Epidemiology of chronic inducible urticaria in Moscow. *Russian Journal of Allergy.* (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1573>]
29. Мушкамбаров И.Н., Долидзе Д.Д., Шевякова Т.В. Распространенность тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в первые трое суток госпитализации // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* — 2022. — Т. 21. — № 4. — С. 25–32. — doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-4-25-32> [Mushkambarov IN, Dolidze DD, Shevyakova TV.

Prevalence of deep vein thrombosis in patients with stroke in the first three days of hospitalization. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2022;21(4):25–32. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-4-25-32>

30. Zablotsky B, Black LI, Akinbami LJ. Diagnosed allergic conditions in children aged 0–17 years: United States, 2021. *NCHS Data Brief*. 2023;(459):1–8. doi: <https://doi.org/10.15620/cdc:123250>

31. Most Recent National Asthma Data. Last Reviewed: May 10, 2023. In: *Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Official website*. Available online: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm. Accessed on: October 03, 2023.

32. García-Marcos L, Innes Asher M, Pearce N, et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J*. 2022;60(3):2102866. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.02866-2021>

Статья поступила: 23.02.2023, принята к печати: 10.10.2023

The article was submitted 23.02.2023, accepted for publication 10.10.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Денисова Анита Робертовна, к.м.н. [**Anita R. Denisova**, MD, PhD]; **адрес:** 119992, г. Москва, Б. Пироговская, 19 [**address:** 19, B. Pirogovskaya Str., Moscow, 119992, Russian Federation]; **телефон:** +7 (495) 135-55-32; **e-mail:** Anita_D@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 2924-7732

Малахов Александр Борисович, д.м.н., профессор [**Alexander B. Malahov**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** alexis4591m@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1749-0503

Пампура Александр Николаевич, д.м.н., профессор [**Alexandr N. Pampura**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** apampura1@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9722-7961

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

Солошенко Маргарита Александровна, к.м.н. [**Margarita A. Soloshenko**, MD, PhD]; **e-mail:** margosoloshenko@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 2954-9873

Габошвили Николоз Мерабович [**Nikoloz M. Gaboshvili**, MD]; **e-mail:** nickgab@yandex.ru

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

Н.А. Николаев, Ю.П. Скирденко, К.А. Андреев, А.В. Горбенко, Е.Б. Павлинова,
Г.М. Усов, М.М. Федорин

Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация

Специализированная анкета системы опросников КОП-25 для оценки потенциальной приверженности лечению подростков 12–14 лет: надежность и внутренняя устойчивость

Автор, ответственный за переписку:

Николаев Николай Анатольевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Адрес: 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел.: +7 (913) 678-25-66, e-mail: med@omsk-osma.ru, niknik.67@mail.ru

Цель исследования — оценить надежность, внутреннюю устойчивость и эффективность адаптации отдельных вопросов анкеты комплексной оценки приверженности КОП-25 для оценки потенциальной приверженности лечению лиц 12–14 лет в сравнении с аналогичной анкетой КОП-25 для лиц 15–17 лет. **Материалы и методы.** В описательном обсервационном исследовании с участием 314 учащихся общеобразовательных школ г. Омска с помощью опросника КОП-25 определяли уровень приверженности лечению с использованием традиционных и альтернативных формулировок отдельных вопросов. **Результаты.** Для подростков 12–14 лет показана хорошая диагностическая ценность при значительно большем индивидуальном качестве тестирования (отсутствие незаполненных ответов на вопросы) тестируемого варианта анкеты по сравнению с альтернативным. 96,8% респондентов указали, что формулировки вопросов специализированной анкеты являются «более точными» и «более правильными». Тестируемый вариант анкеты продемонстрировал хорошую надежность (альфа Кронбаха общая 0,901, на основании стандартизированных пунктов α_{st} 0,914) с высокой внутренней устойчивостью (последовательное исключение пунктов шкалы сохраняет валидность анкеты в диапазоне 0,886–0,909) при почти идеальном экспертном согласии (каппа Козна 0,908). **Заключение.** Анкета характеризуется хорошей валидностью и обладает высокой внутренней устойчивостью, а содержание и формулировки всех вопросов анкеты адекватно воспринимаются аудиторией, на которую рассчитан опросник. Указанное делает целесообразным его использование для оценки потенциальной приверженности лечению подростков в возрасте 12–14 лет.

Ключевые слова: анкета, опросник, приверженность лечению, подросток

Для цитирования: Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Андреев К.А., Горбенко А.В., Павлинова Е.Б., Усов Г.М., Федорин М.М. Специализированная анкета системы опросников КОП-25 для оценки потенциальной приверженности лечению подростков 12–14 лет: надежность и внутренняя устойчивость. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(5):420–426. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2616>

ВВЕДЕНИЕ

В 2022 г. опубликовано первое в России национальное руководство «Приверженность лечению» [1], а в 2023 г. — его краткая редакция для практических врачей [2], которым, в частности, рекомендовано в качестве основного инструментария оценки приверженности дееспособных лиц использовать разработанную в 2008 г. систему опросников комплексной количественной оценки приверженности — КОП-25. Комплексная количественная оценка приверженности заключается в определении приверженности как непосредственно пациентов, то есть фактической (анкета обозначена «1»), так и потенциальной — здоровых респондентов (закодирована «2») [3–6].

Система КОП-25 включает в себя 5 парных анкет, маркированных от А до Д и предназначенных для следующих категорий респондентов:

- КОП-25 А — для лиц 18 лет и старше (базовая пара анкет);
- КОП-25 Б — для беременных женщин;

- КОП-25 В — для лиц 15–17 лет;
- КОП-25 Г — для лиц 12–14 лет;
- КОП-25 Д — для законных представителей пациентов.

Анкета для беременных (КОП-25 Б) содержит измененные вопросы по фармакотерапии и рискам применения лекарственных средств. Анкета для законных представителей пациентов переформулирована для оценки приверженности респондентов в отношении третьих лиц. Отличия анкет для подростков (КОП-25 В и КОП-25 Г) от базовой версии (КОП-25 А) заключаются в наличии адаптированных к данным возрастным группам формулировок вопросов, касающихся сексуальной жизни и веры.

Таким образом, каждая анкета включает 25 вопросов с вариантами ответов (табл. 1), каждый из которых соответствует определенному количеству баллов.

Анкету респондент заполняет лично или с участием интервьюера, последовательно отвечая на вопросы — выбирая наиболее подходящий, по его мнению,

Таблица 1. Балльная оценка ответов на вопросы анкет системы КОП-25
Table 1. Scoring of answers to questionnaire questions of the KOP-25 system

Баллы	Ответы на вопросы		
	1, 6, 7, 10, 11, 12	2, 3, 4, 5, 8, 9, 13, 14, 15	16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25
1	Совершенно не важно	Очень сложно	Ни за что не буду
2	Почти не важно	Достаточно сложно	Вероятнее всего, не буду
3	Скорее не важно, чем важно	Скорее сложно, чем несложно	Скорее не буду, чем буду
4	Скорее важно, чем не важно	Скорее несложно, чем сложно	Скорее буду, чем не буду
5	Достаточно важно	Почти несложно	Вероятнее всего, буду
6	Очень важно	Совершенно несложно	Обязательно буду

ответ из предложенного для каждого вопроса закрытого перечня вариантов ответов. На каждый вопрос может быть выбран только один ответ; после заполнения результат обрабатывают по формулам расчета в ручном режиме либо автоматизированно с использованием автономного калькулятора.

Технология КОП-25 основана на математическом расчете результата исследования приверженности в номинальной шкале с установленной точностью, в процентах от максимально возможного расчетного значения (технология количественной оценки приверженности), и универсальна для всех вариантов анкет [3].

На первом этапе по сумме баллов вычисляют следующие технические показатели: «важность лекарственной терапии», «важность медицинского сопровождения», «важность модификации образа жизни» и «готовность к лекарственной терапии», «готовность к медицинскому сопровождению», «готовность к модификации образа жизни»; таким образом, минимально возможное зна-

чение каждого показателя составляет 5, а максимальное — 30 баллов (табл. 2).

На втором этапе, используя формулы, рассчитывают показатели приверженности (в процентах от теоретически возможной, то есть от 100%): «приверженность лекарственной терапии», «приверженность медицинскому сопровождению», «приверженность модификации образа жизни» и их интегральный показатель — «приверженность лечению» (табл. 3).

На основании выявленного уровня приверженности (рассчитанного в % значения) определяют прогноз эффективности вмешательств (в отношении как фактической приверженности, так и потенциальной): для всех показателей приверженности уровень значений в интервале до 50% интерпретируют как «низкий», от 51 до 75% — как «средний», более 75% — как «высокий» (табл. 4).

С учетом выявленного уровня фактической/потенциальной приверженности пациента/респондента в дальнейшем для достижения наилучшего результата при-

Nikolay A. Nikolaev, Yulia P. Skirdenko, Kirill A. Andreev, Alexandr V. Gorbenko, Elena B. Pavlinova, Grigory M. Usov, Maxim M. Fedorin

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Specialized Questionnaire of the QAA-25 Questionnaire System for Assessing the Potential Adherence to Treatment of Adolescents Aged 12–14 Years: Reliability and Internal Stability

The aim of the study is assess the reliability, internal stability and effectiveness of adaptation of individual questions of the QAA-25 questionnaire to assess the potential adherence to treatment of persons aged 12–14 years, in comparison with a similar QAA-25 questionnaire for persons aged 15–17 years. **Material and Methods.** In a descriptive observational study, including 314 students of general schools in Omsk the level of treatment adherence was determined using the QAA-25 questionnaire, using traditional and alternative formulations of individual questions. **Results.** For adolescents aged 12–14 years a good diagnostic value was shown higher individual testing quality (absence of blank answers to questions) of the tested version of the questionnaire compared to the alternative one. 96.8% of respondents indicated that the wording of the specialized questionnaire was “more accurate” and “more correct”. The tested version of the questionnaire demonstrated good reliability (Cronbach’s alpha total 0.901, based on standardized items α_{st} 0.914) with high internal consistency (consistent elimination of scale items maintains questionnaire validity in the 0.886–0.909 range), with near perfect expert agreement (Cohen’s kappa 0.908). **Conclusion.** The questionnaire is characterized by good validity and has a high internal stability, and the content and wording of all questions of the questionnaire are adequately perceived by the audience for which the questionnaire is designed. This makes it advisable to use it to assess the potential adherence to treatment of adolescents aged 12–14 years.

Key words: QAA-25, questionnaire, adherence, adolescent

For citation: Nikolaev Nikolay A., Skirdenko Yulia P., Andreev Kirill A., Gorbenko Aleksander V., Pavlinova Elena B., Usov Grigoriy M., Fedorin Maksim M. Specialized Questionnaire of the QAA-25 Questionnaire System for Assessing the Potential Adherence to Treatment of Adolescents Aged 12–14 Years: Reliability and Internal Stability. *Pediatricheeskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(5):420–426. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2616>

Таблица 2. Расчет технических показателей
Table 2. Calculation of technical indicators

Показатель	Обозначение	Номера вопросов (сумма баллов ответов)
Важность лекарственной терапии	Md	2, 3, 4, 6, 14
Важность медицинского сопровождения	Mm	1, 5, 10, 11, 13
Важность модификации образа жизни	Mc	7, 8, 9, 12, 15
Готовность к лекарственной терапии	Gd	16, 17, 18, 20, 21
Готовность к медицинскому сопровождению	Gm	16, 19, 20, 24, 25
Готовность к модификации образа жизни	Gc	19, 22, 23, 24, 25

Таблица 3. Расчет показателей приверженности
Table 3. Calculation of adherence indicators

Показатель	Расчет показателя
Приверженность лекарственной терапии	$C_d = 1 \div \frac{(30 \div M_d) \times (60 \div G_d)}{2} \times 100,$ где C_d — приверженность лекарственной терапии, %; M_d — важность лекарственной терапии, баллы; G_d — готовность к лекарственной терапии, баллы
Приверженность медицинскому сопровождению	$C_m = 1 \div \frac{(30 \div M_m) \times (60 \div G_m)}{2} \times 100,$ где C_m — приверженность медицинскому сопровождению, %; M_m — важность медицинского сопровождения, баллы; G_m — готовность к медицинскому сопровождению, баллы
Приверженность модификации образа жизни	$C_c = 1 \div \frac{(30 \div M_c) \times (60 \div G_c)}{2} \times 100,$ где C_c — приверженность модификации образа жизни, %; M_c — важность модификации образа жизни, баллы; G_c — готовность к модификации образа жизни, баллы
Интегральная приверженность лечению	$C = \frac{C_m + 2C_c + 3C_d}{6},$ где C — интегральная приверженность лечению, %; C_m — приверженность медицинскому сопровождению, %; C_c — приверженность изменению образа жизни, %; C_d — приверженность лекарственной терапии, %

Таблица 4. Интерпретация результатов оценки фактической/потенциальной приверженности
Table 4. Interpretation of actual/potential adherence assessment results

Уровень приверженности	Значение показателя	Прогноз эффективности вмешательств
Высокий	76% и более	Медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться будут или скорее будут
Средний	51–75%	Медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться скорее будут, чем не будут
Низкий	50% и менее	Медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться не будут или скорее не будут

менения медицинских вмешательств / рекомендаций по модификации образа жизни (максимально возможного для каждого такого уровня приверженности) может быть осуществлен выбор конкретной стратегии лечения/ведения [4].

С учетом изменения социальных понятийных аспектов, произошедшего с 2008 г. в российском обществе, в 2021 г. ряд вопросов базовой анкеты КОП-25 были актуализированы с расчетом конструктивной и факторной валидности и меры согласия обновленного варианта анкеты [7], а в 2022 г. выполнена оценка надежности специализированной анкеты для старших подростков 15–17 лет [8].

При этом не менее важной группой для оценки приверженности являются младшие подростки — дети 12–14 лет.

В этом возрасте, как и у старших подростков, индивидуальный личностный рост происходит неравномерно, так как еще отсутствуют сформированные «взрослые» формы и стандарты поведения, а потребность в общественном признании резко возрастает [9]. При этом объем зависимости от родительского попечения и формат социальной жизни остаются неизменно высокими, а любые медицинские вмешательства, включая оценку приверженности, все еще могут проводиться только с согласия законных представителей (родителей, опекунов и т.д.).

Наиболее проблематичными для анкетирования, как и у подростков 15–17 лет, для этой возрастной группы являются вопросы, потенциально диссонирующие с индивидуальным пониманием приемлемого или фор-

мирующимися ценностными характеристиками. В первую очередь это касается межличностных отношений (включая отношение к любви, дружбе, сексуальным связям и т.д.).

Наличие в анкетах психологически «отторгаемых» вопросов (в том числе за счет нежелания делиться с посторонними или близкими лицами своим отношением к ним) привело к необходимости модификации анкеты с изменением ряда формулировок, адаптированных к уровню развития психики подростков 12–14 лет, что и было сделано в 2022 г. междисциплинарной рабочей группой изучения приверженности (вопросы № 7 и № 12) [1, 2]. При этом надежность и внутренняя устойчивость анкеты, содержащей модифицированные вопросы и предназначенной для респондентов возрастной группы 12–14 лет, до настоящего времени описана не была.

Цель исследования

Цель данного исследования — оценить надежность, внутреннюю устойчивость и эффективность адаптации отдельных вопросов анкеты КОП-25 для оценки потенциальной приверженности лечению детей 12–14 лет в сравнении с аналогичной анкетой КОП-25 для детей 15–17 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено описательное обсервационное исследование, объектом которого являлись дети в возрасте 12–14 лет, предметом — сравнительная оценка анкет приверженности лечению системы КОП-25 для детей 12–14 и 15–17 лет.

Исследование выполнялось с 20 ноября 2022 г. по 30 апреля 2023 г. в рамках государственного задания Минздрава России № 056-00031-21 «Внедрение технологии пациентоориентированного лечения больных хроническими неинфекционными заболеваниями на основе управления приверженностью»; одобрено Локальным этическим комитетом ОмГМУ (протокол № 6).

Необходимый размер выборки рассчитывали по R. Lehr [10] (целевой диапазон составил 310–320 при уровне значимости (a) 0,05, мощности исследования 95%, доверительном коэффициенте (t) 5, предельно допустимой ошибке (d) 2, минимальной значимой разнице показателей (s) 6, значении стандартизированной разницы 0,86, случайном методе формирования выборки и ожидаемом размере генеральной совокупности (N) 100 000).

В исследовательскую выборку, сформированную на базах трех бюджетных образовательных учреждений (средних общеобразовательных школ Центрального административного округа г. Омска), были включены 314 школьников (153 мальчика, 161 девочка) 12–14 лет (общая характеристика участников исследования представлена в табл. 5).

В исследование включали только условно здоровых респондентов, родители или законные представители которых подписали информированное добровольное согласие (в соответствии со статьями 20 и 54 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»). В исследование не включали респондентов, получающих любое лечение, связанное с наличием хронических или острых заболеваний.

Процедуру исследования осуществляли в три этапа.

На первом этапе из исследовательской выборки методом лотерейной рандомизации (генерация псевдослучайных чисел) была сформирована фокус-группа в количестве 50 человек (по 25 лиц мужского и женского пола), с каждым респондентом которой привлеченными экспертами (группа специалистов в составе врача-педиатра, врача-психиатра, медицинского психолога) были детально обсуждены варианты тестируемых формулировок вопросов для выяснения понимания их смыслового содержания. После контекстного анализа (с учетом рекомендаций привлеченных независимых экспертов — специалистов в области психиатрии, медицинской психотерапии, когнитивной и медицинской психологии) были выделены для тестирования следующие варианты вопросов: «Насколько важно для вас находиться с кем-либо в личных отношениях?» (модифицированный вопрос № 7 анкеты КОП-25 В2 для анкеты КОП-25 Г2 «Насколько важно для вас находиться с кем-либо в личных отношениях, включая эмоциональную или физическую близость?») и «Все люди во что-либо верят или не верят. Насколько важно для вас во что-либо верить?» (модифицированный вопрос № 12 анкеты КОП-25 В2 для анкеты КОП-25 Г2 «Все люди верят или не верят в Бога. Насколько важно для вас верить в Бога?»).

На втором этапе у всех респондентов (включая 50 человек из фокус-группы) методом анкетирования оценивали потенциальную приверженность лечению. Все дети, включенные в исследование, самостоятельно заполнили две анкеты (известную — КОП-25 В2 — для респондентов, достигших возраста 15 лет, но не достигших возраста 18 лет, и тестируемую — КОП-25 Г2 — для респондентов, достигших возраста 12 лет, но не достигших возраста 15 лет), предназначенные для оценки приверженности разных возрастных групп [1, 2]. Результаты анкетирования — приверженность лечению — рассчитывали с использованием электронного продукта «СКОПА» (свидетельство РФ о регистрации программы для ЭВМ № 2017615773).

На третьем этапе эксперты (врач-педиатр, врач-психиатр) интервьюировали каждого респондента для оценки субъективного впечатления о предпочтительности выбора анкеты КОП-25 В2 или КОП-25 Г2. Задавался вопрос: какую из анкет респондент выбрал бы для ответа, если бы была такая возможность (с точки зрения легкости восприятия и интерпретации вопросов анкеты).

Таблица 5. Общая характеристика респондентов, принявших участие в исследовании

Table 5. General characteristics of respondents who took part in the study

Параметр	Пол	M	Me	Min	Max	25%	75%
Возраст, лет	М	13,3	13	12	14	12	14
	Ж	13,2	13	12	14	12	14
Рост, см	М	161,5	161	151	174	159	164
	Ж	156,8	157	151	171	154	166
Масса тела, кг	М	46,3	46	39	69	46	51
	Ж	48,9	48	41	56	47	52

К ограничениям исследования можно отнести потенциальное уменьшение надежности и качества предоставляемых сведений в связи с невозможностью получения объективной системной информации о мнениях, мотивах и ценностях респондентов; возможное смещение выборки, связанное с образовательным уровнем, социальным статусом и убеждениями респондентов (жители мегаполиса — крупного индустриального центра Западной Сибири); потенциальный риск искажения информации, представляемой респондентами при заполнении анкеты и в личном интервью, связанный с невозможностью дифференцировать совокупность их личных представлений, сформировавшихся под влиянием индивидуальной среды и личного опыта, от совокупности личных представлений, сформировавшихся под влиянием социума.

Статистический анализ

Меру степени неслучайного согласия вычисляли на основе экспертной оценки, используя коэффициент Козна каппа. Надежность модернизированного (путем адаптации формулировок вопросов для выбранной возрастной группы) варианта анкеты оценивали на основе определения внутренней устойчивости, вычисляя коэффициент Кронбаха альфа. Коэффициенты рассчитывали в программном пакете Microsoft 2010 (Python; библиотеки анализа данных Sklearn, NumPy, Pandas).

Значения количественных признаков приведены в тексте как медиана (Me), среднее (M), минимальные и максимальные значения (min , max) и интерквартильный интервал Me (Q_1 ; Q_3). Статистическую обработку материала, описание и представление результатов выполняли с помощью сертифицированных программных пакетов Stat Soft Statistica 6.13 for Windows и Microsoft 2010 Python.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При осуществлении первого этапа исследования после контекстного анализа (с учетом рекомендаций привлеченных независимых экспертов — специалистов в области психиатрии, медицинской психотерапии, когнитивной и медицинской психологии) выделенные тестируемые варианты вопросов «Насколько важно для вас находиться с кем-либо в личных отношениях?» (модифицированный вопрос № 7 анкеты КОП-25 В2 для анкеты КОП-25 Г2 «Насколько важно для вас находиться с кем-либо в личных отношениях, включая эмоциональную или физическую близость?») и «Все люди во что-либо

верят или не верят. Насколько важно для вас во что-либо верить?» (модифицированный вопрос № 12 анкеты КОП-25 В2 для анкеты КОП-25 Г2 «Все люди верят или не верят в Бога. Насколько важно для вас верить в Бога?») были обсуждены в фокус-группе респондентов, сформированной из общей исследовательской выборки, и подтверждена однозначность восприятия предложенных формулировок данных вопросов.

В бинарной системе экспертной оценки тестируемых вариантов по степени удовлетворительности формулировок было получено почти идеальное согласие — каппа Козна 0,908 (результаты представлены в табл. 6).

На втором этапе все включенные в исследование респонденты одновременно заполнили две анкеты — КОП-25 В2 и КОП-25 Г2.

На третьем этапе после завершения анкетирования интервьюеры детально выясняли у всех участников исследования их мнение в отношении того, какая из тестируемых анкет была наиболее приемлема для респондента, с обоснованием ответов.

В интервью после заполнения анкет большинство респондентов — 301/314 (95,9%) — отметили, что альтернативные формулировки «потребовали меньше времени на обдумывание ответа» и «оказались более простыми для понимания». При этом 304/314 (96,8%) респондентов указали, что модифицированный вариант анкеты является «более точным» и «более правильным».

Результаты исследования использовали для оценки внутренней устойчивости анкеты КОП-25 Г2 (результаты представлены в табл. 7). Оказалось, что тестируемый вариант анкеты продемонстрировал хорошую внутреннюю устойчивость (α — 0,901, α_{st} — 0,914) и внутреннюю согласованность теста (последовательное исключение пунктов шкалы сохраняет стабильность значений анкеты в диапазоне 0,886–0,909).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка как фактической, так и потенциальной приверженности лечению детей 12–14 лет весьма проблематична, поскольку, с одной стороны, требует согласия не только респондента, но и его законного представителя [8], с другой — в связи с крайней ограниченностью выбора инструментов, предназначенных для данной возрастной группы респондентов [11, 12]. Инструменты оценки потенциальной приверженности, как и комплексной оценки приверженности (включаяющей, помимо лекарственной, приверженность

Таблица 6. Показатель меры согласия опросника КОП-25 Г2

Table 6. Measure of consent indicator of the QAA-25 G2 questionnaire

Мера согласия	Значение	Асимптотическая среднеквадратичная ошибка	Приблизительная T	Приблизительная значимость
Каппа Козна	0,908	0,057	15,889	0,000
Интерпретация: $\kappa < 0$ — плохое согласие; 0–0,20 — незначительное согласие; 0,21–0,40 — относительное согласие; 0,41–0,60 — умеренное согласие; 0,61–0,80 — существенное согласие; 0,81–1 — почти идеальное согласие				

Таблица 7. Конструктивная валидность опросника КОП-25 Г2

Table 7. Constructive validity of the QAA-25 G2 questionnaire

Альфа Кронбаха	Альфа Кронбаха на основе стандартизированных пунктов
0,901	0,914
Интерпретация: $\alpha \leq 0,5$ — недостаточная валидность; 0,5–0,6 — плохая валидность; 0,6–0,7 — сомнительная валидность; 0,7–0,8 — достаточная валидность; 0,8–0,9 — хорошая валидность; $> 0,9$ — очень хорошая валидность	

медицинскому сопровождению и модификации образа жизни), кроме КОП-25, пока и в России, и в мире отсутствуют. Как следствие — отсутствуют и работы, посвященные комплексной оценке потенциальной приверженности лечению подростков. Указанное делает выполненную работу уникальной, однако не позволяет сопоставить полученные данные с другими независимыми источниками.

Исследование позволило получить новые данные о мере экспертного согласия и надежности анкеты для возрастной категории 12–14 лет (детей младшего подросткового возраста), объективно характеризующие опросник КОП-25 Г2 в качестве валидного исследовательского инструментария. Конструктивная валидность, характеризующая способность методики к фактическому измерению теоретически обоснованного признака, внутренняя согласованность, отражающая, насколько вопросы, составляющие материал теста, подчинены основному направлению измеряемого как целого и ориентированы на изучение одного и того же явления, продемонстрировали высокое качество анкеты. Значения альфа Кронбаха свидетельствуют о хорошей конструктивной и факторной валидности, а результаты экспертной оценки — о почти идеальной мере согласия.

Указанное вполне согласуется с ранее опубликованными результатами оценки валидности и надежности анкеты КОП-25 В2, разработанной для подростков старшего возраста и тестированной в сравнении с основной анкетой системы КОП-25 [8].

Исследование подтвердило обоснованность использования для оценки потенциальной приверженности детей в возрасте 12–14 лет специализированной анкеты КОП-25 Г2, о чем, в частности, свидетельствует абсолютное преобладание доли респондентов, отметивших в интервью, проведенном после анкетирования, возросшую точность, важность и правильность как предложенных формулировок, так и самой анкеты (во всех случаях отсутствовали пропуски ответов на тестируемые вопросы, а в интервью — замечания о сложности, непонятности либо неоднозначности трактовки формулировок тестируемых вопросов).

Целесообразность использования для указанной возрастной выборки специализированной анкеты КОП-25 Г2 подтверждает и то, что при сравнительном анализе результатов не было выявлено статистически значимых различий по всем показателям системы КОП-25 — потенциальной приверженности лекарственной терапии, медицинскому сопровождению, модификации образа жизни и интегральной приверженности лечению. Однако качество заполнения анкет респондентами существенно различалось — 314/314 (100%) для КОП-25 Г2 и 288/314 (91,7%) для КОП-25 В2. При этом абсолютное большинство некачественных (заполненных с пропусками) анкет варианта КОП-25 В2 оказалось у респондентов женского пола — 24/26 (92,3%).

С учетом ранее опубликованных сведений о чувствительности (93%), специфичности (78%) и надежности (94%) основных анкет [1, 7] КОП-25 в настоящее время можно отнести к наиболее выверенным отечественным инструментам оценки приверженности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. и др. Приверженность лечению. Российское национальное руководство / под общ. ред. Н.А. Николаева, А.И. Мартынова, Ю.П. Скирденко. — М.: Издательский дом Академии Естествознания; 2022. — 224 с. — doi: <https://doi.org/10.17513/np.541>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анкета КОП-25 Г2 характеризуется хорошей валидностью и обладает высокой внутренней устойчивостью, а содержание и формулировки всех вопросов анкеты адекватно воспринимаются аудиторией, на которую рассчитан опросник. Указанное делает целесообразным его использование для оценки потенциальной приверженности лечению подростков в возрасте 12–14 лет.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.А. Николаев — разработка дизайна, интерпретация полученных данных.

Ю.П. Скирденко — подготовка рукописи, интерпретация полученных данных.

К.А. Андреев — набор и обработка материала.

А.В. Горбенко — математический анализ данных.

Е.Б. Павлинова — методическое сопровождение модификации вопросов.

Г.М. Усов — методическое сопровождение модификации вопросов.

М.М. Федорин — набор и обработка материала.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nikolay A. Nikolaev — design development, interpretation of the received data.

Yulia P. Skirdenko — preparation of the manuscript, interpretation of the received data.

Kirill A. Andreev — collection and processing of the material.

Aleksander V. Gorbenko — mathematical analysis of data.

Elena B. Pavlinova — methodological support of modification of questions.

Grigoriy M. Usov — methodological support of modification of questions.

Maksim M. Fedorin — recruitment and processing of the material.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Н.А. Николаев

<https://orcid.org/0000-0002-3758-4930>

Ю.П. Скирденко

<https://orcid.org/0000-0002-6225-2444>

К.А. Андреев

<https://orcid.org/0000-0001-9976-573X>

А.В. Горбенко

<https://orcid.org/0000-0002-7610-6659>

Е.Б. Павлинова

<https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>

Г.М. Усов

<https://orcid.org/0000-0002-7619-1179>

М.М. Федорин

<https://orcid.org/0000-0002-0238-4664>

[org/10.17513/np.541](https://doi.org/10.17513/np.541) [Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YuP, et al. *Priverzhennost' lecheniyu. Rossiiskoe natsional'noe rukovodstvo*. Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YuP, eds. Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Sciences; 2022. 224 p. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17513/np.541>]

2. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. и др. Приверженность лечению. Российское национальное руководство. Краткое издание для практических врачей // *Терапия*. — 2023. — № 1(S). — С. 1–108. — doi: <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1suppl.1-108> [Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YuP, et al. Adherence to treatment. Russian national leadership. A short edition for practitioners. *Therapy*. 2023;1(S):1–108. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1suppl.1-108>]
3. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25) // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2018. — Т. 27. — № 1. — С. 74–78. [Nikolaev NA, Skirdenko YuP. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(1):74–78. (In Russ).]
4. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Драпкина О.М. и др. Первый российский консенсус по количественной оценке приверженности лечению (одобрен XII Национальным конгрессом терапевтов — Москва, 22–24 ноября 2017 г.) // *Терапия*. — 2018. — № 5. — С. 11–32. — doi: <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.5.11-32> [Nikolaev NA, Martynov AI, Drapkina OM, et al. The first Russian consensus on the quantitative assessment of the adherence to treatment (approved by the XII National congress of physicians — Moscow, 22–24 November 2017). *Therapy*. 2018;(5):11–32. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.5.11-32>]
5. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. и др. Управление лечением на основе приверженности // *Consilium Medicum*. — 2020. — Т. 22. — № 5. — С. 9–18. — doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.5.200078> [Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YuP, et al. Management of treatment on the basis of adherence. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):9–18. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.5.200078>]
6. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. и др. Управление лечением на основе приверженности: алгоритмы рекомендаций для пациентов. Междисциплинарные рекомендации // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2020. — Т. 15. — № 4. — С. 461–468. — doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15109> [Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YuP, et al. Treatment management based on adherence: patient recommendation algorithms. Cross-disciplinary guidelines. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(4):461–468. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15109>]
7. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Балабанова А.А. и др. Шкала количественной оценки приверженности лечению «КОП-25»: актуализация формулировок, конструктивная и факторная валидность и мера согласия // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2021. — Т. 17. — № 6. — С. 845–852. — doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-12-12> [Nikolaev NA, Skirdenko YuP, Balabanova AA, et al. The Scale of Quantitative Assessment Adherence to Treatment «QAA-25»: Updating of Formulations, Constructive and Factor Validity and a Measure of Consent. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6):845–852. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-12-12>]
8. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Павлинова Е.Б. и др. Опросник количественной оценки приверженности лечению: модификация для подростков 15–17 лет, валидизация и оценка надежности // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2022. — Т. 67. — № 5. — С. 72–77. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-5-72-77> [Nikolaev NA, Skirdenko YuP, Pavlinova EB, et al. Questionnaire for quantitative assessment of treatment adherence: modification for adolescents 15–17 years, validation and reliability assessment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022;67(5):72–77. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-5-72-77>]
9. Барилляк И.А., Хрисанхова Е.А. Применимость психосемантических методов в оценке отношения женщины к беременности // *Международный научно-исследовательский журнал*. — 2022. — № 1-2. — С. 140–142. — doi: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.115.1.065> [Barilyak IA, Khriankhova EA. Applicability of psychosemantic methods in assessing women's attitude towards pregnancy. *International Research Journal*. 2022;(1-2):140–142. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.115.1.065>]
10. Lehr R. Sixteen s squared over d squared: a relation for crude sample size estimates. *Stat Med*. 1992;11(8):1099–1102. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4780110811>
11. Горланов И.А., Микиртичан Г.Л., Заславский Д.В. и др. Клинико-социологические проблемы комплаентности в детской дерматологии // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2011. — № 1. — С. 36–40. [Gorlanov IA, Mikirtichan GL, Zaslavskij DV, et al. Clinical and social problems of compliance in pediatric dermatology. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011;(1):36–40. (In Russ).]
12. Чемяков В.П., Шашелева А.В. Пациент в педиатрии: ребенок, взрослый или оба? // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 5. — С. 408–412. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i5.1958> [Chemekov VP, Shashelava AV. Paediatric Patient: Child, Adult, or Both? *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018;17(5):408–412. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i5.1958>]

Статья поступила: 02.08.2023, принята к печати: 10.10.2023

The article was submitted 02.08.2023, accepted for publication 10.10.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Николаев Николай Анатольевич, д.м.н., доцент [Nikolay A. Nikolaev, MD, PhD, Associate Professor];
адрес: 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12 [address: 12 Lenina Str., Omsk, 644099, Russian Federation];
телефон: +7 (913) 678-25-66; e-mail: niknik.67@mail.ru; eLibrary SPIN: 8807-9519

Скирденко Юлия Петровна, к.м.н., доцент [Yulia P. Skirdenko, MD, PhD, Associate Professor];
e-mail: julija-loseva1@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6719-2581

Андреев Кирилл Андреевич [Kirill A. Andreev, MD]; e-mail: andreyev.md@gmail.com; eLibrary SPIN: 6119-9945

Горбенко Александр Васильевич [Alexandr V. Gorbenko, MD]; e-mail: prime.dr.alex@gmail.com;
eLibrary SPIN: 4224-5951

Павлинова Елена Борисовна, д.м.н., профессор [Elena B. Pavlinova, MD, PhD, Professor]; e-mail: 123elena@mail.ru;
eLibrary SPIN: 3129-9420

Усов Григорий Михайлович, д.м.н., доцент [Grigory M. Usov, MD, PhD, Associate Professor];
e-mail: usovgm@gmail.com; eLibrary SPIN: 4027-9379

Федорин Максим Михайлович [Maksim M. Fedorin, MD]; e-mail: mail.maxim.f@gmail.com; eLibrary SPIN: 4393-5095

И.В. Анисимова¹, С.Б. Артемьева², Е.Д. Белоусова², Н.Д. Вашакмадзе^{3, 4},
Д.В. Влодавец², Т.А. Гремякова^{5, 6}, О.С. Грознова², В.И. Гузева⁷, Е.В. Гусакова⁸,
Л.М. Кузенкова⁹, А.Л. Куренков⁹, С.И. Куцев¹, С.В. Михайлова¹⁰, Л.П. Назаренко¹¹,
С.С. Никитин¹, А.Ю. Новиков¹², Т.В. Подклетнова⁹, Е.В. Полевиченко⁴, А.В. Поляков¹,
Г.Г. Прокопьев^{4, 13}, Д.И. Руденко¹⁴, С.А. Репина¹, Е.В. Романенко¹⁵, С.О. Рябых¹⁶,
Г.Е. Сакбаева⁸, Е.Ю. Сапего¹⁷, Л.Р. Селимзянова^{3, 18}, А.А. Степанов⁸, Д.М. Субботин¹,
В.М. Суслов⁷, Е.В. Тозлиян², Д.А. Феклистов², Н.И. Шаховская¹⁹, Е.В. Шредер⁸

- ¹ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация
- ² НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Москва, Российская Федерация
- ³ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация
- ⁴ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- ⁵ Международный консультативный совет пациентского сообщества МДД
- ⁶ Благотворительный фонд «Гордей»
- ⁷ СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁸ ЦКБ УДП РФ, Москва, Российская Федерация
- ⁹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация
- ¹⁰ РДКБ, Москва, Российская Федерация
- ¹¹ НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН, Томск, Российская Федерация
- ¹² Клиника «Рассвет», Москва, Российская Федерация
- ¹³ НПЦ специализированной медицинской помощи детям им В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, Москва, Российская Федерация
- ¹⁴ Городская многопрофильная больница №2 ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹⁵ «Дом с маяком для молодых взрослых», Москва, Российская Федерация
- ¹⁶ НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова, Курган, Российская Федерация
- ¹⁷ ОДКБ, Екатеринбург, Российская Федерация
- ¹⁸ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- ¹⁹ Психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС с нарушением психики, Москва, Российская Федерация

Мышечная дистрофия Дюшенна: современные подходы к ведению и лечению пациентов

Автор, ответственный за переписку:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, **тел.:** +7 (499) 400-47-33, **e-mail:** nato-nato@yandex.ru

Мышечная дистрофия Дюшенна — одна из наиболее частых форм мышечных дистрофий детского возраста. По разным источникам, заболеваемость миодистрофией Дюшенна оценивается как 1 на 3,5–6 тыс. новорожденных мальчиков. В основе заболевания лежит мутация гена DMD, кодирующего белок дистрофин, приводящая к отсутствию или недостаточной функции дистрофина. Заболевание характеризуется слабостью проксимальных и псевдогипертрофией икроножных мышц, и в среднем к 11 годам пациенты теряют возможность самостоятельно передвигаться и становятся неамбулаторными больными. Авторами представлены современные эпидемиологические данные и особенности этиопатогенеза мышечной дистрофии Дюшенна, описаны клинические характеристики разных стадий болезни. Подробно представлен алгоритм и указаны ключевые этапы дифференциально-диагностического поиска. Особое внимание уделено вопросам лечения пациентов, в том числе патогенетическому лечению, реабилитации пациентов детского возраста.

Ключевые слова: миодистрофия Дюшенна, наследственные заболевания, кардиомиопатии, патогенетическая терапия, реабилитация, дети

Для цитирования: Анисимова И.В., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Вашакмадзе Н.Д., Влодавец Д.В., Гремякова Т.А., Грознова О.С., Гузева В.И., Гусакова Е.В., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л., Куцев С.И., Михайлова С.В., Назаренко Л.П., Никитин С.С., Новиков А.Ю., Подклетнова Т.В., Полевиченко Е.В., Поляков А.В., Прокопьев Г.Г., Руденко Д.И., Репина С.А., Романенко Е.В., Рябых С.О., Сакбаева Г.Е., Сапего Е.Ю., Селимзянова Л.Р., Степанов А.А., Субботин Д.М., Суслов В.М., Тозлиян Е.В., Феклистов Д.А., Шаховская Н.И., Шредер Е.В. Мышечная дистрофия Дюшенна: современные подходы к ведению и лечению пациентов. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(5):427–453. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2615>

Inga V. Anisimova¹, Svetlana B. Artemyeva², Elena D. Belousova², Nato D. Vashakmadze^{3,4}, Dmitriy V. Vlodavets², Tatiana A. Gremyakova^{5,6}, Olga S. Groznova², Valentina I. Guzeva⁷, Elena V. Gusakova⁸, Lyudmila M. Kuzenkova⁹, Alexey L. Kurenkov⁹, Sergey I. Kutsev¹, Svetlana V. Mikhaylova¹⁰, Lyudmila P. Nazarenko¹¹, Sergey S. Nikitin¹, Artem Yu. Novikov¹², Tatiana V. Podkletnova⁹, Elena V. Polevichenko⁴, Alexander V. Polyakov¹, Gennady G. Prokopyev^{4,13}, Dmitry I. Rudenko¹⁴, Svetlana A. Repina¹, Evgeniia V. Romanenko¹⁵, Sergey O. Ryabikh¹⁶, Gul'zhan E. Sakbaeva⁸, Elena Yu. Sapego¹⁷, Liliia R. Selimzyanova^{3,18}, Andrey A. Stepanov⁸, Dmitry M. Subbotin¹, Vasilii M. Suslov⁷, Elena V. Tozliyan², Dmirty A. Feklistov², Nadezhda I. Shakhovskaya¹⁹, Ekaterina V. Shreder⁸

¹ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

² Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russian Federation

³ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ International Advisory Council of the DMD Patient's Community

⁶ Charity Fund "Gordey"

⁷ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁸ Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center of the office of President, Moscow, Russian Federation

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

¹⁰ Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

¹¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation

¹² "Rassvet" Clinic, Moscow, Russian Federation

¹³ V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russian Federation

¹⁴ City Multidisciplinary Hospital No. 2 of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

¹⁵ Lighthouse Charity Foundation, Moscow, Russian Federation

¹⁶ National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation

¹⁷ Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation

¹⁸ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

¹⁹ Psychoneurological Hospital for Children with Disturbance of the Central Nervous System with Mental Disorders, Moscow, Russian Federation

Duchenne Muscular Dystrophy: Modern Approaches in Patient Management

Duchenne muscular dystrophy is one of the most common forms of childhood muscular dystrophies. Its incidence is 1 in 3.5–6 thousand newborn boys according to various sources. The disease is caused by the mutation in the DMD gene coding the dystrophin protein, it leads to the dystrophin absence or malfunction. The disease is characterized by proximal muscle weakness and gastrocnemius muscles pseudohypertrophy. In average, patients lose the ability to walk by themselves by the age of 11 and become nonambulatory. The authors have present modern epidemiological data and etiopathogenesis features of Duchenne muscular dystrophy, and have described clinical signs of different disease stages. The algorithm and key points of differential diagnosis are indicated. Special attention was given to the patients' management: pathogenetic treatment and rehabilitation of pediatric patients.

Keywords: Duchenne myodystrophy, hereditary diseases, cardiomyopathies, pathogenetic therapy, rehabilitation, children

For citation: Anisimova Inga V., Artemyeva Svetlana B., Belousova Elena D., Vashakmadze Nato D., Vlodavets Dmitriy V., Gremyakova Tatiana A., Groznova Olga S., Guzeva Valentina I., Gusakova Elena V., Kuzenkova Lyudmila M., Kurenkov Alexey L., Kutsev Sergey I., Mikhaylova Svetlana V., Nazarenko Lyudmila P., Nikitin Sergey S., Novikov Artem Yu., Podkletnova Tatiana V., Polevichenko Elena V., Polyakov Alexander V., Prokopyev Gennady G., Rudenko Dmitry I., Repina Svetlana A., Romanenko Evgeniia V., Ryabikh Sergey O., Sakbaeva Gul'zhan E., Sapego Elena Yu., Selimzyanova Liliia R., Stepanov Andrey A., Subbotin Dmitry M., Suslov Vasilii M., Tozliyan Elena V., Feklistov Dmirty A., Shakhovskaya Nadezhda I., Shreder Ekaterina V. Duchenne Muscular Dystrophy: Modern Approaches in Patient Management. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(5):427–453. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2615>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Прогрессирующая мышечная дистрофия (миодистрофия) Дюшенна (OMIM #310200) — это наследственное X-сцепленное нервно-мышечное заболевание, вызванное мутацией гена *DMD*, кодирующего белок дистрофин, приводящее к отсутствию или недостаточной функции дистрофина. Обычно поражает мальчиков в детском возрасте. Оно характеризуется слабостью проксимальных и псевдогипертрофией икроножных мышц. В среднем к 11 годам пациенты теряют возможность самостоятельно передвигаться и становятся неамбулаторными боль-

ными. Смерть обычно наступает к 20 годам вследствие кардиореспираторных осложнений [1–3].

Клинически выделяют 2 формы: прогрессирующую миодистрофию Дюшенна (МДД) и прогрессирующую миодистрофию Беккера (МДБ). МДД — наиболее тяжелая форма с манифестацией в возрасте 2–5 лет и прогрессирующим злокачественным течением (формированием вялых парезов, параличей и контрактур мышц, обездвиженности). МДБ — доброкачественная форма заболевания с поздним дебютом в 10–20 лет и медленным прогрессированием симптомов мышечной слабости

с сохранением способности к самостоятельной ходьбе в течение 15–20 лет от начала заболевания [4].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В основе МДД и МДБ лежит мутация в гене дистрофина *DMD*, приводящая к развитию дефицита и/или нарушению функции одноименного белка. Обычно мутация является наследственной, в трети случаев — спонтанной (*de novo*). Ген дистрофина — один из самых больших генов человека — содержит 79 экзонов. Среди мутаций в примерно 65% случаев встречаются крупные делеции; около 10% мутаций представлено дупликациями, а остальные случаи — точечными и малыми мутациями, из которых 10–15% — нонсенс-мутации (стоп-мутации) [5].

Белок дистрофин участвует в работе скелетных мышц, дыхательной и сердечно-сосудистой систем — связывает внутренний цитоскелет с сарко- и дистрогликанами в мембране и внеклеточном матриксе, обеспечивает механическую и структурную стабильность мембраны мышечных волокон при их сокращении. Дистрофин также является амортизатором, обеспечивающим возвращение мышцы в исходное состояние после сокращения. При прогрессировании заболевания мышечные волокна замещаются фиброзной и жировой тканью. Изоформы белка дистрофина с меньшей молекулярной массой участвуют в работе различных органов и систем, задействованы в работе клеток мозга [6, 7].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По разным источникам, заболеваемость МДД оценивается как 1 на 3,5–6 тыс. новорожденных мальчиков [8]. По наиболее актуальным научным данным, общемировая заболеваемость МДД составляет 1 на 5 тыс. новорожденных мальчиков [9–11]. Заболеваемость МДБ оценивается как 1 на 20 тыс. новорожденных мальчиков [9–11]. Данные по заболеваемости в Российской Федерации на данный момент отсутствуют.

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

Согласно МКБ-10, заболевание относится к классу VI, болезням нервной системы, «G71.0 Первичное поражение мышц (мышечная дистрофия)».

КЛАССИФИКАЦИЯ

МДД относится к группе поясно-конечностных мышечных дистрофий, характеризующихся преимущественным поражением проксимальных отделов верхних и нижних конечностей. В зависимости от прогрессирования симптоматики выделяют 5 стадий МДД.

1-я стадия — бессимптомная (доклиническая). На этой стадии диагноз может быть заподозрен в случае определения повышенной активности креатинфосфокиназы (КФК) в крови, необъяснимого повышения уровня трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)) или наличия случаев заболевания в семейном анамнезе и установлен после проведения молекулярно-генетического исследования.

2-я стадия (ранняя амбулаторная) — сохранена способность к самостоятельному передвижению. Для этой стадии характерны следующие симптомы: нарастающая мышечная слабость, быстрая утомляемость, частые падения, использование приема Говерса при подъеме из положений сидя и лежа, изменение походки по типу «утиной», хождение на носках, псевдогипертрофия мышц голени. Способность подъема по ступеням сохранена.

3-я стадия (поздняя амбулаторная) — сохраняется способность к самостоятельному передвижению, но отмечается нарастание всех симптомов 2-й стадии (нарастают трудности при ходьбе, утрачивается способность подъема по ступеням и с пола).

4-я стадия (ранняя неамбулаторная) — утрачивается способность самостоятельно передвигаться, для передвижения требуются специальные средства, развивается сколиоз, сохраняется двигательная активность рук.

5-я стадия (поздняя неамбулаторная) — функции верхних конечностей ограничены, трудно удерживать положение тела, нарастают сердечная и дыхательная недостаточность [1, 2, 12].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Большинству мальчиков диагноз МДД устанавливается только при появлении первых признаков болезни после периода относительного моторного благополучия. В этот период (до 2–3 лет жизни) происходит интенсивное естественное развитие скелетных мышц, преобладающее над дистрофическими процессами, в связи с чем симптомы болезни обычно выражены незначительно или их обнаружение требует углубленного и тщательного поиска. Однако при тщательном осмотре и сборе анамнеза на этой стадии болезни часто выявляется задержка речевого и моторного развития. Ребенок позже начинает держать голову, самостоятельно сидеть и ходить. При МДД дети зачастую начинают ходить в возрасте 18 мес и старше. Также случайной находкой может быть бессимптомное повышение КФК и трансаминаз. Повышение КФК (в десятки и даже сотни раз) наблюдается сразу после рождения мальчика и на амбулаторных стадиях заболевания и должно рассматриваться врачом как однозначный повод заподозрить МДД и провести дальнейшие исследования для подтверждения или исключения болезни. Повышение АЛТ и АСТ (также часто в десятки раз) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (в несколько раз) имеет при МДД мышечное, а не печеночное происхождение.

На ранней амбулаторной стадии (обычно с 3–5 лет) наблюдаются следующие классические признаки МДД: нарастающая мышечная слабость (больше в проксимальных отделах рук и ног), снижение толерантности к нагрузкам, быстрая утомляемость, неуклюжесть, частые падения, затруднения при подъеме по лестнице. При подъеме из положения сидя на полу или на корточках пациент использует прием Говерса («подъем лесенкой» — опирается руками на собственные бедра, помогая себе подняться в вертикальное положение), походка становится переваливающейся (так называемая «утиная походка»). Характерно хождение на носках или подушечках пальцев ног. При осмотре могут обнаруживаться псевдогипертрофия мышц голени, «крыловидные» лопатки, гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, снижение сухожильных рефлексов и тонуса мышц. На этой стадии (в 3–5 лет) уже в 5% случаев можно обнаружить поражение сердечной мышцы (кардиомиопатия) в виде систолической миокардиальной дисфункции (снижение фракции выброса левого желудочка менее 55% в исследовании по Тейхгольцу) [13]. При этом размер левого желудочка, как правило, не увеличен. На электрокардиограмме (ЭКГ) выявляются тахикардия в дневное и ночное время, укорочение интервала PQ, признаки повышения электрической активности правого желудочка (зубец R > S в отведениях V1–V2), а также увеличение амплитуды зубца Q в отведениях III, aVF, V5–V6 [14–25].

На поздней амбулаторной стадии слабость мышц неуклонно прогрессирует. Ходьба существенно затрудняется, увеличивается гиперлордоз позвоночника, формируются контрактуры (одними из первых появляются контрактуры голеностопных суставов). В возрасте 6–9 лет кардиомиопатия в виде систолической миокардиальной дисфункции выявляется уже в 18% случаев. Согласно рекомендациям, необходимы ежегодная оценка состояния сердца, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II к моменту достижения пациентом возраста 10 лет [14, 15, 25].

Ранняя неамбулаторная стадия характеризуется утратой способности самостоятельно передвигаться, ребенок вынужден пользоваться креслом-коляской, которым может управлять самостоятельно, пока сохранена двигательная активность рук. Прогрессирование болезни приводит к формированию сгибательных контрактур коленных, тазобедренных и локтевых суставов. Формируется выраженный S-образный сколиоз. Начинают развиваться сердечная и легочная недостаточность. В возрасте 10–13 лет из-за снижения физической нагрузки (в первую очередь из-за утраты способности к самостоятельной ходьбе) снижается физиологическая нагрузка на миокард. Кардиомиопатия в виде систолической миокардиальной дисфункции на этой стадии болезни выявляется в 18% случаев [14–25].

На поздней неамбулаторной стадии функция верхних конечностей постепенно утрачивается [3, 8, 26]. Еще больше нарастают сердечная и легочная недостаточность.

Фиброз сердца приводит к развитию дилатационной кардиомиопатии, нарушению ритма и проводимости миокарда. Частота выявления кардиомиопатии увеличивается до 38% в возрасте 14 лет, до 57% — в 15 лет, а у лиц старше 18 лет — уже больше чем в 61% случаев [27, 28].

Сердечная патология может долго протекать субклинически (без явных симптомов сердечной недостаточности), поскольку признаки хронической сердечной недостаточности стадии IIA заметны только при физической нагрузке, но на неамбулаторной стадии больной не может себе позволить физическую нагрузку, необходимую для проявления сердечной недостаточности. По мере прогрессирования болезни у пациента появляется выраженная тахикардия, далее могут присоединяться отеки, диспноэ (время появления которого зависит от состояния дыхательных мышц). При критическом снижении фракции выброса (ФВ < 35%), а также на фоне фиброза левого желудочка развиваются анасарка, асцит, выраженная слабость и тахикардия [14–25]. В этих случаях на любом этапе могут присоединяться нарушения сердечного ритма различного характера [14].

Поражение легких приводит к хроническим респираторным инфекциям у всех пациентов. С потерей амбулаторности жизненная емкость легких (ЖЕЛ) неуклонно уменьшается — на 8–12% в год. У большинства больных обнаруживается обструктивное апноэ сна [29].

У 30% пациентов наблюдаются интеллектуальные нарушения, особенности нейроразвития, оперативной памяти и поведения [30, 31].

Остеопороз встречается у всех детей с МДД и выявляется тогда, когда мальчики еще способны к самостоятельному передвижению. С возрастом плотность костей продолжает снижаться. Переломы трубчатых костей, связанные с остеопорозом и частыми падениями, встречаются часто, приблизительно у 21–44% пациентов [32, 33].

У больных с МДД часто бывают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и проблемы с питанием,

которые приводят к дисбалансу питательных веществ и жидкости, потере или, наоборот, набору массы тела. На поздней стадии заболевания появляются дисфагия и контрактура нижней челюсти.

В связи с регулярным приемом кортикостероидов системного действия у многих пациентов развиваются такие нежелательные явления, как нарушения роста и полового созревания, надпочечниковая недостаточность, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, усиление остеопороза, формирование катаракты. Все перечисленные нарушения требуют обязательной коррекции и наблюдения у профильных специалистов.

В большинстве случаев смерть пациентов с МДД наступает от сердечной и дыхательной недостаточности в конце второго — середине третьего десятилетия жизни. Тем не менее, своевременное назначение кортикостероидов системного действия, проведение регулярных реабилитационных мероприятий, своевременный контроль работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем, появление патогенетических методов терапии позволяют сегодня значительно увеличить продолжительность и качество жизни пациентов с МДД.

МДБ является более доброкачественной формой болезни. Дебют наблюдается значительно позже, в возрасте 10–20 лет. Заболевание прогрессирует медленно и редко приводит к инвалидизации до 40 лет. Интеллект при МДБ обычно сохранен. При МДБ характерно поражение миокарда и развитие гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии (до 50% случаев) [4].

Приблизительно в 8% проявления МДД могут наблюдаться у женщин — носителей дефектного гена. Это может происходить в результате таких нарушений, как лайонизация (инактивация) хромосомы X, при полной или мозаичной формах синдрома Шерешевского – Тернера. Клинические проявления обычно дебютируют в период гормональных перестроек, таких как беременность, начало менструаций, климакс. Заболевание у женщин обычно протекает в значительно более мягкой форме, чем у мужчин. Помимо мышечной слабости, достаточно часто могут наблюдаться нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как нарушения сердечного ритма, развитие дилатационной кардиомиопатии [34]. Основные симптомы миодистрофии Дюшенна представлены в табл. 1.

Дифференциальная диагностика МДД/МДБ проводится со всеми болезнями, основным клиническим проявлением которых является мышечная слабость [19, 35]. Перечень основных заболеваний, представляющих собой дифференциальный диагноз при МДД/МДБ, представлен в табл. 2.

ДИАГНОСТИКА

Обращаем внимание, что, согласно требованиям к разработке клинических рекомендаций, к каждому тезису-рекомендации необходимо указывать силу рекомендаций и доказательную базу в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР). Для многих тезисов УУР и УДД будут низкими по причине отсутствия посвященных им клинических исследований высокого дизайна. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения.

Диагноз МДД/МДБ устанавливается на основании совокупности данных:

- анамнестических;
- клинических;

Таблица 1. Основные симптомы миодистрофии Дюшенна**Table 1.** Core symptoms of Duchenne myodystrophy

Признак	Частота, %
Прогрессирующая мышечная слабость с преимущественным поражением проксимальных отделов, снижение моторной активности, слабость в ногах больше, чем в руках, псевдогипертрофия икрожных мышц, снижение сухожильных рефлексов, положительные приемы Говерса, миопатическая походка	100
Повышение уровня КФК	100
Нормальное психоречевое развитие, сохраненный интеллект	96
Нарушения дыхания, частые респираторные инфекции, дыхательная недостаточность, диспноэ при физической нагрузке, обструктивное апноэ во время сна, ортопноэ	25–40
Лордоз, кифоз и/или сколиоз	9–25
Умеренная гепатомегалия	до 16
Сонливость, утомляемость	до 8

Примечание. КФК — креатинфосфокиназа.

Note. СРК (КФК) — creatine phosphokinase.

- результатов лабораторного исследования (биохимического и молекулярно-генетического анализа).
К вопросам дифференциальной диагностики следует подходить особо внимательно (см. табл. 2).

Критерии установления диагноза и состояния

Диагноз устанавливается на основании результатов молекулярно-генетического обследования в случае выявления патогенных вариантов в гене *DMD*.

Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на:

- бессимптомное повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) и КФК, ЛДГ в сыворотке крови;
- задержку моторного и речевого развития;
- псевдогипертрофию мышц голени;
- повышенную утомляемость (снижение выносливости);
- частые падения или неуклюжесть;
- изменение паттерна походки;
- трудности при подъеме по лестнице;
- сложности выполнения обычных моторных заданий (приседания, бег или преодоление препятствий), неспособность прыгать;
- использование вспомогательных приемов Говерса при подъеме с пола;

Таблица 2. Основные заболевания для дифференциального диагноза миодистрофии Дюшенна**Table 2.** Major diseases for Duchenne myodystrophy differential diagnosis

Тип нарушения	Диагноз	Основные схожие симптомы
Воспалительная миопатия	Полимиозит Миозит	Постепенно развивающаяся слабость мышц, повышение КФК
Врожденные структурные миопатии	Немалиновая миопатия Болезнь центрального стержня и мультистержневая миопатия Центронуклеарная миопатия Миопатия с гиалиновыми тельцами Прочие врожденные миопатии	Мышечная слабость, гипотония при нормальном или умеренно повышенном уровне КФК, наличии скелетных нарушений
Врожденные мышечные дистрофии	Мерозин-дефицитная Болезнь Ульриха Болезнь Бетлема Вторичные дистрогликанопатии	Мышечная слабость, выраженная гипотония, повышенный уровень КФК — иногда высокий, наличие скелетных нарушений
Конечностно-поясные мышечные дистрофии	Формы с аутосомно-доминантным типом наследования (LGMD1A-H) Формы с аутосомно-рецессивным типом наследования (LGMD2A-Y)	Преимущественно проксимальная слабость мышц конечностей, высокие цифры КФК, часто развитие псевдогипертрофий, потеря возможности самостоятельного передвижения на втором десятилетии жизни, развитие кардиомиопатии
Метаболическая миопатия	Гликогеноз II типа, поздняя форма (дебют после 1 года)	Часто дебют в дошкольном возрасте, преимущественно проксимальная слабость мышц конечностей, развитие дыхательных нарушений, высокие цифры КФК
Метаболические миопатии (другие)	Гликогенозы IIIa, IV, V и VII типов Митохондриальные миопатии Жировые миопатии	Гипотония, гепатомегалия у детей, слабость мышц, утомляемость, снижение устойчивости к нагрузкам, повышение КФК
Болезни мотонейрона	Спинальные мышечные атрофии, тип II и III Булбоспинальная амиотрофия (болезнь Кеннеди) Боковой амиотрофический склероз	Слабость мышц, нарушение дыхания, атрофия мышц, возможно небольшое повышение КФК
Болезни нервно-мышечной передачи	Миастения гравис Врожденные миастенические синдромы Синдром Ламберта – Итона	Нарушения дыхания, слабость мышц, утомляемость
Асимптомное повышение КФК	Вторичная миопатия, включая лекарственную	Повышение КФК

Примечание. КФК — креатинфосфокиназа.

Note. СРК (КФК) — creatine phosphokinase.

- ходьбу на пальцах;
- снижение мышечного тонуса;
- снижение или отсутствие сухожильных рефлексов;
- боли в мышцах;
- боли в спине;
- эквинусную установку стоп;
- утрату навыка самостоятельной ходьбы;
- поведенческие нарушения;
- задержку речевого развития или нарушения артикуляции;
- трудности с обучением и вниманием;
- общую мышечную слабость и быструю физическую утомляемость [1–3, 8, 36, 37].

Анамнестические события, на которые необходимо обратить внимание у пациентов с подозрением на МДД/МДБ:

- пол пациента — мужской;
- установленный диагноз «прогрессирующая миодистрофия» у родственников мужского пола по материнской линии или неуточненное нервно-мышечное заболевание;
- установленный факт наличия в семье женщин — носительниц патогенного варианта мутации в гене *DMD*;
- позднее формирование навыка самостоятельной ходьбы;
- задержка становления речи;
- значительное повышение КФК в анамнезе;
- дебют клинических проявлений в большинстве случаев в возрасте 2–5 лет для МДД и 10–11 лет для МДБ [1, 2, 38, 39].

Жалобы и анамнез также описаны в разделе «Клиническая картина».

Физикальное обследование

Физикальное обследование пациентов при подозрении на МДД/МДБ включает:

- измерение роста;
- измерение веса;
- визуальную оценку походки: миопатическая, переваливающаяся (по типу «утиной»);
- визуальный осмотр мышц: псевдогипертрофия икроножных мышц; проксимальное распределение мышечных гипо-/атрофий и парезов;
- исследование мышечного тонуса: снижение мышечного тонуса, больше в проксимальных отделах;
- исследование мышечной силы: слабость проксимальных мышц конечностей, мышц тазового и плечевого пояса;
- исследование сухожильных рефлексов: снижение или утрата сухожильных рефлексов;
- положительный симптом Говерса: использование вспомогательных приемов при подъеме с пола;
- использование вспомогательных приемов при слабости мышц шеи при поднимании головы при вставании из положения лежа на спине;
- осмотр костно-суставной системы: поясничный гиперлордоз, тугоподвижность или контрактуры крупных суставов, сколиоз, «крыловидные» лопатки, деформация грудной клетки, уплощение и деформация стоп;
- наличие поведенческих расстройств: синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), аутистические проявления, обсессивно-компульсивные расстройства;
- непрогрессирующие отклонения в когнитивных функциях: нарушение кратковременной словесной памяти, дислексия, специфические расстройства обучения;

- наличие эмоциональных расстройств: депрессия, тревожность, аффективность;
- исследование сердечно-сосудистой системы: увеличение частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления;
- исследование дыхательной системы: увеличение частоты дыхательных движений, ослабленное дыхание при аускультации [1, 2, 38].

Подробно данные физикального обследования описаны в разделе «Клиническая картина».

Лабораторные диагностические исследования

Ранняя диагностика МДД и МДБ — залог правильного ведения пациентов, своевременного использования доступных схем терапии и реабилитации для профилактики осложнений, сохранения качества и увеличения продолжительности жизни пациентов.

Всем пациентам с клиническими симптомами, характерными для МДД/МДБ, с целью ранней диагностики болезни рекомендуется определение активности КФК крови [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Повышение уровня КФК — облигатный, ранний доклинический признак. Характерным для МДД является повышение КФК в 10–100 раз. В обязательном порядке уровень КФК должен определяться у пациентов в следующих ситуациях:

- 1) ребенок не ходит в 16–18 мес, применяет прием Говерса при вставании или ходит на пальцах;
- 2) имеются отягощенный анамнез по МДД или наличие у близких родственников неуточненного нервно-мышечного заболевания;
- 3) у пациента выявлено повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ) неясного генеза на доклинической стадии (клиническая ситуация чаще встречается у детей в возрасте до 3 лет) [1, 2, 39].

Необходимо проведение молекулярно-генетического исследования в гене *DMD* всем пациентам с симптомами, характерными для МДД/МДБ, или пациентам без симптомов, но с повышенным уровнем КФК (более 2000 Ед/л) с целью подтверждения диагноза и проведения медико-генетического консультирования семьи [1–3, 5, 37, 40]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Первый этап: определение крупных делеций и дупликаций в гене *DMD* методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA). Второй этап: при отсутствии экзонных делеций или дупликаций в гене *DMD* следует провести секвенирование гена для обнаружения малых и точечных мутаций. Возможными методами являются секвенирование нового поколения (NGS) или метод секвенирования по Сенгеру. Предложенный алгоритм выявляет 98% мутаций в гене *DMD*. В случае выявления точечных мутаций методом NGS необходимо проводить их подтверждение методом прямого секвенирования по Сенгеру.

Пациентам с симптомами, характерными для МДД/МДБ, или пациентам без симптомов, но с повышенным уровнем КФК (более 2000 Ед/л) показана биопсия мышцы и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала мышечной ткани с применением иммуногистохимических методов на наличие дистрофина в случаях сомнительных результатов генетического обследования или невозможности его проведения с целью подтверждения диагноза [1, 2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

В большинстве случаев генетических методов исследования достаточно для подтверждения диагноза.

Всем пациентам с клиническими признаками МДД/МДБ рекомендуется проведение общетерапевтического биохимического анализа крови (исследование уровня общего белка, креатинина, мочевины в крови, определение активности АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в крови) с целью оценки состояния печени и почек [41–45]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Также при необходимости проводят исследование уровня глюкозы, билирубина связанного (конъюгированного), билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, общего кальция, ионизированного кальция, неорганического фосфора в крови с целью оценки кальциево-фосфорного обмена.

Всем пациентам с клиническими признаками МДД/МДБ рекомендуется общий (клинический) анализ мочи с целью оценки состояния мочевыводящих путей и почек [46]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Инструментальные диагностические исследования

Перечисленные клиническо-инструментальные методы исследования необходимы для первичной и дифференциальной диагностики болезни.

Пациентам с МДД/МДБ при наличии показаний рекомендуется проводить исследование спровоцированных дыхательных объемов, неспровоцированных дыхательных объемов и потоков с целью своевременной диагностики нарушений функции дыхания [13, 29, 47–52]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводится методом спирометрии ежегодно (или при необходимости — дважды в год) с 5 лет при возможности проведения.

С целью оценки степени поражения мышечной ткани пациентам с МДД/МДБ при постановке диагноза и в динамике по показаниям рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) мышечной системы (целевых мышц) [38, 53]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Данный метод обследования является дополнительным, проводится по показаниям (с целью дифференциальной диагностики, как дополнительный метод подтверждения диагноза в сомнительных случаях и анализа развития заболевания в динамике). МРТ мышц позволяет визуализировать степень дистрофии и фиброза мышечной ткани. Визуализируются характерные паттерны — поражения мышц бедра (максимальное поражение приводящих мышц бедра при сохранности тонкой и портняжной мышц) и голени (жировая инфильтрация в камбаловидных и малоберцовых мышцах и относительная сохранность большеберцовой мышцы) [54].

Пациентам с МДД/МДБ со сколиозом, жалобами на боль в пояснице, а также всем пациентам, потерявшим способность ходить, необходимо проведение рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника (или компьютерной томографии (КТ) позвоночника (один отдел)) в боковой проекции с целью оценки степени развития сколиоза, выявления переломов позвоночника, а также с целью определения необходимости лечения остеопороза бисфосфонатами, определения необходи-

мости, возможности и объема хирургического вмешательства [55–59]. **Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 3.**

Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции проводится каждые 1–2 года у пациентов, принимающих кортикостероиды системного действия, и каждые 2–3 года у пациентов, не принимающих кортикостероидов системного действия [1], а также дважды в год пациентам, потерявшим способность ходить, с жалобами на боль в спине, со сколиозом и гиперлордозом.

С целью выявления остеопороза и переломов позвоночника, а также при подготовке к терапии бисфосфонатами или ортопедическому хирургическому вмешательству пациентам с МДД/МДБ рекомендуется рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника в боковой проекции [55–61]. **Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 3.**

Рентгеноденситометрия регулярно проводится детям, начиная со второй стадии (ранняя амбулаторная) прогрессирования заболевания. Для пациентов с МДД/МДБ характерна высокая частота остеопении и переломов позвонков и длинных трубчатых костей. Данные риски обусловлены мышечной слабостью, приемом кортикостероидов системного действия и низкой подвижностью [1].

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью выявления специфического поражения сердца рекомендуется регистрация ЭКГ и проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) [14, 28, 36, 55, 57]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Данные методы исследования позволяют выявить нарушения частоты сердечных сокращений, ритма и проводимости сердца, признаки систолической дисфункции, дилатационных нарушений, гипертрофии миокарда, митральной регургитации. При необходимости возможно проведение МРТ сердца [57] с контрастированием для оценки структурных изменений правого и левого желудочков, магистральных и периферических сосудов.

Всем пациентам с МДД/МДБ при снижении ЖЕЛ менее 50% с целью выявления синдрома обструктивного апноэ сна показано проведение пульсоксиметрии во сне [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

На амбулаторной стадии может возникнуть необходимость в проведении исследований сна с капнографией, особенно при повышении массы тела вследствие терапии кортикостероидами системного действия и при наличии симптомов нарушения дыхания во сне (апноэ сна). Исследования сна также могут использоваться как альтернативный метод для мониторинга показателей внешнего дыхания у тех пациентов, которым невозможно провести исследование ФВД. Если возможно, пациентам, не способным самостоятельно ходить, имеющим симптомы нарушения дыхания во сне, исследования сна следует проводить не реже одного раза в год.

Проведение кардиореспираторного мониторинга (дистанционное наблюдение за показателями частоты сердечных сокращений и дистанционное наблюдение за функциональными показателями внешнего дыхания) в стационаре необходимо всем пациентам с МДД/МДБ при наличии жалоб, соответствующих гипоксемии (дневная сонливость, головные боли, утомляемость, ночные кошмары, необъяснимое снижение массы тела при адекватном питании), и/или данных о снижении форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) менее 50%, и/или выявлении снижения сатурации по данным ночной пульсоксиметрии менее 94% с целью выявления синдро-

ма обструктивного апноэ сна [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Кардиореспираторное мониторирование проводится для оценки ритма сердца, уровня сатурации (насыщения крови кислородом), числа остановок дыхания в ночное время. Данное исследование важно для фиксации факта хронической дыхательной недостаточности и для решения вопроса о необходимости дополнительной респираторной поддержки.

Иные диагностические исследования

При наличии показаний для определения объема необходимой паллиативной помощи рекомендуются первичные консультации врачей и иных специалистов из медицинской организации или ее структурного подразделения, оказывающего специализированную паллиативную медицинскую помощь детям с МДД/МДБ [36, 50, 62, 63]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Консультация относительно паллиативной медицинской помощи может оказываться на всех этапах ведения пациента с МДД/МДБ: при постановке диагноза, во время принятия ключевых терапевтических решений, при возникновении жизнеугрожающих состояний, а также в терминальной фазе заболевания.

При наличии показаний для определения объема необходимой паллиативной помощи и оценки ее эффективности рекомендуются повторные консультации врачей и иных специалистов из медицинской организации или ее структурного подразделения, оказывающего специализированную паллиативную медицинскую помощь детям с МДД/МДБ [36, 50, 62, 63]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Всем детям с прогрессирующей МДД и прогрессирующей МДБ рекомендуется включение плановой оценки боли согласно шкалам, соответствующим возрасту и уровню нервно-психического развития ребенка, для подбора обезболивания [64]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Выбор методов оценки боли (в том числе шкалы оценки боли) осуществляет лечащий врач в зависимости от возраста и клинического статуса ребенка.

С целью оценки моторных функций, выносливости, динамики и прогнозирования течения заболевания всем амбулаторным пациентам с МДД/МДБ рекомендуется проведение теста 6-минутной ходьбы [12, 65–69]. **Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 3.**

Всем амбулаторным пациентам с МДД/МДБ с целью оценки моторных функций и прогнозирования течения заболевания показано проведение функциональных тестов на время: подъем из положения сидя/лежа, подъем/спуск на 4 ступени, ходьба/бег на 10 метров [66]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

С целью определения максимального объема движений в суставах и выявления наличия развивающихся контрактур всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется измерение подвижности сустава (углометрия), определение объема пассивного движения одного сустава в одной плоскости, определение объема активного движения одного сустава в одной плоскости [2, 70]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Всем пациентам с клиническими признаками МДД/МДБ при постановке диагноза необходимо применять мультидисциплинарный подход с целью совместного ведения пациента специалистами разных профилей, так как заболевание характеризуется поражением многих органов и систем и требует комплексной терапии [1, 71]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Кроме того, необходима разработка индивидуальной программы логопедической реабилитации.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение МДД/МДБ включает как патогенетическое лечение, так и проведение симптоматической терапии. Ведение пациентов с МДД предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием врача-педиатра / врача общей практики (семейного врача) / врача-терапевта, врача-генетика, врача-невролога, врача-пульмонолога, врача-кардиолога детского, врача-кардиолога, врача-гастроэнтеролога, врача-эндокринолога детского, врача-эндокринолога, врача травматолога-ортопеда, врача-диетолога, врача-психиатра, врача-офтальмолога, врача анестезиолога-реаниматолога, медицинского психолога, врача по лечебной физкультуре (или врача-физиотерапевта, врача физической и реабилитационной медицины), врача по паллиативной медицинской помощи, специалиста по медицинской реабилитации и врачей других специальностей, имеющих опыт в лечении этого редкого заболевания. При наличии симптомов поражения органов-мишеней необходима консультация профильного специалиста.

Медикаментозная терапия

Патогенетическое лечение

Амбулаторным пациентам с МДД старше 2 лет, у которых молекулярно-генетическое исследование выявило нонсенс-мутацию (замена кодона, кодирующего аминокислоту, на стоп-кодон), рекомендуется применение лекарственного препарата аталурен с целью проведения патогенетической терапии [2, 60, 72–74]. **Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 2.**

Амбулаторный пациент — это пациент, способный к самостоятельной ходьбе. Предлагается в реальной клинической практике трактовать «амбулаторность» больных МДД как способность ходить без использования вспомогательных средств и без указания дистанции и времени, а «потерей амбулаторности» считать состояние, при котором пациент вынужден постоянно использовать инвалидное кресло для передвижения — как вне дома, так и в домашних условиях. Нонсенс-мутация ДНК проявляется образованием преждевременного стоп-кодона в матричной РНК (мРНК). В результате нарушается синтез полноразмерного белка дистрофина. Нонсенс-мутация выявляется у 18–20% российских пациентов с МДД. Аталурен действует на этапе трансляции белка в рибосоме, позволяет считывать информацию с мРНК, несмотря на наличие в ней преждевременного стоп-кодона, и синтезировать полноразмерный белок. Аталурен предназначен для лечения амбулаторных пациентов с МДД, вызванной нонсенс-мутацией в гене дистрофина, от 2 лет и старше. Принимается перорально. Рекомендуемая дозировка составляет 40 мг/кг/сут (10 мг/кг утром, 10 мг/кг днем, 20 мг/кг вечером) [75]. Интервал между утренней, дневной и вечерней дозой должен составлять 6 ч. Интервал между вечерней и утренней дозой должен составлять 12 ч. При потере амбулаторности коррек-

ция дозировки не требуется. Последние опубликованные данные, отражающие опыт применения аталурена в реальной клинической практике, продемонстрировали, что применение препарата приводит к увеличению продолжительности самостоятельной ходьбы у пациентов в среднем на 5,4 года по сравнению с пациентами, получающими только стандартную терапию ($p < 0,0001$) [12, 76]. Кроме того, в группе, получающей аталурен, только 20% пациентов утратили способность самостоятельно передвигаться по сравнению с 62% в группе, получавшей только стандартную терапию. Также только у 3,3% пациентов, получавших аталурен, показатель ФЖЕЛ был менее 60%, в то время как в группе получавших только стандартную терапию показатель ФЖЕЛ менее 60% был у 36,5% пациентов ($p < 0,0001$), что говорит о способности аталурена длительно сохранять дыхательную функцию у пациентов с МДД [72].

Терапия кортикостероидами системного действия

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью снижения воспалительных процессов, замедления утраты мышечной силы и функций, уменьшения риска развития ортопедических осложнений, стабилизации функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем рекомендуется назначение терапии препаратом преднизолон в дозе 0,75 мг/кг/сут перорально после завершения формирования двигательных навыков, но до начала угасания моторных функций (на стадии плато) [2, 12, 36, 38, 77, 78]. **Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1.**

Кортикостероиды системного действия являются по-прежнему «золотым стандартом» лечения пациентов с МДД и изменили естественное течение заболевания за счет замедления прогрессирования ухудшения двигательных и легочных функций, уменьшения количества ортопедических осложнений и операций на позвоночнике, а также увеличения продолжительности жизни. Положительные эффекты кортикостероидов системного действия объясняются их противовоспалительной активностью, особенно в мышцах с низким уровнем дистрофина, что помогает сохранить способность к передвижению за счет задержки развития разрушения мышц [79]. Глюкокортикоиды уменьшают некроз мышц и воспаление за счет модулирования клеточного ответа на воспаление, усиливают пролиферацию миогенных стволовых клеток-предшественников (миобластов) и таким образом повышают регенерацию и рост мышц, снижают скорость распада мышечных клеток, модифицируют транскрипцию, повышая экспрессию дистрофина в пораженных мышечных волокнах или увеличивая синтез синергических молекул, таких как мышечные гликопротеины, которые дополняют действие дистрофина, обладают иммунодепрессивной функцией, снижая количество Т-клеток [80]. Масштабные исследования продемонстрировали, что применение кортикостероидов системного действия продлевает амбулаторное состояние пациентов с МДД в среднем на 3–5 лет [72].

Начало гормональной терапии зависит от фазы развития двигательной функции ребенка, первоначального физического статуса, наличия ранних осложнений, формы и течения заболевания. Терапия кортикостероидами системного действия не показана ребенку, у которого продолжают формироваться двигательные навыки, особенно если он младше 2 лет. В типичном случае у мальчика с МДД двигательные навыки продолжают

развиваться до возраста 4–6 лет, хотя и более медленными темпами, чем у его ровесников. Начало приема кортикостероидов системного действия до 7 лет оказывает наиболее выраженный эффект на способность и продолжительность самостоятельного передвижения [68]. Эффективность гормональной терапии зависит от физиологических особенностей детского организма, индивидуальной переносимости, адекватного подбора суточной дозы и режима, мониторинга и контроля побочных эффектов. При непереносимости преднизолона возможно применение других кортикостероидов системного действия [12, 77, 78].

При непереносимости регулярной терапии преднизолоном пациентам с МДД/МДБ рекомендуется проводить терапию по интермиттирующим схемам (через день, по выходным, 10 дней прием, 10 дней перерыв) с целью снижения частоты развития побочных эффектов и повышения приверженности лечению [2, 77]. Показан следующий режим дозирования: доза глюкокортикоидов увеличивается до набора пациентом веса в 40 кг, то есть максимальная доза составляет 30 мг в день. Если наблюдаются непереносимые побочные эффекты, дозировку следует постепенно уменьшить на 20–25% [1]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Терапия кортикостероидами системного действия должна проводиться на регулярной основе. Наиболее исследованным и рекомендуемым является регулярный ежедневный прием преднизолона.

При переходе на неамбулаторную стадию заболевания всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется продолжить применение глюкокортикоидов, но в уменьшенной дозировке с целью снижения вероятности развития побочного действия гормонов [1, 2, 12, 77]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Начало терапии глюкокортикоидами на неамбулаторном этапе также является обоснованным [2]. В клинической практике наиболее часто дозы преднизолона снижаются до 0,3 мг/кг/сут.

В случаях, не поддающихся контролю, или в случаях непереносимости побочных эффектов глюкокортикоидов пациентам с МДД/МДБ рекомендуются снижение дозировки на 25–30% либо переход на интермиттирующую терапию с целью уменьшения побочных эффектов действия гормонов [1, 2, 75]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 3.**

Пациентам с МДД/МДБ на неполной дозе кортикостероидов системного действия в случае ухудшения функционального состояния показано повышение дозы кортикостероидов системного действия до рекомендованной ежедневной дозы на массу тела с целью улучшения/стабилизации состояния [2, 12, 75, 77, 78]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Ежедневная доза для преднизолона — 0,75 мг/кг [2, 12, 36, 38, 77, 78].

Не рекомендуется резкое прерывание терапии глюкокортикоидами во избежание возможного развития острой надпочечниковой недостаточности [2, 75]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Снижение дозировки глюкокортикоидов должно происходить в соответствии со стандартным протоколом отмены кортикостероидов системного действия [75]. С родителями должна быть проведена разъяснительная беседа о невозможности резкой отмены кортикосте-

роида системного действия. Необходимо постепенное снижение дозы препарата на 20–25% каждые 2 нед до полной его отмены.

В случае развития синдрома острой надпочечниковой недостаточности в результате резкой отмены глюкокортикоидов с целью купирования данного состояния пациентам с МДД/МДБ рекомендуется экстренное введение гидрокортизона внутримышечно [2, 12, 78]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Детям до 2 лет гидрокортизон вводится в дозе 50 мг. Детям после 2 лет — в дозе 100 мг. Стресс-дозы гидрокортизона 50–100 мг/м²/сут могут потребоваться пациентам, получавшим более 12 мг/м² преднизолона в сутки.

Симптоматическое лечение

Всем пациентам с МДД с возраста 6 лет (ранее — при наличии показаний) независимо от наличия сердечно-сосудистых нарушений с целью профилактики развития кардиомиопатии показано назначение препаратов группы «Ингибиторы АПФ» [14–25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Для пациентов с МДБ данные препараты назначаются при выявлении патологических изменений на ЭКГ или ЭхоКГ. На сегодняшний день мнения о начале применения ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с МДД без патологических нарушений сердечно-сосудистой системы разнятся. Тем не менее, было продемонстрировано, что раннее начало терапии ингибиторами АПФ даже при отсутствии видимой сердечной патологии приводит к замедлению развития сердечно-сосудистых нарушений у этой группы пациентов. Для подбора терапии требуется консультация врача-кардиолога / врача-кардиолога детского [19, 27, 28, 36, 81].

Назначение препаратов группы «Бета-адреноблокаторы» (предпочтение отдается препаратам 24-часового действия для увеличения приверженности терапии) показано пациентам с МДД/МДБ, имеющим жалобы на постоянно учащенное сердцебиение, и/или имеющим по данным исследования синусовую тахикардию в течение суток, и/или систолическую миокардиальную дисфункцию, и/или дилатационное ремоделирование миокарда, и/или клинические признаки сердечной недостаточности, с целью коррекции данных нарушений [2, 14–25, 34]. **Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 3.**

Указанная терапия должна проводиться в соответствии с разработанными клиническими рекомендациями. На сегодняшний день не существует специфических клинических рекомендаций для лечения сердечно-сосудистой патологии у пациентов с МДД, ввиду чего коррекция данных нарушений проводится в соответствии с общими рекомендациями по лечению сердечно-сосудистых нарушений. Так, например, при признаках желудочковой дисфункции показано назначение бета-адреноблокаторов, при явных признаках сердечной недостаточности может быть рассмотрено применение препаратов из группы диуретиков, антагонистов альдостерона [19, 34, 36, 55, 81]. Для подбора терапии необходима консультация врача-кардиолога / врача-кардиолога детского.

Пациентам с МДД/МДБ, имеющим нарушения ритма сердца, рекомендуется проводить подбор антиаритмической терапии согласно действующим кардиологическим клиническим рекомендациям по конкретным нарушениям ритма сердца с целью коррекции указанных нару-

шений [14–25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Для подбора терапии необходима консультация врача-кардиолога / врача-кардиолога детского.

Пациентам с МДД/МДБ, имеющим систолическую миокардиальную дисфункцию с клиническими проявлениями сердечной недостаточности, показано проведение терапии препаратами группы «Антагонисты альдостерона» с целью коррекции данного состояния [14–25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Для подбора терапии необходима консультация врача-кардиолога / врача-кардиолога детского.

Пациентам с МДД/МДБ, имеющим систолическую миокардиальную дисфункцию с клиническими проявлениями сердечной недостаточности, с целью коррекции данного состояния рекомендуется проводить терапию препаратами из группы диуретиков [14–25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Для подбора терапии необходима консультация врача-кардиолога / врача-кардиолога детского.

Сразу после установления диагноза заболевания с целью профилактики остеопении всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется проведение исследования уровня 1,25-ОН витамина D в крови и при его снижении назначение препаратов группы «Витамин D и его аналоги» по схемам, разработанным для коррекции дефицита витамина D₂ или дефицита витамина D₃ при МДД [2, 17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Поддержание оптимального уровня витамина D (30–50 нг/мл / 75–125 нмоль/л) на протяжении всего жизненного цикла МДД положительно влияет на течение заболевания и качество жизни больных. Основные клинические результаты устранения дефицита витамина D — предупреждение развития остеопороза (особенно после начала приема глюкокортикоидов), переломов трубчатых костей и позвонков, продление способности ходить, большая эффективность терапии бисфосфонатами, включая уменьшение количества осложнений при первичном применении и некрозов нижней челюсти, положительное влияние на выраженность симптомов аутистического спектра. Для больных с многолетней терапией глюкокортикоидами, нарушением метаболизма и вовлечением печени в патологический процесс возможен пересмотр терапии для более эффективного восполнения дефицита витамина D [82].

При возникновении признаков остеопении и компрессионных переломов позвонков (зачастую бессимптомных или не связанных с тяжелой травмой) либо переломов длинных костей с целью коррекции данных состояний пациентам с МДД/МДБ рекомендуется проведение терапии препаратами из группы бисфосфонатов [56, 83]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Переломы позвонков, не вызванные тяжелой травмой, и переломы длинных костей являются клиническими проявлениями повышенной хрупкости костной ткани [56, 83]. Для рассмотрения вопросов о необходимости назначения терапии и о целесообразном способе приема препаратов необходима консультация врача-эндокринолога / врача-эндокринолога детского.

Пациентам с МДД и подтвержденным гипогонадизмом с возраста 14 лет с целью нормализации гормонального статуса рекомендуется проведение врачом-эндокринологом заместительной гормональной

терапии тестостероном (группа препаратов «Производные 3-оксоандрост-4-ена») [2, 84–87]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Лечение должно быть согласовано с врачом-эндокринологом / врачом-эндокринологом детским. При выраженной задержке полового созревания у пациентов, получающих терапию глюкокортикоидами, терапия тестостероном может быть рассмотрена с 12 лет. Недавний систематический анализ продемонстрировал, что терапия тестостероном в целом хорошо переносится пациентами с МДД, а преимущества данного лечения превосходят возможные риски развития побочных эффектов. Заместительная терапия тестостероном должна быть начата с небольших доз с медленным повышением до стандартной дозировки [84].

Немедикаментозное лечение

При появлении сложностей с глотанием пациентам с МДД рекомендуется зондовое кормление (кормление тяжелобольного пациента через интестинальный зонд) или совмещение перорального и зондового питания (при сохранении адекватного глотания и отсутствии поперхивания) с целью нормализации режима и процесса питания [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

При сохранении рефлюкса и высоком риске аспирации пациентам с МДД рекомендуется назогастральный зонд, кормление тяжелобольного пациента через рот и/или назогастральный зонд с целью нормализации режима и процесса питания [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

В случае признаков выраженной дисфагии, аспирации, выраженного снижения массы тела или истощения пациентам с МДД рекомендуется установка гастростомы (гастростомия) с целью нормализации режима и процесса питания [2, 88]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Пациентам с МДД рекомендуется регулярная и умеренная физическая активность под контролем родителей / законных представителей, врача физической и реабилитационной медицины или врача, выполняющего его функцию (специалиста по медицинской реабилитации: врача по лечебной физкультуре и др.), адекватная состоянию и стадии заболевания с целью обеспечения надлежащей физической активности и предупреждения возникновения контрактур [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Необходима консультация врача физической и реабилитационной медицины или врача, выполняющего его функцию (специалиста по медицинской реабилитации: врача по лечебной физкультуре и др.).

При выявленном снижении ФВД $\leq 60\%$ пациентам с МДД/МБД с целью нормализации респираторной функции рекомендуется использование специальных средств (мешок для дыхательного контура многоразового использования — мешок Амбу), устройств для механической инсуффляции-эксуффляции (инсуффлятор-аспиратор) [36, 52, 89–91]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Данное лечение обычно начинают на ранней неамбулаторной стадии.

При ФЖЕЛ $\leq 50\%$, пиковой объемной скорости выдоха ($POS_{выд}$) < 270 л/мин или максимальном экспира-

торном давлении < 60 см H_2O с целью нормализации респираторной функции пациентам с МДД рекомендуется использование ручных или механических приборов, облегчающих откашливание (инсуффлятор-аспиратор), и ручных компрессий грудной клетки или дыхательных упражнений, обеспечивающих дренирование, в комбинации с медицинским электрическим аспиратором (аспиратор назальный с электропитанием) [36, 52, 89–91]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Использование откашливателей является крайне важным, так как слабость дыхательной мускулатуры приводит к невозможности нормально откашляться и повышенному риску развития ателектазов, пневмонии, нарушению диффузионно-перфузионного соотношения и прогрессии дыхательной недостаточности. Откашливатель обычно начинают применять в конце ранней неамбулаторной — начале поздней неамбулаторной стадии болезни.

В случае возникновения симптомов ночной гиповентиляции или других дыхательных нарушений во время сна и при ФЖЕЛ $\leq 50\%$, максимальном инспираторном давлении < 60 см H_2O , сатурации O_2 на момент пробуждения $< 95\%$ или парциальном давлении $CO_2 > 45$ мм рт. ст. пациентам с МДД/МБД в ночное время рекомендуется проведение вспомогательной искусственной вентиляции легких с целью нормализации респираторной функции [36, 52]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Данные мероприятия обычно необходимы на поздней неамбулаторной стадии заболевания.

Неинвазивная вентиляция с двухуровневым положительным давлением (BiPAP) пациентам с МДД/МБД рекомендуется в случае, если, несмотря на ночную вспомогательную искусственную вентиляцию легких, сохраняется сатурация $O_2 < 95\%$ или парциальное давление $CO_2 > 45$ мм рт. ст. в дневное время, с целью профилактики гипотрофии грудной клетки, облегчения одышки и борьбы с гиповентиляцией [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Данные мероприятия обычно необходимы на поздней неамбулаторной стадии заболевания.

Хирургическое лечение

С целью коррекции ортопедических нарушений пациентам с МДД/МБД на амбулаторной стадии заболевания рекомендуется проведение пластики ахиллова сухожилия [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Операции на стопе и ахилловом сухожилии для коррекции эквиноварусной деформации направлены на увеличение объема движений в голеностопном суставе и улучшение ходьбы пациентов. Эти операции показаны при сохранной силе четырехглавой мышцы бедра. Вмешательства на тазобедренном и коленном суставах обычно не рекомендуются.

Не рекомендуется проведение оперативного лечения эквиноварусной деформации (артродез стопы и голеностопного сустава) пациентам с МДД/МБД с целью улучшения позиционирования стоп в инвалидном кресле и для ношения обуви на ранней неамбулаторной стадии в связи с невозможностью самостоятельной ходьбы [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, (уровень достоверности доказательств — 5.** Данное вмешательство может быть сделано исключительно при индивидуальных потенциальных возможностях вертикализации пациента после операции.

Проведение оперативного лечения (артродез позвоночника (спондилодез) с использованием видеоэндоскопических технологий) пациентам с МДД/МДБ рекомендуется в случае наличия искривления позвоночного столба более 20° с целью коррекции сколиоза и улучшения качества жизни [36, 92, 93]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Проведение артрореза позвоночника (спондилодеза) с использованием видеоэндоскопических технологий рекомендуется пациентам с МДД/МДБ на неамбулаторной стадии, имеющим искривление позвоночного столба 20–30°, не достигшим пубертата и не получавшим терапию глюкокортикоидами, с целью улучшения качества жизни [36, 93, 94]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

У данной группы пациентов указанная операция является целесообразной в связи с высоким риском прогрессирования сколиоза. Передний спондилодез, как правило, не требуется, так как спондилодез обычно проводят во второй декаде, когда ожидается незначительный дополнительный продольный рост позвоночника.

У пациентов с МДД/МДБ на поздней амбулаторной стадии рекомендуется избегать хирургических вмешательств, направленных на коррекцию контрактур. Исключение составляют наличие выраженного болевого синдрома, нарушения целостности кожных покровов, выраженного дискомфорта в связи с неправильным позиционированием. В перечисленных случаях хирургическое вмешательство допустимо с целью профилактики осложнений и ухудшения состояния опорно-двигательного аппарата [36, 94]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

С целью лечения конечных стадий сердечной недостаточности, улучшения прогноза и качества жизни рекомендуется определять показания к процедуре искусственного кровообращения и/или трансплантации сердца пациентам с МДД/МДБ с быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью до III–IV функционального класса и резистентностью к проводимой терапии [14–25, 95]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

При проведении хирургического вмешательства пациентам с МДД/МДБ рекомендуется применение тотальной внутривенной анестезии с целью профилактики возникновения осложнений во время наркоза [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Применение комбинированного эндотрахеального наркоза повышает риск развития рабдомиолиза и гиперкалиемии. Применение суксаметония хлорида данным пациентам строго противопоказано (возможно развитие рабдомиолиза и гиперкалиемии) [96]. Проведение регионарных методов анестезии (эпидуральная анестезия, спинальная анестезия, спинально-эпидуральная анестезия) может быть затруднено вследствие искривления позвоночника. Перед любым хирургическим вмешательством необходима консультация врача-пульмонолога и врача-кардиолога / врача-кардиолога детского. Кроме того, необходимо обратить внимание, что у пациентов с МДД/МДБ повышен риск развития сердечной и дыхательной недостаточности во время и после операции.

Паллиативная медицинская помощь

Паллиативная помощь — подход, целью которого является улучшение качества жизни пациентов и членов

их семей, оказавшихся перед лицом жизнеугрожающего заболевания. Эта цель достигается путем предупреждения и облегчения страданий благодаря раннему выявлению, тщательной оценке и купированию боли и других тягостных физических симптомов, а также оказанию психосоциальной и духовной поддержки [97]. Главная задача паллиативной помощи — достижение, поддержка, сохранение и повышение, насколько это возможно, качества жизни пациента. Однако определить, что такое «качество жизни», может только сам пациент, нуждающийся в паллиативной помощи [98]. Важно не противопоставлять паллиативную помощь и активное (интервенционное) лечение, а взаимно их дополнять.

Оказание доступной паллиативной медицинской помощи детям с МДД/МДБ, комплексно осуществляемой сотрудниками медицинских организаций и их подразделений, оказывающих специализированную паллиативную медицинскую помощь детям, рекомендуется в регулярном взаимодействии с семьей для обеспечения потребностей пациента и его законных представителей на различных этапах заболевания [50, 63, 64]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Пациентам с прогрессирующей МДД и прогрессирующей МДБ, нуждающимся в оказании паллиативной медицинской помощи, необходимо проводить патронаж выездной патронажной бригадой отделения выездной патронажной паллиативной медицинской помощи детям с целью оказания паллиативной специализированной медицинской помощи [99–101]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

В настоящее время доказано, что регулярная умеренная физическая нагрузка, физическая терапия и реабилитация пациентов способны изменить траекторию естественного течения МДД/МДБ: продлить способность к самостоятельному передвижению, предотвратить развитие тяжелых инвалидизирующих контрактур и осложнений, повысить продолжительность и качество жизни пациентов, улучшить их функциональный и социальный статус. Реализация этой концепции возможна только в формате персонализированной физической терапии и реабилитации.

Цели необходимо определять как при повседневной работе с ребенком — более долгосрочные цели, так и с каждым приходом ребенка на курс реабилитации в реабилитационный центр — краткосрочные и отсроченные цели.

Реабилитация пациентов с МДД/МДБ — каждодневная многолетняя работа семьи. Медики могут оценить состояние, задать вектор движения, составить список процедур и обучить, но обязательна ежедневная работа семьи. Необходимо всемерно поддерживать семью, с тем чтобы они понимали необходимость каждодневной работы с ребенком и делали назначенные процедуры без ошибок.

Для оказания данного вида помощи требуется участие врача физической и реабилитационной медицины, врача по медицинской реабилитации или другого врача, выполняющего функцию специалиста по медицинской реабилитации (врача по лечебной физкультуре, врача-физиотерапевта, врача-рефлексотерапевта, врача травматолога-ортопеда, врача-невролога и др.). Врач физической и реабилитационной медицины, врач по медицинской реабилитации или врач, выполняющий его функцию,

осуществляют мониторинг и применение программ реабилитации, адаптацию/настройку под индивидуальные потребности пациента в соответствии с Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) в зависимости от стадии заболевания, уровня мобильности и наличия/отсутствия сопутствующих заболеваний [102].

При необходимости к консультированию и реабилитационной помощи подключаются врач-нейрохирург, врач сурдолог-оториноларинголог, а также логопед, дефектолог и другие специалисты.

Пациентам с МДД/МДБ необходима максимальная поддержка функций скелетно-мышечного аппарата для предупреждения и минимизации вторичных осложнений (развитие контрактур, мышечных атрофий, компенсаторной деформации скелета, остеопении, остеопороза). Показаны регулярные умеренные физические нагрузки. При проведении реабилитационных мероприятий следует избегать чрезмерных (максимальных) нагрузок, эксцентрических упражнений с высоким сопротивлением [103].

Методы реабилитации МДД/МДБ делятся на нетехнические (к ним относятся физическая терапия — лечебная физкультура, ходьба, плавание, велосипед и др.) и технические (ортезирование конечностей), а также механические и роботизированные методы (механотерапия, вертикализация, применение реабилитационных тренажеров).

При проведении реабилитационных мероприятий необходимо:

- стараться встроить физическую терапию и регулярную физическую активность в повседневную активность ребенка, сформировать на их основе образ его жизни;
- учитывать, что доминирующим симптомом у детей является усталость, а значит — распределять физическую нагрузку на весь день («понемногу, но часто»);
- действовать упреждающим образом — ставить цели реабилитации на ближайшие несколько месяцев с учетом текущего скелетно-мышечного статуса пациента и прогнозируемых ухудшений.

Реабилитационные программы

В зависимости от ведущих клинических симптомов пациентам с МДД/МДБ могут быть назначены различные реабилитационные программы.

1. Методы физической реабилитации:

- активное и пассивное растягивание (самостоятельное и с посторонней помощью) 5–6 раз в неделю не менее 60 с на каждую мышечную группу;
- длительное вытяжение с использованием позиционирования, шинирования;
- ортезирование и тейпирование;
- приспособления для вертикализации (вертикализатор, кровать-вертикализатор, параподиум-вертикализатор), ходьбы и ортопедическая обувь;
- кинезиотерапия, в том числе гидрокинезиотерапия (лечебная физкультура в бассейне; проводится при температуре воды 30–33 °С, что является оптимальными температурными рамками для наилучшего метаболизма мышц) при заболеваниях сердца и перикарда, гидрокинезиотерапия с использованием подводных тренажеров при заболеваниях сердца и перикарда;
- механотерапия, безнагрузочные мотометоды (механотерапия, роботизированная механотерапия, аппаратные стато-кинетические нагрузки, лечебная физ-

культура с использованием тренажера, лечебная механотерапия в воде), тренировки с биологической обратной связью по координации движений (стабилоплатформа) для поддержания функциональных возможностей мышц и улучшения координации движений, тренировки с биологической обратной связью по опорной реакции, упражнения лечебной физкультуры с использованием подвесных систем, имитация ходьбы со стабилизацией, балансотерапия.

2. Физические нагрузки: для предотвращения атрофии и вторичных осложнений пациенты с сохранной способностью к самостоятельному передвижению и пациенты на ранней стадии потери способности к самостоятельному передвижению должны регулярно заниматься укреплением мышц в субмаксимальном (легком) режиме под наблюдением инструкторов, медицинского персонала или обученных родителей.

3. Лечебная физкультура:

- при заболеваниях сердца и перикарда: индивидуальные занятия лечебной физкультурой, групповые занятия лечебной физкультурой, лечебная физкультура с биологической обратной связью, лечебная физкультура с использованием тренажеров, тренировка с биологической обратной связью по спирографическим показателям, тренировка с биологической обратной связью по гемодинамическим показателям (артериальное давление);
- при заболеваниях бронхолегочной системы: индивидуальное занятие лечебной физкультурой, групповое занятие лечебной физкультурой, механотерапия, механотерапия на простейших механотерапевтических аппаратах, механотерапия на блоковых механотерапевтических аппаратах, лечебная физкультура с биологической обратной связью, тренировка с биологической обратной связью по динамографическим показателям (по силе), тренировка с биологической обратной связью по опорной реакции, тренировка с биологической обратной связью по подографическим показателям, тренировка с биологической обратной связью по кинезиологическому образцу, тренировка с биологической обратной связью по спирографическим показателям, тренировка с биологической обратной связью по гемодинамическим показателям (артериальное давление), лечебная физкультура с использованием аппаратов и тренажеров;
- при афазии, дизартрии: индивидуальное занятие лечебной физкультурой, тренировка с биологической обратной связью по электромиографии, тренировка с биологической обратной связью по электроэнцефалографии, тренировка с биологической обратной связью по спирографическим показателям, тренировка с биологической обратной связью по гемодинамическим показателям (артериальное давление);
- при дисфагии: тренировка с биологической обратной связью по электромиографии [104];
- восстанавливающие упражнения рекреационной направленности.
- 4. Логопедические занятия при наличии нарушений речи, глотания, жевания, саливации.
- 5. Сурдологическое сопровождение при нарушении слуха.
- 6. Дефектологические занятия при наличии когнитивных нарушений.
- 7. Физиотерапевтические методы реабилитации:
 - локальные тепловые процедуры: аппликации озокерита, парафина, бальнеопроцедуры, термальные

ванночки (например, парафино-озокеритовая аппликация), воздействие парафином на кисти или стопы (парафиновая ванночка), ванны минеральные лечебные;

- иглорефлексотерапия.
8. Хирургическое вмешательство при наличии скелетных деформаций (согласно соответствующим клиническим рекомендациям) — см. раздел «Хирургическое лечение».
9. Вспомогательные приспособления для компенсации функций и адаптации:
- кресла-коляски, управляемые пациентом, кресла-коляски, управляемые пациентом / сопровождающим лицом (ручные кресла-коляски);
 - кресла-коляски с электродвигателем, управляемые пациентом / сопровождающим лицом (моторизованные кресла-коляски);
 - кровати с электроприводом адаптационные, кровати адаптационные с ручным управлением, кровати больничные механические, кровати больничные с гидравлическим приводом, кровати больничные стандартные с электроприводом (автоматически регулируемые кровати) [105].

При формулировании реабилитационного диагноза по МКФ и разработке индивидуальной реабилитационной программы важно ранжировать пациентов по степени мобильности:

- ходячие (амбулаторная стадия);
- сидячие (ранняя неамбулаторная стадия);
- лежащие (поздняя неамбулаторная стадия).

Данная функциональная классификация позволяет конкретизировать задачи реабилитации для определенного пациента с учетом его возможностей и потребностей.

Регулярно проводятся физиотерапевтические процедуры, медицинский массаж, лечебная физкультура, логопедия, респираторная терапия (дыхательная гимнастика), обучение самообслуживанию и использованию вспомогательных приспособлений (зависит от возраста ребенка). По показаниям — занятия с логопедом, врачом сурдологом-оториноларингологом.

Неинвазивная респираторная поддержка (создание положительного давления на выдохе) — при развитии гипоксемии. Следует обучить родителей работе с откашливателем или мешком Амбу.

Большое значение имеет правильный образ жизни с адекватным распределением нагрузок, занятиями лечебной физкультурой под контролем инструктора по лечебной физкультуре.

Ночные шины (голеностопные туторы или ортезы) предотвращают развитие контрактур в голеностопном суставе.

После потери способности передвигаться можно использовать дневные шины, но только не для пациентов, которые еще могут ходить.

Длинные шины для ног (коленно-голеностопные ортезы (ортезы для нижней конечности)) используются в период, когда очень сложно или невозможно ходить. Применение таких ортезов может предотвратить деформацию суставов.

Устройства для создания стоячего положения (вертикализаторы, кресла с электрическим приводом, приспособления для помощи при вставании) рекомендуются в случае, когда пациент уже не может ходить.

При появлении сгибательных установок и тугоподвижности в пальцах рук применяются поддерживающие шины для кисти (ортезы для верхней конечности).

Регулярное наблюдение за осанкой — предупреждение формирования симметричных контрактур у пациентов, которые способны передвигаться, правильная поза сидения в кресле-коляске, которая поддерживает позвоночную и тазовую симметрию, а также вытягивание позвоночника. Использование фиксации позвоночника (применение корсетов) не является альтернативой для проведения и откладывания хирургического вмешательства, но может применяться в случаях, когда хирургическое вмешательство невозможно или еще не выбран оптимальный метод его проведения.

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью составления плана реабилитации рекомендуется прием врача физической и реабилитационной медицины или врача, выполняющего его функцию (специалиста по медицинской реабилитации: врача по лечебной физкультуре и др.), — первичный и повторный [106]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** В зависимости от показаний могут применяться методы, перечисленные в начале раздела.

Мероприятия по адаптации к условиям макросреды рекомендуются пациентам с МДД/МДБ, имеющим двигательные нарушения, с целью повышения качества жизни [106–108]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Необходимы мероприятия по адаптации домашней (и другой окружающей) обстановки для обеспечения максимальной независимости пациентов за счет безопасности и доступности всех необходимых им средств.

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется проводить профилактику развития контрактур с целью улучшения качества жизни [1, 2, 106]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Необходимо проведение регулярных (4–6 раз в неделю) профилактических растяжений в области лодыжек, колен и бедер, запястий, рук и шеи. Обучение родителей и пациентов правильному выполнению растяжений должно проводиться врачом физической и реабилитационной медицины или врачом, выполняющим его функцию (специалист по медицинской реабилитации: врач по лечебной физкультуре и др.), после чего данные упражнения делаются на регулярной основе. Регулярное и правильное выполнение растяжений является важнейшим условием профилактики развития контрактур.

Для поддержания правильного положения суставов и правильного позиционирования с целью предупреждения формирования контрактур всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется использование ортезов для верхних и нижних конечностей (ортез для локтя/запястья / кисти руки и ортез для бедра/колена / голеностопного сустава / стопы) и/или шин (шина с подложкой многоразового использования) [1, 2, 109, 110]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Ортезы представляют собой технические средства реабилитации, используемые для изменения структурных и функциональных характеристик нервно-мышечной и скелетной систем и обеспечивающие, в зависимости от медицинских показаний, ортопедическую коррекцию, разгрузку, фиксацию, активизацию двигательных функций. Суммарное время нахождения в ортезах для амбулаторных пациентов — 5 раз в неделю до 8–12 ч в день.

Ортезы должны изготавливаться индивидуально для каждого пациента под контролем врача физической и реабилитационной медицины или врача, выполняющего его функцию (специалиста по медицинской

реабилитации: врача по лечебной физкультуре и др.). У амбулаторных пациентов применяются для растяжения в ночное время.

Применение голеностопных ортезов в дневное время может использоваться для растяжения или позиционирования на неамбулаторной стадии заболевания.

Применение коленно-голеностопных ортезов возможно на поздней амбулаторной и неамбулаторной стадии. Во время неамбулаторной стадии могут быть использованы шины на запястье или руку для растяжения длинных и запястных сгибателей/разгибателей пальцев. Серийное гипсование может применяться как на амбулаторной, так и на неамбулаторной стадии.

Пациентам с МДД/МДБ рекомендуется рассмотреть оказание услуг по медицинской реабилитации детей с нейроортопедической патологией методами лечебного тейпирования с целью уменьшения нагрузки на мышцы [111]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Данная методика может использоваться у детей с МДД/МДБ. Тейп (лента адгезивная для кинезиотейпирования) способен принимать на себя часть нагрузки мышцы, тем самым давая пациенту почувствовать работу этой мышцы.

В зависимости от степени мобильности пациентам с МДД/МДБ рекомендуется применение реабилитационных и адаптированных для инвалидов медицинских изделий (вертикализатор, кровать-вертикализатор, параподиум-вертикализатор) с целью максимального сохранения возможности вертикализации [1, 2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

При заболеваниях бронхолегочной системы, сердца и перикада пациентам с МДД/МДБ рекомендуется лечебная физкультура (дренирующие дыхательные упражнения) с целью улучшения функции дыхания и сердечно-сосудистой системы, а также общего физического состояния [1, 2, 112–115]. **Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 2.**

Необходимо избегать упражнений с высоким сопротивлением, обязательно следить за выполнением упражнений во избежание перенапряжения. Крайне важно иметь достаточный отдых между упражнениями, а также соблюдать осторожность в отношении потенциально сниженной кардиореспираторной способности и риска повреждения мышц даже при хорошем клиническом функционировании. Возможны такие виды активности, как плавание, езда на велосипеде [106, 114, 116]. Занятия плаванием полезны и приятны пациентам с МДД/МДБ. Вода нейтрализует действие силы гравитации, что позволяет ребенку по-другому почувствовать свое тело. Плавание — хорошая аэробная тренировка. Это вариант активной лечебной физкультуры для ребенка с МДД/МДБ. Кроме того, плавание повышает эмоциональный фон детей. Метод не имеет абсолютных противопоказаний при МДД/МДБ. Первые несколько занятий должны проходить не только с родителями, но и с инструктором, который обучит родителей. Перед каждым занятием необходимо оценить соматическое благополучие ребенка.

При наличии речевых нарушений пациентам с МДД/МДБ рекомендуются регулярные занятия с логопедом, при необходимости — прием (осмотр, консультация) врача сурдолога-оториноларинголога первичный и повторный с целью диагностики и коррекции симптомов первичной и вторичной задержки речевого разви-

тия, таких как дизартрия, на фоне заболевания [2, 46].

Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.

Пациентам с МДД/МДБ могут проводиться:

- медико-логопедическое исследование при дисфагии, афазии, дизартрии;
- медико-логопедическая процедура при дисфагии, афазии, дизартрии;
- медико-логопедическая тонально-ритмическая процедура;
- медико-логопедическая процедура с использованием интерактивных информационных технологий.

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендованы при необходимости регулярные занятия с медицинским психологом с целью коррекции психологического состояния [1, 50, 117]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Психологическая поддержка является важным элементом успешной социализации пациентов с МДД/МДБ. Кроме того, она может потребоваться и родственникам пациента. Следует регулярно проводить оценку психологического статуса пациента и его близких, вовремя оказывать психологическую помощь. При необходимости медикаментозной коррекции психических расстройств должен привлекаться врач-психиатр.

Реабилитация амбулаторных пациентов

Для амбулаторных пациентов сохраняется приоритетность принципов регулярной умеренной физической нагрузки и внедрения физической терапии в повседневную жизнь ребенка с целью увеличения продолжительности амбулаторного периода и профилактики вторичных осложнений заболевания. Реабилитационные цели для амбулаторных пациентов:

- повышение выносливости / толерантности к физическим нагрузкам;
- повышение мобильности;
- замедление прогрессирования мышечной слабости, потери функции и формирования атрофий бездействия;
- улучшение функционирования рук и ног;
- создание условий для развития и нормального функционирования внутренних органов и предупреждение сколиотической деформации позвоночника;
- разработка суставов и профилактика образования контрактур;
- формирование и поддержание симметричности позы;
- профилактика и коррекция когнитивных и речевых нарушений;
- обучение бытовым навыкам и навыкам самообслуживания в среде.

Амбулаторным пациентам с МДД/МДБ с целью облегчения двигательной активности рекомендовано ношение легкой и удобной либо ортопедической обуви [106, 118]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

В ночное время рекомендуется использовать ортезы для голеностопных суставов с целью облегчения и сохранения ходьбы [106, 119]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

При ограниченной выносливости или при необходимости передвижения на большие расстояния с целью увеличения мобильности рекомендуется применение адаптированных средств передвижения — кресел-колясок активного типа (кресла-коляски, управляемые пациентом, кресла-коляски, управляемые пациентом / сопрово-

ждающим лицом (ручные кресла-коляски); кресла-коляски с ручным приводом; кресла-коляски для инвалидов с ручным приводом; кресла-коляски с электродвигателем, управляемые пациентом / сопровождающим лицом, и др.) [105, 106]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

С целью профилактики развития контрактур голеностопного сустава рекомендуется использование реабилитационных и адаптированных для инвалидов медицинских изделий — опор для спины (опоры функциональные для сидения для детей-инвалидов), отвечающих всем требованиям правильного позиционирования, с подставкой для стоп и механизмом регулирования угла наклона [105, 106]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Реабилитация неамбулаторных сидячих пациентов

Для сидячих пациентов важно соблюдение как принципа дозирования физической нагрузки, так и принципа внедрения физической терапии в образ жизни ребенка. Одно из ведущих и любимых положений таких пациентов — положение сидя, которое в силу основного симптома заболевания (слабости скелетных мышц, неспособности к самостоятельному изменению положения тела / позы (перемещаться в положении сидя) и погрешностей постурального контроля) способно формировать несимметричный паттерн посадки с неравномерным распределением опоры на кости таза (справа/слева) с перекосом таза (надтазового генеза за счет сколиоза) и быстро провоцировать развитие сколиотической деформации позвоночника. В связи с этим особое внимание должно уделяться симметричному развитию телосложения пациентов и правильному позиционированию.

Реабилитационные задачи для сидячих пациентов:

- повышение мобильности;
- замедление прогрессирования мышечной слабости, потери функции и формирования атрофий бездействия;
- улучшение функционирования рук;
- создание условий для развития и нормального функционирования внутренних органов;
- разработка суставов и профилактика образования контрактур;
- формирование и поддержание симметричности позы;
- предупреждение сколиотической деформации позвоночника и перекоса таза;
- профилактика и коррекция речевых нарушений, нарушений саливации, жевания и глотания;
- обучение бытовым навыкам и навыкам самообслуживания в среде.

С целью минимизации развития деформаций сидячим пациентам с МДД/МДБ рекомендуется использование ортезов для голеностопных и коленных суставов [106, 119]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Минимальная частота пребывания в ортезах — 5 раз в неделю.

С целью обеспечения общей мобильности сидячим пациентам с МДД/МДБ рекомендуются средства передвижения адаптированные (кресла-коляски, управляемые пациентом, кресла-коляски, управляемые пациентом / сопровождающим лицом (ручные кресла-коляски); кресла-коляски с ручным приводом; кресла-коляски для инвалидов с ручным приводом; кресла-коляски с ручным приводом с дополнительной фиксацией (поддержкой) головы и тела для инвалидов и детей-инвалидов,

в том числе для больных ДЦП (индивидуализированные кресла-коляски с ручным приводом с дополнительной фиксацией (поддержкой) головы, рук, ног и тела, комбинатные и прогулочные) и изготовленные индивидуально по объемной трехмерной модели задней поверхности тела ложементы, установленные на колесную базу кресла-коляски) [106, 120]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

При подборе колясок следует руководствоваться максимальной функциональной независимостью и комфортностью пребывания пациента в кресле; предпочтение следует отдавать коляскам активного типа и коляскам с электроприводом.

Эрготерапия сидячим пациентам с МДД/МДБ рекомендуется для оказания помощи ребенку в повседневной жизни, развития и поддержания ежедневно используемых им навыков [2, 106]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Следует привлекать специалиста по эрготерапии (врача физической и реабилитационной медицины, врача по медицинской реабилитации или другого врача, выполняющего его функцию) как при подборе программы физических упражнений и растяжения, так и для рекомендаций относительно социальных взаимодействий, таких как посещение учебных заведений, выбор профессии и участие в социальных активностях.

Реабилитация лежачих пациентов

Основное положение этих пациентов в домашних условиях — положение лежа, которое опасно формированием привычных (запоминающихся) порочных установок конечностей и их сегментов ввиду действия сил гравитации на конечности и отсутствия способности пациента к антигравитационным движениям, а также возникновением осложнений. Так, характерная для таких детей (в силу слабости мышц-аддукторов бедер) поза лежа на спине с повернутыми наружу бедрами способствует не только формированию паралитических вывихов тазобедренных суставов, но и возникновению тяжелых пролежней на больших вертелах бедер. Очень важно в этом контексте, чтобы положение больного в постели и на любой другой поверхности было функционально выгодным и предотвращало возможность реализации порочных установок и их осложнений. С этой целью рекомендуются частые смены положения тела в постели; использование подручных средств, которые могут легко изменять свою форму и принимать вес конечности на себя, тем самым имитируя антигравитационное действие.

Реабилитационные задачи для лежачих пациентов:

- увеличение объема и амплитуды активных/пассивных движений в любом сегменте тела и конечностей;
- улучшение движений в положении лежа на спине;
- улучшение движений рук;
- создание условий для развития и нормального функционирования внутренних органов;
- замедление развития атрофий бездействия;
- разработка суставов и профилактика образования контрактур;
- профилактика и коррекция речевых нарушений, нарушения саливации, жевания и глотания.

Нетехнические методы реабилитации лежачих пациентов

Лежачим пациентам с МДД с целью увеличения объема и амплитуды движений и профилактики развития

контрактур и вторичных инфекционных осложнений рекомендуется выполнять упражнения лечебной физкультуры с использованием подвесных систем [106]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Во время занятий физической терапией с лежащими пациентами удобно подвешивать сегменты конечностей. Такой способ подходит для применения как на верхних (плечи), так и на нижних конечностях (бедро-колено-голень). Например, для сохранения функциональной активности верхних конечностей можно использовать метод устранения сил гравитации путем подвешивания проксимальных сегментов верхних конечностей на лентах, тем самым обеспечив возможность движений всей верхней конечности.

Технические методы/средства реабилитации (ТСР) лежащих пациентов

Постуральный менеджмент включает в себя правильное позиционирование (в положении стоя — вертикализация (суммарно не менее 1 ч в день), пребывание в течение дня в правильном положении сидя), ортезирование конечностей и использование специализированных и адаптированных приспособлений для позиционирования (системы для ортостатической поддержки, включающие в себя валики, формованные подушки различной жесткости и конфигурации) с целью придания необходимого функционального положения с необходимой фиксацией туловища, поддержкой головы и верхних конечностей. Суммарное время нахождения в ортезах — до 8–12 ч в день. Минимальная частота применения ортезов для лежащих пациентов — 5 раз в неделю [121].

Сидячим пациентам с МДД/МДБ с целью обеспечения общей мобильности рекомендуется использование прогулочных кресел-колясок с электрическим приводом с дополнительной фиксацией (поддержкой) головы, рук, ног и тела (для инвалидов и детей-инвалидов) [106]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Для пребывания в положении сидя используются опоры для сидения или кресла-коляски комнатные с дополнительной фиксацией (поддержкой) головы, ног, рук и тела. Сидение в техническом средстве должно проводиться в таторах на голеностопные суставы. Пребывание в правильном положении сидя рекомендовано суммарно до 6 ч в день. В качестве дополнительных функций в средстве для сидения должны выступать функциональный подголовник, обеспечивающий боковую и переднезаднюю стабилизацию головы и не ограничивающий возможности движения головой, сиденье с регулируемой глубиной, шириной и углом наклона. Конструктивно сиденье разделено на тазовую и бедренные части, что позволяет максимально полно решать имеющиеся у пациента проблемы с балансом и симметрией, вызванные вторичными ортопедическими осложнениями. Дополнительную фиксацию обеспечивают регулируемая по высоте и углу наклона спинка, фиксатор туловища (жилет), предохранительный тазовый пояс, регулируемые подлокотники, отдельные регулируемые подножки с фиксаторами стоп. Также целесообразно использование приставного столика, противопролежневой подушки.

Пребывание в положении сидя рекомендуется лежащим пациентом с МДД/МДБ с целью профилактики ортопедических осложнений основного заболевания и создания физиологических условий для нормального развития и функционирования внутренних органов [106]. **Уровень**

убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.

Амбулаторным пациентам с МДД/МДБ для предотвращения и замедления процесса образования контрактур суставов конечностей рекомендуется ежедневное использование ортезов на нижние конечности (ортезы для бедра/колена / голеностопного сустава / стопы), изготовленных индивидуально (например, таторы на голеностопные суставы — для сидения) [106]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный (при необходимости), при наличии показаний — членам их семей или их официальным представителям с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики при планировании беременности [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Семьям с детьми, больными МДД/МДБ, показано медико-генетическое консультирование с целью определения генетического риска. Как и при других Х-сцепленных заболеваниях, при МДД/МДБ для каждой беременности риск рождения больного ребенка составляет 25% — при условии, что мать первого больного является гетерозиготной носительницей болезни. В семьях, где есть ребенок, больной МДД/МДБ, возможно проведение пренатальной и преимплантационной диагностики. Проведение дородовой диагностики показано и в случае, если мать больного не является носительницей заболевания, что обусловлено возможностью наличия у нее герминального мозаицизма (15% риск, если в семье есть ребенок с МДД). Для этого родителям необходимо обратиться в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры.

Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9–11-й нед беременности и/или клеток амниотической жидкости, пуповинной крови на 20–22-й нед беременности. Оптимальным является исследование биоптата хориона: при неблагоприятном прогнозе беременности может быть прервана в сроки обычного медицинского аборта. Преимплантационная генетическая диагностика эмбриона (с использованием экстракорпорального оплодотворения) проводится матери пациента с МДД/МДБ, а также женщинам с подтвержденным гетерозиготным носительством мутации в гене *DMD* с целью предотвращения повторного рождения ребенка с МДД/МДБ.

Проведение молекулярно-генетической диагностики необходимо матерям пациентов и сибсам, в том числе женского пола.

Рекомендуется всем пациентам с МДД/МДБ проводить вакцинацию против гриппа и пневмококка с целью профилактики соответствующих инфекций [36, 50, 122, 123]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Вакцинация проводится детям с МДД/МДБ согласно национальному календарю профилактических прививок. Вакцинацию живыми вакцинами целесообразно завер-

шить до начала приема кортикостероидов системного действия [1, 2, 3].

Рекомендуется всем пациентам с МДД/МДБ, независимо от степени обездвиженности, проводить обучение всем мерам предосторожности с целью профилактики падения и переломов [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Снижение минеральной плотности костей является частым проявлением у пациентов с МДД. Неустойчивость при ходьбе, сложность поддержания равновесия в результате мышечной слабости в сочетании с остеопорозом угрожают возникновением переломов костей и позвоночника. Проводить обучение может как лечащий врач-невролог, так и врач физической и реабилитационной медицины или врач, выполняющего его функцию (специалист по медицинской реабилитации: врач по лечебной физкультуре и др.).

Диспансерное наблюдение

Регулярное наблюдение и обследование специалистами мультидисциплинарной команды является важным аспектом введения пациентов с МДД/МДБ.

С целью оценки основных параметров кровотока и наличия воспалительных процессов всем пациентам с МДД/МДБ показан клинический анализ крови (исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, исследование скорости оседания эритроцитов) [42, 45]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Частота — не реже 1 раза в 6 мес.

Пациентам с установленным диагнозом МДД/МДБ при подозрении на наличие дыхательных нарушений показано проведение исследования кислотно-основного состояния и газов крови с целью оценки степени компенсации дыхательных нарушений и определения тактики респираторной поддержки [124, 125]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Изменения в кислотно-щелочном равновесии возникают на далеко зашедших стадиях дыхательной недостаточности. Для своевременной диагностики желательно использовать более информативные инструментальные методы исследования (капнометрию и др.). Декомпенсация дыхательных нарушений констатируется при наличии гиперкапнии и ацидоза.

Всем пациентам с МДД/МДБ необходим первичный и повторный прием врача физической и реабилитационной медицины или врача, выполняющего его функцию (специалиста по медицинской реабилитации: врача по лечебной физкультуре и др.), с целью мониторинга состояния и проведения реабилитационных мероприятий [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** (См. раздел «Медицинская реабилитация».)

Всем пациентам с МДД/МДБ до момента завершения полового созревания и завершения роста проводится оценка роста (антропометрические исследования) каждые 6 мес с целью профилактики развития его задержки [2, 88, 126]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Оценку роста могут проводить врач-невролог или врач-педиатр, регулярно наблюдающие пациен-

та. В качестве задержки роста следует расценивать любой из следующих признаков: скорость роста менее 4 см/год, показатель роста < 3-го перцентиля, изменение в направлении сверху вниз перцентиля роста [127]. В случае выявления задержки роста пациента следует направить на консультацию врача-эндокринолога.

Всем пациентам с МДД/МДБ начиная с 9 лет проводится оценка полового созревания каждые 6 мес с целью своевременного диагностирования отставания полового развития [2, 86, 87] и с целью контроля лабораторных показателей [46]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Оценку полового созревания могут проводить врач-невролог или врач-педиатр, регулярно наблюдающие пациента. Объем яичек < 4 см³ в возрасте 14 лет и старше следует расценивать как четкий признак задержки полового созревания [127]. В случае выявления задержки полового созревания необходим прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога.

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога / врача-эндокринолога детского (первичный и повторный — при необходимости) с целью своевременной диагностики эндокринных нарушений [2, 86, 87, 126]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота — не менее 1 раза в 6 мес.

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня общего белка, креатинина, мочевины в крови, определение активности АЛТ, АСТ, ГГТ в крови) с целью оценки состояния печени и почек [41–45]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Также при необходимости проводят исследование уровня глюкозы, билирубина связанного (конъюгированного), билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, общего кальция, ионизированного кальция, неорганического фосфора в крови с целью оценки кальциево-фосфорного обмена. Частота — 1 раз в 12 мес для ходячих пациентов, 1 раз в 6 мес для неходячих пациентов. Чаще — по необходимости.

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется исследование уровня 1,25-ОН витамина D в крови с целью мониторинга и своевременной коррекции при необходимости [2, 55]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Ежегодно, чаще — по необходимости.

При выявлении изменения данных показателей необходимо направить пациента на консультацию врача-эндокринолога и проводить соответствующую медикаментозную коррекцию. Пациенты с МДД/МДБ, особенно получающие терапию кортикостероидами системного действия, должны регулярно обследоваться на наличие гипокальциемии и дефицита витамина D. Назначение препаратов группы «Витамин D и его аналоги» также может применяться в профилактических целях, в особенности в осенне-зимний период.

Пациентам с клиническими проявлениями сердечной недостаточности (отеки/пастозность подкожной жировой клетчатки, одышка, тахикардия (последняя — только в сочетании с другими перечисленными симптомами), увеличение печени) рекомендуется исследование уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в крови с целью своевременной диагностики сердечной недостаточности,

дифференциальной диагностики с одышкой, вызванной респираторными нарушениями, для решения вопросов о старте/коррекции кардиотропной терапии [16, 128, 129]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Пациентам с МДД/МДБ с подозрением на нарушение функции почек рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи с целью контроля функции почек [46]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Объем исследований и дальнейшая тактика диагностики определяются врачом-нефрологом.

Инструментальные исследования

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется регулярное проведение ЭКГ и ЭхоКГ с целью выявления нарушений работы сердца [8, 27, 36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Не реже 1 раза в год. При возможности и необходимости ЭхоКГ может быть заменена на МРТ сердца и магистральных сосудов. По назначению врача-кардиолога также должно применяться холтеровское мониторирование сердечного ритма.

Пациентам с МДД/МДБ, имеющим признаки сердечной недостаточности, которым вследствие узкого ультразвукового окна невозможно проведение трансторакальной ЭхоКГ, рекомендуется проведение МРТ сердца и магистральных сосудов с целью мониторинга и своевременной коррекции прогрессирования сердечной недостаточности [14–25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Пациентам с МДД/МДБ, у которых по данным рутинной ЭКГ выявлены нарушения ритма и/или проводимости сердца либо имеются жалобы на неритмичное сердцебиение, пресинкопальные/синкопальные состояния, а также всем пациентам с МДД/МДБ старше 17 лет (последним — вне зависимости от наличия жалоб или изменений на ЭКГ) рекомендуется проведение холтеровского мониторирования сердечного ритма в течение 24 ч с целью своевременной диагностики указанных состояний [14–25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Пациентам с МДД/МДБ, имеющим признаки выраженного миокардиального фиброза, рекомендуется проведение МРТ сердца с контрастированием с целью своевременной диагностики и мониторинга прогрессирования указанного состояния [14–25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Пациентам с МДД/МДБ с клиническими симптомами нарушения осанки рекомендуется проведение рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника (или КТ позвоночника (один отдел)) с целью мониторинга прогрессирования деформаций позвоночника и оценки их степени, а также определения возможности и степени хирургического вмешательства при необходимости [56–59]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 3.**

Как правило, сколиотическая деформация позвоночника у пациентов с МДД/МДБ проявляется после того, как пациент становится неамбулаторным. Исследование проводится пациентам с нарушением осанки 1 раз в год после того, как пациент становится неамбулаторным, и далее 1 раз в 6 мес при прогрессировании сколиоза.

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется проведение рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника с целью исключения остеопороза и определения его степени, а также при подготовке к ортопедическому хирургическому вмешательству [32, 33, 36, 61, 130, 131]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Проводится детям старше 6 лет с частотой 1 раз в год.

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется проведение исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, при необходимости — исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов, пульсоксиметрии, определение парциального давления кислорода в мягких тканях (оксиметрия), начиная с ранней неамбулаторной стадии, с целью своевременной диагностики нарушений функции дыхания [13, 36, 47–49]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 3.**

Определение ФВД проводится методом спирометрии с измерением всех основных показателей (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, СОС_{25–75}, МОС_{25–75}, ПОС_{выд}) 1 раз в год, при снижении показателей ФЖЕЛ менее 60% — 1 раз в 6 мес.

Пациентам с МДД/МДБ при наличии жалоб, соответствующих гипоксемии (дневная сонливость, головные боли, утомляемость, ночные кошмары, необъяснимое снижение массы тела при адекватном питании), и/или данных о снижении ФЖЕЛ менее 50%, и/или выявлении снижения сатурации по данным ночной пульсоксиметрии менее 94% с целью выявления синдрома обструктивного апноэ сна, выявления ранней дыхательной недостаточности и решения вопроса о применении вспомогательных методов респираторной поддержки рекомендуется проведение кардиореспираторного мониторинга (дистанционное наблюдение за показателями частоты сердечных сокращений и дистанционное наблюдение за функциональными показателями внешнего дыхания) в стационаре [32, 33, 36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота — 1 раз в 6 мес.

При возможности показано применение капнографии как наиболее чувствительного метода диагностики ранней дыхательной недостаточности [13, 36, 47–49, 130, 131].

Иные методы

При наблюдении пациентов с МДД/МДБ рекомендуется применять мультидисциплинарный подход с целью коррекции терапии и динамического мониторинга [72]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Пациентам с МДД/МДБ, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем, показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-невролога, врача-пульмонолога, врача-кардиолога детского, врача-кардиолога, врача-гастроэнтеролога, врача-эндокринолога детского, врача-эндокринолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-диетолога, врача-психиатра, врача-педиатра / врача общей практики (семейного врача), врача-терапевта, врача-офтальмолога, врача анестезиолога-реаниматолога, медицинского психолога, врача физической и реабилитационной медицины или врача, выполняющего его функцию (специалиста по медицинской реабилитации: врача по лечебной физкультуре и др.), врача по паллиативной медицинской помощи, а также врачей других специальностей. Кроме того, необходима разработка индивидуальной программы логопедической реабилитации.

Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и повторный (при необходимости) с целью оценки и наблюдения в динамике неврологического статуса, моторных функций, объема движений и коррекции терапии [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота наблюдения для амбулаторных пациентов — 1 раз в 12 мес, для неамбулаторных пациентов — 1 раз в 6 мес.

Оценка моторных функций и объема движений может также проводиться врачом физической и реабилитационной медицины или врачом, выполняющим его функцию (специалист по медицинской реабилитации: врач по лечебной физкультуре и др.).

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью максимального сохранения двигательных функций и профилактики контрактур крупных суставов рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача физической и реабилитационной медицины или врача, выполняющего его функцию (специалист по медицинской реабилитации: врач по лечебной физкультуре и др.), первичный и повторный [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота — не реже 1 раза в 6 мес.

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью своевременной диагностики эндокринологических нарушений рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога / врача-эндокринолога детского первичный и повторный [2, 86, 87, 126]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота — 1 раз в 12 мес, чаще — в случае выявления задержки полового развития, задержки роста, нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета, ожирения, синдрома Кушинга, а также других возможных побочных эффектов терапии кортикостероидами системного действия с целью дополнительной диагностики и необходимой медикаментозной коррекции.

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью определения необходимости и тактики оперативной коррекции ортопедических нарушений рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача травматолога-ортопеда первичный и повторный (при необходимости) [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота — по показаниям, но не реже 1 раза в 12 мес.

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью контроля веса, выявления симптомов дисфагии, наличия нарушения стула (запоров), гастроэзофагеального рефлюкса, побочных эффектов приема кортикостероидов системного действия со стороны желудочно-кишечного тракта и их последующей медикаментозной коррекции рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный и повторный (при необходимости) [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота — по показаниям.

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется проведение исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, при необходимости — исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов, пульсоксиметрии, определение парциального давления кислорода в мягких тканях (оксиметрия), начиная с ранней неамбулаторной стадии, с целью своевременной диагностики нарушений функции дыхания [13, 36, 47–49]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Частота проведения спирометрии для оценки ФВД с измерением всех основных показателей (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, СОС_{25–75}, МОС_{25–75}, ПОС_{выд}) — не реже 1 раза в 6 мес. На амбулаторной стадии заболевания следует проводить обучение пациентов проведению спирометрии. Пациентам следует рекомендовать иметь дома пульсоксиметр для регулярного измерения сатурации.

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью выявления обструктивного апноэ сна или других признаков нарушения дыхания во сне рекомендуется проведение капнографии во время сна, начиная с ранней амбулаторной стадии [29, 36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Данный метод особенно рекомендуется проводить пациентам с избыточным весом, получающим кортикостероиды системного действия.

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью диагностики, мониторинга состояния и коррекции симптомов дыхательной недостаточности рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный и повторный (при необходимости) [51]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** На момент постановки диагноза и далее. Начиная с поздней амбулаторной стадии — 1 раз в год, начиная с ранней неамбулаторной стадии — 1 раз в 6 мес, чаще — по показаниям.

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью диагностики, мониторинга состояния и коррекции патологии сердечно-сосудистой системы рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога / врача-кардиолога детского первичный и повторный [27, 36, 56]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Частота — на момент постановки диагноза и далее не реже 1 раза в год.

Наблюдение может быть более частым по мере прогрессирования болезни и развития сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, всем пациентам с МДД/МДБ необходимы консультация врача-кардиолога / врача-кардиолога детского, а также регистрация ЭКГ и проведение ЭхоКГ перед плановым оперативным вмешательством [36, 56].

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуются регулярная регистрация ЭКГ и проведение ЭхоКГ для выявления нарушений работы сердца [8, 27, 36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Частота — не реже 1 раза в год. При возможности и необходимости ЭхоКГ может быть заменена на МРТ сердца и магистральных сосудов. По назначению врача-кардиолога должно также применяться холтеровское мониторирование сердечного ритма.

С целью регулярного скрининга психоэмоционального состояния пациента и ухаживающих за ним лиц всем пациентам с МДД/МДБ рекомендован прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный и повторный для оказания индивидуальной, групповой, семейной психологической помощи [1, 50, 117]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота — по показаниям.

В случае развития / подозрения на появление поведенческих эмоциональных расстройств пациентам с МДД/МДБ рекомендован прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный и повторный с целью диагностики и назначения терапии [1, 50, 117]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота — по показаниям.

Всем пациентам с МДД/МДБ обязательно ежегодное проведение рентгеноденситометрии с целью своевременной коррекции получаемого лечения по поводу остеопении и остеопороза [33, 36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Снижение минеральной плотности костей является частым симптомом у пациентов с МДД/МДБ. Неустойчивость при ходьбе, сложность поддержания равновесия в результате мышечной слабости в сочетании с остеопорозом угрожают возникновением переломов костей и позвонков. Все пациенты с МДД/МДБ независимо от степени обездвиженности (например, нуждающиеся в кресле-коляске) должны быть обучены всем мерам предосторожности для профилактики падения и переломов в быту. Кроме того, пациенты и члены семьи должны быть информированы обо всех последствиях невнимательного отношения к проблеме остеопороза.

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью коррекции питания и назначения диеты рекомендован прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный и повторный [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Всем пациентам с МДД/МДБ перед плановым оперативным вмешательством рекомендуются прием (осмотр, консультация) первичный и повторный (при необходимости) врача-кардиолога / врача-кардиолога детского, а также регистрация ЭКГ и проведение ЭхоКГ с целью определения возможных противопоказаний к оперативному вмешательству [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота — не реже 1 раз в 12 мес для неамбулаторных пациентов, чаще — при необходимости.

С целью определения объема необходимой паллиативной помощи всем пациентам с МДД/МДБ показан прием врача по паллиативной медицинской помощи первичный и повторный (при необходимости), а также иных специалистов из медицинской организации или ее структурного подразделения, оказывающих специализированную паллиативную медицинскую помощь (при наличии показаний) [132, 133]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию [86]:

- проведение дифференциальной диагностики и установления окончательного диагноза, лечения, требующее круглосуточного медицинского наблюдения;
- подбор оптимального режима и дозы кортикостероидов системного действия;
- подбор специфической терапии в зависимости от вида мутации;
- проведение хирургических вмешательств по коррекции сколиоза, деформации стопы, операции на ахилловом сухожилии;
- лечение остеопороза;
- установка гастростомы;
- состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения (нарастающая дыхательная недостаточность, нарушения ритма сердца);
- состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения и реабилитации;

- необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях, требующих динамического наблюдения.

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию [46]:

- острые заболевания, обострения хронических болезней, отравления и травмы, состояния, требующие интенсивной терапии и перевода в реанимационные отделения или отделения интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения;
- серьезные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы — кардит, сердечная недостаточность, аритмия;
- серьезные осложнения со стороны респираторной системы — тяжелая пневмония, аспирация, дыхательная недостаточность 2–3-й степени;
- переломы костей;
- надпочечниковая недостаточность у пациентов, принимающих кортикостероиды системного действия, на фоне лихорадки, рвоты, психологического стресса или хирургического вмешательства [2].

Показания к выписке пациента из медицинской организации [86]:

- отсутствие угрозы жизни пациента;
- отсутствие угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения;
- стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса по основному заболеванию;
- отсутствие необходимости в постоянном врачебном и круглосуточном медицинском наблюдении по основному заболеванию;
- необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию или учреждение социального обеспечения [2].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

И.В. Анисимова

<https://orcid.org/0000-0003-2667-9042>

С.Б. Артемьева

<https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>

Е.Д. Белоусова

<https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Д.В. Влодавец

<https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>

Т.А. Гремякова

<https://orcid.org/0000-0001-7317-3971>

О.С. Грознова

<https://orcid.org/0000-0002-7511-3240>

В.И. Гузева

<https://orcid.org/0000-0002-7712-1754>

Е.В. Гусакова

<https://orcid.org/0000-0003-3254-0354>

Л.М. Кузенкова

<https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

А.Л. Куренков

<https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>

С.И. Куцев

<https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

С.В. Михайлова

<https://orcid.org/0000-0002-2115-985X>

Л.П. Назаренко

<https://orcid.org/0000-0002-1861-433X>

С.С. Никитин

<https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

Т.В. Подклетнова

<https://orcid.org/0000-0001-6415-156X>

Е.В. Полевиченко

<https://orcid.org/0000-0003-4534-6526>

А.В. Поляков

<https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

Д.И. Руденко

<https://orcid.org/0000-0001-5101-1007>

С.А. Репина

<https://orcid.org/0000-0001-5244-3901>

С.О. Рябых

<https://orcid.org/0000-0002-8293-0521>

Г.Е. Сакбаева

<https://orcid.org/0000-0002-3651-851X>

Е.Ю. Сапего

<https://orcid.org/0000-0002-2831-8243>

Л.Р. Селимзянова

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

А.А. Степанов

<https://orcid.org/0000-0001-7634-5783>

В.М. Суслов

<https://orcid.org/0000-0002-5903-8789>

Е.В. Тозлиян

<https://orcid.org/0000-0002-4858-9251>

Н.И. Шаховская

<https://orcid.org/0000-0003-3117-636X>

Е.В. Шредер

<https://orcid.org/0000-0003-0031-1389>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):77–93. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70271-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70271-6)
2. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):251–267. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3)
3. Emery AEH, Muntoni F, Quinlivan R. *Duchenne Muscular Dystrophy*. 4th ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2015.
4. Song TJ, Lee KA, Kang SW, et al. Three cases of manifesting female carriers in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Yonsei Med J.* 2011;52(1):192–195. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2011.52.1.192>
5. Ferlini A, Neri M, Gualandi F. The medical genetics of dystrophinopathies: molecular genetic diagnosis and its impact on clinical practice. *Neuromuscul Disord.* 2013;23(1):4–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2012.09.002>
6. Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev.* 2002;82(2):291–329. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2001>
7. Doorenweerd N, Mahfouz A, van Putten M, et al. Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy. *Sci Rep.* 2017;7(1):12575. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12981-5>
8. Jones H, De Vivo DC, Darras BT. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence*. A clinician's approach. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2003.
9. Romitti PA, Zhu Y, Puzhankara S, et al. Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States. *Pediatrics.* 2015;135(3):513–521. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2044>
10. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(6):482–491. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.03.008>
11. Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, et al. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur J Hum Genet.* 2013;21(10):1049–1053. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.301>
12. Gloss D, Moxley RT 3rd, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016;86(5):465–472. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002337>
13. Baydur A, Gilgoff I, Prentice W, et al. Decline in respiratory function and experience with long-term assisted ventilation in advanced Duchenne's muscular dystrophy. *Chest.* 1990;97(4):884–889. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.97.4.884>
14. Fayssoil A, Abasse S, Silverston K. Cardiac Involvement Classification and Therapeutic Management in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2017;4(1):17–23. doi: <https://doi.org/10.3233/JND-160194>
15. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, et al. Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;136(13):e200–e231. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000526>
16. Грознова О.С., Влодавец Д.В., Артемьева С.Б. Поражение сердечно-сосудистой системы при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна: особенности диагностики, наблюдения и лечения // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2020. — Т. 99. — №3. — С. 95–102. [Groznova OS, Vlodavets DV, Artemieva SB. Cardiovascular system lesion caused by progressive Duchenne muscular dystrophy: peculiarities of diagnosis, observation and treatment. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2020;99(3):95–102. (In Russ).]
17. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, et al. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. *Circulation.* 2015;131(18):1590–1598. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015151>
18. Грознова О.С., Чечуро В.В. Лечение кардиомиопатий у больных прогрессирующими мышечными дистрофиями // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2011. — Т. 56. — № 2. — С. 58–62. [Groznova OS, Chechuro VV. Treatment for cardiomyopathies in patients with progressive muscular dystrophies. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2011;56(2):58–62. (In Russ).]
19. Matsumura T. Beta-blockers in Children with Duchenne Cardiomyopathy. *Rev Recent Clin Trials.* 2014;9(2):76–81. doi: <https://doi.org/10.2174/1574887109666140908123856>
20. Mavrogeni SI, Markousis-Mavrogenis G, Papavasiliou A, et al. Cardiac Involvement in Duchenne Muscular Dystrophy and Related Dystrophinopathies. *Methods Mol Biol.* 2018;1687:31–42. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7374-3_3
21. Thomas TO, Morgan TM, Burnette WB, Markham LW. Correlation of heart rate and cardiac dysfunction in Duchenne muscular dys-

- trophy. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(7):1175–1179. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0281-0>
22. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
23. Raman SV, Hor KN, Mazur W, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):153–161. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70318-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70318-7)
24. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2005;112(12):e154–235. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.167586>
25. Грознова О.С., Тренева М.С. Применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и β -блокатора у больных миопатией Дюшенна в длительном катамнезе // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2012. — Т. 57. — № 4-1. — С. 87–89. [Groznova OS, Treneva MS. Use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a beta-blocker in patients with Duchenne muscular dystrophy during a long-term follow-up. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2012;57(4-1):87–89. (In Russ).]
26. Tay SK, Ong HT, Low PS. Transaminitis in Duchenne's muscular dystrophy. *Ann Acad Med Singap.* 2000;29(6):719–722.
27. Perloff JK. Cardiac rhythm and conduction in Duchenne's muscular dystrophy: a prospective study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3(5):1263–1268. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(84\)80186-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(84)80186-2)
28. Chenard AA, Becane HM, Tertrain F, et al. Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, significance and prognosis. *Neuromuscul Disord.* 1993;3(3):201–206. doi: [https://doi.org/10.1016/0960-8966\(93\)90060-w](https://doi.org/10.1016/0960-8966(93)90060-w)
29. Suresh S, Wales P, Dakin C, et al. Sleep-related breathing disorder in Duchenne muscular dystrophy: disease spectrum in the paediatric population. *J Paediatr Child Health.* 2005;41(9-10):500–503. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2005.00691.x>
30. Leibowitz D, Dubowitz V. Intellect and behaviour in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 1981;23(5):577–590. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1981.tb02039.x>
31. Anderson JL, Head SI, Rae C, Morley JW. Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain.* 2002;125(Pt 1):4–13. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awf012>
32. McDonald DG, Kinali M, Gallagher AC, et al. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(10):695–698. doi: <https://doi.org/10.1017/s0012162201002778>
33. Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop.* 2000;20(1):71–74.
34. Rutkove SB, Kapur K, Zaidman CM, et al. Electrical impedance myography for assessment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 2017;81(5):622–632. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.24874>
35. Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Пак Л.А. и др. Дифференциальный диагноз мышечной дистрофии Дюшенна // *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна.* — 2021. — Т. 2. — № 3. — С. 159–166. — doi: <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-3-159-166> [Kurenkov AL, Kuzenkova LM, Pak LA, et al. Differential diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *Zhurnal imeni L.O. Badalyana = L.O. Badalyan Neurological Journal.* 2021;2(3):159–166. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-3-159-166>]
36. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018;17(4):347–361. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30025-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30025-5)
37. Sansović I, Barišić I, Dumić K. Improved detection of deletions and duplications in the DMD gene using the multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) method. *Biochem Genet.* 2013;51(3-4):189–201. doi: <https://doi.org/10.1007/s10528-012-9554-9>
38. Deconinck N, Goemans N. *Management of Neuromuscular Disorders in Children: A Multidisciplinary Approach to Management.* 1st ed. Mac Keith Press; 2019. pp. 166–187.
39. Cialfalconi E, Fox DJ, Pandya S, et al. Delayed diagnosis in Duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J Pediatr.* 2009;155(3):380–385. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.007>
40. Ankala A, da Silva C, Gualandi F, et al. A comprehensive genomic approach for neuromuscular diseases gives a high diagnostic yield. *Ann Neurol.* 2015;77(2):206–214. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.24303>
41. Wonkam-Tingang E, Nguefack S, Esterhuizen AI, et al. DMD-related muscular dystrophy in Cameroon: Clinical and genetic profiles. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(8):e1362. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1362>
42. Karaiev T, Tkachenko O, Kononets O, Lichman L. A family history of Duchenne muscular dystrophy. *Georgian Med News.* 2020;(303):79–85.
43. Kononets O, Karaiev T, Tkachenko O, Lichman L. Renal, hepatic and immune function indices in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Georgian Med News.* 2020;(309):64–71.
44. Rosales XQ, Chu ML, Shilling C, et al. Fidelity of gamma-glutamyl transferase (GGT) in differentiating skeletal muscle from liver damage. *J Child Neurol.* 2008;23(7):748–751. doi: <https://doi.org/10.1177/0883073808314365>
45. Matsumura T, Takahashi M, Nakamori M, et al. Erythrocyte from Duchenne muscular dystrophy is fragile. *Rinsho Shinkeigaku.* 2004;44(10):695–698.
46. Braat E, Hoste L, De Waele L, et al. Renal function in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(5):381387. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.01.005>
47. Phillips MF, Quinlivan RC, Edwards RH, Calverley PM. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(12):2191–2194. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrcm.164.12.2103052>
48. Rideau Y, Jankowski LW, Grellet J. Respiratory function in the muscular dystrophies. *Muscle Nerve.* 1981;4(2):155–164. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.880040213>
49. Inkley SR, Oldenburg FC, Vignos PJ Jr. Pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy related to stage of disease. *Am J Med.* 1974;56(3):297–306. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(74\)90611-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(74)90611-1)
50. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol.* 2018;17(5):445–455. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30026-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30026-7)
51. Birnkrant DJ, Bushby KM, Amin RS, et al. The respiratory management of patients with Duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(8):739–748. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.21254>
52. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):456–465. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200307-885ST>
53. Polavarapu K, Manjunath M, Preethish-Kumar V, et al. Muscle MRI in Duchenne muscular dystrophy: Evidence of a distinctive pattern. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(11):768–774. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.09.002>
54. Руденко Д.И., Поздняков А.В., Суслов В.М. Методы визуализации мышечной дистрофии Дюшенна (литературный обзор) // *Международный неврологический журнал.* — 2017. — № 2. — С. 84–92. — doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.2.88.2017.100199> [Rudenko DI, Pozdnyakov AV, Suslov VM.

- Imaging methods in Duchenne muscular dystrophy (literature review). *International Neurological Journal*. 2017;(2):84–92. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.2.88.2017.100199>
55. Sbrocchi AM. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
56. Sbrocchi AM, Rauch F, Jacob P, et al. The use of intravenous bisphosphonate therapy to treat vertebral fractures due to osteoporosis among boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int*. 2012;23(11):2703–2711. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1911-3>
57. Stücker R, Stücker S, Mladenov K. Spinal deformity in Duchenne muscular dystrophy. *Orthopade*. 2021;50(8):638–642. doi: <https://doi.org/10.1007/s00132-021-04127-3>
58. Waldrop MA, Flanigan KM. Update in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):722–727. doi: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000739>
59. Lee JS, Kim K, Jeon YK, et al. Effects of Traction on Interpretation of Lumbar Bone Mineral Density in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy: A New Measurement Method and Diagnostic Criteria Based on Comparison of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry and Quantitative Computed Tomography. *J Clin Densitom*. 2020;23(1):53–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2018.07.006>
60. Leroy-Willig A, Willig TN, Henry-Feugeas MC, et al. Body composition determined with MR in patients with Duchenne muscular dystrophy, spinal muscular atrophy, and normal subjects. *Magn Reson Imaging*. 1997;15(7):737–744. doi: [https://doi.org/10.1016/s0730-725x\(97\)00046-5](https://doi.org/10.1016/s0730-725x(97)00046-5)
61. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10101):1489–1498. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31611-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31611-2)
62. Gordon KE, Dooley JM, Sheppard KM, et al. Impact of bisphosphonates on survival for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2011;127(2):e353–e358. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1666>
63. Janisch M, Buchholtz SN, Haden MV. Pediatric palliative care of Duchenne muscular dystrophy in Germany. *Neuropediatrics*. 2018;49(S 02):S1–S69. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675922>
64. Sadasivan A, Warriar MG, Polavarapu K, et al. Palliative care in Duchenne muscular dystrophy: A study on parents' understanding. *Indian J Palliat Care*. 2021;27(1):146–151. doi: https://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_259_20
65. Engel JM, Kartin D, Carter GT, et al. Pain in youths with neuromuscular disease. *Am J Hosp Palliat Care*. 2009;26(5):405–412. doi: <https://doi.org/10.1177/1049909109346165>
66. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, et al. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2010;41(4):500–510. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.21544>
67. McDonald CM. Timed function tests have withstood the test of time as clinically meaningful and responsive endpoints in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2018;58(5):614–617. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.26334>
68. Henricson E, Abresch R, Han JJ, et al. The 6-Minute Walk Test and Person-Reported Outcomes in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy and Typically Developing Controls: Longitudinal Comparisons and Clinically-Meaningful Changes Over One Year. *PLoS Curr*. 2013;5:ecurrents.md.9e17658b007eb79fcd6f723089f79e06. doi: <https://doi.org/10.1371/currents.md.9e17658b007eb79fcd6f723089f79e06>
69. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve*. 2013;48(3):343–356. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.23902>
70. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, et al. The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: longitudinal observations. *Muscle Nerve*. 2010;42(6):966–974. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.21808>
71. Pandya S, Florence JM, King WM, et al. Reliability of goniometric measurements in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Phys Ther*. 1985;65(9):1339–1342. doi: <https://doi.org/10.1093/ptj/65.9.1339>
72. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):177–189. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70272-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70272-8)
73. Mercuri E, Muntoni F, Osorio AN, et al. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res*. 2020;9(5):341–360. doi: <https://doi.org/10.2217/ce-2019-0171>
74. Finkel RS, Flanigan KM, Wong B, et al. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One*. 2013;8(12):e81302. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081302>
75. Трансларна®: инструкция по применению. Регистрационное удостоверение № ЛП-006596. Дата регистрации: 24.11.2020 // Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. [Translarna®: drug label. Registration certificate No. ЛП-006567. Registration date: November 24, 2020. In: State Register of Medicines: official website. (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0a1cb70a-0f00-4d41-b4b2-9ac96aac4cca. Ссылка активна на 17.08.2023.
76. Kinnett K, Noritz G. The PJ Nicholoff Steroid Protocol for Duchenne and Becker Muscular Dystrophy and Adrenal Suppression. *PLoS Curr*. 2017;9:ecurrents.md.d18deef7dac96ed135e0dc8739917b6e. doi: <https://doi.org/10.1371/currents.md.d18deef7dac96ed135e0dc8739917b6e>
77. Mercuri E, Muntoni F, Buccella F, et al. Age at loss of ambulation in patients with DMD from the STRIDE Registry and the CINRG Duchenne Natural History Study: a matched cohort analysis. *Neuromuscular Disorders*. 2022;32(Suppl 1):S52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2022.07.045>
78. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD003725. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003725.pub3>
79. Moxley RT 3rd, Ashwal S, Pandya S, et al. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2005;64(1):13–20. doi: <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000148485.00049.B7>
80. Marden JR, Freimark J, Yao Z, et al. Real-world outcomes of long-term prednisone and deflazacort use in patients with Duchenne muscular dystrophy: experience at a single, large care center. *J Comp Eff Res*. 2020;9(3):177–189. doi: <https://doi.org/10.2217/ce-2019-0170>
81. Angelini C, Peterle E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol*. 2012;31(1):9–15.
82. Гремякова Т.А., Суслов В.М., Сакбаева Г.Е., Степанов А.А. Витамин D в профилактике и терапии коморбидных состояний при мышечной дистрофии Дюшенна // *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. — 2021. — Т. 2. — № 1. — С. 38–50. — doi: <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-1-38-50> [Gremiakova TA, Souslov VM, Sakbaeva GE, Stepanov AA. Vitamin D in the prevention and treatment of comorbid conditions in Duchenne muscular dystrophy. *Zhurnal imeni L.O. Badalyana = L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2021;1(2):38–50. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-1-38-50>]
83. Allington N, Vivegnis D, Gerard P. Cyclic administration of pamidronate to treat osteoporosis in children with cerebral palsy or a neuromuscular disorder: a clinical study. *Acta Orthop Belg*. 2005;71(1):91–97.
84. Wood CL, Cheetham TD, Guglieri M, et al. Testosterone Treatment of Pubertal Delay in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neuropediatrics*. 2015;46(6):371–376. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1563696>
85. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2536–2559. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2354>
86. Wood CL, Straub V, Guglieri M, et al. Short stature and pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child*.

2016;101(1):101–106. doi: <https://doi.org/10.1136/archdis-child-2015-308654>

87. Bianchi ML, Biggar D, Bushby K, et al. Endocrine aspects of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2011;21(4):298–303. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2011.02.006>

88. Martigne L, Seguy D, Pellegrini N, et al. Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Nutr*. 2010;29(1):60–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.06.009>

89. McKim DA, Katz SL, Barrowman N, et al. Lung volume recruitment slows pulmonary function decline in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93(7):1117–1122. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.02.024>

90. Stehling F, Bouikidis A, Schara U, Mellies U. Mechanical insufflation/exsufflation improves vital capacity in neuromuscular disorders. *Chron Respir Dis*. 2015;12(1):31–35. doi: <https://doi.org/10.1177/1479972314562209>

91. Chiou M, Bach JR, Jethani L, Gallagher MF. Active lung volume recruitment to preserve vital capacity in Duchenne muscular dystrophy. *J Rehabil Med*. 2017;49(1):49–53. doi: <https://doi.org/10.2340/16501977-2144>

92. Archer JE, Gardner AC, Roper HP, et al. Duchenne muscular dystrophy: the management of scoliosis. *J Spine Surg*. 2016;2(3):185–194. doi: <https://doi.org/10.21037/jss.2016.08.05>

93. Alexander WM, Smith M, Freeman BJ, et al. The effect of posterior spinal fusion on respiratory function in Duchenne muscular dystrophy. *Eur Spine J*. 2013;22(2):411–416. doi: <https://doi.org/10.1007/s00586-012-2585-4>

94. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, et al. Surgical management of severe scoliosis with high risk pulmonary dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: patient function, quality of life and satisfaction. *Int Orthop*. 2010;34(5):695–702. doi: <https://doi.org/10.1007/s00264-010-0957-0>

95. Cullom C, Vo V, McCabe MD. Orthotopic Heart Transplantation in Manifesting Carrier of Duchenne Muscular Dystrophy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(8 Pt A):2593–2599. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.09.047>

96. Hayes J, Veyckemans F, Bissonnette B. Duchenne muscular dystrophy: an old anaesthesia problem revisited. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(2):100–106. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2007.02302.x>

97. Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(2):91–96. doi: [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(02\)00440-2](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(02)00440-2)

98. Pastrana T, Junger S, Ostgathe C, et al. A matter of definition — key elements identified in a discourse analysis of definitions of palliative care. *Palliat Med*. 2008;22(3):222–232. doi: <https://doi.org/10.1177/0269216308089803>

99. Жданова Л.В., Лебедева О.А., Колмакова В.В., Русинова Т.А. Развитие амбулаторной паллиативной помощи детям и подросткам в Республике Бурятия // *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация*. — 2019. — Вып. 1. — С. 39–43. — doi: <https://doi.org/10.18101/2306-1995-2019-1-39-43> [Zhdanova LV, Lebedeva OA, Kolmakova VV, Rusinova TA. Development of outpatient palliative care for children and adolescents in the Republic of Buryatia. *Buryat State University bulletin. Medicine and pharmacy*. 2019;1(1):39–43. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18101/2306-1995-2019-1-39-43>]

100. Минаева Н.В., Исламова Р.И., Баженова М.И. Выездная патронажная паллиативная медицинская помощь детям: двухлетний опыт работы некоммерческой благотворительной организации // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 9. — № 1. — С. 46–56. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i1.2085> [Minaeva NV, Islamova RI, Bazhenova MI. Outpatient Liaison Palliative Care for Children: Two Years' Experience of Non-profit Charitable Organization. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(1):46–56. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i1.2085>]

101. Соколова М.Г., Никишина О.А. Использование искусственной вентиляции легких у тяжелобольных детей в домашних условиях // *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. — 2013. — Т. 8. — № 1. — С. 262–263.

[Sokolova MG, Nikichina OA. The use of artificial ventilation of lungs for seriously ill children at home. *Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2013;8(1):262–263. (In Russ).]

102. Rehabilitation & physical therapy. In: *Parent Project Muscular Dystrophy*: Official website. Available online: <https://www.parent-projectmd.org/care/care-guidelines/by-area/physical-therapy-and-stretching>. Accessed on August 18, 2023.

103. Gianola S, Castellini G, Pecoraro V, et al. Effect of Muscular Exercise on Patients With Muscular Dystrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Front Neurol*. 2020;11:958. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00958>

104. Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke*. 2018;13(6):612–632. doi: <https://doi.org/10.1177/1747493018778713>

105. Case LE, Apkon SD, Eagle M, et al. Rehabilitation Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics*. 2018;142(Suppl 2):S17–S33. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0333D>

106. Association of Paediatric Chartered Physiotherapists. *Guidance for Paediatric Physiotherapists Managing Neuromuscular Disorders*. Published: March 2017. Review: March 2020. Available online: https://apcp.csp.org.uk/system/files/guidance_for_paediatric_physiotherapists_managing_neuromuscular_disorders_-_2017.pdf. Accessed on August 18, 2023.

107. Uttley L, Carlton J, Woods HB, Brazier J. A review of quality of life themes in Duchenne muscular dystrophy for patients and carers. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):237. doi: <https://doi.org/10.1186/s12955-018-1062-0>

108. Pandya S, Andrews J, Campbell K, Meaney FJ. Rehabilitative technology use among individuals with Duchenne/Becker muscular dystrophy. *J Pediatr Rehabil Med*. 2016;9(1):45–53. doi: <https://doi.org/10.3233/PRM-160356>

109. Pardo AC, Do T, Ryder T, et al. Combination of steroids and ischial weight-bearing knee ankle foot orthoses in Duchenne's muscular dystrophy prolongs ambulation past 20 years of age — a case report. *Neuromuscul Disord*. 2011;21(11):800–802. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2011.06.006>

110. Garralda ME, Muntoni F, Cunliffe A, Caneja AD. Knee-ankle-foot orthosis in children with Duchenne muscular dystrophy: user views and adjustment. *Eur J Paediatr Neurol*. 2006;10(4):186–191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2006.07.002>

111. Aydin Yağcıoğlu G, Alemdaroğlu Gürbüz İ, Karaduman A, et al. Kinesiology Taping in Duchenne Muscular Dystrophy: Acute Effects on Performance, Gait Characteristics, and Balance. *Dev Neurorehabil*. 2021;24(3):199–204. doi: <https://doi.org/10.1080/17518423.2020.1839805>

112. Abresch RT, Carter GT, Han JJ, McDonald CM. Exercise in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012;23(3):653–673. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2012.06.001>

113. Alemdaroğlu I, Karaduman A, Yilmaz ÖT, Topaloğlu H. Different types of upper extremity exercise training in Duchenne muscular dystrophy: effects on functional performance, strength, endurance, and ambulation. *Muscle Nerve*. 2015;51(5):697–705. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.24451>

114. Hind D, Parkin J, Whitworth V, et al. Aquatic therapy for children with Duchenne muscular dystrophy: a pilot feasibility randomised controlled trial and mixed-methods process evaluation. *Health Technol Assess*. 2017;21(27):1–120. doi: <https://doi.org/10.3310/hta21270>

115. Bulut N, Karaduman A, Alemdaroğlu-Gürbüz İ, et al. The effect of aerobic training on motor function and muscle architecture in children with Duchenne muscular dystrophy: A randomized controlled study. *Clin Rehabil*. 2022;36(8):1062–1071. doi: <https://doi.org/10.1177/02692155221095491>

116. Jansen M, van Alfen N, Geurts AC, de Groot IJ. Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial “no use is disuse”. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27(9):816–827. doi: <https://doi.org/10.1177/1545968313496326>

117. Darmahkash AJ, Rybalsky I, Tian C, et al. Neurodevelopmental, Behavioral, and Emotional Symptoms Common in Duchenne Muscular Dystrophy. *Muscle Nerve*. 2020;61(4):466–474. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.26803>

118. Araujo APQC, Nardes F, Fortes CPDD, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 2: rehabilitation and systemic care. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(7):481–489. doi: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180062>
119. Chen H. A Mini-Review on The Rehabilitation of Duchenne Muscular Dystrophy. *EPMR*. 2021;3(2):000560. doi: <https://doi.org/10.31031/EPMR.2021.03.000560>
120. Richardson M, Frank AO. Electric powered wheelchairs for those with muscular dystrophy: problems of posture, pain and deformity. *Disabil Rehabil Assist Technol*. 2009;4(3):181–188. doi: <https://doi.org/10.1080/17483100802543114>
121. Pedlow K, McDonough S, Lennon S, et al. Assisted standing for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10(10):CD011550. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011550.pub2>
122. Saito T, Ohfuji S, Matsumura T, et al. Safety of a Pandemic Influenza Vaccine and the Immune Response in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Intern Med*. 2015;54(10):1199–1205. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.1186>
123. Vaccination recommendations. In: *Parent Project Muscular Dystrophy*: Official website. Available online: https://www.parentprojectmd.org/site/PageServer?pagename=Care_area_vaccinations. Accessed on August 18, 2023.
124. Mochizuki H, Okahashi S, Ugawa Y, et al. Heart rate variability and hypercapnia in Duchenne muscular dystrophy. *Intern Med*. 2008;47(21):1893–1897. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.47.1118>
125. Takasugi T, Ishihara T, Kawamura J, et al. Blood gas changes in Duchenne type muscular dystrophy. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995;33(1):17–22.
126. West NA, Yang ML, Weitzenkamp DA, et al. Patterns of growth in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr*. 2013;163(6):1759–1763.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.08.004>
127. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign, IL: Human Kinetic Books; 1988.
128. van Bockel EA, Lind JS, Zijlstra JG, et al. Cardiac assessment of patients with late stage Duchenne muscular dystrophy. *Neth Heart J*. 2009;17(6):232–237. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03086253>
129. Martins E, Silva-Cardoso J, Silveira F, et al. Left ventricular function in adults with muscular dystrophies: genotype-phenotype correlations. *Rev Port Cardiol*. 2005;24(1):23–35.
130. Cummings EA, Ma J, Fernandez CV, et al. Incident Vertebral Fractures in Children With Leukemia During the Four Years Following Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3408–3417. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2015-2176>
131. Christiansen BA, Bouxsein ML. Biomechanics of vertebral fractures and the vertebral fracture cascade. *Curr Osteoporosis Rep*. 2010;8(4):198–204. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-010-0031-2>
132. Janisch M, Boehme K, Thiele S, et al. Tasks and interfaces in primary and specialized palliative care for Duchenne muscular dystrophy — A patients' perspective. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(12):975–985. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.09.031>
133. Arias R, Andrews J, Pandya S, et al. Palliative care services in families of males with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2011;44(1):93–101. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.22005>

Статья поступила: 31.07.2023, принята к печати: 10.10.2023

The article was submitted 31.07.2023, accepted for publication 10.10.2023

ПРИЛОЖЕНИЕ

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Настоящие рекомендации предназначены для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций

1. Врачи-педиатры.
2. Врачи-неврологи.
3. Врачи-генетики.
4. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи).

5. Врачи-терапевты.
6. Врачи лабораторные генетики.
7. Врачи-кардиологи.
8. Врачи-кардиологи детские.
9. Врачи по паллиативной медицинской помощи.
10. Врачи-эндокринологи.
11. Врачи-рентгенологи.
12. Врачи функциональной диагностики.
13. Врачи-пульмонологи.
14. Врачи-гастроэнтерологи.
15. Врачи травматологи-ортопеды.
16. Врачи-офтальмологи.
17. Врачи-оториноларингологи.
18. Медицинские психологи.
19. Студенты медицинских вузов.
20. Обучающиеся в ординатуре.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Table 1. Scale of assessment of levels of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 2. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, curative, rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай – контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 3. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества — все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам

диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3}, Н.И. Ильина⁴, А.А. Кубанов⁵, Е.Р. Аравийская⁶, Н.Г. Астафьева⁷, В.Т. Базаев⁸, Е.Ю. Борзова^{2, 9}, Е.А. Вишнева^{1, 3}, Ю.А. Галлямова¹⁰, И.В. Данилычева⁴, О.Г. Елисюткина⁴, Л.Ф. Знаменская⁵, В.Г. Калугина¹, А.Э. Карамова⁵, Ю.Г. Левина^{1, 3}, Р.Я. Мешкова¹¹, О.Ю. Олисова², Г.А. Новик¹², А.В. Самцов¹³, Л.Р. Селимзянова^{1, 2, 3}, Е.В. Соколовский⁶, Е.С. Феденко⁴, О.С. Федорова¹⁴, Д.С. Фомина¹⁵, В.Р. Хайрутдинов¹³, В.В. Чикин⁵, А.Е. Шульженко¹⁶

- ¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация
- ² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- ³ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- ⁴ ГНЦ Институт иммунологии, Москва, Российская Федерация
- ⁵ ГНЦДК, Москва, Российская Федерация
- ⁶ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁷ Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация
- ⁸ СОГМА, Владикавказ, Российская Федерация
- ⁹ НИКИ педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- ¹⁰ РМАНПО, Москва, Российская Федерация
- ¹¹ СмолГУ, Смоленск, Российская Федерация
- ¹² СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹³ ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹⁴ СибГМУ, Российская Федерация
- ¹⁵ ГКБ № 52 ДЗМ, Москва, Российская Федерация
- ¹⁶ МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Современные подходы к ведению пациентов с крапивницей

Автор, ответственный за переписку:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», президент Союза педиатров России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: lsnamazova@yandex.ru

Союзом педиатров России совместно с Российской ассоциацией аллергологов и иммунологов и Российским обществом дерматовенерологов и косметологов (РОДВК) разработаны новые клинические рекомендации для диагноза «крапивница» для взрослых и детей. Крапивница является распространенным заболеванием: различные ее клинические варианты диагностируются у 15–25% людей в популяции, при этом четверть случаев приходится на хроническую крапивницу. Распространенность острой крапивницы составляет 20%, среди детского населения — 2,1–6,7%, при этом острая крапивница у детей встречается чаще, чем у взрослых. По данным систематического обзора и мета-анализа, хроническая крапивница у взрослых в общей популяции составляет 0,7 и 1,4% соответственно, у детей до 15 лет — до 1,1%. В статье рассматриваются особенности эпидемиологии, этиологии и патогенеза заболевания, особое внимание уделено вопросам дифференциально-диагностического поиска. Для пациентов детского возраста приведены рекомендации по лечению согласно принципам доказательной медицины и предложена ступенчатая схема терапии. Дано четкое разъяснение к проведению анализа эффективности терапии и оценки степени активности заболевания.

Ключевые слова: крапивница, аллергические болезни, диагностика, лечение, клинические рекомендации, дети

Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильина Н.И., Кубанов А.А., Аравийская Е.Р., Астафьева Н.Г., Базаев В.Т., Борзова Е.Ю., Вишнева Е.А., Галлямова Ю.А., Данилычева И.В., Елисюткина О.Г., Знаменская Л.Ф., Калугина В.Г., Карамова А.Э., Левина Ю.Г., Мешкова Р.Я., Олисова О.Ю., Новик Г.А., Самцов А.В., Селимзянова Л.Р., Соколовский Е.В., Феденко Е.С., Федорова О.С., Фомина Д.С., Хайрутдинов В.Р., Чикин В.В., Шульженко А.Е. Современные подходы к ведению пациентов с крапивницей. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(5):454–477. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2629>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Крапивница (от лат. *urtica* — крапива) — группа заболеваний, характеризующихся развитием волдырей, ангиоотечков или того и другого вместе [1, 2].

Состояния, при которых волдыри являются симптомом (кожные тесты, аутовоспалительные синдромы (заболевания, вызванные мутациями в протеин-коди-

рующих генах, играющих ведущую роль в регуляции воспалительного ответа), анафилаксия, наследственный ангиоотек и т.п.), не относятся к крапивнице.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Провоспалительные медиаторы активированных тучных клеток, такие как гистамин, серотонин, фак-

тор, активирующий тромбоциты, цитокины, приводят к вазодилатации, повышению проницаемости капилляров, активации чувствительных нервных волокон, выходу плазмы за пределы сосудов, привлечению клеток в место образования волдыря.

Дегрануляция тучных клеток может произойти вследствие разных механизмов активации, включая связывание иммуноглобулинов E (IgE) с высокоаффинными рецепторами (FcεRI) на поверхности тучных клеток. В настоящее время рассматривается аутоиммунный механизм активации тучных клеток у пациентов с крапивницей. Почти у половины пациентов с хронической крапивницей определяются IgG-аутоантитела против как IgE (5–10%), так и FcεRI (35–40%). Эти IgG-аутоантитела могут связывать FcεRI на тучных клетках и базофилах, приводя к их активации. Помимо аутореактивных IgG, возможно формирование аутореактивных IgE-антител (IgE-анти-ТПО, IgE-анти-dsDNA и ssDNA, IgE-анти-IL-24 и др.), которые вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов [3–5].

Еще одним звеном патогенеза крапивницы являются нарушения внутриклеточной регуляции сигнальных механизмов тучных клеток и базофилов [6–8].

Дегрануляция тучных клеток может быть вызвана компонентами комплемента, нейропептидами и неизвестными механизмами. Некоторые неиммунологические факторы, такие как тепло или холод, ряд препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), противовирусные, контрастные средства, опиоиды и др.) могут привести к активации и дегрануляции тучных клеток [9].

Гистологически волдырь характеризуется отеком верхних и средних слоев дермы, расширением посткапиллярных венул и лимфатических сосудов. Для пораженной кожи характерен смешанный периваскулярный инфильтрат, представленный нейтрофилами или эозинофилами, макрофагами, Т-клетками, при этом сосудистая стенка не поражена [10]. При ангиоотеке, который является симптомом заболевания, подобные изменения затрагивают глубокие слои кожи и подкожную клетчатку [2].

Aleksander A. Baranov^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 3}, Natalya I. Il'ina⁴, Alexey A. Kubanov⁵, Elena R. Araviyskaya⁶, Natalya G. Astafieva⁷, Vitaliy T. Bazaev⁸, Elena Yu. Borzova^{2, 9}, Elena A. Vishneva^{1, 3}, Yulia A. Gallyamova¹⁰, Inna V. Danilycheva⁴, Olga G. Elisyutina⁴, Ludmila F. Znamenskaya⁵, Vera G. Kalugina¹, Arphenya E. Karamova⁵, Yulia G. Levina^{1, 3}, Raisa Ya. Meshkova¹¹, Olga Yu. Olisova², Gennadiy A. Novik¹², Alexey V. Samtsov¹³, Liliya R. Selimzyanova^{1, 2, 3}, Evgeniy V. Sokolovsky⁶, Elena S. Fedenko⁴, Olga S. Fedorova¹⁴, Daria S. Fomina¹⁵, Vladislav R. Khayrutdinov¹³, Vadim V. Chikin⁵, Andrey E. Shulzhenko¹⁶

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

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

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

⁴ NRC Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

⁵ State Scientific Center for Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

⁶ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁷ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

⁸ North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation

⁹ Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

¹¹ Smolensk State University, Smolensk, Russian Federation

¹² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

¹³ Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁴ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

¹⁵ City Clinical Hospital No. 52 of Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

¹⁶ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Modern Approaches to the Management of Patients with Urticaria

The Union of Pediatricians of Russia together with the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists and the Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists have developed new clinical guidelines for the urticaria in adults and children. Urticaria is a common disease; its various clinical variants are diagnosed in 15–25% of people in the global population, and a quarter of all cases belongs to chronic urticaria. The prevalence of acute urticaria is 20%, and 2.1–6.7% in child population, whereas acute urticaria is more common in children than in adults. The prevalence of chronic urticaria in adults in the general population is 0.7 and 1.4%, and 1.1% in children under 15 years of age, according to the systematic review and meta-analysis, respectively. This article covers features of epidemiology, etiology, and pathogenesis of the disease with particular focus on differential diagnostic search. Guidelines on treatment and step-by-step therapy scheme (both based on principles of evidence-based medicine) for pediatric patients were presented. Clarification on the analysis of the therapy efficacy and the degree of disease activity was given.

Keywords: urticaria, allergic diseases, diagnosis, treatment, clinical guidelines, children

For citation: Baranov Aleksander A., Namazova-Baranova Leyla S., Il'ina Natalya I., Kubanov Alexey A., Araviyskaya Elena R., Astafieva Natalya G., Bazaev Vitaliy T., Borzova Elena Yu., Vishneva Elena A., Gallyamova Yulia A., Danilycheva Inna V., Elisyutina Olga G., Znamenskaya Ludmila F., Kalugina Vera G., Karamova Arphenya E., Levina Yulia G., Meshkova Raisa Ya., Olisova Olga Yu., Novik Gennadiy A., Samtsov Alexey V., Selimzyanova Liliya R., Sokolovsky Evgeniy V., Fedenko Elena S., Fedorova Olga S., Fomina Daria S., Khayrutdinov Vladislav R., Chikin Vadim V., Shulzhenko Andrey E. Modern Approaches to the Management of Patients with Urticaria. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(5):454–477. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2629>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность острой крапивницы составляет 20% [11], среди детского населения — 2,1–6,7% [12], при этом острая крапивница у детей встречается чаще, чем у взрослых. Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) поражает до 0,5–5% населения, женщины болеют чаще мужчин [13]. По данным систематического обзора и метаанализа, хроническая крапивница у взрослых в общей популяции составляет 0,7 и 1,4% соответственно, у детей до 15 лет — до 1,1% [14–18].

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

L50 Крапивница

L50.0 Аллергическая крапивница

L50.1 Идиопатическая крапивница

L50.2 Крапивница, вызванная воздействием низкой или высокой температуры

L50.3 Дерматографическая крапивница

L50.4 Вибрационная крапивница

L50.5 Холинергическая крапивница

L50.6 Контактная крапивница

L50.8 Другая крапивница

L50.9 Неуточненная крапивница

T78.3 Ангионевротический отек

КЛАССИФИКАЦИЯ

Крапивницу классифицируют по продолжительности течения, по типам и подтипам. У одного пациента могут быть две и более разные формы крапивницы [1, 2, 19].

Для острой крапивницы характерно развитие волдырей и/или ангиоотечков в период менее 6 нед. Индуцируемая крапивница может протекать хронически, поэтому эти формы включены в классификацию хронической крапивницы. В течении разных форм крапивницы есть особенности, например, замедленная крапивница от давления представляет собой отек в месте давления, развивающийся через несколько часов после воздействия провоцирующего фактора. Иногда у пациентов с хронической крапивницей развиваются изолированные отеки без волдырей.

Классификация хронической крапивницы представлена в табл. 1. Крапивница может быть симптомом патологических состояний, указанных в табл. 2, поэтому требуется проведение дифференциальной диагностики с этими заболеваниями [19].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

По характеру течения обычная крапивница подразделяется на острую и хроническую.

Под *острой крапивницей* понимают внезапное появление волдырей (каждый из которых существует не более 24 ч) продолжительностью менее 6 нед, вызванное воздействием одного или нескольких провоцирующих факторов.

Хронической крапивницей называют состояние, возникающее вследствие известных и неизвестных причин, при котором ежедневно или почти ежедневно, сроком более 6 нед, появляются волдыри, каждый из которых существует не более 24 ч.

Острая крапивница в большинстве случаев остается единственным эпизодом в жизни пациента.

Для хронической крапивницы характерно волнообразное течение без прогрессирующего ухудшения. Согласно данным литературы, продолжительность ХСК у взрослых и детей значимо не отличается. Ремиссия наступает в течение года у 10–30%, в течение 3 лет — у 30–50%, после 5 лет — у 40–70% пациентов [20]. Хроническая крапивница продолжается в течение года у более 70% пациентов и у 14% сохраняется более 5 лет. Сопутствующий ангиоотек ассоциирован с длительностью заболевания [21].

Спонтанная (идиопатическая) крапивница является наиболее часто встречающейся клинической разновидностью хронической крапивницы. Клинически проявляется волдырями, которые не имеют характерной локализации и сопровождаются зудом, реже — жжением. Волдыри могут иметь тенденцию к слиянию в местах наибольшего трения одеждой или частей тела друг о друга (ягодицы, поясничная область, плечи, бедра).

На лице элементы могут практически не выступать над уровнем кожи.

В ряде случаев высыпания захватывают практически весь кожный покров и могут сопровождаться повышением температуры тела. Волдыри имеют сначала бледно-розовый цвет за счет локального расширения поверхностной сети кровеносных сосудов дермы, а затем, по мере нарастания отека в соединительной ткани и сдавления сети мелких сосудов, они (у детей — часто) могут приобретать фарфорово-белый цвет. При уменьшении выраженности отека волдыри постепенно становятся розового цвета, а затем исчезают бесследно.

Таким образом, для волдыря при крапивнице характерны следующие признаки:

Таблица 1. Классификация хронической крапивницы (адаптировано из [19])

Table 1. Classification of chronic urticaria (adapted from [19])

Хроническая спонтанная (идиопатическая) крапивница	Индуцируемая крапивница
Появление волдырей и/или ангиоотечков в период от 6 нед и более вследствие известных ¹ и неизвестных причин	Симптоматический дермографизм ² Индуцируемая холодом ³ Крапивница от давления ⁴ Солнечная крапивница Индуцируемая теплом ⁵ Вибрационный ангиоотек Холинергическая крапивница Контактная крапивница Аквагенная крапивница

Примечание. 1 — например, аутореактивная, вследствие наличия аутоантител, активирующих тучные клетки; 2 — форма, известная как дермографическая крапивница; 3 — известная как холодовая контактная крапивница; 4 — известная как замедленная крапивница от давления; 5 — известная как тепловая контактная.

Note. 1 — autoreactive (due to the presence of autoimmune antibodies that activate mast cells); 2 — dermatographic urticaria; 3 — cold contact urticaria; 4 — delayed pressure urticaria; 5 — heat contact urticaria.

- центральный отек разных размеров, почти всегда окруженный эритемой;
- зуд, иногда ощущение жжения;
- обратимость (волдырь исчезает бесследно в течение 1–24 ч).

Частным случаем крапивницы является ангиоотек (более ранние термины: ангиоздема, отек Квинке, ограниченный ангионевротический отек, гигантская крапивница). Заболевание характеризуется быстро формирующимся, обычно ограниченным, глубоким отеком кожи или слизистых оболочек. Окраска кожи в области ангиоотека более бледная, кожа плотная на ощупь, в зоне отека напряжена, при нажатии пальцем в области отека вдавление не образуется. Ангиоотек чаще развивается на одном участке кожного покрова, большей частью асимметрично. Важным клиническим симптомом, отличающим ангиоотек от крапивницы, является отсутствие зуда. Пациентов обычно беспокоит чувство распирания, реже — болезненности в области отека. В процесс вовлекаются главным образом хорошо растяжимые ткани, имеющие рыхлую подкожную жировую клетчатку — область век, губ, щек, мошонка, крайняя плоть, реже — конечности, живот, а также слизистые оболочки полости рта, языка, гортани.

При этом клиническая симптоматика бывает обусловлена локализацией отека. При отеке слизистой оболочки носа могут быть чихание и затруднение носового дыхания. При поражении губ и языка отмечается резкое асимметричное увеличение их размеров, нарушается речь. При формировании отека в области гортани возникают осиплость голоса, вплоть до афонии, обусловленная отеком голосовых связок, а затем и затруднение дыхания.

Ангиоотек может сохраняться в течение нескольких часов, в некоторых случаях до 72 ч. При рецидивах нередко поражаются те же анатомические локализации.

Таким образом, ангиоотек характеризуется следующими признаками:

- быстроразвивающийся отек глубоких слоев дермы, подкожной клетчатки и подслизистого слоя;

- чувство распирания и болезненности чаще, чем зуд;
- возможное отсутствие эритемы;
- разрешение в срок до 72 ч.

ДИАГНОСТИКА

Критерии диагностики

Диагностика крапивницы обычно не требует лабораторного подтверждения (в отличие от диагностики причин крапивницы). Обследование следует начинать с детального изучения анамнеза и физикального исследования, а также основных лабораторных методов, позволяющих исключить тяжелые системные заболевания. Расширенное диагностическое обследование, направленное на выяснение причины крапивницы, диктуется клинической ситуацией и анамнезом пациента [2].

Для диагностики крапивницы пациентам всех возрастных групп рекомендуется использовать наличие обратимых волдырей и/или ангиоотечков с целью постановки диагноза [2, 13]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Жалобы и анамнез

Основные жалобы на обратимые волдыри и/или ангиоотеки, кожный зуд, чувство распирания при ангиоотеках.

При сборе анамнеза следует обратить внимание на описание пациентом элементов (вид, размер, локализация элементов, длительность сохранения элемента, наличие зуда, боли и т.д.); на наличие и/или отсутствие ангиоотечков и их локализацию; начало заболевания, длительность данного эпизода крапивницы; эффективность антигистаминных средств системного действия; характер и эффективность предшествующего лечения; цикличность появления элементов (время суток, связь с менструальным циклом и т.п.); связь обострения с приемом ацетилсалициловой кислоты, и/или НПВП, или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), или других лекарственных средств; стресс; нали-

Таблица 2. Заболевания, исторически относившиеся к крапивнице, и синдромы, включающие крапивницу/ангиоотек (адаптировано из [2])

Table 2. Diseases considered as urticaria and syndromes including urticaria/angioedema (adapted from [2])

Пигментная крапивница (мастоцитоз)
Синдром активации тучных клеток (MCAS)
Уртикарный васкулит
Брадикинин-опосредованный ангиоотек (например, наследственный ангиоотек)
Анафилаксия, индуцируемая физической нагрузкой
Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CPAS; уртикарные высыпания, рецидивирующая лихорадка, артралгия или артрит, воспаление глаз, слабость, головные боли), такие как семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Muckle – Wells (крапивница-глухота-амилоидоз), неонатальные мультисистемные воспалительные заболевания (CINCA/NOMID)
Синдром Schnitzler's (рецидивирующие уртикарные высыпания, моноклональная гаммапатия, рецидивирующая лихорадка, боли в мышцах и костях, артралгии, артриты, лимфаденопатия)
Синдром Gleich's (эпизодический ангиоотек с эозинофилией)
Синдром Well's (гранулематозный дерматит с эозинофилией)
Буллезный пемфигOID (пребуллезная стадия)
Болезнь Стилла взрослых (AOSD)

Примечание. MCAS — mast cell activation syndrome; CPAS — cryopyrin-associated periodic syndrome; FCAS — familial cold autoinflammatory syndrome; CINCA — chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome; NOMID — neonatal-onset multisystem inflammatory disease; AOSD — adult-onset Still's disease.

Note. MCAS — mast cell activation syndrome; CPAS — cryopyrin-associated periodic syndrome; FCAS — familial cold autoinflammatory syndrome; CINCA — chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome; NOMID — neonatal-onset multisystem inflammatory disease; AOSD — adult-onset Still's disease.

чие атопических заболеваний, крапивницы в личном и семейном анамнезе; наличие физических стимулов обострения крапивницы; выявление предшествующих или настоящих хронических или острых заболеваний, перенесенных хирургических вмешательств, переливания крови и ее компонентов; выезд или проживание в регионах с высоким риском заражения инфекционными или паразитарными заболеваниями, посещение пунктов общественного питания; связь обострений с приемом пищи; профессиональная деятельность, хобби; результаты ранее проведенного обследования и лечения [2, 13].

Правильно и полно собранный анамнез и оценка клинических проявлений позволяют составить дальнейший план обследования и четкий алгоритм дифференциальной диагностики, минимизируя вероятность гипердиагностики и неправильной интерпретации полученных данных.

Физикальное обследование

Диагностика крапивницы основывается на обнаружении уртикарий и/или ангиоотеков. Лабораторное подтверждение требуется только для выявления причины заболевания.

Измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела, определение размеров периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, аускультация легких, сердца, пальпаторное исследование брюшной полости могут выявить симптомы заболеваний, вероятно связанных с развитием и сохранением симптомов крапивницы. При наличии показаний для выявления сопутствующих заболеваний и очагов хронической инфекции, тяжелого и неконтролируемого течения заболевания следует провести соответствующее обследование [2, 13].

Лабораторные диагностические исследования

В случае острой крапивницы не рекомендуется проводить обследование всем пациентам, за исключением случаев указания в анамнезе на провоцирующий фактор, с целью ограничения неоправданных методов обследования [2, 22]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** В случаях анамнестических указаний на провоцирующий фактор показано дообследование.

При хронической крапивнице рекомендуется обследование всех пациентов для выявления причины заболевания. В случае хронической крапивницы рекомендуется ограниченный спектр обязательного обследования [2, 9, 23]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Спектр диагностики, кроме рутинных методов обследования, диктуется клинической ситуацией и анамнезом пациента.

Всем пациентам с хронической и с острой крапивницей показано проведение клинического анализа крови в случае необходимости подтверждения/исключения воспалительной реакции, оценки уровня эозинофилов и базофилов [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется проведение исследования уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке всем пациентам с хронической крапивницей и по показаниям — пациентам с острой крапивницей (при наличии подозрений на системный воспалительный процесс) с целью

подтверждения/исключения системной воспалительной реакции [2, 24–26]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).** СРБ — чувствительный маркер, уровень которого может быть повышен при ХСК из-за активации тучных клеток, сопровождающейся воспалительной реакцией. Уровень СРБ коррелирует с активностью заболевания, его длительностью и плохим ответом на антигистаминные средства системного действия.

Необходимо проведение исследования уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) в крови всем пациентам с хронической крапивницей и пациентам с острой крапивницей при повторных эпизодах для уточнения патогенеза заболевания [2, 24–28]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).**

Исследование уровня IgG-антител к тиреопероксидазе (ТПО) рекомендовано всем пациентам с хронической крапивницей с целью выявления возможного этиологического фактора и дифференциальной диагностики [2, 25, 26, 29–31]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).** Более чем у 10% пациентов с ХСК выявляется хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ), диагностируемый по уровням антител IgG к ТПО. ХАИТ у пациентов с ХСК связан с другими органоспецифическими и/или системными аутоиммунными заболеваниями, указывает на длительное течение заболевания, чаще отмечается у взрослых. Дальнейшее обследование и лечение по поводу ХАИТ проводит врач-эндокринолог / детский эндокринолог в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Следует рассмотреть проведение биохимического общетерапевтического анализа крови пациентам с хронической крапивницей для диагностики возможных ее причин [2, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Обычно проводится исследование ферментов печени и билирубина [24, 31].

Дальнейшее обследование осуществляется согласно соответствующим клиническим рекомендациям врачом-гастроэнтерологом, и/или врачом-инфекционистом, и/или другими специалистами.

Рекомендуется проведение тестов для исключения паразитарной инвазии пациентам с острой и хронической крапивницей при подозрении на возможную связь крапивницы с данной патологией с диагностической целью [2, 24, 31–38]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Назначение обследования и выбор диагностических тестов проводится в соответствии с клинической ситуацией.

Проведение тестов для исключения прочей инфекции, в том числе вирусной, *Helicobacter pylori*, рекомендуется пациентам с острой и хронической крапивницей при подозрении на возможную связь крапивницы и данной патологии с диагностической целью [2, 24, 30, 38–41]. **Для детей: уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3). Для взрослых: уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Назначение обследования и выбор диагностических тестов проводится в соответствии с клинической ситуацией.

У пациентов с хронической крапивницей при подозрении на системный аутоиммунный процесс рекомендуется определение содержания антинуклеар-

ных антител к Sm-антигену (антигенам ядра клетки и ДНК (антинуклеарных антител)) с дифференциально-диагностической целью [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Дальнейшее обследование проводится согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

Рекомендуется исследование уровня ингибитора C1-эстеразы (C1-INH) в крови и определение функциональной активности C1-эстеразного ингибитора в крови методом иммуноферментного анализа пациентам с ХСК и ангиоотеками (с клиническими проявлениями изолированного спонтанного ангиоотека) для дифференциальной диагностики наследственного и спонтанного ангиоотека [2, 42–46]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Дальнейшее обследование проводится согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

Пациентам с хронической крапивницей при подозрении на уртикарный васкулит рекомендуется исследование уровня комплемента и его фракций в крови с дифференциально-диагностической целью [25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Уртикарный васкулит с гипокомплементемией диагностируют на основании двух основных критериев — крапивницы и/или ангионевроотека либо того и другого в течение не менее 6 мес и гипокомплементемии; второстепенными симптомами могут являться артралгия, гломерулонефрит нетяжелого течения, увеит или эписклерит, рецидивирующие боли в животе. При уртикарном васкулите волдыри распространены по всей площади кожи без преимущественной локализации, сохраняются более 24 ч, могут сопровождаться зудом, жжением или болью, иногда протекают без указанных симптомов. Эритема интенсивная, при диаскопии в центре элемента определяют точечные петехии и экхимозы [24, 47].

Исследование уровня C1-ингибитора в крови и функциональной активности C1-ингибитора рекомендовано пациентам с ХСК и ангиоотеками (с клиническими проявлениями изолированного спонтанного ангиоотека) для дифференциальной диагностики наследственного и спонтанного ангиоотека [2, 24, 25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Инструментальные диагностические исследования

Следует рассмотреть проведение внутрикожного теста с аутосывороткой пациентам с хронической крапивницей с целью определения признаков наличия функциональных аутоантител IgG против высокоаффинного IgE-рецептора (FcεR1α) или IgE [25, 48–50]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).** Положительный тест указывает на наличие функциональных аутоантител IgG против высокоаффинного IgE-рецептора (FcεR1α) или IgE. Тест имеет умеренную специфичность как маркер этих функциональных антител, отрицательный тест имеет высокую прогностическую ценность для их исключения. Кроме того, положительный тест ассоциирован с тяжестью крапивницы, плохим ответом на антигистаминные средства системного действия. У детей внутрикожный тест с аутосывороткой не стандартизирован, применение в клинической педиатрической практике ограничено.

Рекомендуется рассмотреть проведение биопсии кожи пациентам с хронической крапивницей при подозрении на уртикарный васкулит с дифференциально-диагностической целью [2, 24, 25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Патологоанатомическое исследование биопсийного материала кожи пациентов с хронической крапивницей показано для дифференциальной диагностики в случае наличия у пациента клинических признаков уртикарного васкулита [2, 24, 25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Пациентам с хронической крапивницей в индивидуальном порядке в зависимости от предполагаемой причины заболевания рекомендуется применение инструментальных методов обследования с диагностической целью [25, 31]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Проводятся в рамках соответствующих клинических рекомендаций.

Пациентам с подозрением на индуцированную хроническую крапивницу следует рассмотреть проведение соответствующих провокационных тестов с диагностической целью [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Детям проведение провокационных тестов не запрещено [2], однако отсутствие стандартизации провокационных тестов для педиатрических пациентов существенно ограничивает врача в их проведении вследствие риска возникновения этических и юридических негативных ситуаций.

Необходимо рассмотреть проведение холодовой провокационного теста пациентам с хронической крапивницей для диагностики холодовой крапивницы (вариант индуцированной крапивницы) [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Холодовой провокационный тест проводится путем аппликации кубика льда на кожу предплечья. Лед должен находиться в пластиковом пакете или стакане для того, чтобы избежать контакта кожи с водой. Время аппликации — 5 мин. В отдельных случаях оно может быть увеличено или уменьшено (от 30 с до 20 мин).

Тест следует считать положительным, если на месте исследования выявляются пальпируемые и четко видимые волдыри и эритема, в большинстве случаев сопровождающиеся зудом и/или жжением.

Примечание:

- детям проведение провокационных тестов не запрещено [2], однако отсутствие стандартизации для педиатрических пациентов существенно ограничивает врача в их проведении вследствие риска возникновения этических и юридических негативных ситуаций;
- необходимо отменить антигистаминные средства системного действия за 48 ч до проведения тестов;
- определение порога чувствительности к триггеру в Российской Федерации не проводится в связи с отсутствием соответствующих лицензированных медицинских изделий.

Пациентам с хронической крапивницей для диагностики замедленной крапивницы от давления с соответствующим анамнезом (вариант индуцированной крапивницы) рекомендуется рассмотреть проведение провокационного теста с давлением [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Тест с давлением проводится

путем подвешивания груза через плечо (7 кг на плечевом ремне шириной 3 см), вертикальная аппликация груза с помощью полых стержней на спине, бедре или предплечье на 15 мин. Тест следует считать положительным, если на участке пробы обнаруживается отсроченный красный пальпируемый отек. Оценка теста проводится через 6 ч после окончания провокационного тестирования. Реакция обычно не связана с зудом, но может сопровождаться жжением или болезненными ощущениями. Крапивницу от давления следует дифференцировать от симптоматического дермографизма, который проявляется немедленно [2].

Примечание. Особенности проведения те же, что и при холодовом провокационном тесте (см.).

Рекомендуется рассмотреть проведение теплового провокационного теста пациентам с хронической крапивницей с соответствующим анамнезом для диагностики тепловой крапивницы (вариант индуцированной крапивницы) [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Тепловую крапивницу необходимо дифференцировать от холинергической и солнечной крапивницы. Провокационное тестирование следует проводить, прикладывая горячий стимул к коже ладонной части предплечья. Методы провокации тепла, которые можно использовать для кожных проб, включают исследования с использованием металлических/стеклянных цилиндров, наполненных горячей водой, ванны с горячей водой или измерения TempTest. Нагревать в течение 5 мин при температуре до 44 °С. Некоторым пациентам могут потребоваться более короткое или более продолжительное время провокации и более высокая температура. Через 10 мин после провокационного тестирования следует осмотреть места проведения исследований и оценить результаты тестов. Тест считается положительным, если на исследуемом участке видны пальпируемые и четко видимые волдыри и кожная реакция по типу 1. Эта реакция в большинстве случаев сопровождается зудом и/или ощущением жжения [2].

Примечание. Особенности проведения те же, что и при холодовом провокационном тесте (см.).

Рекомендуется рассмотреть проведение провокационного теста с ультрафиолетовым излучением и видимым светом пациентам с хронической крапивницей с соответствующим анамнезом для диагностики солнечной крапивницы (вариант индуцированной крапивницы) [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Провокационное тестирование следует проводить путем воздействия ультрафиолетового излучения и видимого света. Перед фототестированием необходимо избегать использования солнцезащитных кремов и фотоактивных препаратов. Для провокации следует использовать солнечные имитаторы с фильтрами (УФ-А и УФ-В) или монохроматорами (УФ-А и УФ-В, видимый свет). Провокационное тестирование проводится на ягодицах отдельно в спектрах длин волн УФ-А, широкополосного УФ-В и видимого света. У пациентов с отрицательной реакцией фоточувствительность к видимому свету можно проверить с помощью проектора (например, слайд-проектора) на расстоянии 10 см. У пациентов с солнечной крапивницей провокация приводит к развитию крапивницы на месте воздействия в течение 10 мин. Тест следует считать положительным, если на участке теста виден пальпируемый волдырь, сопровождающийся зудом и/или жжением [2].

Примечание. Особенности проведения те же, что и при холодовом провокационном тесте (см.).

Рекомендуется рассмотреть проведение провокационного теста для диагностики дермографической крапивницы (вариант индуцированной крапивницы) пациентам с хронической крапивницей с соответствующим анамнезом [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Тест для выявления дермографической крапивницы: гладкий тупой предмет (закрытая шариковая ручка или деревянный шпатель) следует поднести перпендикулярно к коже и провести по предплечью или верхней части спины с несильным нажимом. Кожа в области исследования не должна быть повреждена, инфицирована и воспалена. Тест считается положительным, если в течение 10 мин после провокации появились зуд, пальпируемый волдырь. Появление эритемы без зуда указывает на простой дермографизм (нормальный физиологический ответ).

Примечание. Особенности проведения те же, что и при холодовом провокационном тесте (см.).

Рекомендуется рассмотреть проведение провокационного теста для диагностики аквагенной крапивницы (вариант индуцированной крапивницы) пациентам с хронической крапивницей с соответствующим анамнезом [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Для диагностики аквагенной крапивницы используется ткань, смоченная водой или физиологическим раствором температуры 35–37 °С. Ткань помещается на туловище пациента. Ткань можно снять через 40 мин или раньше, если пациент сообщает о зуде и первых волдырях. Тест считается положительным, если в границах теста развиваются уртикарные высыпания в течение 10 мин после снятия влажной ткани.

Примечание. Особенности проведения те же, что и при холодовом провокационном тесте (см.).

Рекомендуется рассмотреть проведение провокационного теста для диагностики холинергической крапивницы (вариант индуцированной крапивницы) пациентам с хронической крапивницей с соответствующим анамнезом [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).** Провокационный тест заключается в выполнении умеренных физических упражнений, соответствующих возрасту и общему состоянию пациента (например, на беговой дорожке или стационарном велоэргометре). Проведение велоэргометрии предполагает импульсный режим управления велоэргометром, то есть ускорение или замедление скорости вращения педалей до увеличения частоты пульса на 15 уд./мин каждые 5 мин и до конечного максимального увеличения на 90 уд./мин выше начального уровня через 30 мин. Время появления волдырей коррелирует с тяжестью заболевания. Отмечается время начала пототделения и появления первых симптомов. Наблюдение продолжается еще 10 мин в восстановительном периоде после 30 мин нагрузки.

Примечание. Особенности проведения те же, что и при холодовом провокационном тесте (см.).

Иные диагностические исследования

Консультации и участие врачей-специалистов в диагностике и терапии пациентов с крапивницей

Всем пациентам с хронической крапивницей рекомендуется консультация врача аллерголога-иммунолога и/или врача-дерматовенеролога с целью проведения

диагностики / дифференциальной диагностики, назначения и коррекции терапии [23, 51]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Ведение пациентов с острой крапивницей и в стандартных случаях хронической крапивницы при достижении контроля над заболеванием может осуществляться врачом-педиатром/врачом-терапевтом (в случае их отсутствия — врачом общей практики (семейным врачом)).

Этап диагностики, назначения и контроля терапии осуществляется с участием врача аллерголога-иммунолога, врача-дерматовенеролога, врача-педиатра/врача-терапевта, врача-гастроэнтеролога, врача-эндокринолога, врача-эндокринолога детского, врача-ревматолога, врача-онколога, врача онколога-гематолога детского, врача-инфекциониста, врача-невролога, врача-психиатра, врача-гематолога, врача-пульмонолога и других согласно клинической необходимости [2, 23, 25].

С целью проведения диагностики / дифференциальной диагностики, назначения и коррекции терапии пациентам с хронической крапивницей при подозрении на ангиоотек гортани и/или при вовлечении в процесс ротоглотки рекомендуется проведение ларингоскопии (при ангионевротическом отеке лица и губ без четких данных за ангиоотек гортани — рассмотреть в индивидуальном порядке) [52–54]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Исследование — ларингоскопия/фибрларингоскопия/видеоларингоскопия/эпифаринголларингоскопия — может быть показано в случае клинической необходимости дифференциальной диагностики и для назначения соответствующей терапии / медицинского вмешательства врачом-специалистом (врачом-оториноларингологом или иным специалистом).

Оценка активности заболевания и контроля над симптомами

Пациентам с хронической крапивницей следует рассмотреть использование валидированных инструментов (шкал и опросников) для оценки активности болезни и/или тяжести заболевания и/или для оценки результатов лечения [55–59]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Опросник UAS 7 (Urticaria Activity Score 7 — индекс активности крапивницы за 7 дней) применяется для оценки активности болезни / тяжести заболевания и для оценки результатов лечения. Опросник AAS (Angioedema Activity Score — шкала активности ангиоотеков) используют соответственно для оценки активности ангиоотеков. Опросник UCT (Urticaria Control Test — тест контроля крапивницы) применяют для оценки контроля болезни за последние 4 нед у пациентов с ХСК и индуцированной крапивницей. Опросник DQLI (Dermatological Quality Life Index) используют для оценки качества жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями 16 лет и старше.

В настоящее время нет валидированных инструментов оценки тяжести крапивницы у детей, однако в клинической практике наиболее часто применяется UAS 7 (индекс активности крапивницы за 7 дней). Иные тесты могут использоваться в зависимости от клинической ситуации [20].

Дифференциальная диагностика крапивницы при заболеваниях, сопровождающихся уртикарными высыпаниями

Всем пациентам рекомендуется проведение дифференциальной диагностики хронической крапивницы

с заболеваниями, имеющими сходную клиническую симптоматику, с целью своевременного установления диагноза и назначения адекватной терапии [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Уртикарный васкулит (УВ). Волдыри при УВ сохраняются более 24 ч, сопровождаются пурпурой, вторичной гиперпигментацией обусловленной гемосидерином.

Чаще беспокоят жжение и болезненность, чем зуд. При УВ, помимо уртикарных элементов, могут наблюдаться ангиоотек, сетчатое ливедо (*livedo reticularis*) [60–62]. Наряду с кожными симптомами пациенты иногда отмечают лихорадку, недомогание, миалгию и артралгии. Для подтверждения диагноза УВ требуется гистологическое исследование биоптата пораженной кожи. Типичными гистологическими признаками УВ являются лейкоцитарная (преимущественно нейтрофильная) инфильтрация, фрагментированные лейкоциты (лейкоцитоклазия), фибриновые отложения в сосудистой стенке и вокруг сосудов, поврежденные и отечные эндотелиальные клетки посткапиллярных венул и экстравазация эритроцитов [60].

Буллезный пемфигоид. Чаще болеют пациенты после 60 лет. В начале заболевания, в продромальном (небуллезном) периоде, клинические проявления разнообразны и могут наблюдаться волдыри [60, 63, 64]. Такие элементы могут быть единственным проявлением заболевания на протяжении нескольких месяцев.

Многочисленная экссудативная эритема — острое заболевание кожи и слизистых оболочек, характеризующееся внезапным появлением симметричных фиксированных красных узелков, часть которых превращается в типичные и/или изредка атипичные узелковые мишеневидные элементы. Различают две формы многоформной экссудативной эритемы: большую и малую. Обе имеют характерный признак — одинаковый тип первичных поражений (мишени), но различаются присутствием или отсутствием поражения слизистой оболочки и общими симптомами. Характерными первичными кожными поражениями при многоформной экссудативной эритеме являются типичные мишенеподобные элементы (воспалительные пятна или отечные папулы) с резкими границами, округлой формы, диаметром 3–15 мм, розово-красного или ярко-красного цвета, отличающиеся центробежным ростом с западанием центральной части, в результате чего возникают кольцевидные элементы. По краю высыпаний образуется валик, а центр элемента, постепенно западая, приобретает цианотичный оттенок. Поражение слизистых оболочек (губ и щек, глаз и половых органов) наблюдается у 70% пациентов. Поражение слизистых оболочек типичны для большой формы.

При ознакомлении с анамнезом необходимо уточнить взаимосвязь с герпетической или микоплазменной инфекцией либо приемом лекарственных препаратов (сульфаниламиды, НПВП, тетрациклин (таблетки), бензилпенициллин и др.) [60, 65].

Т-клеточная лимфома кожи нередко манифестирует распространенным кожным зудом. На ранних стадиях заболевания кожные инфильтраты, разрешающиеся в течение 24–48 ч и сопровождающиеся зудом, иногда ангиоотеком, могут интерпретироваться как крапивница [60, 63, 66].

Пигментная крапивница (также известная как пятнисто-папулезная форма кожного мастоцитоза) — наиболее распространенная форма кожного мастоцитоза. Пигментная крапивница характеризуется красно-коричневыми пятнами и папулами, при поти-

рании которых формируется волдырь (положительный симптом Унны – Дарье). В типичных ситуациях диагноз не вызывает затруднений у опытных специалистов, тем не менее в ряде клинических случаев возникает необходимость в дифференциальной диагностике [60, 67, 68]. У некоторых пациентов также наблюдается уртикарный дермографизм на внешне неизменной коже.

В основном пигментной крапивницей болеют дети. Манифестация до года наблюдается в 80% случаев [67]. Прогноз заболевания благоприятный. Как правило, симптомы разрешаются в подростковом возрасте [68]. Системные симптомы связаны с высвобождением медиаторов тучных клеток и при пигментной крапивнице присутствуют не всегда. Системные проявления обычно характеризуются зудом, уртикарными элементами (отеком и покраснением кожных высыпаний пигментной крапивницы), эпизодами внезапного покраснения лица и верхней части туловища, тахикардией, рвотой, обмороками и шоком. Подобные симптомы могут провоцироваться применением контрастных средств, опиоидов, общей анестезией и укусами перепончатокрылых насекомых [67].

Боррелиоз (болезнь Лайма). Ранняя локализованная форма клещевого боррелиоза (болезнь Лайма) способна манифестировать хронической мигрирующей эритемой, которую необходимо дифференцировать от крапивницы. При диагностике болезни Лайма анамнестические данные могут указывать на факт пребывания в эпидемиологически опасных зонах [60, 69].

Полиморфные высыпания беременных (известные также как зудящие уртикарные папулы и бляшки беременных) характеризуются возникновением на коже интенсивно зудящих отечных эритематозных папул и бляшек. Высыпания чаще возникают у первородящих в III триместре беременности и разрешаются на 7–10-е сут после родов. Высыпания локализуются преимущественно в области живота, бедер и ягодиц, часто — в области стрий [60, 70].

Фиксированные лекарственные высыпания характеризуются возникновением с одной и той же локализацией при повторном применении причинно-значимого лекарственного средства. Причинами фиксированных высыпаний могут быть НПВП, сульфаниламиды и другие препараты. Кожные элементы при фиксированных лекарственных высыпаниях на разных этапах могут напоминать уртикарные. Высыпания сопровождаются зудом и жжением и способны персистировать до 3 нед. При дифференциальной диагностике ведущее значение отводится сбору фармакологического анамнеза и тщательному физикальному обследованию [60, 71].

Аутоиммунный прогестероновый дерматит встречается редко и характеризуется полиморфными высыпаниями, которые возобновляются циклически каждый месяц в лютеиновую фазу менструального цикла и спонтанно разрешаются во время менструации. Нередко высыпания представлены уртикарными элементами. Обострение заболевания может наблюдаться при использовании оральных контрацептивов, содержащих прогестерон [60, 72].

Ретикулярный эритематозный муциноз — редкое заболевание, возникающее у женщин среднего возраста и отличающееся возникновением эритематозных пятен, узелков и бляшек, располагающихся в виде сетчатых фигур. У некоторых пациентов отмечаются уртикарноподобные пятна и папулы, требующие дифференциальной диагностики с крапивницей. При гистологическом исследовании биоптата кожи наблюдаются периваскулярные

и перифолликулярные лимфоцитарные инфильтраты и отложения муцина между коллагеновыми волокнами в сосочковой части дермы и верхних слоях сетчатой части дермы [60, 73].

Системная красная волчанка (СКВ). Уртикарные и уртикарноподобные высыпания часто встречаются при СКВ и считаются ее кожными проявлениями, особенно в активную фазу заболевания. ХСК может быть одним из первых симптомов СКВ и на десять лет предшествовать ее манифестации. По мнению некоторых авторов, ХСК способна указывать на тяжелое течение и неблагоприятный прогноз СКВ. Сочетание кожного процесса с артралгиями, общим недомоганием и умеренной лейкопенией имеет значение в диагностике СКВ у этих пациентов. Длительная непрерывная или волнообразная лихорадка в сочетании с суставным синдромом и кожным процессом должна вызывать подозрения в отношении СКВ [60, 73, 74].

Аутовоспалительные заболевания

Криопирин-ассоциированные синдромы (CAPS) представляют собой группу редких врожденных аутовоспалительных заболеваний, которая включает в себя:

- семейный холодовой аутовоспалительный синдром / семейную холодовую крапивницу (familial cold auto-inflammatory syndrome / familial cold urticaria; FCAS/FCU);
- синдром Макла – Уэллса (Muckle – Wells syndrome; MWS);
- хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром / младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (chronic infantile onset neurologic cutaneous articular / neonatal onset multi-system inflammatory disease; CINCA/NOMID).

Перечисленные синдромы характеризуются ранним началом, как правило, на первом году жизни, рецидивирующей или персистирующей лихорадкой, уртикарной сыпью, широким спектром поражения суставов — от артралгий до рецидивирующего и персистирующего артрита при тяжелых вариантах, а также (для MWS и CINCA/NOMID) поражением центральной и периферической нервной системы. Основным осложнением является амилоидоз, развивающийся вследствие хронического воспаления, который нередко является причиной гибели пациентов.

Для всех трех синдромов характерны сохраняющиеся кожные высыпания на протяжении всей жизни [60, 75–77].

Синдром Шницлера характеризуется рецидивирующими кожными уртикарными высыпаниями в сочетании с моноклональной гаммопатией, ассоциированными с клиническими и биологическими признаками воспаления и риском развития AA-амилоидоза и лимфопролиферативных заболеваний. Кожные уртикарные высыпания обычно являются первым и основным симптомом болезни, локализуются на туловище, конечностях, ладонях и подошвах, в области головы и шеи, сохраняются в течение 12–24 ч, могут исчезать или сохраняться постоянно. К проявлениям системного воспаления при данном заболевании относятся также рецидивирующая лихорадка, боли в костях, мышцах, артралгии/артрит, лимфаденопатия, гепато- или спленоmegалия, повышение уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, SAA) [60, 78, 79].

Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита) характеризуется лихорадкой, нейтрофильным лейкоцитозом и кожными высыпаниями в виде болезненных отечных узлов или папул красно-фиолетового цвета. При слиянии элементов образуются

бляшки неправильной формы с четкими границами. При разрешении кожа в центре элементов приобретает нормальный вид, и высыпания принимают кольцевидную или дугообразную форму. Появлению высыпаний предшествуют лихорадка до 39–40 °С, недомогание. Динамика высыпаний характеризуется ухудшением в течение нескольких недель с постепенным разрешением элементов. В периферической крови наблюдаются лейкоцитоз более 10 000/мм³, увеличение количества нейтрофилов, повышение СОЭ и СРБ [60, 80].

Синдром моноклональной активации тучных клеток характеризуется симптомами, обусловленными высвобождением медиаторов тучных клеток: уртикарная сыпь, рецидивирующие анафилактические эпизоды с гипотензией и обмороками, возникающие без видимых причин (идиопатическая анафилаксия) или после ужаления перепончатокрылыми насекомыми. Диагноз подтверждается с помощью серийного определения уровня триптазы крови, биопсии костного мозга с проведением иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований. У таких пациентов не выполняются диагностические критерии для системного мастоцитоза [60].

Карциноидный синдром наблюдается примерно у 10% пациентов с карциноидными опухолями с локализацией в желудочно-кишечном тракте, реже — в легких и редко — в репродуктивной системе. Карциноидный синдром сочетается с симптомами внезапного покраснения (особенно лица и верхней половины туловища), тяжелой гипотензией, тахикардией, бронхоспазмом, абдоминальными болями и диареей [81]. Карциноидный синдром диагностируется при исследовании суточной экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче — главного метаболита серотонина. Уровень 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче у пациентов с карциноидным синдромом повышен — в отличие от нормального уровня у больных мастоцитозом [60, 81].

Дифференциальная диагностика крапивницы у детей бывает затруднительна. Боль и жжение не являются типичными симптомами, однако могут присутствовать при выраженной клинической картине, когда имеют место интенсивный отек мягких тканей, периваскулярный инфильтрат в местах уртикарных элементов. В таких случаях высыпания, напротив, могут не отличаться красным или розовым оттенком, а иметь более бледный цвет за счет сдавления сосудов дермы. В ряде случаев при острой крапивнице имеет место отек мягких тканей вокруг суставов, появление которого обусловлено наличием вокруг сустава выраженных уртикарных сливных элементов. При этом может отмечаться болезненность мягких тканей при пальпации без ограничения объема пассивных движений. Вместе с тем редко, но встречаются островоспалительные изменения суставов при крапивнице. Однако этот симптом в обязательном порядке требует исключения системного заболевания.

Следует помнить, что, помимо вышеперечисленных заболеваний, у детей на фоне острой инфекции могут возникать характерная для конкретного заболевания экзантема, а также острая крапивница, триггером которой способны выступать лекарства, гомеопатические препараты или средства народной медицины на растительной основе. Дифференциальная диагностика у детей проводится с экзантемой, вызванной энтеровирусной (ЕСНО-вирусы и вирусы Коксаки) и парвовирусной инфекциями. ЕСНО-экзантема характеризуется эритематозной пятнистой или пятнисто-папулезной сыпью, исчезающей при надавливании, не сопровождающейся зудом. Появляется, как правило, после 3 сут лихорад-

ки, распространяясь с кожи в области шеи и вокруг ушей постепенно по всему телу. По-видимому, отсутствие ярких катаральных явлений и появление сыпи при купировании лихорадки заставляет некоторых врачей думать об аллергической этиологии сыпи. При парвовирусной инфекции отмечается пятнистая, пятнисто-папулезная, «кружевная» эритематозная сыпь, не сопровождающаяся зудом, распространяющаяся на лицо, конечности и туловище. Отличительный признак — симптом «нашлепанных щек». Многие лекарственные препараты способствуют развитию так называемой лекарственной экзантемы, которую иногда принимают за крапивницу. В педиатрической практике наиболее часто врач имеет дело с «результатом» лечения некоторых заболеваний, чаще — вирусных инфекций, антибактериальными препаратами. Точный учет времени появления высыпаний при сборе анамнеза — основа дифференциальной диагностики лекарственной экзантемы: высыпания появляются, как правило, на 6–10-й день от начала терапии, а иногда и гораздо позже — на 3–4-й нед (в случае приема карбамазепина) [82]. Наиболее часто лекарственную экзантему у детей можно наблюдать при инфекционном мононуклеозе, в терапии которого необоснованно используются противомикробные препараты системного действия (в том числе бета-лактамы антибактериальные препараты — пенициллины) [83–85].

ЛЕЧЕНИЕ

Целью терапии крапивницы является достижение полного контроля над симптомами [2].

Основные принципы и цели лечения крапивницы:

- элиминация и устранение причин возникновения;
- индукция толерантности;
- симптоматическая терапия, направленная на снижение высвобождения медиаторов тучными клетками и реализацию эффектов этих медиаторов.

Элиминация и устранение причин возникновения

Лекарственные препараты

Всем пациентам с крапивницей рекомендуется отметить и/или заменить подозреваемые лекарственные препараты на медикаменты других групп с целью исключения воздействия триггерного (причинного) фактора заболевания [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Лекарственные средства могут быть причиной и/или провоцирующим фактором (например, ингибиторы АПФ, НПВП) [86].

Терапия инфекционных и воспалительных процессов

В случае наличия инфекционных и воспалительных процессов всем пациентам с крапивницей рекомендуется проведение соответствующей терапии с целью воздействия на эти процессы и оценки их влияния на течение крапивницы [86–88]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Выявленные воспалительные процессы у больного хронической крапивницей требуют лечения по показаниям, как и у любого другого пациента. Вопрос об эрадикации инфекционных агентов, например *H. pylori*, у пациентов с хронической крапивницей остается открытым. До сих пор не подтверждена четкая связь выявляемых инфекционных агентов с развитием и поддержанием крапивницы. Выявленная паразитарная инвазия у пациента с хронической крапивницей

требует лечения. В каждом случае решение принимается индивидуально.

Всем пациентам с крапивницей рекомендуется проведение терапии выявленной паразитарной инвазии с целью лечения и оценки влияния инвазии на течение крапивницы [32, 89]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).** В каждом случае решение принимается индивидуально.

Диета

Специальной универсальной диеты для пациентов с крапивницей нет. Базовое питание подбирается индивидуально с учетом переносимости продуктов. Больным хронической крапивницей рекомендуется ведение дневника с обязательной ежедневной регистрацией симптомов крапивницы (индекс зуда, высыпаний, наличие и локализация ангиоотеков).

В случае доказанной пищевой аллергии всем пациентам с крапивницей рекомендуется избегать употребления в пищу этиологически значимых продуктов с лечебной и профилактической целью [90–93]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).** Диагноз пищевой аллергии не может основываться на анамнезе, не соответствующем пищевой гиперчувствительности. Никакой диагностический тест (кожный, специфические IgE в сыворотке и др.) не имеет значения и не должен интерпретироваться вне связи с анамнезом. Устранение из пищевого рациона выявленных аллергенов приводит к улучшению через 24–48 ч. Пациентам с ежедневной или почти ежедневной крапивницей рекомендуется соблюдение гипоаллергенной диеты. Более корректный термин для диеты с ограничением пищевых продуктов, которые не являются аллергенами, — низкогистаминовая диета, или диета без псевдоаллергенов.

Понятие «гипоаллергенная диета» объединяет как зонтичный термин по крайней мере 3 группы продуктов с особыми свойствами:

- 1) продукты с высоким содержанием гистамина;
- 2) продукты, высвобождающие гистамин в организме — либераторы гистамина;
- 3) некоторые другие [94].

В случае псевдоаллергической реакции вследствие гиперчувствительности к гистамину и другим биогенным аминам в пищевых продуктах улучшение на фоне низкогистаминовой диеты наступает через 3 нед. Примерно половина больных хронической крапивницей, соблюдавших диету с низким содержанием гистаминолибераторов, через 6 мес возвращается к обычному питанию. При наступлении ремиссии или клиническом улучшении течения хронической крапивницы возможно расширение диеты и введение нового продукта каждые 3 дня.

Для принятия решения об элиминации того или иного продукта необходимы корректный диагноз, а также оценка «риск — польза». Диеты с выраженными ограничениями могут вести к недостаточности питания [95].

Длительные ограничительные диеты при ХСК не рекомендованы из-за низкого уровня доказательств их эффективности [91].

Физические факторы

Всем пациентам с крапивницей рекомендуется избегать условий, при которых возникает перегревание: слишком теплая одежда, чрезмерная физическая нагрузка, употребление горячих блюд и напитков и т.п. пациентам с тепловой крапивницей и крапивницей,

индуцированной физической нагрузкой [2, 96]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Всем пациентам с крапивницей в случае замедленной крапивницы от давления и дермографической крапивницы рекомендуется отказаться от тесной одежды, от переноса тяжелых грузов, расширить лямки рюкзака, чтобы уменьшить давление на поверхность кожи, избегать длительных пеших походов в случае отеков стоп с целью исключения триггера и уменьшения проявлений крапивницы [2, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Всем пациентам с крапивницей рекомендуется избегать условий, при которых возникает охлаждение: слишком легкая одежда, употребление холодных напитков, пищи, длительное пребывание на холоде при крапивнице, индуцированной холодным воздействием, с целью исключения триггера и уменьшения проявлений крапивницы [2, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Всем пациентам при солнечной крапивнице рекомендуется избегать прямого воздействия солнца, ношения открытой одежды, отказаться от отдыха в регионах с высокой инсоляцией, использовать местные фотозащитные средства с SPF 50+, носить закрытую одежду и широкополые шляпы для исключения действия триггера и уменьшения проявлений крапивницы [2, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Индукция толерантности

Рутинное применение методов индукции толерантности пациентам с крапивницей не рекомендуется вследствие низкой приверженности методу, необходимости постоянного воздействия триггера для сохранения стойкого эффекта, отсутствия показаний для всех видов крапивницы, кроме холодовой, солнечной и холинергической [2, 97, 98]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Симптоматическая терапия

Терапия крапивницы направлена на снижение высвобождения медиаторов тучными клетками и реализацию эффектов этих медиаторов.

Терапия острой крапивницы и ангиотека Антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) в стандартной дозе

Пациентам с острой крапивницей и/или ангиотеком рекомендуется использовать антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) с целью полного устранения симптомов [99–101]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения), применяемые с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда, должны обладать следующими преимущественными характеристиками: селективное воздействие на H1-рецепторы, быстрое наступление клинического эффекта, эффективность в течение 24 ч и более, отсутствие тахифилаксии (привыкания), высокий уровень безопасности, отсутствие седативного эффекта, отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей,

лекарственными препаратами, отсутствие кардиотоксичности. Они не должны являться субстратами транспортных белков и взаимодействовать с системой цитохромов P4503A (CYP3A), [1–5, 7, 62–79]. Отдельные антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) различаются по фармакодинамике и фармакокинетике, способности проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать седацию (более выражено у цетиризина, в зависимости от дозы) и, возможно, по способности подавлять действие провоспалительных медиаторов, участвующих в развитии аллергической реакции [102, 103].

Только по особым показаниям (генерализованная крапивница со стабильными показателями гемодинамики) возможно рассмотреть назначение антигистаминных средств системного действия (седативных, первого поколения) парентерально в соответствии с инструкциями к препаратам: клемастин (с возраста 1 год — внутримышечно, с возраста 18 лет — внутримышечно или внутривенно), хлоропирамин (с возраста 1 мес — внутримышечно или, в острых тяжелых случаях, под контролем врача — внутривенно).

Детям в возрасте до 6 мес, учитывая отсутствие зарегистрированных к применению антигистаминных средств системного действия (второго поколения), кратким курсом может быть назначен диметинден (режим дозирования: пациентам от 1 мес до 12 лет из расчета 2 капли на 1 кг массы тела ребенка или 0,1 мг/кг разделить на 3 приема).

В случае развития ангиоотека в области гортани при необходимости рекомендовано проведение экстренной интубации или трахеостомии. В том случае, когда крапивница и/или ангиоотек являются симптомом анафилаксии, показана соответствующая терапия (см. клинические рекомендации «Анафилактический шок»). Пациентам с хронической индуцированной крапивницей, перенесшим анафилаксию, необходимо иметь при себе противошоковый набор, обязательно включающий р-р эпинефрина 0,1% 1,0 мл в ампулах [104, 105].

Пациентам с острой крапивницей и/или ангиоотеком в случае отсутствия эффекта от терапии антигистаминными средствами системного действия рекомендуется рассмотреть применение с целью купирования острых проявлений терапии глюкокортикоидами минимальным необходимым курсом [13, 19, 106–108]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).** Для купирования острого эпизода коротким курсом (у взрослых до 10 дней, у детей — 3–7 сут) может использоваться перорально преднизолон в дозе 20–50 мг/сут у взрослых и в дозировке 1–2 мг/кг/сут у детей. Постепенной отмены глюкокортикоидов при коротком курсе терапии не требуется. Согласно инструкции может применяться также дексаметазон [2, 23, 83, 106, 107].

Возможно применение метилпреднизолона взрослым с тяжелым ангиоотеком, которым требуется госпитализация по поводу ангиоотека: 60–80 (125) мг внутривенно в начале терапии, далее — переходить на пероральный прием на 5–7 дней [104, 109].

Терапия хронической крапивницы

Первая линия терапии хронической крапивницы.

Антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) в стандартной дозе

Пациентам с хронической крапивницей рекомендуется использовать антигистаминные средства систем-

ного действия (неседативные, второго поколения) с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда [99–101]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).** Антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения), применяемые с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда, должны обладать следующими преимущественными характеристиками: селективное воздействие на H1-рецепторы, быстрое наступление клинического эффекта, эффективность в течение 24 ч и более, отсутствие тахифилаксии (привыкания), высокий уровень безопасности, отсутствие седативного эффекта, отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей, лекарственными препаратами, отсутствие кардиотоксичности. Они не должны являться субстратами транспортных белков и взаимодействовать с системой цитохромов P4503A (CYP3A) [46, 54, 97, 110–112]. Отдельные антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) различаются по фармакодинамике и фармакокинетике, способности проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать седацию (более выражено у цетиризина, в зависимости от дозы) и, возможно, по способности подавлять действие провоспалительных медиаторов, участвующих в развитии аллергической реакции [102, 103].

Всем пациентам с хронической крапивницей рекомендуется принимать антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) регулярно, а не по потребности с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда [2, 99, 113–115]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).** Основная цель применения антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) — предотвращение эффектов медиаторов тучных клеток в органах-мишенях. Данная группа лекарственных средств действует как обратный агонист H1-рецепторов, стабилизирующий их в неактивном состоянии. Это объясняет необходимость длительного постоянного приема антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения). У пациентов с индуцируемыми формами крапивницы возможно назначение антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) в режиме приема в связи с предполагаемым действием триггера (воздействие холодового фактора, физической нагрузки и т.д.). В случае длительного воздействия триггера прием антигистаминных средств системного действия (неседативные, второго поколения) может не отличаться от такового при ХСК.

Дезлоратадин детям в возрасте от 6 до 12 мес по 1 мг 1 р/сут; детям в возрасте с 1 года до 5 лет — по 1,25 мг 1 р/сут; детям в возрасте от 6 до 11 лет — по 2,5 мг 1 р/сут; взрослым и подросткам от 12 лет — по 5 мг 1 р/сут.

Левоцетиризин детям в возрасте от 2 до 6 лет по 1,25 мг 2 р/сут; взрослым и детям старше 6 лет — по 5 мг 1 р/сут.

Лоратадин детям в возрасте от 2 до 12 лет при массе тела 30 кг и менее — по 5 мг 1 р/сут, при массе тела более 30 кг — 10 мг 1 р/сут; взрослым и подросткам старше 12 лет — по 10 мг 1 р/сут.

Фексофенадин при хронической крапивнице взрослым и подросткам старше 12 лет — 180 мг/сут.

Цетиризин детям в возрасте от 6 до 12 мес — по 2,5 мг 1 р/сут; детям в возрасте от 1 года до 2 лет —

по 2,5 мг 2 р/сут; детям в возрасте от 2 до 6 лет — по 2,5 мг 2 р/сут или 5 мг 1 р/сут; взрослым и детям старше 6 лет — по 5–10 мг 1 р/сут.

Эбастин взрослым и подросткам старше 12 лет — по 10–20 мг 1 р/сут (существует сублингвальная быстро-диспергируемая форма).

Рупатадин взрослым и подросткам старше 12 лет — по 10 мг 1 р/сут.

Биластин взрослым и подросткам старше 12 лет — по 20 мг 1 р/сут.

Всем пациентам с хронической крапивницей при отсутствии особых показаний не рекомендуется применение антигистаминных средств системного действия (седативных, препаратов первого поколения) как в виде таблеток, так и парентерально с целью минимизации побочных эффектов лечения [116–118]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Побочные эффекты антигистаминных средств системного действия (седативных, первого поколения) обусловлены их проникновением через гематоэнцефалический барьер и связыванием с H1-рецепторами головного мозга. В результате развиваются седативный эффект, нарушение координации, внимания. Кроме этого, антигистаминные средства системного действия (седативные, первого поколения) вызывают блокаду М-холинорецепторов с развитием сухости слизистых оболочек, нарушения зрения и мочеиспускания, оказывают хинидино-подобное влияние на миокард с развитием нарушений ритма. Для этой группы препаратов характерны тахифилаксия и необходимость в неоднократном суточном приеме для сохранения эффективности.

Увеличение дозы антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения)

Взрослым пациентам с крапивницей рекомендуется повышение дозы антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) от двукратной до четырехкратной в случае неполного эффекта от указанных в инструкции доз с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда [119–124]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).** Необходимо помнить, что повышение дозы антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) не зарегистрировано (за исключением эбастина — в 2 раза (с возраста 15 лет)).

Тем не менее, на основании исследований взрослым пациентам возможно увеличение дозы фексофенадина в 1,5 раза [123] до четырехкратной для биластина [125], дезлоратадина, эбастина, фексофенадина, левоцетиризина [119, 120, 123], трехкратной — цетиризина [126], двукратной — цетиризина [127], двукратной — рупатадина [121, 124].

В случае отсутствия эффекта от четырехкратно увеличенной дозы антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) дальнейшее увеличение дозы не проводится.

При необходимости увеличения дозы антигистаминного средства системного действия (второго поколения) рекомендуется увеличивать дозу одного, а не комбинировать разные лекарственные средства с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда [11, 13, 128]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Рекомендуется рассмотреть (с осторожностью) увеличение дозы антигистаминных средств системного

действия (неседативных, второго поколения) до двукратной при неэффективности лицензированных доз данных препаратов детям с хронической крапивницей с лечебной целью [2, 19, 129]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** При сохранении симптомов крапивницы у детей на фоне применения возрастной дозы антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) более 2–4 нед или ранее, если симптомы нестерпимы для пациента, дозу антигистаминного средства системного действия (неседативного, второго поколения) возможно увеличить в 2 раза (вторая линия терапии) (увеличение дозы эбастина в 2 раза разрешено с возраста 15 лет).

У детей в связи с недостаточностью доказательной базы следует придерживаться такой тактики лечения с осторожностью: для пациентов детского возраста решение об увеличении дозы антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) следует принимать индивидуально [19, 129, 130]. Описаны исследования, демонстрирующие безопасность повышения до четырехкратной дозы в группах детей до 12 лет цетиризина, старше 12 лет — рупатадина [129], также до двух-, трех- и четырехкратной — для разных антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения) [130].

Назначение препаратов по незарегистрированным показаниям, дозам, возрастным ограничениям проводится по решению врачебной комиссии, с одобрения Локального независимого этического комитета медицинской организации (при его наличии) и при условии получения информированного согласия пациента / законного представителя и пациента, достигшего 15 лет.

Вторая линия терапии хронической крапивницы

Пациентам и детям с 12-летнего возраста при ХСК в случае если симптомы сохраняются более 2–4 нед на фоне лечения антигистаминными средствами системного действия (неседативными, второго поколения) в увеличенной дозе (или ранее, если симптомы нестерпимы), к терапии антигистаминными средствами системного действия (неседативными, второго поколения) рекомендуется добавить омализумаб с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда [13, 110, 131–141]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).** Рекомендуемая доза омализумаба для лечения спонтанной крапивницы — 300 мг подкожно один раз в 4 нед не менее 6 мес лечения.

В случае отсутствия достаточного ответа на лицензированную дозу возможно увеличение дозы омализумаба до 600 мг и/или сокращение интервала между инъекциями до 2 нед (осуществляется по решению врачебной комиссии, с одобрения Локального независимого этического комитета медицинской организации (при его наличии) и при условии получения информированного согласия пациента / родителей (законных представителей) и ребенка старше 15 лет) [142–146]. Ожидаемые сроки наступления эффекта омализумаба — от нескольких дней до нескольких недель. Раннее прекращение терапии может привести к потере пациентов с поздним ответом. Начало терапии омализумабом не является определяющим фактором одновременной отмены антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения). Для назначения омализумаба у пациентов с ХСК не требуется учитывать уровень обще-

го IgE и вес — в отличие от пациентов с бронхиальной астмой.

Третья линия терапии хронической крапивницы. Циклоспорин

Рекомендуется добавить циклоспорин к терапии антигистаминными средствами системного действия (неседативными, второго поколения) при неадекватном контроле симптомов на фоне терапии антигистаминными средствами системного действия (неседативными, второго поколения) и омализумабом (если симптомы сохраняются в течение 6 мес или ранее, если симптомы нестерпимы, либо в отсутствие омализумаба) с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда [147–156].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2). Лечение циклоспорином должно осуществляться врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии и обладающими возможностью обеспечить адекватное наблюдение за больным: регулярное физикальное обследование, измерение артериального давления на периферических артериях (при необходимости — суточное мониторирование артериального давления), контроль лабораторных показателей. Назначение препарата требует постоянного контроля функции почек, печени, артериального давления. Перед началом терапии циклоспорином необходимо исключить наличие инфекционных заболеваний (туберкулеза, гепатитов В и С), гипертензии, заболеваний почек, печени, злокачественных образований, изучить данные о сопутствующей медикаментозной терапии, которые необходимо проверять во время каждого последующего визита. Артериальное давление контролируют до лечения, на 2, 4, 6, 8-й нед, далее — ежемесячно (измеряется дважды, значения не должны превышать 140/90 мм рт. ст. для взрослых пациентов).

Лабораторные показатели, требующие контроля: общий (клинический) анализ крови необходим, так как циклоспорин может вызвать развитие нежелательных явлений — лейкопении, анемии, тромбоцитопении (исходный уровень, затем — ежемесячно) [157], исследование уровня креатинина в крови (исходный уровень — среднее из 2 отдельных измерений натощак; если расхождение составляет 10%, необходимо повторить исследование); далее — на 2, 4, 6 и 8-й нед, затем — ежемесячно, исследование уровня калия в крови (исходный уровень, затем — ежемесячно), исследование уровня общего магния в сыворотке крови (исходный уровень, затем — ежемесячно), анализ крови для оценки нарушений липидного обмена биохимический, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина, уровня мочевины в крови (исходный уровень, затем — ежемесячно), мочевой кислоты (исходный уровень, затем — ежемесячно), исследование уровня циклоспорина (при возможности) для контроля безопасности проводимой системной терапии циклоспорином; туберкулиновый тест исходно; если это необходимо — осуществить скрининговые тесты онкопоиска [157]. Циклоспорин способен вызвать развитие нежелательных явлений — увеличение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови, гиперлипидемию, гиперурикемию, гиперкалиемию, гипомagneмию, гипергликемию, может также вызывать дозозависимое обратимое увеличение концентрации билирубина в плазме крови и активности ферментов печени. Возможно гепатотоксическое действие циклоспорина с развитием холестаза, желтухи, гепатита и печеночной недостаточности [157].

Повышение уровня креатинина в крови может свидетельствовать о нефротоксическом действии и потребовать снижения дозы: на 25% при возрастании уровня креатинина в крови более чем на 30% от исходного и на 50%, если уровень его повышается вдвое. Если уменьшение дозы в течение 4 нед не приводит к снижению уровня креатинина в крови, циклоспорин отменяют.

Диапазон рекомендуемых доз циклоспорина: 2–5 мг/кг, в среднем 3,5 мг/кг, разделенных на 2 приема. Если начальная доза 2,5 мг/кг/сут не позволяет достичь удовлетворительного ответа в течение 2 нед, суточную дозу увеличивают до максимальной — 5 мг/кг. При достижении удовлетворительного клинического результата дозу постепенно снижают и, если возможно, отменяют, а при последующем обострении назначают в предыдущей эффективной дозе. Препарат следует отменять постепенно, снижая его дозу на 1 мг/кг/нед в течение 4 нед или на 0,5–1 мг/кг каждые 2 нед.

Применение живых ослабленных вакцин во время лечения циклоспорином не рекомендуется. Пациентам, получающим данную терапию, рекомендуется вакцинация против пневмококка и гриппа [157]. Не следует проводить длительную терапию циклоспорином (более 3 мес).

Терапия обострения крапивницы и/или ангиотека

Для лечения тяжелого обострения крапивницы с целью полного и/или частичного устранения волдырей и кожного зуда рекомендуется короткий курс глюкокортикоидов [13, 19, 106, 107]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Для купирования обострения коротким курсом (у взрослых до 10 дней, у детей — 3–7 сут) может использоваться перорально преднизолон в дозе 20–50 мг/сут у взрослых и в дозировке 1–2 мг/кг/сут у детей. Постепенной отмены глюкокортикоидов при коротком курсе терапии не требуется. Согласно инструкции может применяться также дексаметазон [2, 23, 106, 107].

Взрослым с тяжелым ангиотеком, которым требуется госпитализация по поводу ангиотека, возможно применение метилпреднизолона: 60–80 (125) мг внутривенно в начале терапии, далее — переходить на пероральный прием на 5–7 дней [104, 109].

Не рекомендуется использование длительных курсов глюкокортикоидов для лечения пациентов с хронической крапивницей с целью предупреждения развития побочных эффектов данных препаратов [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

В случае жизнеугрожающей ситуации при развитии ангиотека в области гортани рекомендуется проведение экстренной интубации трахеи или трахеостомии [104]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Показание к хирургическому вмешательству у пациентов с ангиотеком в области гортани определяют на основании результатов клинического обследования. В том случае, когда обострение крапивницы и/или ангиотек являются симптомом анафилаксии, показана соответствующая терапия (см. клинические рекомендации «Анафилактический шок»). Пациентам, перенесшим анафилаксию, необходимо иметь при себе противошоковый набор, обязательно включающий р-р эпинефрина 0,1% 1,0 мл в ампулах.

Пациентам с крапивницей не рекомендуется рутинное назначение глюкокортикоидов, применяемых в дерматологии (топической кортикостероидной тера-

пии). Возможно рассмотреть данный вариант терапии только для некоторых пациентов с замедленной отдаленной крапивницей [2, 158–160]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Альтернативная терапия крапивницы

Не рекомендовано рутинное применение альтернативной терапии ХСК в связи с очень низким уровнем доказательств эффективности и/или безопасности. Возможно рассмотреть использование взрослым пациентам только в исключительных случаях при отсутствии эффекта от других видов терапии:

- дапсон от 25 мг/сут с постепенным повышением дозы до 100 мг/сут [161] или в дозе 100 мг/сут в течение 3 или 6 нед [162]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).**
или
- сульфасалазин 500 мг, или 2000 мг, или 3000 мг, или 4000 мг/сут [161]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).**
или
- метотрексат — таблетки (2,5 мг каждые 12 ч 2–3 дня в неделю, в течение 1–2 нед или 10–15–20 мг/сут 1 р/нед) [161]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).**
или
- иммуноглобулин человека нормальный — внутривенно 0,2–0,5–1 г/кг/сут — разово или в течение 3 дней, либо 0,4 г/кг/сут или 2 г/кг/сут — в течение 5 дней, либо 2 г/кг каждые 4–6 нед, либо 0,15 г/кг (курсом от 6 до 51 введения в зависимости от клинической ситуации) [161]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).**
или
- монтелукаст — таблетки (10 мг в день) [163, 164]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**
или
- плазмаферез (код медицинской услуги A18.05.001.001) — 3 раза в течение 5 дней, общий объем удаленной плазмы — 4,2–9,01 л (в среднем 6,9 л) [165] или 6 процедур через день, объем удаляемой плазмы — 200–300 мл (общий объем удаленной плазмы в течение курса — 2000 мл) [111]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**
Назначение препаратов по незарегистрированным показаниям, дозам, возрастным ограничениям проводится по решению врачебной комиссии, с одобрения Локального независимого этического комитета медицинской организации (при его наличии) и при условии получения информированного согласия пациента / законного представителя.

Терапия крапивницы при беременности и лактации

Тот же лечебный алгоритм у беременных и кормящих женщин с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда необходимо применять с осторожностью и оценкой «риск – польза» [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Всем беременным

пациенткам с крапивницей (с учетом соблюдения принципа безопасности применения препаратов при беременности и грудном вскармливании) рекомендуется принимать антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) для лечения с целью устранения кожного зуда и волдырей: лоратадин с возможной экстраполяцией на цетиризин с экстраполяцией на левоцетиризин [2, 166, 167].

Современные антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) применяются в качестве терапии первой линии крапивницы у беременных. Прием этих препаратов связан с допустимым риском. Эти средства относятся к категории В (исследования на животных не выявили риски отрицательного воздействия на внутриутробного ребенка, но не проводились адекватные хорошо контролируемые исследования у беременных женщин). В настоящее время нет данных о врожденных дефектах у детей женщин, принимавших антигистаминные средства системного действия (неседативные, второго поколения) во время беременности [166, 168–171].

Все антигистаминные средства системного действия обнаруживаются в грудном молоке в низких концентрациях. Исследования по безопасности повышенных доз антигистаминных средств системного действия (неседативных, второго поколения), принимаемых беременными и кормящими женщинами, не проводились.

Применение антигистаминных средств системного действия (седативных, первого поколения) непосредственно перед родами может вызвать угнетение дыхания и другие нежелательные явления у новорожденных. Препараты следующих этапов применяются с учетом индивидуальных показаний, оценки «риск – польза» для беременной женщины и внутриутробного ребенка, тератогенности и эмбриотоксичности [2].

С учетом расширения показаний для назначения омализумаба при хронической крапивнице обсуждается вопрос о возможном его применении при беременности, и описаны случаи безопасного и эффективного применения омализумаба у беременных пациенток с ХСК [172–175].

По классификации FDA циклоспорин относится к категории С: польза от применения может превышать риски. Обсуждается вопрос о возможном использовании циклоспорина при беременности у пациенток с хронической крапивницей, в настоящее время есть опыт применения препарата у беременных пациенток с аутоиммунной и другой патологией [176–178].

Не рекомендуется применять антигистаминные средства системного действия (седативные, первого поколения) у беременных с ХСК с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда в связи с недостаточным профилем безопасности [117, 179]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Всем пациентам (законным представителям пациентов) с крапивницей необходимо проводить обучение с целью повышения информированности пациента о причинах, симптомах, методах обследования, лечения и контроля крапивницы [180–182]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).** Программа обучения пациентов (законных представителей пациентов) с крапивницей должна включать предоставление информации о заболевании, составление индивидуального плана лечения для пациента и обучение заполнению дневников оценки

тяжести и контроля над заболеванием. Цель обучения — сообщить пациенту с крапивницей и членам его семьи информацию, необходимую для максимально эффективного лечения. Обучение предусматривает проведение просветительской работы среди всех участников лечебного процесса: самого пациента с крапивницей, членов его семьи, медицинских работников.

Рекомендуется рассмотреть необходимость консультации медицинского психолога и проведение соответствующих реабилитационных мероприятий пациентам с хронической крапивницей и/или их законным представителям, испытывающим стресс, тревожность, беспокойство и т.п. с целью устранения этих проблем [20, 24, 183]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Профилактика направлена на сохранение длительной ремиссии и предупреждение обострений и включает в себя элиминационные мероприятия: устранение или ограничение воздействия физических или иных триггеров крапивницы (холод, тепло, физическая нагрузка, ингибиторы АПФ, НПВП и т.п.), контроль активности заболевания с помощью анкет (UAS7, UCT, AAS), прием базисной терапии.

Рекомендуется проведение вакцинации по индивидуальному плану в период контроля заболевания [184]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Необходимо обеспечить индивидуальный подход к вакцинации.

Вакцинация не проводится в период обострения заболевания. Учитывая, что польза от вакцинации превышает возможные риски, необходимо обеспечить возможность проведения необходимых профилактических прививок в условиях стабильного течения болезни.

Диспансерное наблюдение

Ведение пациентов с острой крапивницей и в стандартных случаях хронической крапивницы при достижении контроля над заболеванием может осуществляться врачом-педиатром/врачом-терапевтом (в случае их отсутствия — врачом общей практики (семейным врачом)).

Этап диагностики, назначения и контроля терапии осуществляется с участием врача аллерголога-иммунолога, врача-педиатра/врача-терапевта, врача-дерматовенеролога. Если есть показания, то назначают консультации врача-гастроэнтеролога, врача-эндокринолога, врача-эндокринолога детского, врача-ревматолога, врача-онколога, врача онколога-гематолога детского, врача-инфекциониста, врача-невролога, врача-психиатра, врача-гематолога, врача-оториноларинголога, врача-пульмонолога и/или других специалистов согласно клинической необходимости.

Динамическое (диспансерное) наблюдение пациента с хронической крапивницей осуществляется 1 раз в 3–6 мес врачом аллергологом-иммунологом или врачом-дерматовенерологом. В случае приема пациентом иммуносупрессивных препаратов наблюдение должно включать в себя диагностические мероприятия контроля состояния пациента (указано в соответствующих разделах).

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Пациентам с крапивницей и ангиоотеком в зависимости от необходимости может быть оказана медицинская

помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

Ведением пациентов с крапивницей и ангиоотеком обычно занимается врач аллерголог-иммунолог/врач-дерматовенеролог, а также врач-педиатр/врач-терапевт и другие специалисты при необходимости.

Чаще госпитализация осуществляется в аллергологическое/дерматовенерологическое/педиатрическое/терапевтическое отделение.

Первичная медико-санитарная помощь предусматривает мероприятия по профилактике, диагностике, лечению крапивницы и ассоциированных с ней заболеваний, медицинской реабилитации, формированию здорового образа жизни.

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь оказывается медицинскими работниками со средним медицинским образованием.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь оказывается врачами-терапевтами, врачами-педиатрами и врачами общей практики (семейными врачами); в педиатрической практике врач общей практики (семейный врач) должен лишь на первичном этапе осуществить маршрутизацию пациента детского возраста к врачу-педиатру, в том числе может (например, при возникновении потребности) оказать медицинскую помощь в неотложной и экстренной формах в условиях отсутствия врача-педиатра в первичном звене (на этапе первичной медико-санитарной медицинской помощи).

При наличии медицинских показаний к медицинской помощи, не требующей оказания в стационарных условиях, врач-терапевт участковый, врач-педиатр участковый, врач общей практики (семейный врач), медицинский работник со средним медицинским образованием, врач-терапевт, врач-педиатр направляют пациента в кабинет врача аллерголога-иммунолога и/или врача-дерматовенеролога медицинской организации для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом аллергологом-иммунологом или врачом-дерматовенерологом, а в случае его отсутствия — врачом-терапевтом, врачом-педиатром.

При невозможности оказания медицинской помощи в рамках первичной медико-санитарной помощи и наличии медицинских показаний пациент направляется в медицинскую организацию, оказывающую специализированную медицинскую помощь.

При наличии медицинских показаний пациенту может быть оказана скорая, в том числе скорая специализированная медицинская помощь.

Показания к госпитализации:

- 1) тяжелые формы острой крапивницы и ангионевротический отек в области гортани с риском асфиксии;
- 2) крапивница, сопровождающая анафилаксию;
- 3) тяжелые формы обострения хронической крапивницы и ангионевротический отек, торпидные к амбулаторному лечению.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами аллергологами-иммунологами и/или врачами-дерматовенерологами, врачами-педиатрами в стационарных условиях и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных биологических препаратов, методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

Длительность стационарного этапа оказания медицинской помощи всем пациентам с крапивницей (в том числе в условиях дневного пребывания) зависит от степени тяжести состояния пациента, нозологической формы крапивницы, скорости и степени достижения клинического эффекта терапии.

При наличии у пациента медицинских показаний к оказанию высокотехнологичной медицинской помощи направление пациента в медицинскую организацию, оказывающую высокотехнологичную медицинскую помощь, осуществляется в соответствии с Порядком направления граждан Российской Федерации для оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Эпизод острой крапивницы и/или ангиотека без дальнейшего рецидивирования обычно не требует углубленного обследования; взрослых пациентов наблюдают в амбулаторно-поликлинических условиях врач аллерголог-иммунолог, врач-дерматовенеролог, врач-терапевт; детей наблюдает в амбулаторно-поликлинических условиях врач-педиатр, кратность в среднем 1 раз в 3–6 мес, по показаниям проводятся консультации специалистов. Комплексное обследование с динамическим контролем состояния, консультации других специалистов по показаниям проводятся детям 1 раз в 6–12 мес, в зависимости от степени тяжести и характера течения процесса, по показаниям амбулаторно / в дневном стационаре / в круглосуточном стационаре.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Избегать условий, при которых возникает перегревание: слишком теплая одежда, чрезмерная физическая нагрузка, употребление горячих блюд и напитков и т.п.

В случае замедленной крапивницы от давления и дермографической крапивницы отказаться от тесной одежды, от переноса тяжелых грузов, расширить лямки рюкзака, чтобы уменьшить давление на поверхность кожи, избегать длительных пеших походов в случае отеков стоп и т.п.

Избегать условий, при которых возникает охлаждение: слишком легкая одежда, употребление холодных напитков, пищи, длительное пребывание на холоде.

При солнечной крапивнице избегать прямого воздействия солнца, ношения открытой одежды, отказаться от отдыха в регионах с высокой инсоляцией, использовать местные фотозащитные средства с SPF 50+, носить закрытую одежду и широкополые шляпы.

Острая спонтанная крапивница в большинстве случаев остается единственным эпизодом в жизни пациента.

При острой крапивнице, сопровождающей анафилактическую реакцию, отсутствие медицинской помощи и промедление в ее оказании может оказаться фатальным.

При холодовой крапивнице в результате купания в холодной воде пациент может погибнуть вследствие системных проявлений (падение артериального давления, удушье).

Отек гортани без оказания помощи может быть фатален.

Средняя продолжительность ХСК — от 2 до 5 лет [185, 186].

Спонтанная ремиссия отмечается у 30–50% пациентов с ХСК в течение 1 года [187, 188]. Частота наступления спонтанной ремиссии у детей выше [189, 190]. Симптомы сохраняются в пределах 5 лет у 30% пациентов. Более 20% пациентов страдают дольше 5 лет [187, 191].

Для хронической крапивницы характерно волнообразное течение без прогрессирующего ухудшения.

Антигистаминные средства системного действия эффективны у 40–60% пациентов с ХСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Н.И. Ильина

<https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

А.А. Кубанов

<https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Е.Р. Аравийская

<https://orcid.org/0000-0002-6378-8582>

Н.Г. Астафьева

<https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>

В.Т. Базаев

<https://orcid.org/0000-0003-0353-3147>

Е.Ю. Борзова

<https://orcid.org/0000-0003-1587-9137>

Е.А. Вишнева

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

И.В. Данилычева

<http://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;

О.Г. Елисютина

<https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>

Л.Ф. Знаменская

<https://orcid.org/0000-0002-2553-0484>

В.Г. Калугина

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

А.Э. Карамова

<https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Ю.Г. Левина

<https://orcid.org/0000-0002-1589-5623>

Р.Я. Мешкова

<https://orcid.org/0000-0002-7806-9484>

О.Ю. Олисова

<https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

Г.А. Новик

<https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

А.В. Самцов

<https://orcid.org/0000-0002-9458-087>

Л.Р. Селимзянова

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

Е.В. Соколовский

<https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>

Е.С. Феденко

<https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>

О.С. Федорова

<https://orcid.org/0000-0002-7130-9609>

Д.С. Фомина

<https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>

В.Р. Хайрутдинов

<https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>

В.В. Чикин

<https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>

А.Е. Шульженко

<https://orcid.org/0000-0003-0268-9350>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. — М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; 2015. — 34 с. [*Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu krapivnitsy*. Moscow: Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; 2015. 34 p. (In Russ).]
2. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734–766. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15090>
3. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Front Immunol*. 2019;10:627. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00627>
4. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, et al. Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity. *Front Immunol*. 2018;9:689. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00689>
5. Kolkhir P, Church MK, Weller K, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1772–1781.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.050>
6. Vonakis BM, Vasagar K, Gibbons SP Jr, et al. Basophil FcεpsilonRI histamine release parallels expression of Src-homology 2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(2):441–448. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.09.035>
7. Luquin E, Kaplan AP, Ferrer M. Increased responsiveness of basophils of patients with chronic urticaria to sera but hypo-responsiveness to other stimuli. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(4):456–460. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02212.x>
8. Gibbs BF, R  thling A, Zillikens D, et al. Initial FcεpsilonRI-mediated signal strength plays a key role in regulating basophil signaling and deactivation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(5):1060–1067. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.022>
9. Maurer M, Church MK, Gon  alo M, et al. Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(3):16–32. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13198>
10. Greenberger PA. Chronic urticaria: new management options. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):31. doi: <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-31>
11. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1270–1277. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.036>
12. Pite H, Wedi B, Borrego LM, et al. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(5):500–508. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1573>
13. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317–330. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x>
14. Fricke J,   vila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423–432. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14037>
15. Saini S, Shams M, Bernstein JA, Maurer M. Urticaria and angioedema across the ages. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1866–1874. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.0302-6>
16. Goldstein S, Gabriel S, Kianifard F, et al. Clinical features of adolescents with chronic idiopathic or spontaneous urticaria: review of omalizumab clinical trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(4):500–504. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.02.0035>
17. Curto-Barredo L, Pujol RM, Roura-Vives G, Gimenez-Arnau AM. Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response. *Eur J Dermatol*. 2019;29(6):627–635. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2019.3674>
18. Netchiporouk E, Sasseville D, Moreau L, et al. Evaluating comorbidities, natural history, and predictors of early resolution in a cohort of children with chronic urticaria. *JAMA Dermatol*. 2017;153(12):1236–1242. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.3182>
19. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med*. 2002;346(3):175–179. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc011186>
20. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):101. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0695-x>
21. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59(8):869–873. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00473.x>
22. Schoepke N, Doumoulakis G, Maurer M. Diagnosis of urticaria. *Indian J Dermatol*. 2013;58(3):211–218. doi: <https://doi.org/10.4103/0019-5154.110831>
23. Аллергия у детей: от теории к практике / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России; 2010. — 668 с. [*Allergiya u detei: ot teorii k praktike*. Namazova-Baranova LS, ed. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2010. 668 p. (In Russ).]
24. Nettis E, Foti C, Ambrifi M, et al. Urticaria: recommendations from the Italian Society of Allergology, Asthma and Clinical Immunology and the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology. *Clin Mol Allergy*. 2020;18:8. doi: <https://doi.org/10.1186/s12948-020-00123-8>
25. Metz M, Altrichter S, Buttgerit T, et al. The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria-What to Test and Why. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2274–2283. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.03.049>
26. Kolkhir P, Andr   F, Church MK, et al. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):19–36. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12870>
27. Altrichter S, Fok JS, Jiao Q, et al. Total IgE as a Marker for Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021;13(2):206–218. doi: <https://doi.org/10.4168/aaair.2021.13.2.206>
28. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2021;76(10):2965–2981. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14757>
29. Kolkhir P, Altrichter S, Asero R, et al. Autoimmune Diseases Are Linked to Type IIb Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021;13(4):545–559. doi: <https://doi.org/10.4168/aaair.2021.13.4.545>
30. Cornillier H, Giraudeau B, Munck S, et al. Chronic spontaneous urticaria in children — a systematic review on interventions and comorbidities. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(3):303–310. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12870>
31. Spickett G. Urticaria and angioedema. *J R Coll Physicians Edinb*. 2014;44(1):50–54. doi: <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2014.112>
32. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, et al. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites—a systematic review. *Allergy*. 2016;71(3):308–322. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12818>
33. Minciullo PL, Cascio A, Gangemi S. Association between urticaria and nematode infections. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(2):86–95. doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2018.38.4104>
34. Fedorova OS, Fedotova MM, Zvonareva OI, et al. Opisthorchis felineus infection, risks, and morbidity in rural Western Siberia, Russian Federation. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(6):e0008421. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008421>
35. Sayasone S, Odermatt P, Phoumindr N, et al. Epidemiology of Opisthorchis viverrini in a rural district of southern Lao PDR. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(1):40–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2006.02.018>
36. Neumayr A. *Antiparasitic treatment recommendations: A practical guide to clinical parasitology*. Hamburg: Tredition GmbH; 2016. 173 p.
37. Ataseven A, Durmaz K, Ozer I, Dursun R. Gallstones at chronic spontaneous urticaria patients: A retrospective clinical study. *Dermatol Ther*. 2020;33(2):e13212. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.13212>
38. Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. Urticaria and bacterial infections. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(4):295–302. doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2014.35.3764>
39. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(1):18–22. doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3915>
40. Suga  es-Montalv  n A, Barreto-Su  rez E, Nicolau-Pestana E, Quesada-Leyva L. Relaci  n entre infecci  n por *Helicobacter pylori* y

- urticaria crónica. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(4):396–402. doi: <https://doi.org/10.29262/ram.v64i4.283>
41. Kim HJ, Kim YJ, Lee HJ, et al. Systematic review and meta-analysis: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic spontaneous urticaria. *Helicobacter.* 2019;24(6):e12661. doi: <https://doi.org/10.1111/hel.12661>
42. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018;73(8):1575–1596. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13384>
43. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(6):422–441; quiz 442–443.
44. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602–616. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12380>
45. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):24. doi: <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-24>
46. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3 Suppl):S51–S131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.06.047>
47. Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part 1. Cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:541–555. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.686>
48. Niu XL, Zhu LL, Shi MH, et al. Association of positive and negative autologous serum skin test responses with clinical features of chronic spontaneous urticaria in Asian patients: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2019;17(4):2603–2613. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7266>
49. Kulthanan K, Subchookul C, Hunnangkul S, et al. Factors Predicting the Response to Cyclosporin Treatment in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(5):736–755. doi: <https://doi.org/10.4168/air.2019.11.5.736>
50. George M, Balachandran C, Prabhu S. Chronic idiopathic urticaria: comparison of clinical features with positive autologous serum skin test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(2):105–108. doi: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.39690>
51. Khan DA. Chronic spontaneous urticaria: Standard management and patient education. In: *UpToDate.* Last updated: Apr 26, 2022. Available online: https://www.uptodate.com/contents/chronic-spontaneous-urticaria-standard-management-and-patient-education?search=urticaria&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Accessed on September 30, 2023.
52. Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G, et al. Guidance for diagnosis and treatment of acute angioedema in the emergency department: consensus statement by a panel of Italian experts. *Intern Emerg Med.* 2014;9(1):85–92. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-013-0993-z>
53. Depetri F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med.* 2019;59:8–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.09.004>
54. Adeyeni TA, Domack A, Britt C. What Is the Role of Laryngoscopy in Angioedema Isolated to the Lips, Without Laryngeal Symptoms? *Laryngoscope.* 2020;130(12):2740–2741. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.28664>
55. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy.* 2013;68(9):1185–1192. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12209>
56. Shikhar R, Harding G, Leahy M, Lennox RD. Minimal important difference (MID) of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): results from patients with chronic idiopathic urticaria. *Health Qual Life Outcomes.* 2005;3:36. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-36>
57. Prosty C, Gabrielli S, Mule P, et al. Validation of the Urticaria Control Test (UCT) in Children With Chronic Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(12):3293–3298.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.07.037>
58. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy.* 2008;63(6):777–780. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01726.x>
59. Patruno C, Napolitano M, Ferrucci S, et al. Four-week Urticaria Activity Score-7 as a Useful Patient-reported Outcome to Assess Chronic Spontaneous Urticaria: A Multicentre Study Evaluation of Adherence and Patients' Perspective. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(10):903–904. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3231>
60. Борзова Е.Ю., Салугина С.О. Актуальные вопросы дифференциальной диагностики крапивницы // *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология.* — 2017. — Т. 7. — № 1. — С. 34–44. [Borzova EYu, Salugina SO. Current Problems in the Differential Diagnosis of Urticaria. *Effective Pharmacotherapy. Allergy and Immunology.* 2017;7(1):34–44. (In Russ).]
61. Soter NA. Chronic urticaria as a manifestation of necrotizing vasculitis. *N Engl J Med.* 1977;296(25):1440–1442. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197706232962505>
62. Данилычева И.В., Борзова Е.Ю., Ильина Н.И. Уртикарный васкулит. От диагностики к лечению // *Российский аллергологический журнал.* — 2012. — Т. 5. — № 1. — С. 71–76. [Danilycheva IV, Borzova EYu, Il'ina NI. Urtikarnyi vaskulit. Ot diagnostiki k lecheniyu. *Russian Journal of Allergy.* 2012;5(1):71–76. (In Russ).]
63. Brodell LA, Beck LA. Differential diagnosis of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(3):181–215. doi: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60438-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60438-3)
64. Махнева Н.В. Современный взгляд на диагностику и лечение буллезных дерматозов // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* — 2011. — № 9. — С. 15–17. [Makhneva NV. Sovremennyy vzglyad na diagnostiku i lechenie bulleznnykh dermatozov. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2011;(9):15–17. (In Russ).]
65. Банченко Г.В., Флейшер Г.М., Горин А.А. Опыт лечения многоформной экссудативной эритемы // *Медицинский алфавит.* — 2013. — Т. 1. — № 1. — С. 44–46. [Banchenko GV, Fleisher GM, Gorin AA. Opyt lecheniya mnogoformnoi ekssudativnoi eritemy. *Medical alphabet.* 2013;1(1):44–46. (In Russ).]
66. Patel S, Patel R, Draikiwicz S, Capitle E. Peripheral T-cell lymphoma: a challenging mimic of angioedema and urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(2):94–95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.06.013>
67. Brockow K. Urticaria pigmentosa. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(2):287–vii. doi: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2004.01.002>
68. Халиулин Ю.Г. Мастоцитоз: клинические проявления, методы диагностики и тактика ведения пациентов // *Лечащий врач.* — 2012. — № 8. — С. 83–89. [Khaliulin YuG. Mastocytosis: clinical manifestations, the methods of diagnostics and the tactics of observation the patients. *Lechaschi Vrach.* 2012;(8):83–89. (In Russ).]
69. Мухин Н., Моисеев С., Попова Е. и др. Поздние проявления Лаймской болезни // *Врач.* — 2006. — № 5. — С. 35–38. [Mukhin N, Moiseev S, Popova E, et al. Pozdnie proyavleniya Laimskoi bolezni. *Vrach (The Doctor).* 2006;(5):35–38. (In Russ).]
70. Кочергин Н., Никитина Е., Цыкин А. Некоторые особенности дерматозов беременных // *Врач.* — 2010. — № 1. — С. 51–55. [Kochergin N, Nikitina E, Tsykin A. Nekotorye osobennosti dermatozov beremennykh. *Vrach (The Doctor).* 2010;(1):51–55. (In Russ).]
71. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д., Сергеев А.Ю. Побочные аллергические реакции на медикаменты в дерматологии // *Имунопатология, аллергология и инфектология.* — 2003. — № 3. — С. 45–67. — doi: <https://doi.org/10.14427/jipai.2018.3.60> [Novikov DK, Sergeev YuV, Novikov PD, Sergeev AYU. Adverse allergic reactions on drugs and other preparations in dermatology. *Immunopathology, Allergy, Infectology.* 2003;(3):45–67. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14427/jipai.2018.3.60>]
72. Foer D, Buchheit KM, Gargiulo AR, et al. Progesterone Hypersensitivity in 24 Cases: Diagnosis, Management, and Proposed Renaming and Classification. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):723–729. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.03.003>
73. Антонова О.В., Трофимов П.Н., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Ретикулярный эритематозный муциноз // *Вестник дерматоло-*

- гии и венерологии. — 2014. — № 5. — С. 96–99. [Antonova OV, Trofimov PN, Belousova IE, Samtsov AV. Reticular erythematous mucinosis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014;(5):96–99. (In Russ).]
74. Kolkhir P, Pogorelov D, Olisova O, Maurer M. Comorbidity and pathogenic links of chronic spontaneous urticaria and systemic lupus erythematosus — a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(2):275–287. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12673>
75. Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., Федоров Е.С. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей: учебно-методическое пособие. М.: ИМА-ПРЕСС; 2012. [Kuz'mina NN, Salugina CO, Fedorov EC. *Autovospalitel'nye zabolevaniya i sindromy u detei*: Educational and methodological manual. Moscow: IMA-PRESS; 2012. (In Russ).]
76. Barron K, Athreya B, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In: *Textbook of pediatric rheumatology*. Cassidy JT, Petty RE, eds. 7th ed. Elsevier Saunders; 2015. pp. 609–641.
77. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1177–1182. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200549>
78. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*. 2013;68(5):562–568. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12129>
79. De Castro FR, Masouye I, Winkelmann RK, Saurat JH. Urticarial pathology in Schnitzler's (hyper-IgM) syndrome. *Dermatology*. 1996;193(2):94–99.
80. Знаменская Л.Ф., Осокина Д.Е., Вавилов А.М. Синдром Свита // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2008. — № 2. — С. 94–96. [Znamenskaya LF, Osokina DE, Vavilov AM. Sweet-Syndrome. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2008;(2):94–96. (In Russ).]
81. Butterfield JH. Flushing and urticarial syndromes presenting as anaphylaxis. In: *Anaphylaxis and hypersensitivity reactions*. Castells M, ed. Springer; 2010. pp. 271–284.
82. Херер П.Г. Детская дерматология: дифференциальная диагностика и лечение у детей и подростков. — М.: Издательство Панфилова; 2013. — 634 с. [Kheger PG. *Detskaya dermatologiya: differentsial'naya diagnostika i lechenie u detei i podrostkov*. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; 2013. 634 p. (In Russ).]
83. Аллергология и иммунология: практические рекомендации для педиатров / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. — М.: ПедиатрЪ; 2020. — 512 с. [Allergologiya i immunologiya: Practical recommendations for pediatricians. Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Khaitov RM, eds. Moscow: Padiatr; 2020. 512 p. (In Russ).]
84. Hocqueloux L, Guinard J, Buret J, et al. Do penicillins really increase the frequency of a rash when given during Epstein-Barr Virus primary infection? *Clin Infect Dis*. 2013;57(11):1661–1662. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cit553>
85. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Ozkaya Parlakay A, et al. Incidence of Antibiotic-Related Rash in Children with Epstein-Barr Virus Infection and Evaluation of the Frequency of Confirmed Antibiotic Hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(1):33–38. doi: <https://doi.org/10.1159/000481988>
86. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):245–251. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.021>
87. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):362–369. doi: <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32833c79d7>
88. Ishaq S, Nunn L. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015;8(Suppl 1):S6–S14.
89. Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Sackesen C, et al. Parasitic Infections in Children with Chronic Spontaneous Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171(2):130–135. doi: <https://doi.org/10.1159/000450953>
90. Zuberbier T, Chantraine Kess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria — a prospective study. *Acta Derm Venereol*. 1995;75(6):484–487. doi: <https://doi.org/10.2340/0001555575484487>
91. Cornillier H, Giraudeau B, Samimi M, et al. Effect of Diet in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(2):127–132. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3015>
92. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angio-oedema: randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2004;151(4):898–902. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06095.x>
93. Akoglu G, Atakan N, Cakir B, et al. Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(4):257–262. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-011-1203-3>
94. Son JH, Chung BY, Kim HO, Park CW. A Histamine-Free Diet Is Helpful for Treatment of Adult Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Ann Dermatol*. 2018;30(2):164–172. doi: <https://doi.org/10.5021/ad.2018.30.2.164>
95. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Veciana-Nogués MT, et al. Low-Histamine Diets: Is the Exclusion of Foods Justified by Their Histamine Content? *Nutrients*. 2021;13(5):1395. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13051395>
96. Аллергология: федеральные клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильина. — М.: Фармарус Принт медиа; 2014. — 126 с. [Allergologiya: Federal clinical guidelines. Khaitov RM, Il'ina NI. Moscow: Farmarus Print media; 2014. 126 p. (In Russ).]
97. Beissert S, Ständer H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(6):1030–1032. doi: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(00\)90299-8](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(00)90299-8)
98. Kring Tannert L, Stahl Skov P, Bjerremann Jensen L, et al. Cold urticaria patients exhibit normal skin levels of functional mast cells and histamine after tolerance induction. *Dermatology*. 2012;224(2):101–105. doi: <https://doi.org/10.1159/000336572>
99. Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD006137. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006137>
100. Williams PV. Pharmacologic Management of Chronic Urticaria in Pediatric Patients: The Gap Between Guidelines and Practice. *Paediatr Drugs*. 2020;22(1):21–28. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00365-3>
101. Kudryavtseva AV, Neskoroedova KA, Staubach P. Urticaria in children and adolescents: An updated review of the pathogenesis and management. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(1):17–24. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12967>
102. Nakamura T, Hiraoka K, Harada R, et al. Brain histamine H1 receptor occupancy after oral administration of desloratadine and loratadine. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(4):e00499. doi: <https://doi.org/10.1002/prp2.499>
103. Haria M, Fitton A, Peters DH. Loratadine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders. *Drugs*. 1994;48(4):617–637. doi: <https://doi.org/10.2165/00003495-199448040-00009>
104. Zuraw B. An overview of angioedema: Clinical features, diagnosis, and management. In: *UpToDate*. Last updated: Sep 17, 2023. Available online: https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-angioedema-clinical-features-diagnosis-and-management?search=urticaria&topicRef=8108&source=related_link. Accessed on October 01, 2023.
105. Анафилактический шок: федеральные клинические рекомендации / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Федерация анестезиологов и реаниматологов. — М.; 2022. [Anafilakticheskii shok: Federal clinical guidelines. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists. Moscow; 2022. (In Russ).]
106. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol*. 1996;76(4):295–297. doi: <https://doi.org/10.2340/0001555576295297>
107. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(5):386–390.
108. Talarico V, Marsegli GL, Lanari M, et al. Pediatric urticaria in the Emergency Department: epidemiological characteristics and

- predictive factors for its persistence in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021;53(2):80–85. doi: <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.148>
109. Long BJ, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and Management of Angioedema in the Emergency Department. *West J Emerg Med.* 2019;20(4):587–600. doi: <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.5.42650>
110. Agache I, Rocha C, Pereira A, et al. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines. *Allergy.* 2021;76(1):59–70. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14547>
111. Aleksandraviciute L, Malinauskiene L, Cerniauskas K, Chomiciene A. Plasmapheresis: Is it a potential alternative treatment for chronic urticaria? *Open Med (Wars).* 2021;17(1):113–118. doi: <https://doi.org/10.1515/med-2021-0399>
112. Altrichter S, Salow J, Ardelean E, et al. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci.* 2014;75(2):88–93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.04.007>
113. Lee EE, Maibach HI. Treatment of urticaria. An evidence-based evaluation of antihistamines. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(1):27–32. doi: <https://doi.org/10.2165/00128071-200102010-00005>
114. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy.* 2009;64(4):605–612. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01913.x>
115. Weller K, Ardelean E, Scholz E, et al. Can On-demand Non-sedating Antihistamines Improve Urticaria Symptoms? A Double-blind, Randomized, Single-dose Study. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(2):168–174. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1434>
116. Murota H, Kitaba S, Tani M, et al. Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. *Allergol Int.* 2010;59(4):345–354. doi: <https://doi.org/10.2332/allergolint.10-0A-0182>
117. Fein MN, Fischer DA, O'Keefe AW, Sussman GL. CSACI position statement: newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:61. doi: <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0375-9>
118. Chu DK, Oykhman P, Sussman GL. How to use antihistamines. *CMAJ.* 2021;193(14):E478–E479. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.201959>
119. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):676–682. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.047>
120. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(3):672–679. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.008>
121. Giménez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(9):1088–1091. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03289.x>
122. Phinyo P, Koompawichit P, Nochaiwong S, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of Licensed Dose Second-Generation Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):956–970.e57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.055>
123. Iriarte Sotés P, Armisen M, Usero-Bárcena T, et al. Efficacy and Safety of Up-dosing Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review of the Literature. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(4):282–291. doi: <https://doi.org/10.18176/jiaci.0649>
124. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(6):1153–1165. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.14768>
125. Church MK, Tiongo-Recto M, Ridolo E, Novák Z. Bilastine: a lifetime companion for the treatment of allergies. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(3):445–454. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1681134>
126. Kontou-Fili K, Maniatakou G, Demaka P, et al. Therapeutic effects of cetirizine in delayed pressure urticaria: clinicopathologic findings. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(6 Pt 2):1090–1093. doi: [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(91\)70163-v](https://doi.org/10.1016/0190-9622(91)70163-v)
127. Zuberbier T, Münzberger C, Haustein U, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology.* 1996;193(4):324–327. doi: <https://doi.org/10.1159/000246281>
128. Zhang L, Wu J, Qi Y, et al. Long-term combinations and updosing of second-generation H1-antihistamines show efficacy and safety in the treatment of chronic spontaneous urticaria: A multicenter real-life pilot study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1733–1736.e11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.12.006>
129. Sarti L, Barni S, Giovannini M, et al. Efficacy and tolerability of the updosing of second-generation non-sedating H1 antihistamines in children with chronic spontaneous urticaria. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):153–160. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13325>
130. Koosakulchai V, Yuenyongviwat A, Sangsupawanich P. Risk factors of uncontrolled symptoms using the standard dose of second-generation H1-antihistamines in chronic spontaneous urticaria children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2022;40(2):121–125. doi: <https://doi.org/10.12932/AP-030619-0573>
131. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1742–1750.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1342>
132. Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):638–649. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.032>
133. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, et al. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of “Real-world” Evidence. *JAMA Dermatol.* 2019;155(1):29–38. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3447>
134. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):567–573.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.06.010>
135. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):202–209.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.038>
136. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1):67–75. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2014.306>
137. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924–935. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215372>
138. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):101–109. doi: [10.1016/j.jaci.2013.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.013)
139. Urgert MC, van den Elzen MT, Knulst AC, et al. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):404–415. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.13845>
140. Rubini NPM, Ensina LFC, Silva EMK, et al. Effectiveness and safety of Omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria: Systematic review and meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019;47(6):515–522. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.05.003>
141. Jia HX, He YL. Efficacy and Safety of Omalizumab for Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis of

- Randomized Controlled Trials. *Am J Ther*. 2020;27(5):e455–e467. doi: <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000912>
142. Summary of Product Characteristics — Xolair (omalizumab). Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_en.pdf. Accessed on October 01, 2023.
143. Kocatürk E, Deza G, Kızıltaç K, Giménez-Arnau AM. Omalizumab Updosing for Better Disease Control in Chronic Spontaneous Urticaria Patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;177(4):360–364. doi: <https://doi.org/10.1159/000491530>
144. Metz M, Vadasz Z, Kocatürk E, Giménez-Arnau AM. Omalizumab Updosing in Chronic Spontaneous Urticaria: an Overview of Real-World Evidence. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(1):38–45. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08794-6>
145. Manzoor H, Razi F, Rasheed A, et al. Efficacy of Different Dosing Regimens of IgE Targeted Biologic Omalizumab for Chronic Spontaneous Urticaria in Adult and Pediatric Populations: A Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(12):2579. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare10122579>
146. Staubach P, Peveling-Oberhag A, Lang BM, et al. Severe chronic spontaneous urticaria in children — treatment options according to the guidelines and beyond — a 10 years review. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(2):1119–1122. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1782326>
147. Stellato C, de Paulis A, Ciccirelli A, et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol*. 1992;98(5):800–804. doi: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12499960>
148. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, et al. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol*. 2007;150(4):509–518. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707002>
149. Boubouka CD, Charissi C, Kouimintzis D, et al. Treatment of autoimmune urticaria with low-dose cyclosporin A: A one-year follow-up. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(1):50–54. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-0939>
150. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol*. 2000;143(2):365–372. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03664.x>
151. Vena GA, Cassano N, Colombo D, et al. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(4):705–709. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.04.078>
152. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):586–599. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.07.017>
153. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(4):409–413. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.00869.x>
154. Sánchez J, Alvarez L, Cardona R. Cyclosporine and omalizumab together: A new option for chronic refractory urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):2101–2103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.012>
155. Rosenblum JD, Nassau S, Fonacier L, Mawhirt SL. Concomitant treatment with omalizumab and cyclosporine for chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(1):111–112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.04.020>
156. Mitchell S, Balp MM, Samuel M, et al. Systematic review of treatments for chronic spontaneous urticaria with inadequate response to licensed first-line treatments. *Int J Dermatol*. 2015;54(9):1088–1104. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.12727>
157. Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(6):949–974. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.02.062>
158. Vena GA, Cassano N, D'Argento V, Milani M. Clobetasol propionate 0.05% in a novel foam formulation is safe and effective in the short-term treatment of patients with delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006;154(2):353–356. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06986.x>
159. Kozel MMA, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs*. 2004;64(22):2515–2536. doi: <https://doi.org/10.2165/00003495-200464220-00003>
160. Barlow RJ, Macdonald DM, Black AK, Greaves MW. The effects of topical corticosteroids on delayed pressure urticaria. *Arch Dermatol Res*. 1995;287(3-4):285–288. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01105080>
161. Holm JG, Ilyanskiy I, Thomsen SF. Use of nonbiologic treatments in antihistamine-refractory chronic urticaria: a review of published evidence. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(1):80–97. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1329505>
162. Morgan M, Cooke A, Rogers L, et al. Double-blind placebo-controlled trial of dapsone in antihistamine refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):601–606. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.06.004>
163. Alkeraye S, AlRuhaimi DK. The Addition of Montelukast for the Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria. *Cureus*. 2021;13(7):e16137. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.16137>
164. Akenroye AT, McEwan C, Saini SS. Montelukast reduces symptom severity and frequency in patients with angioedema-predominant chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1403–1405. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.026>
165. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, et al. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet*. 1992;339(8801):1078–1080. doi: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90666-q](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90666-q)
166. Etwel F, Faught LH, Rieder MJ, Koren G. The Risk of Adverse Pregnancy Outcome After First Trimester Exposure to H1 Antihistamines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf*. 2017;40(2):121–132. doi: <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0479-9>
167. Gonzalez-Estrada A, Geraci SA. Allergy Medications During Pregnancy. *Am J Med Sci*. 2016;352(3):326–331. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.05.030>
168. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol*. 2008;26(1):19–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.05.053>
169. Østensen M, Lockshin M, Doria A, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 3:iii28–iii31. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken168>
170. Golembesky A, Cooney M, Boev R, et al. Safety of cetirizine in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(7):940–945. doi: <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1441271>
171. Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2008;31(9):775–788. doi: <https://doi.org/10.2165/00002018-200831090-00006>
172. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):407–412. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.025>
173. González-Medina M, Curto-Barredo L, Labrador-Horrillo M, Giménez-Arnau A. Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):e245–e246. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14034>
174. Ghazanfar MN, Thomsen SF. Successful and Safe Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab in a Woman during Two Consecutive Pregnancies. *Case Rep Med*. 2015;2015:368053. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/368053>
175. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):528–536.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.019>
176. Ramsey-Goldman R, Schilling E. Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23(1):149–167. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70320-3](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70320-3)
177. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001;71(8):1051–1055. doi: <https://doi.org/10.1097/00007890-200104270-00006>
178. Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E, et al. Cyclosporin use during pregnancy. *Drug Saf*. 2013;36(5):279–294. doi: <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0034-x>

179. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, et al. The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations. *World Allergy Organ J.* 2021;14(6):100546. doi: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100546>
180. Hacard F, Martin C, Verdu V, et al. Therapeutic patient education improves knowledge and skills for patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol.* 2018;28(6):823–827. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3442>
181. Friedman AJ, Cosby R, Boyko S, et al. Effective teaching strategies and methods of delivery for patient education: a systematic review and practice guideline recommendations. *J Cancer Educ.* 2011;26(1):12–21. doi: <https://doi.org/10.1007/s13187-010-0183-x>
182. Rooney MK, Santiago G, Perni S, et al. Readability of Patient Education Materials From High-Impact Medical Journals: A 20-Year Analysis. *J Patient Exp.* 2021;8:2374373521998847. doi: <https://doi.org/10.1177/2374373521998847>
183. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:42. doi: <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0278-3>
184. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок: методические указания. — М.: Федеральный центр гос-санэпиднадзора Минздрава России; 2002. — 16 с. [Meditsinskie protivopokazaniya k provedeniyu profilakticheskikh privivok preparatami natsional'nogo kalendar'ya privivok: Guidelines. Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia; 2002. 16 p. (In Russ).]
185. Nebiolo F, Bergia R, Bommarito L, et al. Effect of arterial hypertension on chronic urticaria duration. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103(5):407–410. doi: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60360-2](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60360-2)
186. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol.* 2007;34(5):294–301. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2007.00276.x>
187. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(3):387–391. doi: <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.116217>
188. Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, et al. Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine. *Allergy.* 2013;68(2):229–235. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12078>
189. Cortellazzo Wiel L, Conversano E, Giangreco M, et al. Natural history and predictors of recovery in children with chronic spontaneous urticaria. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):201–204. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13299>
190. Özyılmaz-Bozat G, Şahiner ÜM, Buyuktiryaki B, et al. Children with chronic spontaneous urticaria: Recurrence after remission and its predictors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):796–798.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.010>
191. Van der Valk PG, Moret G, Kiemeny LA. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol.* 2002;146(1):110–113. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04582.x>

Статья поступила: 31.07.2023, принята к печати: 10.10.2023

The article was submitted 31.07.2023, accepted for publication 10.10.2023

ПРИЛОЖЕНИЕ

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Настоящие рекомендации предназначены для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций

1. Врачи аллергологи-иммунологи.
2. Врачи-дерматовенерологи.

3. Врачи-терапевты.
4. Врачи-педиатры.
5. Врачи общей практики (семейные врачи).
6. Врачи-оториноларингологи.
7. Врачи анестезиологи-реаниматологи.
8. Врачи-эндокринологи.
9. Врачи-эндокринологи детские.
10. Врачи-ревматологи.
11. Врачи-инфекционисты.
12. Студенты-медики, ординаторы, аспиранты, слушатели циклов повышения квалификации по указанным специальностям и др.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Table 1. Scale of assessment of levels of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 2. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, curative, rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай – контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 3. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества — все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила не менее 5 лет.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем

и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте ПААКИ для того, чтобы все заинтересованные лица имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, Е.П. Бомбардинова¹, Т.В. Турти^{1, 2, 4}¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Москва, Российская Федерация⁴ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Российская Федерация

Латентный дефицит железа у детей раннего возраста: современные профилактические стратегии

Автор, ответственный за переписку:

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. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOY РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-неонатолог ГБУЗ МДКБ ДЗМ.

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, **тел.:** +7 (905) 728-58-02, **e-mail:** irinaneo@mail.ru

В статье представлены важные для педиатров практические сведения о состоянии обеспеченности организма ребенка раннего возраста эссенциальным микроэлементом — железом, а также о причинах развития и стадийности железодефицитных состояний у детей. Охарактеризованы клинические и лабораторные критерии идентификации этих состояний, изложены данные об их распространенности у детей первых лет жизни. Представлены результаты современных исследований, показавших связи железодефицитных состояний с отсроченными нарушениями развития детей, в том числе когнитивного. Подробно описаны алиментарные факторы, ассоциированные с обеспечением организма железом, и диетологические стратегии, включая связанные со своевременным введением, полноценностью и разнообразием прикорма, которые направлены на эффективную и безопасную профилактику латентных железодефицитов.

Ключевые слова: дефицит железа, обеспеченность железом, ферритин, обогащение продуктов, мясной прикорм

Для цитирования: Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В. Латентный дефицит железа у детей раннего возраста: современные профилактические стратегии. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(5):478–489. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2634>

ВВЕДЕНИЕ. ЖЕЛЕЗО В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ЖЕЛЕЗОМ ОРГАНИЗМА РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА

Железо является одним из эссенциальных микроэлементов в составе тканей человеческого организма; оно не только обеспечивает кислородтранс-

портную функцию крови (поскольку входит в состав гемоглобина), но и участвует во многих других процессах: в синтезе цитохромов, миоглобина, железосодержащих ферментов негеминной структуры и других митохондриальных ферментов [1–3]. Эти ферменты участвуют в тканевом дыхании, в процессах перекисного окисления, образовании субстратов, необходимых для синтеза

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, Elena P. Bombardirova¹, Tatyana V. Turti^{1, 2, 4}¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation⁴ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

Latent Iron Deficiency in Tender-Age Infants: Modern Preventive Measures

This article presents practical data, topical for pediatricians, on the child's body provision with the essential trace element — iron; and on iron deficiency conditions development and staging in children. Clinical and laboratory criteria for the identification of such conditions are defined; data on their prevalence in tender-age infants is outlined. The results of modern studies showing the correlations between iron deficiency and delayed developmental conditions in children (including cognitive ones) are presented. Alimentary factors (associated with body provision with iron) and nutritional strategies (associated with supplemental feeding timely administration, adequacy, and diversity) are described in detail. They are focused on effective and safe prevention of latent iron deficiency.

Keywords: iron deficiency, iron provision, ferritin, food enrichment, meet supplemental feeding

For citation: Belyaeva Irina A., Bombardirova Elena P., Turti Tatyana V. Latent Iron Deficiency in Tender-Age Infants: Modern Preventive Measures. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(5):478–489. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2634>

тканевых белков, и других метаболических процессах [4]. Поэтому наиболее важно адекватное потребление железа для детей раннего возраста в связи с быстрыми темпами их роста и анаболической направленностью метаболизма, а также интенсивной дифференцировкой тканей и формированием органов [5–7]. Для здоровья детей и профилактики инфекций особую важность представляет участие железа в функционировании иммунной системы: в синтезе пропердина, комплемента, лизоцима, секреторного иммуноглобулина А, интерферона гамма; в активации фагоцитоза и естественных киллеров [1, 7], а также в миелинизации проводящих путей и синтезе нейротрансмиттеров [8]. Первоначальные запасы железа внутриутробный ребенок получает трансплацентарно от матери: специфические рецепторы микроворсинок плаценты осуществляют его трансмембранный перенос, наиболее активно этот процесс происходит начиная с 28–32 нед беременности [7, 9]. При этом железо депонируется в печени, селезенке, костном мозге и скелетных мышцах и используется в процессе эритропоэза. К окончанию периода внутриутробного развития ребенка при физиологическом течении беременности запасы железа в его организме принято считать достаточными; исследования состава тканей тела показали, что общее содержание железа в тканях новорожденного при этом составляет около 75 мг/кг его массы [5, 10]. Большая часть железа содержится в составе гемоглобина новорожденного — 75–80% [5, 7].

После рождения ребенка (переход к легочному дыханию) синтез гемоглобина прерывается, в связи с чем уровень его в сыворотке снижается в течение 1,5 мес — в среднем со 170 до 120 г/л [11]. Железо из распадающихся эритроцитов активно поступает на этом этапе онтогенеза в тканевые депо (селезенка и печень в связи с этим несколько увеличиваются в размерах). В последующие месяцы жизни младенца увеличивается объем циркулирующей крови и запасы железа утилизируются в процессе постнатального эритропоэза. У здорового доношенного ребенка первоначального запаса железа достаточно до достижения им возраста 4–6 мес или удвоения исходной массы тела [5, 11].

Несмотря на более раннее предположение о том, что внутриутробный ребенок может накапливать достаточное количество железа независимо от уровня железа у матери [5, 12, 13], более поздние данные подчеркивают важность уровня железа у матери для обеспечения железом внутриутробного ребенка и новорожденного. Младенцы, рожденные от матерей с латентным дефицитом железа или анемией, имеют более низкие концентрации ферритина в пуповинной крови, что указывает на более низкие запасы железа [14, 15].

Осложнения беременности, такие как артериальная гипертензия и гестационный сахарный диабет, приводят к развитию внутриутробной гипоксии и увеличивают потребность развивающегося ребенка в железе; на фоне этих осложнений нарушается маточно-плацентарный кровоток, что снижает поступление железа в его печень и головной мозг [8, 16]. Аналогичное негативное воздействие на транспорт железа оказывают курение беременной и наличие у нее ожирения [8, 17]; предполагают, что повышение индекса массы тела у беременной вызывает увеличение концентрации в ее крови гепсидина и маркеров воспаления, что снижает антенатальный транспорт железа [18].

Концентрация материнского ферритина 12–13,6 мкг/л была предложена некоторыми авторами в качестве порога, ниже которого уровень железа у внутриутроб-

ного ребенка подвергается риску быть сниженным [15, 19]. Дефицит железа у матери к моменту родов приводит к уменьшению запасов железа у ребенка [19–21], что может сохраняться в течение многих месяцев после рождения [22]. Zhang Y. и его коллеги в Китае наблюдали, что анемия у матери во II триместре была связана с повышенным риском анемии у младенцев как в возрасте 5–7, так и в возрасте 11–13 мес [23].

Значимое влияние на количество полученного ребенком запаса железа оказывает время пережатия пуповины — как преждевременное, так и позднее [7, 24], — поэтому рекомендуется отсроченное (примерно через 120–180 с после родов), но не запоздалое пережатие пуповины для всех здоровых новорожденных [8, 25, 26]. Отсроченное пережатие пуповины через 1 мин после рождения обеспечивает новорожденному половину объема плацентарной крови — 30–50 мл. Если ребенка сразу после рождения держат выше уровня плаценты (например, при оперативном родоразрешении), 20–30 мл крови он теряет обратно в плаценту [26].

Поскольку накопление железа происходит преимущественно в III триместре, большинство недоношенных детей рождаются с дефицитом железа [27, 28]; причем у многих недоношенных детей «стартовый» дефицит железа постнатально усиливается из-за флеботомических кровопотерь [29]. При рождении глубоко недоношенного ребенка, как правило, из-за необходимости реанимации противопоказано отсроченное пережатие пуповины (milking), что увеличивает резервы железа у незрелого младенца [26, 30, 31].

В возрасте ребенка после 4–6 мес обеспеченность железом зависит уже от поступления этого микроэлемента с прикормом; причем до достижения двухлетнего возраста в связи с быстрыми темпами роста потребность организма в железе выше, чем на других этапах онтогенеза [1]. Рекомендации по потреблению железа детьми раннего возраста Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ранжировала в зависимости от биодоступности этого микроэлемента [2] — так, в возрасте от 7 до 12 мес оно колеблется от 6,2 до 18,6 мг/сут; в возрасте 1–3 года — от 3,9 до 11,6 мг/сут. Для определения потребности организма в железе может быть использован метод факторного подхода. Согласно этому методу предполагается, что средняя масса тела здорового ребенка составляет в 6 мес 7,5 кг, в 24 мес — 12 кг; объем крови — 80 мл/кг, при этом общее содержание железа в организме должно удвоиться с 6 до 24 мес — с 300 до 600 мг; с учетом физиологических потерь железа 20 мкг в день ежедневное потребление железа на этом этапе онтогенеза должно составлять 0,76 мг/кг в день при средней его биодоступности 10% [32]. На основании клинических и диетологических исследований в различных публикациях рекомендуются следующие нормы ежедневного потребления железа: в возрасте от 6 до 12 мес — от 7,8 до 11 мг, от 1 года до 3 лет — от 5,8 до 9,0 мг [5]. Действующие рекомендации по потреблению железа в разных странах заметно различаются — так, например, для детей 7–12 мес английский комитет по питанию считает достаточным 7–8 мг/кг/сут, а Европейское управление по безопасности пищевых продуктов — 11 мг/кг/сут [33, 34]. Суточные нормы потребления железа в соответствии с нормативным документом Российской Федерации для детей 0–3 мес — 4 мг, 4–6 мес — 7 мг, 7–12 мес и далее до 7 лет — 10 мг [1]. Таким образом, эти рекомендации мало отличаются от упомянутых рекомендаций ВОЗ.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ИХ ОЦЕНКИ. ВЛИЯНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА НА ЗДОРОВЬЕ РЕБЕНКА

Дефицит железа в организме человека развивается стадийно — от слабого к выраженному. Поэтому принято выделять 3 последовательные стадии железодефицита, первые две — снижение общих запасов железа и железодефицитный эритропоэз — принято обозначать как латентный дефицит железа (ЛДЖ); третья стадия — это манифестный дефицит, характеризующийся снижением уровня гемоглобина и обозначаемый как железодефицитная анемия (ЖДА). Стадия железодефицита определяет его клинические проявления. У детей раннего возраста ЛДЖ вследствие вызванного им снижения активности железосодержащих ферментов влечет за собой так называемый сидеропенический синдром — бледность кожи и дистрофические изменения слизистых оболочек, снижение аппетита; возможно также появление астено-невротических и вегетативных нарушений (вялость, утомляемость). Характерна мышечная гипотония, возможно относительное увеличение размеров печени и селезенки [5, 7].

Железодефицитная анемия является уже относительно поздним проявлением дефицита железа, поэтому обеспеченность организма железом необходимо оценивать не только и не столько по уровню гемоглобина, сколько с использованием более чувствительных и специфичных биомаркеров, способных выявить различные степени латентного дефицита железа [35, 36]. Надежными идентификаторами наличия железодефицитного состояния некоторые исследователи считают оценку окраски пункта костного мозга и «гематологический ответ» на терапию препаратами железа, но в рутинной клинической работе эти методы не применяются [37]. Ранее в педиатрической клинической практике для оценки степени железодефицита и диагностики ЖДА использовались количественные уровни гемоглобина, эритроцитов, цветового показателя; впоследствии была включена оценка эритроцитарных индексов и содержания ретикулоцитов в крови [7]. Наиболее чувствительными из эритроцитарных индексов в плане оценки обеспеченности эритрона железом являются показатель ширины распределения эритроцитов (RDW) — в норме не более 14,5% (на ранних стадиях железодефицита этот показатель увеличивается) и средний объем эритроцитов (MCV) — в норме у доношенных новорожденных составляет 119 фемтолитров (фл), к 6 мес снижается до 72–77 фл, при латентном железодефиците и при анемии величина этого показателя снижается [7].

В последние десятилетия в качестве маркера истощения запасов железа используется показатель уровня депонированного железа — ферритин (специфический белок, состоящий из водорастворимого комплекса гидроокиси трехвалентного железа с апоферритином) [7]. Определены условные нормативы ферритина для детей в зависимости от возраста: наиболее высокие его уровни имеют место у новорожденных (200–400 мкг/л), затем они снижаются и в 6 мес — 1 год составляют 51–32 мкг/л [7]. Согласно рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition; ESPGHAN), у детей младшего возраста следует оценивать обеспеченность железом по двум показателям — гемоглобину и ферритину; причем эти критерии разработаны не в отношении ЛДЖ, а уже для диагностики анемии

[5] — так, у детей в возрасте 6–24 мес нижний критерий «нормы» гемоглобина указывается 105 г/л (в отличие от представленного выше — 110 г/л), уровень ферритина при этом 10–12 мкг/л. Диагностическая значимость ферритина снижается при воспалительных процессах, так как ферритин — белок острой фазы воспаления, при которой его уровень повышается [7]. ВОЗ рекомендует пороговые значения для детей младше 5 лет: для ферритина — 12 мкг/л, для гемоглобина — 110 г/л [38].

Для оценки обеспеченности организма железом используют определение показателей транспортного и депонированного запасов железа [7]. К показателям транспортного фонда железа относятся сывороточное железо (СЖ), железосвязывающая способность сыворотки (ЖСС) (общая и латентная), а также коэффициент насыщения железом транспортного белка трансферрина, который переносит трехвалентное железо в костный мозг и в другие тканевые депо. По мнению большинства исследователей, уровень СЖ не является надежным критерием для выявления железодефицита, так как он подвержен значительным колебаниям в зависимости от биологических ритмов и от особенностей питания [5, 7, 8]. Более надежен расчетный показатель — коэффициент насыщения трансферрина, определяемый как удельный вес сывороточного железа от общей ЖСС (ОЖСС) и выражающийся в процентах (в норме — не менее 16%); этот показатель снижается при первой и второй стадии ЛДЖ [5].

В качестве маркера железодефицитного эритропоэза в последние годы предлагается использовать уровень растворимых рецепторов трансферрина, поскольку этот уровень отражает потребность в железе эритроидных клеток [35]. Инфекционно-воспалительные заболевания влияют на уровень этих рецепторов меньше, чем на концентрацию ферритина. Оценка соотношения «растворимые рецепторы трансферрина / log ферритина (ферритиновый индекс)» повышает чувствительность и специфичность лабораторной оценки запасов железа [35, 36]. Было установлено, что определение сывороточного ферритина имеет низкую чувствительность, но 100% специфичность, в то время как определение растворимых рецепторов трансферрина обеспечивает 83% чувствительности и 50% специфичности анализа; использование одновременно этих двух маркеров позволяет правильно оценить степень железодефицита у 75% детей [39]. Однако, поскольку стандартизованных методик анализа рецепторов трансферрина нет, это исследование в практике выполняется редко [35].

Вторая стадия ЛДЖ может быть определена при исследовании таких редко оцениваемых в клинической практике показателей, как уровень протопорфирина цинка в эритроцитах, эритроферрина (гормон, регулирующий синтез гепсидина) [40], концентрация гемоглобина в ретикулоцитах и уровень гепсидина — олигопептида, участвующего в «захвате» железа энтероцитом [35, 41], однако нормативы этих показателей для детей пока не разработаны [42, 43], хотя Американская академия педиатрии включила оценку содержания ретикулоцитарного гемоглобина в рекомендации по диагностике анемии [36]. В качестве маркера дефицитного эритропоэза используют также соотношение уровней протопорфирина цинка и гемоглобина [44]. По мнению академика А.Г. Румянцева, оценка эритроцитарных индексов (RDW — ширина распределения эритроцитов, MCV — средний объем эритроцита, протопорфирина цинка) дает возможность выделить даже не две, а три стадии ЛДЖ [7], но для детей раннего

возраста нормативы этих индексов также не являются достаточно доказательными.

Оценка запасов железа у беременной важна, но уровень этих запасов не позволяет достоверно прогнозировать обеспеченность внутриутробного ребенка [35]. При одновременном обследовании кормящих матерей и их детей в возрасте от 6 до 23 мес была выявлена выраженная взаимосвязь между уровнями ферритина и цинка, а также между наличием ЖДА у ребенка и матери, что является обоснованием разработки профилактических программ для кормящих женщин [45]. В то же время другие исследования не выявили достоверных различий по содержанию железа в грудном молоке матерей с анемией и без анемии [46].

Необходимость диагностики не только ЖДА, которая, безусловно, является полисистемным патологическим процессом, но и латентного железодефицита определяется его значимостью в патогенезе различных заболеваний у детей.

Поскольку дефицит железа тормозит анаболические процессы, было высказано мнение о связи этого дефицита с задержкой роста младенцев [47–49], однако другое исследование не подтвердило такой связи [50].

Поскольку дефицит железа сопровождается снижением иммунного потенциала (нарушение синтеза интерлейкина 2, дифференцировки Т-киллеров, снижение местного иммунитета), это создает благоприятную почву для инфекционных заболеваний [1, 7, 51]. Однако в клинических исследованиях достоверных связей дефицита железа с увеличением риска инфекций не было установлено [5].

Быстрый рост и развитие центральной нервной системы в первые два года жизни ребенка требуют достаточного обеспечения железом, которое необходимо для адекватной миелинизации проводящих путей, функционирования нейротрансмиттерных моноаминов, дендритогенеза в гиппокампе [5, 52, 53]. Как было установлено нейробиологами, большая часть железа, содержащегося в головном мозге взрослого, депонируется в первые 10 дней жизни [54].

Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование детей 12–23 мес с ЖДА, получавших препараты железа или плацебо (группа контроля), показало связь этого состояния с более низкими показателями когнитивного и психомоторного развития через 1 нед и 3 мес от начала лечения независимо от получения внутримышечных и пероральных препаратов железа или плацебо [55]. При продолжении наблюдения за этими пациентами у тех из них, у кого в младенчестве анемия была среднетяжелой и тяжелой степени, когнитивные нарушения сохранялись в возрасте 5 лет [56] и даже позднее — в 14 и 19 лет [57, 58].

Фактор перенесенной ребенком ЖДА негативно отражается на латентности вызванных зрительных и слуховых потенциалов головного мозга [59–61], а также на эмоционально-волевой сфере ребенка [62]. Есть данные о негативном влиянии на развитие центральной нервной системы не только манифестной ЖДА, но и ЛДЖ [1, 58, 63]. Клинически манифестный дефицит может снижать показатели умственного развития детей [64–66]. Предполагают, что патогенетические механизмы развития неврологических нарушений при дефиците железа реализуются через изменения допаминового обмена в *corpus striatum*, связанные со снижением концентрации железа в этой области головного мозга [67, 68].

Связь ЛДЖ с когнитивными и поведенческими расстройствами пока недостаточно доказана, необходимы

дальнейшие исследования в этой области [5, 69] — в частности в отношении количественных показателей дефицита железа, связанных с риском отсроченных когнитивных нарушений. Тем не менее, выполнены экспериментальные исследования, показавшие, что дефицит железа в тканях мозга имеет место до развития клинически манифестной анемии и это приводит к неврологическим нарушениям [70, 71]. Негативное воздействие даже небольшого дефицита железа на мозг особенно опасно в первые 1000 дней онтогенеза в связи с уникально быстрыми темпами роста мозга в этот период [30]. Предполагают, что стартовый дефицит железа приводит к эпигенетическим модификациям экспрессии генов, регулирующих функцию синапсов в области гиппокампа, что может иметь долгосрочное влияние на высшую нервную деятельность [72]. Так, в когортном исследовании, сравнившем время реакции при выполнении заданий детьми 8–11 лет, более низкие результаты были зафиксированы в группе испытуемых, перенесших антенатальный дефицит железа, чем у детей, которые имели постнатальный дефицит (в возрасте 9 мес), а также у детей без указания на перенесенное железодефицитное состояние [63]. Обсуждаются вероятные связи перинатального дефицита железа с повышенным риском развития шизофрении у взрослых [73]. При когортном наблюдении детей, у которых в неонатальном периоде было определено железодефицитное состояние по уровню ферритина в пуповинной крови, в возрасте 2–5 лет не было установлено значимых отличий когнитивного развития от детей группы сравнения, однако поведенческие нарушения у детей, испытавших перинатальное железодефицитное состояние, были более частыми [74]. При оценке роли гендерного фактора по итогам кросс-секционного обследования более 4,5 тыс детей раннего возраста было установлено, что у девочек с железодефицитными состояниями задержка развития некоторых функций (общая и мелкая моторика, речь, адаптивное поведение) более часта, чем у мальчиков [75].

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛАТЕНТНЫХ И МАНИФЕСТНЫХ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Железодефицитные состояния развиваются не только при недостаточных исходных запасах и ограниченном поступлении железа с пищей (алиментарный дефицит), но и при повышенной потребности организма в железе (например, при инфекционных заболеваниях), а также при нарушениях абсорбции железа при различной патологии желудочно-кишечного тракта и при маломанифестных потерях железа (микродиапедезные кровотечения при аллергии на белок коровьего молока или при глистных инвазиях) [1, 5, 25]. Установлено, что усвоение железа регулируется по механизму обратной связи — при отсутствии дефицита циркулирующий гепсидин ингибирует транспортный белок ферропортин, а при дефиците уровень гепсидина снижается, что увеличивает всасывание железа [76–78].

По времени действия среди причин железодефицитных состояний выделяют антенатальные (нарушения маточно-плацентарного кровотока, внутриутробная гипоксия, фетоплацентарная, фето-материнская и фето-фетальная трансфузия, недоношенность, многоплодие, тяжелый железодефицит у беременной), интранатальные (фетоплацентарная трансфузия, преждевременная или поздняя перевязка пуповины, интранатальные кро-

вотечения различного генеза — в том числе отслойка плаценты), постнатальные (алиментарный дефицит, повышенная потребность в железе у недоношенных и детей с крупной массой; повышенные потери железа, упомянутые выше, нарушения обмена железа или его транспорта — в том числе при наследственном дефиците трансферрина) [79]. Развитию железодефицитных состояний способствует дефицит витаминов, влияющих на всасывание и транспорт железа (С и В₂), а также участвующих в синтезе гема и эритропоэзе (В₆, В₁₂, фолиевая кислота) [2].

Таким образом, в развитии железодефицитных состояний у одного субъекта могут сочетаться несколько факторов риска; к группам риска развития этих состояний относятся беременные женщины, недоношенные и дети с низкой массой тела при рождении, дети от многоплодной беременности, а также младенцы с разнообразной перинатальной патологией [80–82].

Поскольку риск недостаточного обеспечения железом во многом зависит от алиментарных причин, на частоту дефицитных состояний значительное влияние оказывают социально-экономические факторы [5, 83]. Поэтому частота железодефицитных состояний в развитых и развивающихся странах различается; тем не менее, по данным ВОЗ, эти состояния занимают первое место из 38 наиболее распространенных заболеваний и регистрируются более чем у 3 млрд человек [84]. Согласно экспертному документу ESPGHAN (2014), во всем мире манифестный железодефицит имеют около 25% детей дошкольного возраста, в то же время в развитых странах Европы частота ЖДА составляет у детей этого возраста не более 9%. Частота ЛДЖ, определяемого при показателе ферритина менее 10–12 мкг/л, в популяции европейских детей в возрасте 1–3 лет составляет от 5 до 20% [5]. Публикации последних лет сообщают следующие объединенные данные по глобальной распространенности железодефицитной анемии и дефицита железа: 16,42% (95% ДИ 10,82–22,01) и 17,95% (95% ДИ 13,49–22,41) соответственно [85].

В то же время представляют интерес сообщения о частоте латентного и манифестного железодефицита в популяции доношенных детей 3–6-месячного возраста, находившихся на грудном вскармливании, в регионе традиционного вегетарианского питания беременных женщин и кормящих матерей (Индия) [86]. В возрастах 3, 4 и 5 мес частота ЛДЖ составляла 5,4, 21,4 и 36,4%; ЖДА — 4,6, 16,7 и 11,4% соответственно. В исследовании частоты железодефицитных состояний среди младенцев, рожденных в семьях с низким доходом, в возрасте 9–15 мес частота ЖДА колебалась от 2 до 4% (частота 2% отмечалась при использовании трех критериев диагностики ЖДА вместо двух) [87]. Данные этих публикаций существенно отличаются от публикаций прежнего десятилетия, в которых указывалось на наличие железодефицитных состояний у 30–60% детей раннего возраста [7]. При анализе частотных характеристик железодефицитных состояний экспертами ВОЗ определены значительные различия распространенности этих состояний между развитыми и развивающимися странами: для детей эти показатели колеблются соответственно от 12 до 51%, для беременных — от 14 до 59%; при этом регионы с частотой дефицитарности до 39,9% относят к имеющим умеренный (средний) уровень дефицита среди населения, выше 39,9% — к имеющим значительную дефицитарность [88, 89].

Таким образом, в целом проблема железодефицитных состояний у детей является актуальной для всех стран и требует разработки дифференцированных подходов к коррекции этих состояний.

АЛИМЕНТАРНЫЕ ФАКТОРЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РЕБЕНКА ЖЕЛЕЗОМ, НАЧИНАЯ С ВНУТРИУТРОБНОГО ПЕРИОДА. ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ. КОГДА И КАК КОРРЕГИРОВАТЬ РАЦИОН РЕБЕНКА ИЗ ГРУППЫ РИСКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА?

Как представлено в предшествующем разделе, опосредованное социально-экономическими условиями жизни алиментарное обеспечение младенца является основным континуумом, требующим дифференцированной модификации при необходимости профилактики и коррекции железодефицитных состояний.

Как известно, обеспеченность железом девочек-подростков и женщин генеративного возраста часто бывает недостаточной в большинстве регионов и стран. Так, в нашей стране у девушек в возрасте 15–16 лет частота дефицита железа достигает 40–60% [89]. В среднем в мире железодефицитные состояния регистрируются у 35% женщин (в развивающихся странах — почти у половины) [89, 90]. Поэтому важное значение приобретают вопросы полноценного питания беременных — особенно в последние десятилетия, в связи с распространением вегетарианских и веганских диет [91]. При составлении диетологических рекомендаций для беременных женщин особенно важно учитывать биодоступность железа в различных продуктах. Усвоению негемового железа из пищи способствуют аскорбиновая и лимонная кислота, белок мяса, тогда как коровье молоко, фитаты, полифенолы и кальций ингибируют это усвоение (в частности, указанные вещества содержатся в чае, некоторых фруктах и овощах, орехах, бобовых) [5, 92]. Для беременных важно регулярное потребление мясных продуктов, так как они содержат гемовое железо, биодоступность которого достаточно высока — 25% [93]. Для беременных в целом потребность в микронутриентах на 25% превышает таковую небеременных женщин того же возраста, при этом питание должно быть сбалансировано по основным нутриентам и содержать достаточное количество витаминов, красное мясо и мясо индейки [1]. Существуют разнообразные специализированные продукты, обогащенные в том числе железом и предназначенные для беременных и кормящих матерей [2]. Важное значение имеют соблюдение беременной гигиенического режима и отсутствие вредных привычек (курение и употребление алкоголя снижают усвоение микроэлементов и нарушают метаболизм трансферрина) [2, 94]. Меры общественной профилактики — фортификация железом наиболее распространенных продуктов (хлеба, макарон) — также способствуют дотации железа беременным и кормящим [2, 7]. ВОЗ указывает на недостаточность только диетологической профилактики железодефицита у беременных и рекомендует дотацию железосодержащих препаратов [95], рекомендации по рутинному назначению железа одобрены Американской коллегией акушеров-гинекологов [96]. Однако другие рекомендации не считают обоснованным рутинное использование препаратов железа у здоровых беременных в условиях развитых (европейских) стран [5, 97].

Кормящая женщина, так же как и беременная, нуждается в дополнительной дотации макро- и микронутриентов; поэтому питание кормящей матери должно

включать разнообразные продукты, в том числе полноценные белки — мясо, рыбу, свежие овощи, молочные продукты. Могут быть использованы дополнительные пищевые источники микроэлементов, в том числе железа, — такие как специализированные молочные напитки для кормящих. К продуктам, наиболее богатым железом, относятся желток яйца, говядина, печень говяжья, крупа гречневая, яблоки [2].

Грудное вскармливание младенца является одним из основных условий его здоровья и полноценного развития. Следует, однако, учитывать, что, как было сказано выше, ребенок первого полугодия жизни преимущественно использует запасы железа, полученные антенатально; эти запасы у детей на исключительно грудном вскармливании пополняются за счет железа, содержащегося в грудном молоке. Концентрация железа в грудном молоке относительно невысока — она составляет лишь 0,4–0,5 мг/л; однако абсорбция негемового железа из грудного молока достигает 50% (в сравнении с лишь 10% из адаптированных молочных смесей) [2, 5]. Такая высокая биодоступность железа грудного молока обусловлена наличием в этом молоке особого транспортного белка — лактоферрина, способного к активному связыванию железа и транспортировке его в энтероциты, на мембране которых присутствуют специфические для указанного белка рецепторы [98]. При вынужденном смешанном и искусственном вскармливании младенцев используют как небогатые, так и обогащенные железом молочные смеси. Многочисленные исследования прошлых лет показали преимущества обогащения смеси железом: так, у детей, получавших обогащенную смесь, отмечался более высокий средний уровень гемоглобина и почти в два раза увеличенный уровень сывороточного ферритина в сравнении с детьми на обычной смеси; причем различия в статусе железа у детей в сравниваемых группах сохранялись до 15 мес и коррелировали с уровнем психомоторного развития младенцев [5, 99].

Поскольку биодоступность железа из молочных смесей низка, их обогащают до более высокой концентрации железа, чем в грудном молоке, но оптимальные уровни этого обогащения остаются дискуссионными — от 2 до 12 мг/л [100–102]; причем существенных различий в уровнях гемоглобина и ферритина у младенцев, получавших смеси с разным содержанием железа, не отмечено [103]. Большинство адаптированных смесей, используемых в европейских странах, содержит от 4 до 8 мг/л железа, и такую концентрацию ESPGHAN считает и безопасной, и достаточно эффективной в плане профилактики железодефицитных состояний [5]. Сходное содержание железа имеется в смесях, используемых в нашей стране [104].

Как было указано выше, дети, родившиеся недоношенными или с малой массой, имеют при рождении более низкие запасы железа в организме при более быстрой относительной скорости роста, поэтому их потребности в дотации железа выше, чем у здоровых детей, и эта дотация необходима до достижения ребенком 6-месячного возраста [5], поэтому в следующем разделе обзора мы рассмотрим вопросы применения препаратов железа у этих пациентов. Однако не менее важно и содержание железа в питании недоношенного — так, согласно факторным расчетам, ребенку с массой тела при рождении 2000 г требуется не менее 1 мг/кг в день пищевого железа в возрасте от 1,5 до 6 мес [5]. Большинство специализированных

смесей, предназначенных для недоношенных детей, содержат железо в количестве от 0,78 до 1,66 мг в 100 мл продукта [2]. В отношении глубоконедоношенных младенцев, находящихся на исключительно или частично грудном вскармливании, большинство рекомендаций предусматривает использование белково-минеральных фортификаторов грудного молока, поскольку последнее не обеспечивает полностью потребностей крайне незрелых недоношенных детей в пластических субстратах. Следует учитывать, что есть фортификаторы, не содержащие железа и содержащие его [104].

ВВЕДЕНИЕ ПРИКОРМА — ВАЖНЫЙ ЭТАП ПРОФИЛАКТИКИ ЭЛЕМЕНТОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Поскольку запасы железа истощаются к возрасту ребенка 4–6 мес (у недоношенных раньше), принципиальное значение приобретает диетологическая коррекция железодефицитных состояний, начиная с этого возрастного этапа [5, 104]. К продуктам, обеспечивающим дотацию железа в этом возрасте, прежде всего относятся блюда прикорма — мясо, обогащенные железом злаковые и овощные блюда.

Для детей, находящихся на смешанном или искусственном вскармливании, повышается значимость обогащения железом адаптированных смесей [5, 104]. В исследованиях, выполненных в 1990-е гг., вначале была показана эффективность этих смесей в качестве диетологической профилактики ЛДД и ЖДА. Так, в рандомизированном исследовании при сравнении детей, получавших с 9 до 18 мес коровье молоко или обогащенную железом смесь, по окончании исследования установлена достоверная разница в обеспечении детей железом в пользу младенцев, получавших смесь. Однако различий в физическом и психомоторном развитии младенцев не отмечено [105]. В проспективном исследовании младенцев, получавших к возрасту 6 мес коровье молоко, дети были рандомизированы на две группы, одна из которых до 18 мес вскармливалась обогащенной железом смесью, другая продолжала получать немодифицированное коровье молоко; с 18 до 24 мес дети обеих групп получали коровье молоко [106]. По данным этого исследования, в возрасте 12 мес частота ЖДА в первой группе составила 3%, во второй — 31%; в 18 мес — соответственно 2 и 33%; в 24 мес в первой группе анемии у детей не было, во второй частота ЖДА составила 26% [106]. Помимо достоверного антианемического эффекта, в этом исследовании отмечены более оптимальные показатели физического развития у детей, получавших обогащенную смесь. Кроме антианемического эффекта, была выявлена достоверная связь вскармливания обогащенной железом смесью с более высоким уровнем психомоторного развития детей: в двойном слепом рандомизированном исследовании было сравнено влияние питания на динамику оценок развития детей по шкале Гриффитса [107]. Дети включались в исследование в возрасте 5,7–8,6 мес с исходно одинаковыми удовлетворительными показателями развития; затем возрастные оценки снижались — однако в группе младенцев, получавших немодифицированное молоко, это снижение было достоверно большим (на 14,7 балла в среднем), чем в группе детей, получавших смесь (на 9,3 балла в среднем). Это свидетельствует о компенсаторном эффекте обогащенного продукта при снижении темпов нервно-психического развития

[107]. В других исследованиях, в которых оценивалось влияние вскармливания обогащенной железом смеси в зависимости от исходного уровня железа у ребенка, было показано, что при более высоких исходных уровнях гемоглобина (более 105 г/л) вскармливание богатой железом смесью может, напротив, быть ассоциировано со снижением уровня когнитивного развития в возрасте 10 лет [108, 109]. ESPGHAN расценивает эти сведения как тревожные, что является обоснованием для дальнейшего изучения количественных и качественных параметров добавок железа в последующие смеси — в настоящее время его концентрация в этих продуктах составляет в среднем 12 мг/л [5]. Экспертами ESPGHAN сделан вывод, что данные интервенционных исследований, посвященных влиянию добавок железа в последующие смеси, показывают противоречивые результаты в отношении влияния на когнитивное развитие [5, 110].

Хотя в настоящее время цельное коровье молоко для приготовления блюд прикорма используется редко, все же заслуживает отдельного внимания вопрос целесообразности использования нативного коровьего молока во второй половине первого года жизни. С позиции профилактики железодефицита использование немодифицированного коровьего молока следует исключить до достижения ребенком 12 мес — это связано с риском развития аллергии на белок коровьего молока, которая сопровождается микродиapedезными кровотечениями [5, 104, 110].

Основными железосодержащими продуктами прикорма являются мясное пюре и обогащенные блюда из злаков (каши), а также используемое в некоторых странах обогащенное железом молоко. Использование таких каш и молока у детей в возрасте 6–23 мес значительно снижает риск развития анемии — практически на 50% [111]. Причем очень важна своевременность введения железосодержащего прикорма — так, у детей на исключительно грудном вскармливании, если он вводился в возрасте от 4 до 6 мес, хотя уровень гемоглобина не отличался от детей, еще не получавших прикорм, уровень ферритина был существенно выше [112]. О важности своевременного введения прикорма, в том числе содержащего железо, заявила Федерация международного общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (FISPGHAN) — так, введение богатых железом продуктов животного происхождения (мясо, рыба, яйца) лишь в 30 странах рекомендовано с 6-месячного возраста, а в 13 странах это рекомендуют делать позднее, иногда в 9-месячном возрасте [113].

Железо в блюдах прикорма находится в двух формах — гемовой (источники — продукты животного происхождения) и негемовой (продукты растительного происхождения и молоко), причем с прикормом ребенку второго полугодия жизни может быть введено 10–12 мг (и больше) железа в сутки, но только десятая часть этого количества усваивается; при этом биодоступность гемового железа более высока, она составляет 25–30% [7], и белок мяса усиливает абсорбцию железа.

Преимущества использования диеты с достаточным содержанием мяса — 27 г — в возрасте от 8 до 10 мес продемонстрировало исследование, показавшее более высокий уровень гемоглобина у этих младенцев в сравнении с теми, которые получали лишь 10 г мяса в день [114].

Мясо является важным источником железа и цинка, а также арахидоновой кислоты, необходимой для развития нервной системы. В лонгитудинальном когортном

исследовании регистрировалось потребление мяса детьми в возрастах 4, 8, 12, 16, 20 и 24 мес; в 22 мес оценивалось психомоторное развитие детей. Были установлены положительные корреляции между потреблением мяса детьми в 4–12 мес и 4–16 мес и уровнем психомоторного развития по шкале Bayley II в возрасте 22 мес [115]. К веществам, влияющим на развитие мозга и содержащимся в говядине, относится, помимо железа и цинка, холин. В сравнительном ретроспективном исследовании более значительное употребление говядины младенцами в 6–12 мес было связано с улучшением внимания у детей в 3–5 лет [116]. Однако в другом рандомизированном исследовании, оценивающем уровни психомоторного развития у годовалых детей в зависимости от введения им на фоне грудного вскармливания в 5–7 мес говяжьего пюре или обогащенных железом злаков, существенной разницы в сравниваемых группах не выявлено [117]. В то же время некоторые отдельные исследования, сравнивающие уровни потребления железа в группах детей, получавших обогащенный железом зерновой прикорм или говяжье пюре, отдавали предпочтение первому [117]. Предполагается, что в некоторых случаях достаточная дотация железа в мясном прикорме может быть нивелирована потреблением коровьего молока [118]. В целом, по мнению авторов большинства публикаций, усвоение железа из мясных блюд прикорма в несколько раз выше, чем из обогащенных злаковых блюд, что и определяет обязательное включение мясного пюре в питание младенцев второго полугодия жизни в рекомендациях большинства стран [104, 119]. Кохрейновский анализ 13 систематических обзоров, посвященных детям от 6 до 23 мес, продемонстрировал, что и добавки железа, и обогащение молока и злаков железом, а также мультикомпонентные микроэлементные добавки, обогащение прикорма в домашних условиях способствуют снижению риска развития ЖДА, в то время как в отношении питания на основе говядины (красное мясо) и обогащения коровьего молока такого влияния не установлено [120].

Биодоступность железа в злаковых продуктах прикорма повышается, если злаки очищаются от фитатов, но в странах с низким уровнем доходов населения рацион детей часто содержит фитаты и другие ингибиторы биодоступности железа [35]. Целесообразны разработка продуктов прикорма с обогащением биодоступным железом [121, 122], а также продолжение научных исследований по оптимизации сочетания компонентов питания (аскорбиновая кислота, органические кислоты, белок, галактоолигосахариды и другие пищевые волокна), что может повысить биодоступность железа при одновременном снижении концентрации его в продуктах или в биодобавках [35].

Индивидуализация выбора преобладающего по количеству железа прикорма для ребенка второго полугодия жизни предусматривает учет характера его основного вскармливания. Так, дети с продолжающимся грудным вскармливанием имеют недостаточное обеспечение железом при достатке белка и кальция, поэтому им важно введение богатых железом продуктов прикорма — обогащенных каш, мясного пюре; для детей, вскармливаемых обогащенными молочными смесями, введение обогащенных каш необязательно [123].

Нутритивная ценность мясного прикорма определяется не только содержанием микроэлементов, но и содержанием в нем белка, что обеспечивает потенциал пластических процессов у младенца. Так, в сравнительном рандомизированном исследовании, включавшем 88 детей на исключительно грудном вскармливании,

оценивали антропометрические параметры в зависимости от введения детям в 5–7 мес либо говяжьего пюре, либо обогащенных железом зерновых хлопьев. Хотя результаты оценки уровня ферритина в плазме в группах не различались, у детей, получавших мясо, отмечены более значимые показатели прироста окружности головы к 12 мес, чем у детей, получавших первым зерновой прикорм [117]. Эти данные ассоциируют с результатами кластеризованного контролируемого исследования, в процессе которого младенцы в 6 мес ежедневно получали в качестве прикорма либо мясо (1-я группа), либо обогащенные злаки (2-я группа). Через 12 мес у детей 1-й группы был зарегистрирован больший линейный рост и меньшие z-оценки длины [124].

Согласно рекомендациям отечественных диетологов, рекомендуется начинать введение мяса младенцу с монокомпонентных мясных пюре [104]. В составе этих продуктов — только один вид мяса. При повышенном риске аллергических заболеваний можно выбрать низкоаллергенное мясо. Компания АО «ПРОГРЕСС» под брендом «ФрутоНяня» выпускает как монокомпонентные детские пюре, в том числе и обладающие низкой иммуногенностью — из мяса кролика, из мяса индейки, а также широкий ассортимент других монокомпонентных и поликомпонентных мясных и мясо-растительных детских пюре, в том числе, дополнительно обогащенных железом. Исходное сырье и готовые продукты тщательно проверены на соответствие стандартам качества. Надежный санитарный контроль исключает загрязнение консервов микроорганизмами. Монокомпонентные пюре — гомогенной консистенции выпускается в стеклянных баночках, которые удобны, экологичны и не выделяют никаких опасных веществ. Они содержат только мясо, воду и немного рисовой муки, без добавления крахмала и соли. Мясо-растительные пюре имеют пюреобразную консистенцию и содержат кусочки, позволяющие поддерживать развитие жевательных навыков. Мясной и мясо-растительный прикорм «ФрутоНяня» — действенная профилактика железодефицитных состояний у детей раннего возраста.

НЕКОТОРЫЕ ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ ЛАТЕНТНЫХ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТОВ. РИСК НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ НА ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Рассмотрение вопросов, связанных с особенностями применения железосодержащих препаратов при уже развившейся ЖДА, не входит в задачи настоящего обзора. Тем не менее, мы решили кратко остановиться на целесообразности использования этих препаратов в качестве меры профилактики и коррекции латентных железодефицитов — это важно и как профилактика развития железодефицитной анемии.

Безусловное единообразие рекомендаций в этом плане характерно в отношении детей, относящихся к группам риска, прежде всего недоношенных. Так, согласно отечественным клиническим рекомендациям, а также рекомендациям ААП, все недоношенные дети, находящиеся на грудном вскармливании, должны с возраста 1 мес получать препараты железа из расчета 2 мг/кг/сут — до перехода на обогащенные смеси или до введения прикорма [89, 100]. В то же время рекомендации ESPGHAN [5] дифференцируют профилактические дозировки железа в зависимости от массы тела при рождении: если она составляет от 2000 до 2500 г, рекомендуется с 2 нед

до 6 мес давать железо в суточной дозе 1–2 мг/кг, если менее 2000 г — от 2 до 3 мг/кг. В отношении детей, родившихся доношенными и здоровыми, профилактический прием препаратов железа ESPGHAN не рекомендует [5], в то время как отечественные и американские рекомендации предусматривают для этих младенцев, если они находятся на грудном вскармливании, начиная с 4 мес и до введения прикорма прием препарата железа — 1 мг/кг/сут [89, 100].

Осторожное отношение к препаратам железа вполне оправданно: даже у детей, которым их применение показано, они могут вызывать негативные побочные эффекты (срыгивания, нарушение стула). Так, отмечено, что у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела излишне раннее — до второго месяца жизни — назначение препаратов железа может усилить оксидативный стресс, что утяжеляет течение различных заболеваний [125]. Родители могут случайно превысить дозу препарата (в каплях), что способно вызвать диспептические явления [7]. Риск «перегрузки» железом иногда обусловлен наследственной предрасположенностью, в частности при гемохроматозе [126], но у детей и без наследственной предрасположенности не исключены связи накопления железа в организме с нарушениями роста и повышенным риском инфекций, в частности малярии в соответствующих регионах планеты [127].

В странах с недостаточным уровнем доходов населения и ограниченными возможностями здравоохранения наиболее сложно определить показания к дотации препаратов железа, так как у детей с достаточными запасами железа его дополнительный прием может быть связан с нарушениями роста и снижением уровня противомикробной защиты [35]. Подобрать индивидуальную дозу железосодержащего препарата затруднительно, поскольку необходимо учитывать региональные факторы риска [128]. Диетологическая коррекция дефицитного состояния путем обеспечения продуктов с высокой биодоступностью железа представляется более безопасной, но в странах с недостаточно развитой экономикой это не всегда возможно [35].

Таким образом, приоритет в безопасной профилактике латентного железодефицита следует признать за диетологическими стратегиями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рациональная и безопасная профилактика латентного дефицита железа в любом возрасте — это прежде всего адекватное, сбалансированное и соответствующее особенностям онтогенетического этапа жизни питание. Прекоцепционное (прегравидарное) здоровье женщины и физиологическое течение беременности обеспечивают адекватность стартовых запасов железа у внутриутробного ребенка, последующее эффективное грудное вскармливание является важным условием профилактики дефицитарных состояний. Начиная со второго полугодия жизни решающую роль в профилактике латентного дефицита железа играет введение злакового и мясного прикорма. Среди мясного прикорма современного промышленного производства широкий выбор мясных пюре представляет АО «ПРОГРЕСС».

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

И.А. Беляева — чтение лекций для компаний АО «ПРОГРЕСС», «Акрихин», Bayer, «АстраЗенека».

Т.В. Турти — чтение лекций для компаний АО «ПРОГРЕСС», «Акрихин».

Е.П. Бомбардинова подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Irina A. Belyayeva — lecturing for pharmaceutical companies Progress, Akrikhin, Bayer, AstraZeneca.

Tatyana V. Turti — lecturing for pharmaceutical companies Progress, Akrikhin.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Студеникин В.М. *Витамины и минеральные вещества в практике педиатра* / ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России; Союз педиатров России. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 299 с. [Namazova-Baranova LS, Makarova SG, Studenikin VM. *Vitaminy i mineral'nye veshchestva v praktike pediatrii*. Federal State Autonomous Institution "Scientific Center for Children's Health" of the Russian Ministry of Health; Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Peditr; 2016. 299 p. (In Russ).]
2. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике) / Союз педиатров России. — М.: ПедиатрЪ; 2017. — 152 с. [Natsional'naya programma po optimizatsii obespechennosti vitaminami i mineral'nymi veshchestvami detei Rossii (i ispol'zovaniyu vitaminnykh i vitaminno-mineral'nykh kompleksov i obogashchennykh produktov v pediatricheskoi praktike). Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Peditr; 2017. 152 p. (In Russ).]
3. Маркова И.В., Калинин В.И. *Педиатрическая фармакология: руководство для врачей*. — 2-е изд., перераб. и доп. — Л.: Медицина; 1987. — 495 с. [Markova IV, Kalinicheva VI. *Pediatricheskaya farmakologiya: Guide for doctors*. 2nd ed., revised and additional. Leningrad: Meditsina; 1987. 495 p. (In Russ).]
4. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab*. 2007;51(4):301–323. doi: <https://doi.org/10.1159/000107673>
5. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, et al. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(1):119–129. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000206>
6. Ладодо К.С., Дружинина Л.В. *Детское питание: от рождения до года*. — М.: Лабиринт пресс; 2007. — 237 с. [Ladodo KS, Druzhinina LV. *Detskoe pitaniye: ot rozhdeniya do goda*. Moscow: Labirint press; 2007. 237 p. (In Russ).]
7. *Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков: пособие для врачей* / под ред. А.Г. Румянцев, И.Н. Захаровой. — М.; 2014. — 76 с. [Diagnostika i lechenie zhelezodefitsitnoi anemii u detei i podrostkov: Manual for doctors / Rumyantsev AG, Zakharovai IN, eds. Moscow; 2014. 76 p. (In Russ).]
8. McCarthy EK, Murray DM, Kiely ME. Iron deficiency during the first 1000 days of life: are we doing enough to protect the developing brain? *Proc Nutr Soc*. 2022;81(1):108–118. doi: <https://doi.org/10.1017/S0029665121002858>
9. Верхососова А.В., Булатова Е.М., Богданова Н.М., Габруская Т.В. Дефицит железа и его отрицательное влияние на развитие детей раннего возраста. Диетологические возможности постнатальной коррекции дефицита железа // *Лечащий врач*. — 2011. — № 8. — С. 38–44. [Verkhososova AV, Bulatova EM, Bogdanova NM, Gabrusskaya TV. Defitsit zheleza i ego otritsatel'noe vliyaniye na razvitiye detei rannego vozrasta. Dietologicheskie vozmozhnosti postnatal'noi korrektsii defitsita zheleza. *Lechaschi Vrach*. 2011;(8):38–44. (In Russ).]
10. Widdowson EM, Southgate DA, Hey E., Lindblad BS. *Fetal growth and body composition*. *Perinatal Nutrition*. New York: Academic Press; 1988. pp. 3–14.
11. Domellöf M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(3):329–335. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3280523aaf>
12. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr Rev*. 2013;71(1):35–51. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00550.x>
13. Hussain MA, Gaafar TH, Laulicht M, Hoffebrand AV. Relation of maternal and cord blood serum ferritin. *Arch Dis Child*. 1977;52(10):782–784. doi: <https://doi.org/10.1136/adsc.52.10.782>
14. Hokama T, Takenaka S, Hirayama K, et al. Iron status of newborns born to iron deficient anaemic mothers. *J Trop Pediatr*. 1996;42(2):75–77. doi: <https://doi.org/10.1093/tropej/42.2.75>
15. Shao J, Lou J, Rao R, et al. Maternal serum ferritin concentration is positively associated with newborn iron stores in women with low ferritin status in late pregnancy. *J Nutr*. 2012;142(11):2004–2009. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.112.162362>
16. Georgieff MK, Mills MM, Gordon K, Wobken JD. Reduced neonatal liver iron concentrations after uteroplacental insufficiency. *J Pediatr*. 1995;127(2):308–304. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(95\)70317-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(95)70317-9)
17. Charnley M, Newson L, Weeks A, Abayomi J. Pregnant Women Living with Obesity: A Cross-Sectional Observational Study of Dietary Quality and Pregnancy Outcomes. *Nutrients*. 2021;13(5):1652. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13051652>
18. Dosch NC, Guslits EF, Weber MB, et al. Maternal Obesity Affects Inflammatory and Iron Indices in Umbilical Cord Blood. *J Pediatr*. 2016;172:20–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.023>
19. Jaime-Perez JC, Herrera-Garza JL, Gomez-Almaguer D. Sub-optimal fetal iron acquisition under a maternal environment. *Arch Med Res*. 2005;36(5):598–602. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.03.023>
20. Kumar A, Rai AK, Basu S, et al. Cord blood and breast milk iron status in maternal anemia. *Pediatrics*. 2008;121(3):e673–e677. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007.1986>
21. El-Farrash RA, Ismail EA, Nada AS. Cord blood iron profile and breast milk micronutrients in maternal iron deficiency anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(2):233–238. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.23184>
22. Georgieff MK, Wewerka SW, Nelson CA, Deregnier RA. Iron status at 9 months of infants with low iron stores at birth. *J Pediatr*. 2002;141(3):405–409. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.127090>
23. Zhang Y, Jin L, Liu JM, et al. Maternal Hemoglobin Concentration during Gestation and Risk of Anemia in Infancy: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2016;175:106–110.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.011>
24. Wang M. Iron Deficiency and Other Types of Anemia in Infants and Children. *Am Fam Physician*. 2016;93(4):270–278.
25. Sundararajan S, Rabe H. Prevention of iron deficiency anemia in infants and toddlers. *Pediatr Res*. 2021;89(1):63–73. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0907-5>
26. Herold J, Abele H, Graf J. Effects of timing of umbilical cord clamping for mother and newborn: a narrative review. *Arch Gynecol Obstet*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-023-06990-1>
27. Berglund S, Westrup B, Domellöf M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight

Elena P. Bombardirova confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

И.А. Беляева

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

Е.П. Бомбардинова

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

Т.В. Турти

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

- infants. *Pediatrics*. 2010;126(4):e874–e883. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3624>
28. Amin SB, Orlando M, Eddins A, et al. In utero iron status and auditory neural maturation in premature infants as evaluated by auditory brainstem response. *J Pediatr*. 2010;156(3):377–381. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.049>
29. Domellöf M, Georgieff MK. Postdischarge Iron Requirements of the Preterm Infant. *J Pediatr*. 2015;167(4 Suppl):S31–S35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.018>
30. Cusick SE, Georgieff MK, Rao R. Approaches for Reducing the Risk of Early-Life Iron Deficiency-Induced Brain Dysfunction in Children. *Nutrients*. 2018;10(2):227. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10020227>
31. Bora R, Akhtar SS, Venkatasubramanian A, et al. Effect of 40-cm segment umbilical cord milking on hemoglobin and serum ferritin at 6 months of age in full-term infants of anemic and non-anemic mothers. *J Perinatol*. 2015;35(10):832–836. doi: <https://doi.org/10.1038/jp.2015.92>
32. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med*. 1993;329(3):190–193. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199307153290308>
33. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). *Iron and Health*. London: The Stationary Office; 2010. 360 p. Available online: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/339309/SACN_Iron_and_Health_Report.pdf. Accessed on October 04, 2023.
34. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on dietary reference values for iron. *EFSA Journal*. 2015;13(10):4254. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4254>
35. Armitage AE, Moretti D. The Importance of Iron Status for Young Children in Low- and Middle-Income Countries: A Narrative Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12(2):59. doi: <https://doi.org/10.3390/ph12020059>
36. Lynch S, Pfeiffer CM, Georgieff MK, et al. Biomarkers of nutrition for development (bond)-iron review. *J Nutr*. 2018;148(Suppl 1):1001S–1067S. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/nxx036>
37. Daru J, Colman K, Stanworth SJ, et al. Serum ferritin as an indicator of iron status: What do we need to know? *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1634S–1639S. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155960>
38. WHO. *Guideline on Use of Ferritin Concentrations to Assess Iron Status in Individuals and Populations*. Geneva: World Health Organization; 2020.
39. Aguilar R, Moraleda C, Quinto L, et al. Challenges in the diagnosis of iron deficiency in children exposed to high prevalence of infections. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e50584. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050584>
40. Bäckström F, Chmielewska A, Domellöf M, Berglund SK. Normal range and predictors of serum erythroferrone in infants. *Pediatr Res*. 2023;94(3):965–970. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02594-2>
41. Hugman A. Hepcidin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haematol*. 2006;28(2):75–83. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2257.2006.00768.x>
42. Qasem WA, Friel JK. An Overview of Iron in Term Breast-Fed Infants. *Clin Med Insights Pediatr*. 2015;9:79–84. doi: <https://doi.org/10.4137/CMPed.S26572>
43. Wegmüller R, Bah A, Kendall L, et al. Hepcidin-guided screen-and-treat interventions for young children with iron-deficiency anaemia in The Gambia: an individually randomised, three-arm, double-blind, controlled, proof-of-concept, non-inferiority trial. *Lancet Glob Health*. 2023;11(1):e105–e116. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00449-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00449-1)
44. Mei Z, Flores-Ayala RC, Grummer-Strawn LM, Brittenham GM. Is erythrocyte protoporphyrin a better single screening test for iron deficiency compared to hemoglobin or mean cell volume in children and women? *Nutrients*. 2017;9(6):557. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9060557>
45. Roba KT, O'Connor TP, Belachew T, O'Brien NM. Concurrent iron and zinc deficiencies in lactating mothers and their children 6-23 months of age in two agro-ecological zones of rural Ethiopia. *Eur J Nutr*. 2018;57(2):655–667. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1351-5>
46. Shashiraj, Faridi MM, Singh O, Rusia U. Mother's iron status, breastmilk iron and lactoferrin — are they related? *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(7):903–908. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602398>
47. Angeles IT, Schultink WJ, Matuleski P, et al. Decreased rate of stunting among anemic Indonesian preschool children through iron supplementation. *Am J Clin Nutr*. 1993;58(3):339–342. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/58.3.339>
48. Chwang LC, Soemantri AG, Pollitt E. Iron supplementation and physical growth of rural Indonesian children. *Am J Clin Nutr*. 1988;47(3):496–501. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/47.3.496>
49. Adhikari RP, Shrestha ML, Acharya A, Upadhyaya N. Determinants of stunting among children aged 0-59 months in Nepal: findings from Nepal Demographic and health Survey, 2006, 2011, and 2016. *BMC Nutr*. 2019;5:37. doi: <https://doi.org/10.1186/s40795-019-0300-0>
50. Ramakrishnan U, Nguyen P, Martorell R. Effects of micronutrients on growth of children under 5 y of age: meta-analyses of single and multiple nutrient interventions. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):191–203. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26862>
51. Алиева А.М., Намазова-Баранова Л.С., Казюкова Т.В., Студеникин В.М. Представления о метаболизме железа у детей в норме и при инфекционных заболеваниях // *Детские инфекции*. — 2017. — Т. 16. — № 1: — С. 21-27. — doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-21-27> [Aliyeva AM, Namazova-Baranova LS, Kazyukova TV, Studenikin VM. The iron metabolism in children is normal also at infectious diseases. *Children infections*. 2017;16(1):21–27. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-21-27>]
52. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 1):1468S–1472S. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/133.5.1468S>
53. Carlson ES, Tkac I, Magid R, et al. Iron is essential for neuron development and memory function in mouse hippocampus. *J Nutr*. 2009;139(4):672–679. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.108.096354>
54. Hallgren B, Sourander P. The effect of age on the non-haemin iron in the human brain. *J Neurochem*. 1958;3(1):41–51. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1958.tb12607.x>
55. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, et al. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics*. 1987;79(6):981–995.
56. Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron-deficiency. *N Engl J Med*. 1991;325(10):687–694. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199109053251004>
57. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, et al. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics*. 2000;105(4):E51. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.105.4.e51>
58. Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(11):1108–1113. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.160.11.1108>
59. Monga M, Wallia V, Gandhi A, et al. Effect of iron deficiency anemia on visual evoked potential of growing children. *Brain Dev*. 2010;32(3):213–216. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.02.009>
60. Algarin C, Peirano P, Garrido M, et al. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatr Res*. 2003;53(2):217–223. doi: <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000047657.23156.55>
61. Walter T. Effect of iron-deficiency anemia on cognitive skills and neuromaturation in infancy and childhood. *Food Nutr Bull*. 2003;24(4 Suppl):S104–S110. doi: <https://doi.org/10.1177/15648265030244S207>
62. Lozoff B, Klein NK, Nelson EC, et al. Behavior of infants with iron-deficiency anemia. *Child Dev*. 1998;69(1):24–36.
63. Hua M, Shi D, Xu W, et al. Differentiation between fetal and post-natal iron deficiency in altering brain substrates of cognitive control in pre-adolescence. *BMC Med*. 2023;21(1):167. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02850-6>
64. Agaoglu L, Torun O, Unuvar E, et al. Effects of iron deficiency anemia on cognitive function in children. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):426–430. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296691>
65. Santos JN, Lemos SM, Rates SP, Lamounier JA. Hearing abilities and language development in anemic children of a public

- daycare center. *Pro Fono*. 2008;20(4):255–260. doi: <https://doi.org/10.1590/s0104-56872008000400009>
66. Nampijja M, Mutua AM, Elliott AM, et al. Low Hemoglobin Levels Are Associated with Reduced Psychomotor and Language Abilities in Young Ugandan Children. *Nutrients*. 2022;14(7):1452. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14071452>
67. Erikson KM, Jones BC, Beard JL. Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum. *J Nutr*. 2000;130(11):2831–2837. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/130.11.2831>
68. Pivina L, Semenova Y, Doşa MD, et al. Iron Deficiency, Cognitive Functions, and Neurobehavioral Disorders in Children. *J Mol Neurosci*. 2019;68(1):1–10. doi: <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01276-1>
69. McCann S, Perapoch Amadó M, Moore SE. The Role of Iron in Brain Development: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(7):2001. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12072001>
70. Fretham SJ, Carlson ES, Wobken J, et al. Temporal manipulation of transferrin-receptor-1-dependent iron uptake identifies a sensitive period in mouse hippocampal neurodevelopment. *Hippocampus*. 2012;22(8):1691–1702. doi: <https://doi.org/10.1002/hipo.22004>
71. Carlson ES, Fretham SJ, Unger E, et al. Hippocampus specific iron deficiency alters competition and cooperation between developing memory systems. *J Neurodev Disord*. 2010;2(3):133–143. doi: <https://doi.org/10.1007/s11689-010-9049-0>
72. Barks AK, Liu SX, Georgieff MK, et al. Early-Life Iron Deficiency Anemia Programs the Hippocampal Epigenomic Landscape. *Nutrients*. 2021;13(11):3857. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13113857>
73. Maxwell AM, Rao RB. Perinatal iron deficiency as an early risk factor for schizophrenia. *Nutr Neurosci*. 2022;25(10):2218–2227. doi: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1943996>
74. McCarthy EK, Murray DM, Hourihane JOB, et al. Behavioral consequences at 5 y of neonatal iron deficiency in a low-risk maternal-infant cohort. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(4):1032–1041. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa367>
75. Guo Y, Yu L, Wu ZY, et al. Gender-specific association between serum ferritin and neurodevelopment in infants aged 6 to 12 months. *Sci Rep*. 2023;13(1):2490. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29690-x>
76. Berglund S, Lönnerdal B, Westrup B, Domellöf M. Effects of iron supplementation on serum hepcidin and serum erythropoietin in low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6):1553–1561. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.013938>
77. Camaschella C, Pagani A, Nai A, Silvestri L. The mutual control of iron and erythropoiesis. *Int J Lab Hematol*. 2016;38 Suppl 1:20–26. doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12505>
78. Pagani A, Nai A, Silvestri L, Camaschella C. Hepcidin and anemia: A tight relationship. *Front Physiol*. 2019;10:1294. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01294>
79. Румянцев А.Г., Захарова И.Н., Чернов В.М. и др. Профилактика и лечение железодефицитной анемии у детей первого года жизни // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 4. — С. 387–391. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v12i4.1418> [Rumyantsev AG, Zakharova IN, Chernov VM, et al. Prevention and treatment of iron-deficiency anemia in children under 1 year of age. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015;12(4):387–391. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v12i4.1418>]
80. German KR, Juul SE. Iron and Neurodevelopment in Preterm Infants: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(11):3737. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13113737>
81. Fite MB, Tura AK, Yadeta TA, et al. Prevalence, predictors of low birth weight and its association with maternal iron status using serum ferritin concentration in rural Eastern Ethiopia: a prospective cohort study. *BMC Nutr*. 2022;8(1):70. doi: <https://doi.org/10.1186/s40795-022-00561-4>
82. Lin Q, Hu DW, Hao XH, et al. Effect of Hypoxia-Ischemia on the Expression of Iron-Related Proteins in Neonatal Rat Brains. *Neural Plast*. 2023;2023:4226139. doi: <https://doi.org/10.1155/2023/4226139>
83. WHO. *Global Nutrition Targets 2025: Anaemia Policy Brief*. Geneva: World Health Organization; 2014. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-14.4>. Accessed on October 04, 2023.
84. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–1259. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
85. Gedfie S, Getawa S, Melku M. Prevalence and Associated Factors of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia Among Under-5 Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Glob Pediatr Health*. 2022;9:2333794X221110860. doi: <https://doi.org/10.1177/2333794X221110860>
86. Krishnaswamy S, Bhattarai D, Bharti B, et al. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in 3–5 months-old, Breastfed Healthy Infants. *Indian J Pediatr*. 2017;84(7):505–508. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2330-4>
87. Jaber L, Jbarah S. Prevalence of iron deficiency and iron deficiency anemia in infants aged 9 to 15 months in a low income population (2005–2010). *Harefuah*. 2017;156(6):358–362.
88. WHO, UNICEF/UNU. *Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control, a Guide for Programme Managers*. Geneva: World Health Organization; 2001.
89. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации. — Минздрав России; 2021. [Zhelezodefitsitnaya anemiya: Clinical recommendations. Ministry of Health of Russian Federation; 2021. (In Russ).] Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/железодефицитная-анемия-кр-рф-2021/17027>. Ссылка активна на 04.10.2023.
90. United Nations Children's Fund, United Nations University, World Health Organization. *Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers*. 2011. p. 114. Available online: http://s2.medicina.uady.mx/observatorio/docs/an/li/AN2001_Li_WHO.pdf. Accessed on October 04, 2023.
91. Sebastiani G, Herranz Barbero A, Borrás-Novell C, et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diet during Pregnancy on the Health of Mothers and Offspring. *Nutrients*. 2019;11(3):557. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11030557>
92. Baroni L, Goggi S, Battaglini R, et al. Vegan Nutrition for Mothers and Children: Practical Tools for Healthcare Providers. *Nutrients*. 2018;11(1):5. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11010005>
93. Zhang J, Li Q, Song Y, et al. Nutritional factors for anemia in pregnancy: A systematic review with meta-analysis. *Front Public Health*. 2022;10:1041136. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1041136>
94. Wrześniak M, Kepinska M, Królik M, Milnerowicz H. Influence of tobacco smoking on transferrin sialylation during pregnancy in smoking and non-smoking women with iron deficiency. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016;46:95–102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.07.001>
95. WHO. *Guideline: Daily Iron and Folic Acid Supplementation in Pregnant Women*. Geneva: World Health Organization; 2012. Available online: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77770/9789241501996_eng.pdf. Accessed on October 04, 2023.
96. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233. *Obstet Gynecol*. 2021;138(2):e55–e64. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004477>
97. *Нормальная беременность: клинические рекомендации*. — Минздрав России; 2020. [Normal'naya beremennost': Clinical recommendations. Ministry of Health of Russian Federation; 2020. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/288_1. Ссылка активна на 04.10.2023.
98. Hao L, Shan Q, Wei J, et al. Lactoferrin: Major Physiological Functions and Applications. *Curr Protein Pept Sci*. 2019;20(2):139–144. doi: <https://doi.org/10.2174/1389203719666180514150921>
99. Moffatt ME, Longstaffe S, Besant J, Dureski C. Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high-risk infants through use of iron-fortified infant formula: a randomized clinical trial. *J Pediatr*. 1994;125(4):527–534. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(94\)70003-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70003-6)
100. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics*. 2010;126(5):1040–1050. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2576>
101. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol*

- Nutr.* 2005;41(5):584–599. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000187817.38836.42>
102. Domellöf M, Lönnerdal B, Dewey KG, et al. Iron, zinc, and copper concentrations in breast milk are independent of maternal mineral status. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(1):111–115. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.1.111>
103. Björnsjö M, Hernell O, Lönnerdal B, Berglund SK. Reducing Iron Content in Infant Formula from 8 to 2 mg/L Does Not Increase the Risk of Iron Deficiency at 4 or 6 Months of Age: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2020;13(1):3. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13010003>
104. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. — М.: НМИЦ здоровья детей; 2019. — 112 с. [Programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii: Guidelines. Moscow: National Medical Research Center for Children's Health; 2019. 112 p. (In Russ).]
105. Morley R, Abbott R, Fairweather-Tait S, et al. Iron fortified follow on formula from 9 to 18 months improves iron status but not development or growth: a randomised trial. *Arch Dis Child.* 1999; 81(3):247–252. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.81.3.247>
106. Daly A, MacDonald A, Aukett A, et al. Prevention of anaemia in inner city toddlers by an iron supplemented cows' milk formula. *Arch Dis Child.* 1996;75(1):9–16. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.75.1.9>
107. Williams J, Wolff A, Daly A, et al. Iron supplemented formula milk related to reduction in psychomotor decline in infants from inner city areas: randomised study. *BMJ.* 1999;318(7185):693–697. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7185.693>
108. Walter T, Pino P, Pizarro F, et al. Prevention of iron-deficiency anemia: comparison of high- and low-iron formulas in term healthy infants after six months of life. *J Pediatr.* 1998;132(4):635–640. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70352-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70352-x)
109. Lozoff B, Castillo M, Clark KM, Smith JB. Iron-fortified vs low-iron infant formula: developmental outcome at 10 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(3):208–215. doi: <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.197>
110. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):119–132. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001454>
111. Eichler K, Wieser S, Rüthemann I, Brügger U. Effects of micronutrient fortified milk and cereal food for infants and children: a systematic review. *BMC Public Health.* 2012;12:506. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-506>
112. Jonsdottir OH, Thorsdottir I, Hibberd PL, et al. Timing of the introduction of complementary foods in infancy: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2012;130(6):1038–1045. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3838>
113. Theurich MA, Fewtrell M, Baumgartner J, et al. Moving Complementary Feeding Forward: Report on a Workshop of the Federation of International Societies for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (FISPGHAN) and the World Health Organization Regional Office for Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(4):411–417. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003562>
114. Engelman MD, Sandstrom B, Michaelsen KF. Meat intake and iron status in late infancy: an intervention study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;26(1):26–33. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-199801000-00005>
115. Morgan J, Taylor A, Fewtrell M. Meat consumption is positively associated with psychomotor outcome in children up to 24 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(5):493–498. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-200411000-00009>
116. Wilk VC, McGuire MK, Roe AJ. Early Life Beef Consumption Patterns Are Related to Cognitive Outcomes at 1-5 Years of Age: An Exploratory Study. *Nutrients.* 2022;14(21):4497. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14214497>
117. Krebs NF, Westcott JE, Butler N, et al. Meat as a first complementary food for breastfed infants: feasibility and impact on zinc intake and status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(2):207–214. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000189346.25172.fd>
118. Yeung GS, Zlotkin SH. Efficacy of meat and iron-fortified commercial cereal to prevent iron depletion in cow milk-fed infants 6 to 12 months of age: a randomized controlled trial. *Can J Public Health.* 2000;91(4):263–267. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03404285>
119. Hallberg L, Hoppe M, Andersson M, Hulthén L. The role of meat to improve the critical iron balance during weaning. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 1):864–870. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.111.4.864>
120. da Silva Lopes K, Yamaji N, Rahman MO, et al. Nutrition-specific interventions for preventing and controlling anaemia throughout the life cycle: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;9(9):CD013092. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013092.pub2>
121. Troesch B, Egli I, Zeder C, et al. Optimization of a phytase-containing micronutrient powder with low amounts of highly bioavailable iron for in-home fortification of complementary foods. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(2):539–544. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27026>
122. Hackl LS, Abizari AD, Speich C, et al. Micronutrient-fortified rice can be a significant source of dietary bioavailable iron in schoolchildren from rural Ghana. *Sci Adv.* 2019;5:eaau0790. doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau0790>
123. Caroli M, Vania A, Tomaselli MA, et al. Breastfed and Formula-Fed Infants: Need of a Different Complementary Feeding Model? *Nutrients.* 2021;13(11):3756. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13113756>
124. Tang M, Sheng XY, Krebs NF, Hambidge KM. Meat as complementary food for older breastfed infants and toddlers: a randomized, controlled trial in rural China. *Food Nutr Bull.* 2014;35(4 Suppl):S188–S192. doi: <https://doi.org/10.1177/15648265140354S304>
125. Chen W, Zheng D, Yang C. The Emerging Roles of Ferroptosis in Neonatal Diseases. *J Inflamm Res.* 2023;16:2661–2674. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S414316>
126. Lucotte G, Dieterlen F. A European allele map of the C282Y mutation of hemochromatosis: Celtic versus Viking origin of the mutation? *Blood Cells Mol Dis.* 2003;31(2):262–267. doi: [https://doi.org/10.1016/s1079-9796\(03\)00133-5](https://doi.org/10.1016/s1079-9796(03)00133-5)
127. Lönnerdal B. Excess iron intake as a factor in growth, infections, and development of infants and young children. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1681S–1687S. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.156042>
128. Soofi S, Cousens S, Iqbal SP, et al. Effect of provision of daily zinc and iron with several micronutrients on growth and morbidity among young children in Pakistan: A cluster-randomised trial. *Lancet.* 2013;382(9886):29–40. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60437-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60437-7)

Статья поступила: 21.08.2023, принята к печати: 10.10.2023

The article was submitted 21.08.2023, accepted for publication 10.10.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Беляева Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор РАН [Irina A. Belyaeva, MD, PhD, Professor of the RAS];
адрес: 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1 [address: 10/1 Fotievoy Str., Moscow, 119333, Russian Federation];
телефон: +7 (905) 728-58-02; e-mail: irinaneo@mail.ru; eLibrary SPIN: 4869-6271

Бомбардинова Елена Петровна, д.м.н., профессор [Elena P. Bombardirova, MD, PhD, Professor];
e-mail: babalena92@mail.ru; eLibrary SPIN: 8869-6904

Турти Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор [Tatyana V. Turti, MD, PhD, Professor]; e-mail: turtit@mail.ru;
eLibrary SPIN: 5536-2226

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⁺ секретятся 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»; «СРР2С19 + ингибиторы протонного насоса + педиатрия»; «СРР2С19 + омепразол + педиатрия»; «полиморфизм СРР2С19 + 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 Losec, 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 (Париет, 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 капсулы 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 вариативностью 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-пиридил-метилсульфинил-бензимидазола, представляют собой слабые основания, которые накапливаются в кислой среде секреторных каналов 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 активируют 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 pH 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 посвящено 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 терапевтического, 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. H. 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 лансопразол 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 циклофосфамида [38].

Пантопразол 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.

Zajnob 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., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепато-*

логии, колопроктологии. — 2020. — Т. 30. — № 4. — С. 70–97. — 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>

логии, 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>]

8. Скворцова 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). *Pediatric 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). *Pediatric 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. *Osnovnye 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> [Lyalyukova 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., Волинец 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. *Meditsinsky 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> [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>]
25. Топчий Н.В., Топорков А.С. Стратегия выбора ингибитора протонной помпы нового поколения деклансепразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Медицинский Совет*. — 2018. — № 3. — С. 32–41. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-3-32-41> [Topchiiy NV, Toporkov AS. The strategy for choosing a new-generation proton pump inhibitor dexlansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Medical Council*. 2018;(3):32–41. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-3-32-41>]
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 (CPI) 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. Анготева 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> [Angoteva 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, Krajinovic 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. Щербачев П.Л., Щербачева М.Ю. Использование ингибиторов протонной помпы у детей // *Эффективная фармакотерапия*. — 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 [Zajnab 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

А.Н. Сурков^{1, 2}, А.А. Баранов^{1, 3}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2},
А.Л. Аракелян¹, Е.Е. Бессонов¹, Н.В. Журкова¹

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

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Болезнь накопления гликогена Ib типа: современное понимание патогенеза нейтропении и перспективы ее лечения эмпаглифлозином

Автор, ответственный за переписку:

Сурков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением гастроэнтерологии стационара для детей, заведующий отделом научных основ детской гастроэнтерологии, гепатологии и метаболических нарушений НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

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

Болезнь накопления гликогена Ib типа (БНГ Ib) — заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ, обусловленное недостаточностью глюкозо-6-фосфатного транспортера (G6PT, SLC37A4), которая приводит к нарушению как гликогенолиза, так и глюконеогенеза и, как следствие, к избыточному накоплению гликогена и жира в печени, почках и слизистой оболочке кишечника. Основные клинические проявления и лабораторные данные включают задержку роста, гепатомегалию, гипогликемию, лактатацидоз, гиперурикемию и гиперлипидемию. Осложнениями данного заболевания являются гепатоцеллюлярная аденома с возможным риском малигнизации, нефропатия и остеопороз. Специфический признак БНГ Ib — нейтропения с нарушением функции нейтрофилов, создающая предпосылки к рецидивирующим инфекциям и развитию воспалительного заболевания кишечника. До настоящего времени ферментозаместительная терапия БНГ Ib не разработана, поэтому основными методами лечения являются специализированная диета с добавлением сырого кукурузного крахмала (для купирования гипогликемии) и применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (для купирования нейтропении). Однако недавнее установление роли 1,5-ангидроглюцитол в патогенезе дисфункции нейтрофилов при БНГ Ib привело к перепрофилированию показаний к применению эмпаглифлозина — ингибитора почечного натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). В современной литературе сообщается о незначительном, но весьма успешном опыте его применения у пациентов с БНГ Ib (вне рамок официальных показаний к применению) и благоприятном воздействии на дисфункцию нейтрофилов и ее клинические последствия. Как ни странно, этот гипогликемический препарат улучшил не только метаболический, но и гликемический контроль у пациентов с БНГ Ib, несмотря на то, что в основе патологии лежит хроническая гипогликемия. Все больше свидетельств указывают на роль эмпаглифлозина в регуляции клеточного гомеостаза (например, метаболизма жирных кислот, глюкозы, холестерина, апоптоза и клеточной пролиферации, в частности, в печени) путем влияния на активность сиртуина 1 (SIRT1), АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK) и сигнальных молекул, таких как α-серин/треониновая протеинкиназа (Akt) и механическая мишень рапамицина (mTOR), что приводит к улучшению структуры и функции митохондрий, стимуляции аутофагии, снижению окислительного стресса и подавлению воспаления. Модуляция этих путей смещает окислительный метаболизм с углеводов на липиды и приводит к ключевому снижению уровня инсулина, резистентности к нему, глюкозо- и липотоксичности. В настоящем обзоре представлены современные данные о патогенезе нейтропении и возможности применения эмпаглифлозина для ее купирования у пациентов с БНГ Ib.

Ключевые слова: болезнь накопления гликогена Ib типа, нейтропения, гипогликемия, ингибитор почечного транспортера глюкозы, эмпаглифлозин

Для цитирования: Сурков А.Н., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Аракелян А.Л., Бессонов Е.Е., Журкова Н.В. Болезнь накопления гликогена Ib типа: современное понимание патогенеза нейтропении и перспективы ее лечения эмпаглифлозином. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(5):498–506. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2646>

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь накопления гликогена Ib типа (БНГ Ib) — редкое заболевание из группы наследственных нарушений обмена углеводов. Частота данного заболевания составляет 1 на 500 тыс. живых новорожденных [1, 2]. Заболевание обусловлено мутациями в гене SLC37A4, кодирующем глюкозо-6-фосфатный транспортер (глюкозо-6-фосфаттранслоказу), который

локализован внутри мембраны эндоплазматического ретикулума. Глюкозо-6-фосфатный транспортер регулирует транспорт глюкозо-6-фосфата через мембрану эндоплазматического ретикулума с последующим гидролизом глюкозо-6-фосфатазой, экспрессируемой в печени, почках и кишечнике, до глюкозы [3, 4]. Недостаточность глюкозо-6-фосфатного транспортера приводит к ингибированию как гликогенолиза, так

и глюконеогенеза, нарушению метаболизма глюкозы, что негативно сказывается на контроле гликемии, приводит к избыточному накоплению гликогена и липидов в печени, почках и слизистой оболочке кишечника. Основные клинические проявления заболевания: задержка физического развития, «кукольное лицо» (вследствие избыточного отложения подкожной жировой клетчатки в области щек), большой выступающий живот, гепатомегалия, рецидивирующие бактериальные инфекции, остеопороз. При лабораторном исследовании выявляются гипогликемия, лактатацидоз, гиперурикемия и гиперлипидемия. У детей первого года жизни и младшего возраста гипогликемия проявляется уже после 2–4 ч голодания. Кроме того, у пациентов с БНГ Ib наблюдаются нейтропения и дисфункция нейтрофилов, что делает их склонными к рецидивирующим инфекциям, поражениям мочеполовой системы и воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) [4, 5]. Нейтропения может дебютировать при рождении или позже, характер ее либо циклический, либо постоянный, с переменным клиническим течением [6, 7]. Установлено, что количество нейтрофилов снижается ввиду их дефектной продукции или усиленного апоптоза. Нейтрофилы при БНГ Ib имеют дисфункциональный метаболизм, который вызывает нарушение хемотакси-

са, окислительный взрыв и снижение их бактерицидной активности [8].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Накопление 1,5-ангидроглюцитол-6-фосфата (1,5-AG6P) в гранулоцитах недавно было признано причиной дисфункции нейтрофилов при БНГ Ib [9]. Его образование происходит в результате действия гексокиназы на 1,5-ангидроглюцитол (1,5-AG, 1-дезоксиглюкоза). Этот полиол, физиологически присутствующий в крови, является аналогом глюкозы, которая поступает из пищевых источников, и имеет постоянную концентрацию в крови, поддерживаемую почечным клиренсом [10]. Однако он также может синтезироваться в результате эндогенной продукции в кишечнике [9]. Из цитозоля нейтрофилов 1,5-AG6P под действием G6PT транспортируется в эндоплазматический ретикулум, где повторно превращается в 1,5-AG с помощью глюкозо-6-фосфатазной каталитической субъединицы 3 (G6PC3), гомологичной субъединице 1 (G6PC1). У лиц с отсутствием G6PT (вызывающей БНГ Ib) либо G6PC3 (вызывающей нейтропению IV типа) 1,5-AG6P накапливается в цитозоле нейтрофилов, где ингибирует превращение глюкозы в G6P гексокиназами. Пониженный уровень G6P уменьшает количество глюкозы для гликолиза и пентозофосфат-

Andrej N. Surkov^{1, 2}, Aleksandr A. Baranov^{1, 3}, Lejla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Anna L. Arakelyan¹, Evgenij E. Bessonov¹, Natal'ya V. Zhurkova¹

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

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

³ I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russian Federation

Glycogen storage disease type Ib: modern understanding of the pathogenesis of neutropenia and prospects for its treatment with empagliflozin

Glycogen storage disease type Ib (GSD Ib) — is a disease from the group of hereditary metabolic diseases caused by insufficiency of the glucose-6-phosphate transporter (G6PT, SLC37A4), which leads to a violation of both glycogenolysis and gluconeogenesis and, as a consequence, to excessive accumulation of glycogen and fat in the liver, kidneys and intestinal mucosa. The main clinical manifestations and laboratory data include growth retardation, hepatomegaly, hypoglycemia, lactic acidosis, hyperuricemia and hyperlipidemia. Complications of this disease are hepatocellular adenoma with a possible risk of malignancy, nephropathy and osteoporosis. A specific sign of GSD Ib is neutropenia with impaired neutrophil function, which creates prerequisites for recurrent infections and the development of inflammatory bowel disease. Until the present, enzyme replacement therapy of GSD Ib has not been developed, therefore, the main methods of treatment are a specialized diet with the addition of raw corn starch (for relief of hypoglycemia) and the use of granulocyte colony stimulating factor (for relief of neutropenia). However, the recent establishment of the role of 1,5-anhydroglucitol in the pathogenesis of neutrophil dysfunction in GSD Ib has led to a reprofiling of indications for the use of empagliflozin, a type 2 renal sodium—glucose cotransporter inhibitor (SGLT2). In the modern literature, it is reported about a minor, but very successful experience of its use in patients with GSD Ib (outside the framework of official indications for use) and a beneficial effect on neutrophil dysfunction and its clinical consequences. Oddly enough, this hypoglycemic drug improved not only metabolic, but also glycemic control in patients with GSD Ib, despite the fact that the pathology is based on chronic hypoglycemia. More and more evidence points to the role of empagliflozin in the regulation of cellular homeostasis (for example, fatty acid metabolism, glucose, cholesterol, apoptosis and cell proliferation, in particular in the liver) by influencing the activity of sirtuin 1 (SIRT1), AMP-activated protein kinase (AMPK) and signal molecules such as -serine/threonine protein kinase (Akt) and a mechanical target of rapamycin (mTOR), which leads to an improvement in the structure and function of mitochondria, stimulation of autophagy, reducing oxidative stress and suppressing inflammation. Modulation of these pathways shifts oxidative metabolism from carbohydrates to lipids and leads to a key decrease in insulin levels, resistance to it, glucose and lipotoxicity. This review presents current data on the pathogenesis of neutropenia and the possibility of using empagliflozin for its relief in patients with GSD Ib.

Key words: glycogen storage disease type Ib, neutropenia, hypoglycemia, renal glucose transporter inhibitor, empagliflozin

For citation: Andrej N. Surkov, Aleksandr A. Baranov, Lejla S. Namazova-Baranova, Anna L. Arakelyan, Evgenij E. Bessonov, Natal'ya V. Zhurkova Glycogen storage disease type Ib: modern understanding of the pathogenesis of neutropenia and prospects for its treatment with empagliflozin. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(5):498–506. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2646>

ного пути. В свою очередь, снижение выработки аденозинтрифосфата в результате гликолиза влияет на продолжительность жизни нейтрофилов, а недостаточная продукция никотинамидадениндинуклеотидфосфата Н в рамках пентозофосфатного пути стимулирует окислительный взрыв. Кроме того, сниженная доступность уридиндифосфата глюкозы препятствует образованию гликанов и гликозилированию белков [9].

Исследования *in vitro*

M. Veiga-da-Cunha и соавт. (2019) использовали кластеризованную регулярно чередующуюся систему коротких палиндромных повторов (CRISPR-Cas9) для получения клеточных линий человеческого гентингтин-ассоциированного протеина 1 (HAP1) с дефицитом G6PC3 или G6PT, чтобы исследовать, приводит ли их дефицит к накоплению 1,5-AG6P. Добавление 1,5-AG к питательной среде приводило к дозозависимому накоплению 1,5-AG6P в клеточных линиях с дефицитом G6PC3 или G6PT, в то время как его уровни в клетках дикого типа оставались примерно в 100 раз ниже. Это продемонстрировало, что 1,5-AG фосфорилируется в 1,5-AG6P, и подтвердило гипотезу о том, что как G6PC3, так и G6PT необходимы для гидролиза 1,5-AG6P [9]. Кроме того, в соответствии с идеей о том, что 1,5-AG6P может ингибировать первую стадию гликолиза путем блокирования гексокиназы 1 (как ранее было показано в головном мозге) [11], это приводит к значительному снижению количества промежуточных продуктов гликолиза (G6P, фруктозо-6-Р, рибоза-5-Р, 6-фосфоглюконат и фруктозо-1,6-бисфосфат).

Токсичность 1,5-AG была впервые продемонстрирована на иммортализованной линии клеток-предшественников нейтрофилов от мышей с дефицитом G6PC3, у которых физиологические концентрации 1,5-AG в культуральной среде вызывали массовое накопление 1,5-AG6P, а также снижение концентрации G6P, активности гликолиза, выживаемости нейтрофилов и клеточную гибель [9].

Исследования *in vivo*

В лейкоцитах у 3 пациентов с нейтропенией на фоне дефицита G6PC3 или G6PT выявлена концентрация 1,5-AG6P, в 500 раз превышающая контрольную. Кроме того, содержание 1,5-AG6P в нейтрофилах было выше, чем в мононуклеарных клетках периферической крови у тех же пациентов. Эти результаты согласуются с идеей о том, что G6PT и G6PC3 участвуют в метаболизме 1,5-AG6P в нейтрофилах человека и, когда они дефектны, 1,5-AG6P накапливается в цитозоле и ингибирует гексокиназы. Следовательно, возникающая нейтропения является результатом дефицита восстановления метаболитов, вызванного неспособностью удалить неклассический метаболит 1,5-AG6P [9].

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БНГ IB ТИПА

Аспекты питания

Диетическое лечение является «краеугольным камнем» ведения пациентов с дефицитом G6PC1 и G6PT, направленным на предотвращение гипогликемии и минимизацию риска неврологических осложнений, таких как задержка психомоторного развития, судороги и летальный исход. Диетотерапия при БНГ Ia и БНГ Ib идентична, но последним в связи с предрасположенностью к ВЗК необходимы дополнительные ограничения. Отказ от голодания — это первая линия лечения путем частого употребления высокоуглеводной диеты с низким

содержанием жира, дополненной сырым кукурузным крахмалом [2, 12]. На первом году жизни ночные приемы пищи могут быть заменены непрерывным энтеральным питанием через назогастральный зонд или гастростому. При этом хирургическая гастростомия должна быть выполнена во время терапии гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) с целью минимизации риска развития местной инфекции или плохого заживления раны [5]. Эксперты Американской коллегии медицинской генетики и геномики рекомендуют обеспечивать ночную энтеральную инфузию глюкозы со скоростью 8–10 мг глюкозы/кг/мин у младенцев и 4–8 мг глюкозы/кг/мин у детей более старшего возраста. Суточный калораж должен состоять на 60–70% из углеводов, 10–15% из белков и < 30% из жиров. Доза сырого кукурузного крахмала подбирается из расчета 1,6 г/кг (идеальная масса тела) каждые 3–4 ч у детей младшего возраста и 1,7–2,5 г/кг каждые 4–6 ч у более старших пациентов. Некоторым взрослым может потребоваться однократная доза крахмала перед сном для поддержания гликемии > 70 мг/дл (> 4 ммоль/л) и уровня лактата < 2 ммоль/л. Однако, исходя из приведенных выше рекомендаций, для достижения нормогликемии в течение суток ночной и дневной режимы кормления затем должны подбираться индивидуально, исходя из результатов мониторинга уровня глюкозы в динамике. Следует проводить тщательный мониторинг гликемии и метаболических параметров во избежание перекармливания и чрезмерного лечения, которые приводят к гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, ожирению и дефициту питательных веществ [5]. В случае ВЗК может потребоваться непрерывное энтеральное питание с использованием элементарной диеты с полимерной формулой [13, 14] и минимальным количеством сырого кукурузного крахмала, необходимым для достижения гликемического и метаболического контроля, учитывая усугубляющее действие крахмала на течение ВЗК [15].

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Современное лечение иммунологических нарушений при БНГ Ib основано на подкожных инъекциях Г-КСФ в начальной дозе 1 мкг/кг ежедневно или с чередованием в течение нескольких дней в случае тяжелой персистирующей нейтропении, угрожающей жизни инфекции, верифицированного ВЗК или тяжелой диареи, требующей госпитализации или нарушающей привычный образ жизни [16, 17]. Дозу Г-КСФ следует постепенно увеличивать до достижения количества нейтрофилов $0,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$ [5]. Однако хотя Г-КСФ и способен восстановить количество нейтрофилов, он неэффективен при их дисфункции [8]. Кроме того, его частое применение может усугубить спленомегалию и остеопению [18], увеличить риск злокачественных новообразований (острый миелоидный лейкоз и миелодисплазия) [18–20].

Эмпаглифлозин

Эмпаглифлозин — ингибитор почечного натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), противодиабетический препарат, ингибирующий реабсорбцию глюкозы почками, вызывающий выведение глюкозы и других сахаров у пациентов с диабетом и нормогликемией. 1,5-AG обычно фильтруется в клубочках и реабсорбируется в проксимальных почечных канальцах специфическими активными транспортерами [21]. Поскольку реабсорбция 1,5-AG конкурентно ингибируется глюкозой [22], патологические состояния, сопровождающиеся

повышенной глюкозурией (например, неконтролируемый диабет или применение ингибиторов SGLT2), приводят к увеличению экскреции 1,5-AG с мочой и снижению его концентрации в крови [8, 23–26].

M. Veiga-da-Cunha и соавт. (2019) продемонстрировали, что введение эмпаглифлозина мышам с дефицитом G6PC3 было направлено на снижение уровня 1,5-AG в крови и внутриклеточных уровней 1,5-AG6P, а также на нормализацию количества нейтрофилов. И наоборот, введение 1,5-AG повышало уровни 1,5-AG6P и провоцировало остановку созревания нейтрофилов с накоплением промиелоцитов [9].

Возможности терапии БНГ Ib типа эмпаглифлозином

S.B. Wortmann и соавт. (2020) назначали эмпаглифлозин вне рамок официальных показаний к применению 4 пациентам с БНГ Ib (3 детям и 1 взрослому), имевшим недостаточный ответ на Г-КСФ, для лечения нейтропении и дисфункции нейтрофилов [8]. Повторное применение эмпаглифлозина в дозировке 0,3–0,7 мг/кг/сут привело к снижению уровня 1,5-AG в сыворотке крови и 1,5-AG6P в нейтрофилах в течение одного месяца, и у пациентов наблюдалось клиническое улучшение в виде уменьшения симптомов рецидивирующих инфекций и поражений слизистых оболочек, ремиссии ВЗК. Во время лечения симптоматической гипогликемии не наблюдалось. Введение Г-КСФ было прекращено у двух пациентов и могло быть уменьшено на 81 и 57% у двух других соответственно. Количество нейтрофилов увеличилось и стабилизировалось у всех больных. Нормализация окислительного взрыва нейтрофилов, хемотаксиса, бактерицидной активности и гликозилирования белков свидетельствовала о коррекции дисфункции нейтрофилов [8].

Позднее S.C. Grünert и соавт. (2020) сообщали о прекращении приема Г-КСФ на фоне терапии эмпаглифлозином у 35-летнего пациента с БНГ Ib с сопутствующим улучшением заживления ран и купированием симптомов ВЗК без побочных эффектов [27].

A. Rossi и соавт. (2021) описали 14-летнего пациента с БНГ Ib, имевшего тяжелую форму ВЗК, который на фоне приема эмпаглифлозина отметил улучшение клинических симптомов и урежение частоты стула в течение первой недели терапии и нормализацию педиатрического индекса активности болезни Крона (PCDAI) в течение первого месяца. Значительное снижение активности заболевания было подтверждено по данным магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости через 3 мес лечения, результаты гистологического исследования слизистой оболочки кишки свидетельствовали о снижении воспаления через 5,5 мес. Дозировка Г-КСФ была снижена. Также было отмечено улучшение метаболического контроля — сообщалось о стабильных концентрациях лактата, нормализации уровня триглицеридов и купировании гиперурикемии. Функция печени и почек была нормальной, побочных эффектов от терапии не описано. Успешное лечение ВЗК, вероятно, оказало положительный эффект на метаболический контроль, что связано с улучшением всасывания глюкозы в кишечнике и стабилизацией кишечного микробиома [28, 29]. Все это в совокупности, безусловно, улучшило общее психосоциальное благополучие пациента [28].

В другом сообщении было подтверждено, что эмпаглифлозин положительным образом влиял на нейтропению, дисфункцию нейтрофилов и симптомы ВЗК у ребенка, снижая уровень 1,5-AG в сыворотке крови

без усугубления эпизодической гипогликемии в рамках БНГ Ib [30]. Аналогичные результаты были описаны у 35-летнего пациента, которому удалось снизить дозу Г-КСФ; о случаях гипогликемии не сообщалось [22].

M. Kasztor и соавт. (2022) описали клиническое наблюдение 4 детей, получавших эмпаглифлозин, показав его положительное влияние на урежение эпизодов инфекций, улучшение течения ВЗК и заживление ран. Г-КСФ был отменен либо же уменьшена его дозировка. У трех детей изначально отмечались частые гипогликемические состояния в рамках БНГ Ib, которые впоследствии были скорректированы. В дальнейшем на фоне приема эмпаглифлозина только у одного пациента во время лечения произошел единственный эпизод гипогликемии, связанный с задержкой приема пищи на ночь [31].

S.C. Grünert и соавт. (2022) сообщали о благоприятном применении эмпаглифлозина у беременной пациентки с БНГ Ib: поскольку гликемические показатели были очень нестабильными в первые недели гестации, доза препарата, учитывая его гипогликемический эффект, была снижена, что, однако, вызвало рецидив поражения слизистой оболочки ротовой полости, в связи с чем была восстановлена прежняя дозировка. После кесарева сечения грудное вскармливание продолжалось регулярно. Однако даже у другой зарегистрированной пациентки, которая не получала эмпаглифлозин до родов, во время беременности наблюдалась рецидивирующая легкая гипогликемия, лежащая в основе БНГ Ib типа, что требовало введения глюкозы. Применение Г-КСФ было прекращено у обеих женщин в связи с нормализацией количества нейтрофилов и успешным заживлением ран на фоне лечения эмпаглифлозином [32].

R.K. Halligan и соавт. (2022) сообщили о группе из 8 педиатрических пациентов с БНГ Ib, получавших лечение эмпаглифлозином, средний возраст которых составлял 7,8 года (диапазон 1,5–15,8): было показано положительное влияние на функцию нейтрофилов, анемию и рост. Уровни 1,5-AG в плазме снизились в среднем на 78%. У половины пациентов после начала лечения наблюдались эпизоды гипогликемии, а у одного пациента — гипогликемические судороги, что, возможно, связано с гипогликемическим эффектом эмпаглифлозина. Однако при снижении дозы препарата и увеличении потребления углеводов гипогликемия была купирована. У пациентов наблюдались улучшение медианы z-score по росту и ИМТ, а также стабильный метаболический контроль [33].

J. Bidiuk и соавт. (2022) описали 2 взрослых — брата и сестру — с БНГ Ib. Последняя страдала сердечной недостаточностью, лечение эмпаглифлозином привело к уменьшению выраженности кардиомиопатии, что позволило сократить объем кардиологической терапии и отменить эплеренон; о симптоматической гипогликемии не сообщалось. Также удалось снизить дозировку Г-КСФ и уменьшить количество препаратов для лечения сопутствующих клинических состояний. У ее брата, который страдал HLA-B27-положительным артритом и синусовой тахикардией, эмпаглифлозин позволил отменить кортикостероиды и уменьшить объем антиаритмической терапии без изменений гликемического контроля [34].

Z. Hexner-Erichman и соавт. (2022) сообщали о 2 пациентах (17 и 8 лет), которые получали эмпаглифлозин в течение 18 и 24 мес соответственно. Лечение было безопасным и эффективным, что выражалось в нормализации количества нейтрофилов и их функции, а также способствовало разрешению поражений слизистых оболочек и улучшению течения ВЗК после прекращения

приема Г-КСФ. У обоих пациентов не было зарегистрировано ни одного случая гипогликемии, которые могли бы возникнуть на фоне применения SGLT2, учитывая генетическую предрасположенность к низкому уровню глюкозы при БНГ Ib [35].

Используя нецелелевое метаболомное профилирование, E. Tallis и соавт. (2022) наблюдали за лечением эмпаглифлозином 11-летней девочки после снижения уровня 1,5-AG; одновременно улучшились количество нейтрофилов и их функция, а также симптомы ВЗК при снижении дозы Г-КСФ. Дозировка эмпаглифлозина была скорректирована в связи с артралгией, но о других побочных эффектах не сообщалось. Важно отметить, что у ребенка улучшилась толерантность к голоданию [36]. Нецелелевая метаболомика также показала модификации других метаболических путей обмена липидов, о чем ранее сообщалось у пациентов с БНГ Ib [37], и связанное с эмпаглифлозином улучшение других параметров метаболического контроля, таких как ураты и промежуточные продукты уратов [36].

Кроме того, недавно были опубликованы результаты многоцентрового исследования безопасности и эффективности эмпаглифлозина у пациентов с БНГ Ib. Клинические данные от 112 пациентов из 24 стран были собраны с помощью международного ретроспективного опросника. Прием эмпаглифлозина был начат в среднем возрасте 12,8 года (диапазон 0–38), в большинстве случаев < 18 лет. Средняя продолжительность лечения составила 10,1 мес (диапазон < 1–27), а средняя доза — 0,35 мг/кг/сут (диапазон 0,1–0,9). Пациенты отмечали улучшение состояния при поражениях слизистых оболочек, рецидивирующих инфекциях и симптомах ВЗК. Из них 5% прекратили прием Г-КСФ, а 17% снизили дозировку. Гипогликемия была зарегистрирована у 18% пациентов и не была связана с частотой приема препарата. Еще раз обратим внимание на то, что низкий уровень глюкозы в крови является частой находкой у пациентов с БНГ Ib, поэтому на основании полученных данных авторы не смогли определить, способствовало ли лечение эмпаглифлозином этим эпизодам. О лактоацидозе сообщалось у 5% больных (5 детей, 1 взрослый), которым потребовалась госпитализация. Один из взрослых пациентов также дважды госпитализировался в отделение интенсивной терапии по поводу кетоацидоза на фоне течения острого гастроэнтерита и обезвоживания [38].

Перспективы применения эмпаглифлозина при других типах болезней накопления гликогена

У пациентов с БНГ Ia наблюдается стеатоз печени, поскольку накопление G6P в эндоплазматическом ретикулуме активирует липогенез [39] и участвует в митохондриальном стрессе [40] и резистентности к инсулину [41, 42]. Кроме того, у пациентов с БНГ Ia повышенный уровень ацилкарнитинов в плазме крови и аномальный профиль органических кислот в моче свидетельствуют о митохондриальной дисфункции. Примечательно, что митохондриальная перегрузка может приводить к генерации промежуточных молекул, препятствующих передаче сигналов инсулина и вызывающих резистентность к нему [43]. Однако инсулинорезистентность и метаболический синдром также могут развиваться у пациентов, страдающих БНГ I типа, в случае неадекватной медицинской помощи, предоставляемой с избыточными объемами [44, 45].

Кроме того, патогенез поражения почек у пациентов с БНГ Ia и Ib схож с диабетической нефропатией, при этом начальная гиперфилтрация развивается

в сторону микроальбуминурии, протеинурии, гломерулосклероза и почечной недостаточности [5]. О стабильной функции почек сообщалось в единственном отчете пациента с БНГ Ib, получавшего эмпаглифлозин [28]. Может ли применение эмпаглифлозина у пациентов с БНГ Ib оказывать нефропротективный эффект, необходимо установить в ходе проспективных исследований.

Эмпаглифлозин потенциально может быть использован также у пациентов с БНГ Ia с целью улучшения метаболических показателей, профилактики митохондриального стресса, инсулинорезистентности, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и нефропатии [12].

При БНГ III типа дефицит деветвящего фермента приводит к избыточному накоплению аномального гликогена (лимит-декстрина) в печени и мышцах. Помимо гипогликемии и гепатопатии, накопление гликогена в сердце приводит к гипертрофической кардиомиопатии, которая может быть обструктивной и привести к сердечной недостаточности. Стандартная диета с высоким содержанием белка и сырого кукурузного крахмала оказывает благоприятное влияние на гликемический контроль, но может усугубить накопление гликогена в сердце. Единственным эффективным методом лечения кардиомиопатии является кетогенная диета, но результат сильно зависит от приверженности пациентов [46]. Использование эмпаглифлозина возможно ввиду его благоприятного воздействия на печень и сердце [12].

Дисфункция аутофагии в гепатоцитах может привести к различным поражениям печени, включая стеатоз, НАЖБП, фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [47]. Поражение печени является постоянным признаком при соответствующих формах БНГ. У субъектов с БНГ I типа быстро формируется стеатоз, и они подвержены риску развития аденомы и карциномы печени [5, 39]. Пациенты с БНГ типов III [48], IV, VI, IX, XI находятся в группе риска прогрессирующего поражения печени и малигнизации гепатоцеллюлярной аденомы [46]. Вероятно, здесь задействованы механизмы ингибирования аутофагии. Примечательно, что нарушение аутофагии недавно было продемонстрировано на мышинной модели БНГ Ib [49]. Благодаря своему проаутофагическому эффекту эмпаглифлозин может представлять собой хорошего кандидата для лечения форм БНГ с поражением печени.

В некоторых исследованиях, проведенных у людей с мышечными типами БНГ (V, VII), сообщалось о благоприятном влиянии кетогенной диеты на функцию митохондрий, стимуляцию β -окисления и гликолиза, а также об улучшении переносимости физических нагрузок [50–53]. Поскольку влияние эмпаглифлозина на окислительный метаболизм (усиление липолиза в условиях гипогликемии) аналогично кетогенной диете, для мышечных типов БНГ может быть полезным прием ингибиторов SGLT2 вместо кетогенной диеты или в сочетании с ней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ингибитор SGLT2 эмпаглифлозин, зарегистрированный при сахарном диабете 2-го типа у взрослых, имеет благоприятный профиль безопасности. Текущие данные рандомизированных контролируемых исследований не указывают на повышенный риск диабетического кетоацидоза и острого повреждения почек у таких пациентов при его применении [54]. Наиболее распространенным побочным эффектом является грибковое поражение кожи урогенитальной области ввиду глюкозурии. Гипогликемия, которая могла бы усугубиться ввиду основного генетического дефекта при БНГ Ib, наблюда-

лась редко и только в сочетании с другой противодиабетической терапией [55].

Лечение сахароснижающими препаратами пациентов с метаболическим заболеванием, проявляющимся гипогликемией, может показаться нелогичным, однако на данный момент сообщалось лишь о редких и незначительных гипогликемиях и других побочных эффектах, таких как урогенитальные инфекции, лактоацидоз и кетоацидоз, у пациентов с БНГ Ib, получавших эмпаглифлозин [8, 33, 38].

Однако гипогликемия и лактоацидоз являются частыми симптомами у пациентов с БНГ Ib, поэтому вклад лечения эмпаглифлозином в их усугубление определить не удалось. Тем не менее, рекомендуется прекращение приема препарата во время лихорадки или желудочно-кишечных заболеваний на несколько дней до стабилизации гомеостаза глюкозы и жидкости [38]. В то же время в условиях генетической инсулинорезистентности, такой как синдром Рабсона – Менденхолла, при инсулинотерапии эмпаглифлозин, наоборот, улучшал гликемический контроль без значительного усиления кетонемии [56, 57].

В контексте метаболических изменений при БНГ Ib у пациентов могут отмечаться гиперурикемия и гипертриглицеридемия. Гиперурикемия может быть результатом ингибирующего действия лактата на канальцевую экскрецию мочевой кислоты и повышенного катаболизма адениновых нуклеотидов [58]. Несмотря на это, лишь несколько авторов сообщали о показателях мочевой кислоты до и после применения ингибиторов SGLT2, а в ряде случаев пациенты одновременно принимали аллопуринол для предотвращения повреждения почек [59], эмпаглифлозин, по-видимому, оказывает «смягчающее» действие на гиперурикемию при БНГ Ib [28, 30, 33, 36]. Также описано улучшение средних уровней уратов [33] на фоне прекращения приема аллопуринола у двух пациентов [28, 33]. Аналогичные данные были получены при использовании нецелевого метаболомного профилирования у одного пациента [36]. Может ли это быть связано с прямой корреляцией между уровнями мочевой кислоты в плазме и 1,5-AG в сыворотке крови, независимо от глюкозурии, до сих пор неясно [60]. С другой стороны, это может быть отражением улучшенного метаболического контроля [33]. Сообщалось, что значения триглицеридов имели переменную тенденцию во время терапии ингибитором SGLT2 [30, 31, 33].

Поскольку большинство исследований были сосредоточены на оценке влияния эмпаглифлозина на дисфункцию нейтрофилов и течение ВЗК и отсутствовало долгосрочное наблюдение, имеющихся данных недостаточно для понимания действия эмпаглифлозина на печень, почки и сердечно-сосудистую систему у пациентов с БНГ Ib.

Таким образом, исходя из имеющихся данных, гликемический и метаболический контроль на фоне лечения эмпаглифлозином у пациентов с БНГ Ib, по-видимому, улучшается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя приведенные данные получены из отчетов об отдельных клинических случаях и ретроспективного исследования, недавнее применение эмпаглифлозина вне рамок официальных показаний к применению у пациентов с БНГ Ib представило доказательства его безопасности и положительного влияния на дисфункцию нейтрофилов и связанные с ней клинические проявления. У большинства пациентов также наблюдалось улучшение гликемического и метаболического контроля,

что благоприятно сказывалось на общем самочувствии. Ожидаются дальнейшие исследования для более тщательной оценки долгосрочных рисков и преимуществ терапии. Эмпаглифлозин обладает плейотропным системным действием, в связи с чем он представляется хорошим кандидатом для регулярного применения также при других метаболических заболеваниях, сопровождающихся гипогликемией, окислительным дисбалансом и митохондриальной дисфункцией, воспалением и нарушением аутофагии с последующим повреждением органов.

В будущем необходимо проведение высококачественных исследований, направленных на получение доказательств безопасности и эффективности применения эмпаглифлозина как при БНГ, так и при других наследственных нарушениях углеводного, липидного, аминокислотного обмена веществ, митохондриальных и лизосомальных заболеваниях.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Н. Сурков — концепция работы, написание статьи, редактирование.

А.А. Баранов — руководство написанием статьи, итоговое редактирование.

Л.С. Намазова-Баранова — руководство написанием статьи, итоговое редактирование.

А.Л. Аракелян — сбор данных, изучение и анализ информации, систематизация полученных результатов, итоговая переработка статьи.

Е.Е. Бессонов — составление статьи, итоговая переработка статьи.

Н.В. Журкова — концепция работы, редактирование.

Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Andrej N. Surkov — concept of work, writing, editing.

Aleksandr A. Baranov — writing guide, final editing.

Lejla S. Namazova-Baranova — writing guide, final editing.

Anna L. Arakelyan — data collection, analyzing, systematization, final revision of the article.

Evgenij E. Bessonov — compilation, final revision of the article.

Natal'ya V. Zhurkova — concept of work, editing.

All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the manuscript, read and approved the final version of the text before publication.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.Н. Сурков

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

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Л.С. Намазова-Баранова

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

А.Л. Аракелян

<https://orcid.org/0000-0002-6837-9753>

Е.Е. Бессонов

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

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase/glucose-6-phosphate transporter complexes. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(3):511–519. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9772-x>
2. Сурков А.Н. Гликогеновая болезнь у детей: современные представления (часть I) // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 2. — С. 30–42. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.208> [Surkov AN. Glycogen storage disease in children: modern concepts (part I). *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2012;11(2):30–42. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.208>]
3. Veiga-da-Cunha M, Gerin I, Chen Y-T, et al. A gene on chromosome 11q23 coding for a putative glucose-6-phosphate translocase is mutated in glycogen-storage disease types Ib and Ic. *Am J Hum Genet*. 1998;63(4):976–983. doi: <https://doi.org/10.1086/302068>
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н. и др. *Гликогеновая болезнь у детей: учебное пособие*. — М.: ПедиатрЪ; 2012. — 128 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Surkov AN, et al. *Glikogenovaya bolezнь u detei*: Tutorial. Moscow: Peditr; 2012. 128 p. (In Russ).]
5. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American college of medical genetics and genomics. *Genet Med*. 2014;16(11):e1–e29. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2014.128>
6. Visser G, Rake J-P, Fernandes J, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European study on glycogen storage disease type I. *J Pediatr*. 2000;137(2):187–191. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.105232>
7. Chen MA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases: diagnosis, treatment and outcome. *Transl Sci Rare Dis*. 2016;1:45–72. doi: <https://doi.org/10.3233/TRD-160006>
8. Wortmann SB, Van Hove JLK, Derks TGJ, et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib with an SGLT2 inhibitor. *Blood*. 2020;136(9):1033–1043. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019004465>
9. Veiga-da-Cunha M, Chevalier N, Stephenne X, et al. Failure to eliminate a phosphorylated glucose analog leads to neutropenia in patients with G6PT and G6PC3 deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(4):1241–1250. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1816143116>
10. Yamanouchi T, Tachibana Y, Akanuma H, et al. Origin and disposal of 1,5-anhydroglucitol, a major polyol in the human body. *Am J Physiol Metab*. 1992;263(2 Pt 1):E268–E273. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1992.263.2.E268>
11. Crane RK, Sols A. The non-competitive inhibition of brain hexokinase by glucose-6-Phosphate and related compounds. *J Biol Chem*. 1954;210(2):597–606. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)65385-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)65385-2)
12. Maiorana A, Tagliaferri F, Dionisi-Vici C. Current understanding on pathogenesis and effective treatment of glycogen storage disease type Ib with empagliflozin: new insights coming from diabetes for its potential implications in other metabolic disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1145111. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1145111>
13. Melis D, Parenti G, Della Casa R, et al. Crohn's-like ileo-colitis in patients affected by glycogen storage disease Ib: two years' follow-up of patients with a wide spectrum of gastrointestinal signs. *Acta Paediatr*. 2003;92(12):1415–1421. doi: <https://doi.org/10.1080/08035250310007033>
14. Wicker C, Roda C, Perry A, et al. Infectious and digestive complications in glycogen storage disease type Ib: study of a French cohort. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;23:100581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100581>
15. Rake JP, Visser G, Labrune P, et al. European Study on glycogen storage disease type I (ESGSD I). Guidelines for management of glycogen storage disease type I — European study on glycogen storage disease type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl:S112–S119. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1016-7>
16. Visser G, Rake J, Labrune P, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b — European study on glycogen storage disease type 1. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl:S120–S123. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1017-6>
17. Сурков А.Н., Черников В.В., Баранов А.А. и др. Результаты оценки качества жизни детей с печеночной формой гликогеновой болезни // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 4. — С. 90–94. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i4.759> [Surkov AN, Chernikov VV, Baranov AA, et al. Results of Life Quality Evaluation in Children with Hepatic Variant of Glycogen Disease. *Pediatricheskaya Farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2013;10(4):90–94. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i4.759>]
18. Visser G, Rake J, Labrune P, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in glycogen storage disease type 1b. Results of the European study on glycogen storage disease type 1. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl:S83–S87. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1010-0>
19. Li AM, Thyagu S, Maze D, et al. Prolonged granulocyte colony stimulating factor use in glycogen storage disease type 1b associated with acute myeloid leukemia and with shortened telomere length. *Pediatr Hematol Oncol*. 2018;35(1):45–51. doi: <https://doi.org/10.1080/08880018.2018.1440675>
20. Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib. *Curr Opin Hematol*. 2019;26:16–21. doi: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000474>
21. Boulanger C, Stephenne X, Diederich J, et al. Successful use of empagliflozin to treat neutropenia in two G6PC3-deficient children: impact of a mutation in SGLT5. *J Inherit Metab Dis*. 2022;45(4):759–768. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12509>
22. Makrilakis K, Bampagianni A, Veiga-da-Cunha M. Repurposing of empagliflozin as a possible treatment for neutropenia and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: a case report. *Cureus*. 2022;14(7):12–15. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.27264>
23. Akanuma Y, Morita M, Fukuzawa N, et al. Urinary excretion of 1,5-anhydro-D-glucitol accompanying glucose excretion in diabetic patients. *Diabetologia*. 1988;31(11):831–835. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00277486>
24. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition — a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(7):551–559. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd3180>
25. Fortuna D, McCloskey LJ, Stickie DF. Model analysis of effect of canagliflozin (Invokana), a sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor, to alter plasma 1,5-anhydroglucitol. *Clin Chim Acta*. 2016;452:138–141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.11.010>
26. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3169–3176. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0387>
27. Grünert SC, Elling R, Maag B, et al. Improved inflammatory bowel disease, wound healing and normal oxidative burst under treatment with empagliflozin in glycogen storage disease type Ib. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):218. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01503-8>
28. Rossi A, Miele E, Fecarotta S, et al. Crohn disease-like enterocolitis remission after empagliflozin treatment in a child with glycogen storage disease type Ib: a case report. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):149. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01100-w>
29. Ceccarani C, Bassanini G, Montanari C, et al. Proteobacteria overgrowth and butyrate-producing taxa depletion in the gut microbiota of glycogen storage disease type 1 patients. *Metabolites*. 2020;10(4):133. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo10040133>
30. Mikami M, Arai A, Mizumoto H. Empagliflozin ameliorated neutropenia in a girl with glycogen storage disease Ib. *Pediatr*

- Int. 2021;63(11):1394–1396. doi: <https://doi.org/10.1111/ped.14629>
31. Kaczor M, Greczan M, Kierus K, et al. Sodium-glucose cotransporter type 2 channel inhibitor: breakthrough in the treatment of neutropenia in patients with glycogen storage disease type 1b? *JIMD Rep.* 2022;63(3):199–206. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12278>
32. Grünert SC, Rosenbaum-Fabian S, Schumann A, et al. Two successful pregnancies and first use of empagliflozin during pregnancy in glycogen storage disease type 1b. *JIMD Rep.* 2022;63(4):303–308. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12295>
33. Halligan RK, Dalton RN, Turner C, et al. Understanding the role of SGLT2 inhibitors in glycogen storage disease type 1b: the experience of one UK centre. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):195. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02345-2>
34. Bidiuk J, Gaciong Z, Sobieraj P. The overall benefits of empagliflozin treatment in adult siblings with glycogen storage disease type 1b: one year experience. *Arch Med Sci.* 2022;18(4):1095–1099. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms/150029>
35. Hexner-Erichman Z, Veiga-da-Cunha M, Zehavi Y, et al. Favorable outcome of empagliflozin treatment in two pediatric glycogen storage disease type 1b patients. *Front Pediatr.* 2022;10:1071464. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1071464>
36. Tallis E, Karsenty CL, Grimes AB, et al. Untargeted metabolomic profiling in a patient with glycogen storage disease 1b receiving empagliflozin treatment. *JIMD Rep.* 2022;63(4):309–315. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12304>
37. Mathis T, Poms M, Köfeler H, et al. Untargeted plasma metabolomics identifies broad metabolic perturbations in glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis.* 2022;45(2):235–247. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12451>
38. Grünert SC, Derks TGJ, Adrian K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in glycogen storage disease type 1b: data from an international questionnaire. *Genet Med.* 2022;24(8):1781–1788. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2022.04.001>
39. Rajas F, Labrune P, Mithieux G. Glycogen storage disease type 1 and diabetes: learning by comparing and contrasting the two disorders. *Diabetes Metab.* 2013;39(5):377–877. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.03.002>
40. Курбатова О.В., Измайлова Т.Д., Сурков А.Н. и др. Митохондриальная дисфункция у детей с печеночными формами гликогеновой болезни // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2014. — Т. 69. — № 7-8. — С. 78–84. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i7-8.1112> [Kurbatova OV, Izmajlova TD, Surkov AN, et al. Mitochondrial Dysfunction in Children with Hepatic Forms of Glycogen Storage Disease. *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2014;69(7-8):78–84. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i7-8.1112>]
41. Melis D, Rossi A, Pivonello R, et al. Glycogen storage disease type 1a (GSD 1a) but not glycogen storage disease type 1b (GSD 1b) is associated to an increased risk of metabolic syndrome: possible role of microsomal glucose 6-phosphate accumulation. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:91. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0301-2>
42. Rossi A, Simeoli C, Salerno M, et al. Imbalanced cortisol concentrations in glycogen storage disease type I: evidence for a possible link between endocrine regulation and metabolic derangement. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):99. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01377-w>
43. Rossi A, Ruoppolo M, Formisano P, et al. Insulin-resistance in glycogen storage disease type 1a: linking carbohydrates and mitochondria? *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(6):985–995. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0149-4>
44. Bhattacharya K. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(3):621–629. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9322-8>
45. Dahlberg KR, Ferrecchia IA, Damska-Williams M, et al. Cornstarch requirements of the adult glycogen storage disease 1a population: a retrospective review. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(2):269–278. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12160>
46. Rossi A, Hoogeveen IJ, Bastek VB, et al. Dietary lipids in glycogen storage disease type III: a systematic literature study, case studies, and future recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(4):770–777. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12224>
47. Qian H, Chao X, Williams J, et al. Autophagy in liver diseases: a review. *Mol Aspects Med.* 2021;82:100973. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.100973>
48. Halaby CA, Young SP, Austin S, et al. Liver fibrosis during clinical ascertainment of glycogen storage disease type III: a need for improved and systematic monitoring. *Genet Med.* 2019;21(12):2686–2694. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0561-7>
49. Gautam S, Zhang L, Lee C, et al. Molecular mechanism underlying impaired hepatic autophagy in glycogen storage disease type 1b. *Hum Mol Genet.* 2023;32(2):262–275. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac197>
50. Busch V, Gempel K, Hack A, et al. Treatment of glycogenosis type V with ketogenic diet. *Ann Neurol.* 2005;58(2):341. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.20565>
51. Vorgerd M, Zange J. Treatment of glycogenosis type V (McArdle disease) with creatine and ketogenic diet with clinical scores and with 31P-MRS on working leg muscle. *Acta Myol.* 2007;26(1):61–63.
52. Løkken N, Hansen KK, Storgaard JH, et al. Titrating a modified ketogenic diet for patients with McArdle disease: a pilot study. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(4):778–786. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12223>
53. Similä ME, Auranen M, Piirilä PL. Beneficial effects of ketogenic diet on phosphofructokinase deficiency (Glycogen storage disease type VII). *Front Neurol.* 2020;11:57. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00057>
54. Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(1):e02257. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022577>
55. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(7):1815–1823. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-3055>
56. dos Santos SS, Ramaldes LA, Gabbay MAL, et al. Use of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, empagliflozin, in a patient with rabson-mendenhall syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(7-8):313–316. doi: <https://doi.org/10.1159/000519613>
57. Galderisi A, Tamborlane W, Taylor SI, et al. SGLT2i improves glycemic control in patients with congenital severe insulin resistance. *Pediatrics.* 2022;150(1):e2021055671. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2021-055671>
58. Chen Y-T, Kishnani PS, Koeberl D. Glycogen storage diseases. In: *The online metabolic and molecular bases of inherited disease.* Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, et al., eds. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019. Available online: <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?aid=1181420647>. Accessed on October 17, 2023.
59. Ng ES-T, Gupta S, Khin SM, Mak A. Gout, anemia, and hepatomegaly in a young man with glycogen storage disease. *JCR J Clin Rheumatol.* 2012;18(4):222–223. doi: <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3182598ed1>
60. Ouchi M, Oba K, Aoyama J, et al. Serum uric acid in relation to serum 1,5-anhydroglucitol levels in patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem.* 2013;46(15):1436–1441. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.06.003>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

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

Баранов Александр Александрович, д.м.н., профессор, академик РАН [**Aleksandr A. Baranov**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** baranov@pediatr-russia.ru; **eLibrary SPIN:** 3570-1806

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

Аракелян Анна Леоновна [**Anna L. Arakelyan**, MD]; **e-mail:** a.silonyan@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4218-7060

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

Журкова Наталья Вячеславовна, к.м.н. [**Natal'ya V. Zhurkova**, MD, PhD]; **e-mail:** n1972z@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 4768-6310

Е.А. Дегтярева¹, Б.М. Мвела¹, А.П. Продеус², Д.Ю. Овсянников¹,
М.Г. Кантемирова¹, О.В. Алексеева¹, Д.А. Кудлай^{3, 4}, А.И. Ким⁵, И.Е. Нефедова⁵,
Т.В. Рогова⁵, М.Р. Туманян⁵, И.А. Корсунский⁶

¹ РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

² НИКИ детства, Московская область, г. Мытищи, Российская Федерация

³ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ ГНЦ Институт иммунологии, Москва, Российская Федерация

⁵ НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

⁶ Медицинский центр «Эмек», Алуфа, Израиль

Иммунодефицитные состояния при врожденных пороках сердца (обзор литературы)

Автор, ответственный за переписку:

Дегтярева Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской кардиологии ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3, тел.: +7 (903) 545-77-02, e-mail: dgp48@yandex.ru

Представлены данные исследований последних двух десятилетий о первичной и вторичной иммунологической недостаточности при врожденных пороках сердца (ВПС) как причине частых инфекционных осложнений до и после операций на сердце. На основании скринингов различного уровня приводятся данные о большей выраженности иммунологических нарушений при критических и цианотических ВПС при конотрункальных пороках по сравнению с таковыми при септальных дефектах и стенотических пороках. Нарушения чаще касались функции Т-клеток и дефицита иммуноглобулинов (особенно подгрупп IgG и IgG4). Различные виды первичного иммунодефицита были обнаружены при 13 генетических синдромах в сочетании с ВПС. В обзоре обсуждается возможность использования методики количественного определения ДНК TREC и KREC — побочных продуктов созревания Т- и В-клеточных рецепторов, позволяющей судить о дефектах Т- и В-клеточного звеньев иммунной системы для прогнозирования инфекционных осложнений у детей с ВПС. Приводятся данные собственного исследования 200 младенцев с ВПС (в 5% наблюдений с синдромальными формами ВПС), где снижение TREC было обнаружено в 23,5% случаев, в том числе у всех младенцев с синдромальными формами, чаще при цианотических и конотрункальных ВПС, и у детей, поступивших в критических состояниях. У детей со сниженными значениями TREC инфекционные осложнения в послеоперационном периоде наблюдались значимо чаще по сравнению с детьми с нормальными показателями (соответственно 36 и 3,6%). Анализ публикаций подтвердил значение скрининга TREC и KREC для целенаправленной предоперационной подготовки с целью уменьшения послеоперационных осложнений и снижения риска летальности при ВПС.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, иммунодефицитные состояния, первичные иммунодефициты, вторичная иммунологическая недостаточность, исследования иммунитета, KREC, TREC

Для цитирования: Дегтярева Е.А., Мвела Б.М., Продеус А.П., Овсянников Д.Ю., Кантемирова М.Г., Алексеева О.В., Кудлай Д.А., Ким А.И., Нефедова И.Е., Рогова Т.В., Туманян М.Р., Корсунский И.А. Иммунодефицитные состояния при врожденных пороках сердца (обзор литературы). *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(5):507–514. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2647>

ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ О ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА

Врожденные пороки сердечно-сосудистой системы (ВПС) — это существующие с рождения аномалии структуры или функции сердца и сосудов — даже в случае выявления патологии значительно позже. ВПС являются следствием нарушения эмбрионального развития. Смертность при ВПС до одного года жизни — не менее 40%, и 70% из них умирают в первые месяцы. Основным фактором выживаемости при ВПС являются их анатомо-морфологические характеристики, т.е. вид патологии [1, 2].

Деление ВПС на «критические и некритические» основано на «серьезности» дефекта и его влиянии на центральную гемодинамику. Критические ВПС требуют срочной помощи или хирургического вмешательства

в течение первых нескольких часов, дней или недель жизни [3–5], чему способствует немедленная правильная маршрутизация новорожденных, основанная на пренатальной и точной ургентной постнатальной диагностике ВПС [6]. Некритические ВПС относятся к менее серьезным дефектам, которые могут быть прооперированы в более позднем возрасте и/или получать медикаментозное лечение на протяжении определенного периода [7]. Установлено, что не менее 15% всех пороков сердца могут быть вызваны хромосомными аберрациями, генетическими мутациями или передаваться по наследству [8, 9]. Каждый год в мире на 50/1000 увеличивается количество больных, прооперированных по поводу ВПС [3]. Разработаны различные типы кардиохирургических операций (радикальные, паллиативные, гемодинамические и эндоваскулярные), которые выпол-

няются при лечении ВПС в зависимости от их клинической картины, гемодинамики и анатомии [10–14].

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА

Своевременная кардиохирургическая коррекция является важнейшим фактором выживаемости детей с ВПС, которая во многих центрах в последние десятилетия превышает 90% [15]. Однако операции бывают вынужденно отсрочены из-за интеркуррентной заболеваемости этих пациентов. При этом риски развития пневмонии, сепсиса и инфекционного эндокардита у детей с ВПС значительно выше, чем в популяции, что может привести к дальнейшим осложнениям и даже гибели пациентов [16–18]. Увеличение риска инфекций у детей с ВПС C.S. Woodward (2011) связывает с нарушениями иммунного ответа и гемодинамическими нарушениями [19]. Так, тяжелое течение бронхолитов и пневмоний, вызванных респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекцией, в разы превышающее по частоте таковое у детей без ВПС, увеличивает частоту госпитализаций в 3 раза, а также необходимость лечения в блоках интенсивной терапии и летальность, что было установлено канадским исследованием течения РСВ-инфекции у детей с ВПС и другими исследованиями [16, 20, 21]. Заболеваемость пневмониями, в том числе атипичными пневмониями, связанными с внутриклеточными возбудителями (микоплазменной и хламидийной инфекции), персистенция возбудителей могут стать причиной

длительной искусственной вентиляции легких и острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургической коррекции ВПС [16, 22, 23]. Риск развития эндокардита у детей с ВПС в 40 раз выше, чем у здоровых детей, особенно при цианотических и сложных ВПС. Такие дети являются основной группой риска инфекционного эндокардита до и после кардиохирургического лечения даже в периоде новорожденности и в раннем возрасте [24]. Жизнеугрожающим осложнением для детей с ВПС является сепсис — системная инфекция с полиорганной повреждением. При этом риски развития сепсиса и уровень смертности от него у младенцев с ВПС значительно выше, чем у младенцев без ВПС [25]. Поэтому важное значение имеют методы оценки иммунологических нарушений, позволяющие оценить и уменьшить риски инфекционных осложнений кардиохирургии [26–28].

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Иммунодефицитные состояния (ИДС) представляют собой врожденные или приобретенные дефекты иммунной системы, выражающиеся в неспособности организма осуществлять реакции клеточного и/или гуморального иммунитета для поддержания генетически обусловленной антигенной стабильности, обеспечения роста и развития организма [29–32]. Первичные иммунодефициты (ПИД) представлены группой генетически обусловленных заболеваний, которые характеризуются изолированными или комбинированными дефектами

Elena A. Degtyareva¹, Bupe M. Mwela¹, Andrey P. Prodeus², Dmitry Yu. Ovsyannikov¹, Marina G. Kantemirova¹, Olga V. Alekseeva¹, Dmitry A. Kudlay^{3, 4}, Alexey I. Kim⁵, Inessa E. Nefedova⁵, Tatiana V. Rogova⁵, Margarita R. Tumanyan⁵, Ilya A. Korsunskiy⁶

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

² Research clinical institute of childhood, the Moscow Region, Mytishchi, Russian Federation

³ I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russian Federation

⁴ National Research Center — Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

⁵ A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

⁶ Emek Medical Center, Afula, Israel

Immunodeficiency Disorders in Congenital Heart Diseases (Review)

The study data of the last two decades on primary and secondary immunodeficiency in congenital heart defects (CHD) as a cause of frequent infectious complications before and after cardiac surgery are presented. Based on screenings of various levels, data are provided on the greater severity of immunological disorders in critical and cyanotic CHD in conotruncal defects compared with those in septal defects and stenotic defects. Violations were more often related to T-cell function and immunoglobulin deficiency (especially the IgG and IgG4 subgroups). Various types of primary immunodeficiency were found in 13 genetic syndromes in combination with CHD. The review discusses the possibility of using the technique of quantitative determination of DNA TREC and KREC — by-products of maturation of T- and B-cell receptors, which allows us to judge the defects of the T- and B-cell links of the immune system to predict infectious complications in children with CHD. The data of our own study of 200 infants with CHD (in 5% of cases with syndromic forms of CHD) are presented, where a decrease in TREC was found in 23.5% of cases, including all infants with syndromic forms, more often with cyanotic and conotruncal CHD and in children admitted in critical conditions. In children with reduced TREC values, infectious complications in the postoperative period were observed significantly more often than in children with normal indicators (36 and 3.6%, respectively). The analysis of publications confirmed the importance of TREC and KREC screening for targeted preoperative preparation in order to reduce postoperative complications and reduce the risk of mortality in CHD.

Key words: congenital heart defects, immunodeficiency disorders, primary immunodeficiency, secondary immunodeficiency, immunity studies, KREC, TREC

For citation: Degtyareva Elena A., Mwela Bupe M., Prodeus Andrey P., Ovsyannikov Dmitry Yu., Kantemirova Marina G., Alekseeva Olga V., Kudlay Dmitry A., Kim Alexey I., Nefedova Inessa E., Rogova Tatiana V., Tumanyan Margarita R., Korsunskiy Ilya A. Immunodeficiency Disorders in Congenital Heart Diseases (Review). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(5):507–514. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2647>

клеточного (Т- и В-лимфоциты), гуморального иммунитета и фагоцитоза. Это редкие нарушения, проявляющиеся восприимчивостью к инфекции и преобладанием аутоиммунных реакций, аллергии, аутовоспаления и злокачественных новообразований [32–35]. Частота ПИД составляет 5,7 на 100 тыс. живорождений [35].

Вторичная иммунологическая недостаточность, или вторичные ИДС, может возникать в результате воздействия на иммунокомпетентный организм различных внешних факторов как инфекционной, так и неинфекционной природы. Вторичные ИДС являются приобретенными и встречаются чаще, чем ПИД. Описано развитие вторичных ИДС при широком спектре патологии, включая бактериальные, вирусные (ВИЧ) и гельминтные инфекции, эмоциональный и физический стресс, аллергические и аутоиммунные процессы, хирургические операции, травмы, патологические процессы с лимфопенией и потерей белка (например, ожоги, экссудативная энтеропатия и т.д.). Кроме того, вторичные ИДС описаны при лечебных процедурах, рентгенотерапии, антибиотикотерапии, применении цитостатиков и глюкокортикоидов, других медикаментов, в неблагоприятной экологической среде, при профессиональных вредностях, количественных и качественных дефицитах питания, в периоды гормональных перестроек и т.д. Описаны вторичные ИДС, связанные с сердечной недостаточностью и артериальной гипоксией при врожденных (особенно цианотических) и приобретенных пороках сердца, включая операции с использованием искусственного кровообращения в кардиохирургии [28, 31]. При изучении связи ИДС и ВПС был установлен повышенный риск неотложных состояний и летальности при их сочетании [36, 37].

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА

Склонность детей с ВПС к инфекции, по мнению авторов, может быть частично объяснена лежащим в ее основе иммунодефицитным расстройством. Это подтвердил обширный анализ D.J. Radford и Y.H. Thong, обнаруживший высокую частоту ИДС у детей с ВПС. Наблюдая широкий спектр дефицитов иммуноглобулинов (как при пороках с шунтированием крови, так и при стенотических пороках) и значительную корреляцию между наличием иммунодефицита и склонностью к инфекционным заболеваниям у исследуемой группы детей, авторы подчеркнули важность включения измерений подклассов IgG в комплекс диагностических мероприятий [26].

В более позднем конвенциональном иммунологическом исследовании D.J. Radford и соавт. 66 детей с ВПС у 32% из них было диагностировано ИДС по всем общепринятым критериям оценки параметров иммунитета (IgG, IgA, IgM, Т-клеточный иммунитет), а у большинства (53% из 66 детей) нарушения касались изменений подкласса IgG, причем у 26 пациентов (39% наблюдений) наблюдался преимущественно дефицит подкласса IgG4. Авторы обнаружили, что дети с конотрункальными аномалиями (тетрада Фалло, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, транспозиция магистральных артерий и общий артериальный ствол) в большей степени предрасположены к развитию иммунодефицита с нарушением функции Т-клеток и особенностями подклассов IgG, и подчеркнули, что даже у несиндромальных пациентов с ВПС были определены нарушения иммунитета, дефицит иммуноглобулинов и Т-клеток. Исследователи подчеркивают повышенный риск инфекционных осложнений и важность раннего распознавания ИДС — и осо-

бенно дефицита IgG — у детей с ВПС, что, по их мнению, может улучшить результаты противомикробной и иммунокорректирующей терапии с использованием препаратов внутривенных иммуноглобулинов [27].

Высокую частоту дефицита иммуноглобулинов по сравнению со здоровыми лицами подтвердили новые исследования G.P. Diller и соавт. [37].

Наши ранние исследования на основании иммунологических тестов первого и второго уровня (ВОЗ, 1983) позволили сделать вывод, что степень вторичных ИДС определяется выраженностью недостаточности кровообращения и артериальной гипоксемии при цианотических ВПС и усугубляется после хирургических вмешательств, что нуждается в коррекции для уменьшения риска развития послеоперационных гнойно-септических и инфекционных осложнений [28]. В то же время, по некоторым данным, не менее 30% ВПС сочетаются с генетическими синдромами, сопровождающимися внесердечными аномалиями, с врожденными пороками развития центральной нервной системы, опорно-двигательного аппарата, а также с иммунологической недостаточностью [38]. В медицинской литературе сообщалось о примерно 13 синдромах, при которых иммунодефицит и ВПС могут сосуществовать. Некоторые генетические синдромы особенно часто сочетаются с ВПС, в том числе синдромы Дауна, врожденной асплении [27], Ди Джорджи (синдром делеции 22q11.2), Кабуки [39–41].

Точные механизмы, лежащие в основе связи между иммунодефицитом и ВПС, еще до конца не изучены. Однако было высказано предположение, что нарушение функции тимуса, аномальная дифференцировка лимфоцитов и хроническое воспаление играют ключевую роль в этом процессе [42].

В исследовании, проведенном A. Ahmed и соавт. было установлено, что сама хирургическая коррекция ВПС, включающая частичное или полное удаление тимуса, способствует развитию врожденных и приобретенных В-клеточных иммунодефицитов [43]. Некоторые исследования показали, что генетические факторы способствуют сочетанному возникновению ВПС и иммунодефицита, поскольку при обоих состояниях могут обнаруживаться идентичные генетические аномалии. Констатируется необходимость дальнейших исследований для лучшего понимания механизмов и установления генетических факторов, лежащих в основе этой ассоциации и способствующих ей [36, 41, 42].

Таким образом, ИДС являются важной проблемой детей с ВПС, ухудшают результаты хирургических вмешательств и увеличивают риски летального исхода, поэтому раннее выявление и лечение иммунодефицита у пациентов с ВПС имеет важное значение для улучшения долгосрочных результатов.

В клинической практике исследование иммунитета играет решающую роль для диагностики и лечения различных заболеваний. Существует множество доступных методов количественной и функциональной оценки иммунной системы, включая анализы клеточного и гуморального иммунитета, идентификацию и количественное определение популяций и субпопуляций иммунных клеток, уровней иммуноглобулинов, уровней комплемента, про- и противовоспалительных цитокинов [30, 33, 44, 45], а также сложные иммуногистохимические исследования. Применяются новые высокоэффективные методики для выявления редких генетических мутаций, вызывающих иммунодефицит, генетические технологии секвенирования всего экзома и секвенирования следующего поколения [36, 46, 47]. Из 2392 младенцев,

прошедших тестирование с помощью секвенирования нового поколения (NGS), у 51 ребенка был диагностирован ПИД семи различных типов, причем самым распространенным оказался комбинированный иммунодефицит с ассоциированными или синдромальными признаками, который составил 25 из 51 случая (49%). Отрадно, что 35 пациентов (68,6%) либо были излечены, либо достигли улучшения после диагностики ПИД [46]. В последние годы для выявления структурных нарушений в иммунной системе применяются современные методы визуализации — компьютерная и магнитно-резонансная томография. Эти исследования также могут быть использованы для мониторинга прогрессирования заболевания и реакции на лечение [48].

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ИММУНИТЕТА

Учитывая ограниченную информативность стандартных лабораторных методов, иммунологические тесты подтвердили свою важность в качестве дифференциально-диагностических критериев для воспалительных и невоспалительных поражений миокарда при принятии решения о необходимости операции у пациентов с ВПС, синдромом кардиомегалии и тяжелой миокардиальной дисфункцией [28, 49]. Выбор подходящего исследования зависит от клинического контекста и предполагаемого основного иммунного дефекта.

Для оценки функции клеточного иммунитета в последние три десятилетия показали свою информативность ДНК-маркеры развития Т- и В-клеток — TREC (T-cell receptor excision circle) и KREC (kappa-deleting recombination excision circle). Открытие TREC и KREC в начале 1990-х гг. принадлежит группе исследователей Центра СПИДа имени Аарона Даймонда Рокфеллеровского университета Нью-Йорка под руководством Дугласа Ф. Никсона. Исследования показали, что в процессе созревания Т- и В-лимфоцитов в тимусе и костном мозге происходит формирование клеточных рецепторов путем рекомбинации генов в ДНК-цепи, что приводит к созданию уникального участка, способного распознавать внешние агенты. Во время каждой рекомбинации происходит удаление небольшого фрагмента цепи с образованием экзацизионных колец TREC и KREC [50]. Открытие TREC и KREC предоставило новые возможности для изучения иммунной системы и привело к лучшему пониманию механизмов перегруппировки генетического материала для генерации разнообразного набора Т-клеточных рецепторов, которые могут распознавать широкий спектр патогенов и реагировать на них [29, 50–53]. С момента первоначального открытия TREC и KREC были достаточно изучены, и их использование в качестве маркеров наивных Т- и В-клеток получило широкое распространение в иммунологических исследованиях у здоровых лиц различного возраста и при различной патологии, включая первичные и вторичные ИДС у новорожденных [31, 53–55].

TREC являются высокочувствительными и специфичными для раннего выявления заболеваний с Т-клеточным иммунодефицитом (синдром Ди Джорджи, тяжелый комбинированный иммунодефицит и синдром Вискотта — Олдрича) [29, 56] и ВИЧ-инфекции, где истощение наивных Т-клеток, измеряемое с помощью TREC, связано с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом [52, 53, 57].

При заболеваниях с В-клеточным иммунодефицитом (Х-сцепленная агаммаглобулинемия и общий вариабельный иммунодефицит) высокочувствительны и специфичны показатели KREC, а при аутоиммунных заболеваниях

значения KREC коррелируют с активностью процесса и ответом на терапию [58, 59].

Эти маркеры стали важными — быстрыми, простыми, неинвазивными и относительно недорогими — современными высокочувствительными и специфичными компонентами комплексного неонатального скрининга в составе других тестов и маркеров широкого спектра генетических и метаболических нарушений. Измерение TREC и KREC позволяет проводить скрининг большого числа новорожденных за короткий промежуток времени [53, 59–65].

Данные о возможности изучения TREC и KREC в качестве маркеров ИДС при ВПС немногочисленны. Установлено их значительное снижение по сравнению со здоровыми, а также при критических ВПС по сравнению с детьми с некритическими аномалиями [55]. TREC и KREC проявили себя как многообещающие индикаторы для прогнозирования исходов у пациентов с ВПС.

Исследование, проведенное М.С. Van Zelm и соавт. (2011), подтвердило, что низкие уровни TREC и KREC коррелируют с повышенной смертностью у взрослых пациентов с ВПС [58]. Аналогично: исследование Т. Jiang и соавт. в 2016 г. показало, что низкие уровни TREC и KREC коррелируют с повышенным риском инфекций у детей с ВПС [61].

В исследовании К. Kennedy и соавт. (2020) анализировалось содержание TREC у детей с ВПС до 12 мес в клинике Пенсильвании на основании ретроспективного анализа медицинских карт 441 новорожденного с ВПС. Данные сопоставлялись с результатами неонатального скрининга, видами пороков сердца, генетическими диагнозами и видами кардиохирургического вмешательства. В противоположность ряду исследований, где указывалось на ложноположительные результаты при неонатальном скрининге, была обнаружена высокая достоверность результатов TREC для скрининга первичного тяжелого комбинированного иммунодефицита, что позволило рекомендовать дальнейшее изучение связи между ВПС и скринингом TREC у новорожденных [66].

В наших собственных исследованиях, проведенных у 200 младенцев с ВПС в период 2020–2022 гг., было выявлено снижение уровня TREC у 47 младенцев, т.е. в 23% наблюдений. Нарушения Т-клеточного иммунитета касались преимущественно детей с критическими ВПС, цианотическими пороками и пороками конотрункуса. У этих детей наблюдалось значимое увеличение частоты послеоперационных инфекционных осложнений по сравнению с детьми с ВПС и нормальными показателями (соответственно в 36 и 3,6% наблюдений) [67].

В исследовании Д.А. Черемохина была обнаружена достаточно высокая распространенность синдрома делеции 22q11.2, известного также как синдром Ди Джорджи, велокардиофасциальный синдром или синдром дефицита TBX1, в Свердловской области — до 1 на 9895 детей. При данном синдроме в 72% случаев наблюдались ВПС, в 58% — гипоплазия тимуса и в 49% случаев — снижение уровня TREC. На основании данных аутопсии TREC/KREC у 271 ребенка автором было диагностировано 135 случаев ПИД. Из них в 50 случаях ПИД (37%) наблюдались ВПС. Изучая погибших детей с ВПС, чья иммунонезависимая патология дебютировала на первом году жизни, автор констатирует важность изучения молекулярно-генетических аспектов ПИД в ходе дооперационной диагностики с момента рождения для уменьшения летальности [36].

В отличие от информации об уровне TREC, данные об использовании KREC в качестве биомаркеров ИДС

при ВПС обнаруживаются в единичных исследованиях, где было установлено значительное снижение их уровня у детей с ВПС по сравнению со здоровыми [68, 69]. Кроме того, уровни KREC положительно коррелировали с размером тимуса, что позволило предположить дисфункцию тимуса у пациентов с ВПС с нарушением выработки В-клеток [68, 70].

ВЫВОДЫ

Таким образом, анализ публикаций о высоком риске инфекционных осложнений при кардиохирургических вмешательствах у детей с ВПС и частоте иммунологической недостаточности у этой категории пациентов подтверждает перспективность определения уровней TREC и KREC в качестве дооперационного скрининга у детей с ВПС для улучшения исходов операций.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Публикация проводилась при поддержке Программы стратегического академического лидерства Российского университета дружбы народов (РУДН).

ACKNOWLEDGEMENTS

The publication was supported by the Strategic Academic Leadership Program of RUDN University.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.А. Дегтярева, Б.М. Мвела, А.П. Продеус, Д.Ю. Овсянников, М.Г. Кантемирова, О.В. Алексеева, Д.А. Кудлай, А.И. Ким, И.Е. Нефедова, Т.В. Рогова, М.Р. Туманян, И.А. Корсунский — концепция, дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста. Е.А. Дегтярева, Б.М. Мвела, Д.А. Кудлай — редактирование. Все авторы прочитали и утвердили окончательную рукопись.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Elena A. Degtyareva, Bupe M. Mwela, Andrey P. Prodeus, Dmitry Yu. Ovsyannikov, Marina G. Kantemirova, Olga V. Alekseeva, Dmitry A. Kudlay, Alexey I. Kim, Inessa E. Nefedova, Tatiana V. Rogova, Margarita R. Tumanyan, Ilya A. Korsunskiy — concept, research design, material collection

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Van Praagh R. Diagnosis of complex congenital heart disease: morphologic-anatomic method and terminology. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1984;7(3-4):115–120. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02552810>
2. Бокерия Л., Шаталов К. *Детская кардиохирургия: руководство для врачей*. — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2016. — 864 с. [Bokeriya L, Shatalov K. *Detskaya kardiokhirurgiya: A guide for doctors*. Moscow: Scientific Center for Cardiovascular Surgery n.a. A.N. Bakulev; 2016. 864 p. (In Russ).]
3. Hoffman JL, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890–1900. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01886-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01886-7).
4. Kemper AR, Mahle WT, Martin GR, et al. Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1259–e1267. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1317>
5. Hoffman JL. The global burden of congenital heart disease. *Cardiovasc J Afr*. 2013;24(4):141–145. doi: <https://doi.org/10.5830/CVJA-2013-028>
6. Bravo-Valenzuela NJ, Peixoto AB, Júnior EA. Prenatal diagnosis of congenital heart disease: a review of current knowledge. *Indian Heart J*. 2018;70(1):150–164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.12.005>
7. Helman SM, Herrup EA, Christopher AB, Al-Zaiti SS. The role of machine learning applications in diagnosing and assessing critical and non-critical CHD: a scoping review. *Cardiol Young*. 2021;31(11):1770–1780. doi: <https://doi.org/10.1017/S1047951121004212>

and processing, text writing. Elena A. Degtyareva, Bupe M. Mwela, Dmitry A. Kudlay — editing. All authors read and approved the final manuscript.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Е.А. Дегтярева

<https://orcid.org/0000-0003-4865-732X>

Б.М. Мвела

<https://orcid.org/0000-0003-1426-8334>

А.П. Продеус

<https://orcid.org/0000-0001-5435-1859>

Д.Ю. Овсянников

<https://orcid.org/0000-0003-3452-8666>

М.Г. Кантемирова

<https://orcid.org/0000-0002-5153-0146>

О.В. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0001-6253-0152>

Д.А. Кудлай

<https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

А.И. Ким

<https://orcid.org/0000-0002-1759-9895>

И.Е. Нефедова

<https://orcid.org/0000-0002-9221-051X>

Т.В. Рогова

<https://orcid.org/0000-0002-7610-1743>

М.Р. Туманян

<https://orcid.org/0000-0003-4250-8198>

И.А. Корсунский

<https://orcid.org/0000-0002-7822-2477>

8. Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, et al. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr*. 1989;114(1):79–86. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(89\)80605-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(89)80605-5)
9. Pober BR. Overview of epidemiology, genetics, birth defects, and chromosome abnormalities associated with CDH. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007;145C(2):158–171. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30126>
10. Nwafor IA, Eze JC. Status of congenital heart defects in Nigeria: The role of cardiac surgery. *World J Cardiovasc Surg*. 2019;9(7):63–72. doi: <https://doi.org/10.4236/wjcs.2019.97008>
11. Arvind B, Saxena A. Timing of Interventions in infants and children with congenital heart defects. *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):289–294. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03133-w>
12. Shmukler A, Haramati A, Haramati LB. Overview of Common Surgical Procedures in CHD. *Semin Roentgenol*. 2020;55(3):264–278. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ro.2020.06.010>
13. Corno AF, Koerner TS, Salazar JD. Innovative treatments for congenital heart defects. *World J Pediatr*. 2023;19(1):1–6. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00654-x>
14. Mavroudis C, Backer C, Anderson R, et al. *Pediatric cardiac surgery*. John Wiley & Sons; 2023.
15. Costello JM, Pasquali SK, Jacobs JP, et al. Gestational age at birth and outcomes after neonatal cardiac surgery: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery

- Database. *Circulation*. 2014;129(24):2511–2517. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005864>
16. Зеленикин М.А., Дегтярева Е.А., Лобачева Г.В., Хахина Л.Л. Значение дооперационной профилактики специфических пневмоний у инфицированных кардиохирургических больных раннего возраста // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. — 1997. — № 5. — С. 27–30. [Zelenikin MA, Degtyareva EA, Lobacheva GV, Khakhina LL. Znachenie dooperatsionnoi profilaktiki spetsificheskikh pnevmonii u infitsirovannykh kardiokhirurgicheskikh bol'nykh ranego vozrasta. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1997;(5):27–30. (In Russ).]
17. Healy F, Hanna B, Zinman R. Pulmonary complications of congenital heart disease. *Paediatr Respir Rev*. 2012;13(1):10–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2011.01.007>
18. Murni IK, McLaren G, Morrow D, et al. Perioperative infections in congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2017;27(S6):S14–S21. doi: <https://doi.org/10.1017/S1047951117002578>
19. Woodward CS. Keeping children with congenital heart disease healthy. *J Pediatr Health Care*. 2011;25(6):373–378. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2011.03.007>
20. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *J Pediatr*. 1992;121(3):348–354. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)90000-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)90000-0)
21. Kristensen K, Stensballe LG, Bjerre J, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus hospitalisation in children with heart disease. *Arch Dis Child*. 2009;94(10):785–789. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2008.143057>
22. Дегтярёва Е.А., Павлова Е.С., Овсянников Д.Ю. Особенности течения пневмонии у младенцев с врождёнными пороками сердца // *Естественные и технические науки*. — 2011. — № 5. — С. 194–195. [Degtyareva EA, Pavlova ES, Ovsyannikov DYU. Features of pneumonia in infants with congenital heart disease. *Natural and technical sciences*. 2011;(5):194–195. (In Russ).]
23. Дегтярева Е.А., Павлова Е.С., Овсянников Д.Ю., Вавилова Г.Н. Пневмония у младенцев с врожденными пороками сердца // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — Т. 90. — № 6. — С. 164. [Degtyareva EA, Pavlova ES, Ovsyannikov DYU, Vavilova GN. Pnevmoniya u mladentsev s vrozhdennymi porokami serdtsa. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2011;90(6):164. (In Russ).]
24. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2369–2413. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp285>
25. Babu S, Sreedhar R, Munaf M, Gadhinglajkar SV. Sepsis in Pediatric Cardiac Intensive Care Unit: an updated review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2023;37(6):1000–1012. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.02.011>
26. Radford DJ, Thong YH. The association between immunodeficiency and congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 1988;9(2):103–108. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02083708>
27. Radford D, Thong Y, Beard L, Ferrante A. IgG subclass deficiency in children with congenital heart disease. *Pediatr Allergy Immunol*. 1990;1(1):41–45.
28. Degtyareva E, Samuilova DS, Razuvaev M, Khurges I. Immunological screening and immune correction in cardiosurgery of infants. *Bull Exp Biol Med*. 1993;115:417–421.
29. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med*. 2000;343(1):37–49. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200007063430107>
30. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Черешнев В.А. Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы // *Вестник Российского фонда фундаментальных исследований*. — 2017. — № S1. — С. 96–119. [Petrov RV, Khaitov RM, Chereshevnev VA. Fiziologiya immunoj sistemy: kletochnye i molekulyarno-biologicheskie mekhanizmy. *Russian Foundation for Basic Research Journal*. 2017;(S1):96–119. (In Russ).]
31. Farmer JR, Mahajan VS. Molecular diagnosis of inherited immune disorders. *Clin Lab Med*. 2019;39(4):685–697. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cll.2019.07.013>
32. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24–64. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
33. De Vries E. Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol*. 2006;145(2):204–214. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03138.x>
34. Корсунский И.А., Гордукова М.А., Мунблит Д.Б. и др. Клинические и эпидемиологические аспекты первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружения // *Медицинская иммунология*. — 2017. — Т. 19. — № 5. — С. 505–512. — doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5-505-512> [Korsunskiy IA, Gordukova MA, Munblit DB, et al. Clinical and epidemiological aspects of primary immunodeficiency diseases (PID) and early diagnosis options. *Medical Immunology (Russia)*. 2017;19(5):505–512. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5-505-512>]
35. Mukhina AA, Kuzmenko NB, Rodina YA, et al. Primary immunodeficiencies in Russia: data from the National Registry. *Front Immunol*. 2020;11:1491. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01491>
36. Черемохин Д.А. Фенотипические и молекулярно-генетические аспекты первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца: дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург; 2022. — 149 с. [Cheremokhin DA. Fenotipicheskie i molekulyarno-geneticheskie aspekty pervichnykh immunodefitsitov u detei s vrozhdennymi porokami serdtsa. [dissertation]. Yekaterinburg; 2022. 149 p. (In Russ).]
37. Diller GP, Lammers AE, Fischer A, et al. Immunodeficiency is prevalent in congenital heart disease and associated with increased risk of emergency admissions and death. *Eur Heart J*. 2023;44(34):3250–3260. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad029>
38. Freedom RM, Rosen FS, Nadas AS. Congenital cardiovascular disease and anomalies of the third and fourth pharyngeal pouch. *Circulation*. 1972;46(1):165–172. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.46.1.165>
39. Levin S, Schlesinger M, Handzel Z, et al. Thymic deficiency in Down's syndrome. *Pediatrics*. 1979;63(1):80–87.
40. Moerman P, Goddeeris P, Lauwerijns J, Van der Hauwaert L. Cardiovascular malformations in DiGeorge syndrome (congenital absence of hypoplasia of the thymus). *Heart*. 1980;44(4):452–459. doi: <https://doi.org/10.1136/hrt.44.4.452>
41. Digilio MC, Marino B, Toscano A, et al. Congenital heart defects in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet*. 2001;100(4):269–274. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1265>
42. Wienecke LM, Cohen S, Bauersachs J, et al. Immunity and inflammation: the neglected key players in congenital heart disease? *Heart Fail Rev*. 2022;27(5):1957–1971. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10187-6>
43. Ahmed A, Lippner E, Khanolkar A. Clinical Aspects of B Cell Immunodeficiencies: The Past, the Present and the Future. *Cells*. 2022;11(21):3353. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11213353>
44. Hammarström L, Smith CE. Genetic approach to common variable immunodeficiency and IgA deficiency. In: *Primary Immunodeficiency Diseases A molecular and genetic approach*. Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, eds. 3rd ed. Oxford University Press; 2007. pp. 250–262. doi: <https://doi.org/10.1093/med/9780195389838.003.0028>
45. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):38–59. doi: <https://doi.org/10.1093/10.1016/j.jaip.2015.07.025>
46. Sun J, Yang L, Lu Y, et al. Screening for primary immunodeficiency diseases by next-generation sequencing in early life. *Clin Transl Immunology*. 2020;9(5):e1138. doi: <https://doi.org/10.1002/cti2.1138>

47. Jian M, Wang X, Sui Y, et al. Newborn Screening in Unselected Children Using Genomic Sequencing. In: *Research Square*. 2021. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-143405/v1>
48. Rodríguez JA, Bang TJ, Restrepo CS, et al. Imaging features of primary immunodeficiency disorders. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021;3(2):e200418. doi: <https://doi.org/10.1148/ryct.2021200418>
49. Дегтярева Е.А. Значение нехирургических факторов в улучшении результатов хирургического лечения врожденных пороков сердца: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 1996. — 45 с. [Degtyareva EA. *Znachenie nekhirurgicheskikh faktorov v uluchshenii rezul'tatov khirurgicheskogo lecheniya vrozhdennykh porokov serdtsa*. [abstract of dissertation]. Moscow; 1996. 45 p. (In Russ.)]
50. Cocks BG, Chang C-CJ, Carballido JM, et al. A novel receptor involved in T-cell activation. *Nature*. 1995;376(6537):260–263. doi: <https://doi.org/10.1038/376260a0>
51. Van der Spek J, Groenwold RH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency disease: a systematic review. *J Clin Immunol*. 2015;35(4):416–430. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0152-6>
52. Korsunskiy I, Blyuss O, Gordukova M, et al. TREC and KREC levels as a predictors of lymphocyte subpopulations measured by flow cytometry. *Front Physiol*. 2019;9:1877. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01877>
53. Shinwari K, Bolkov M, Tuzankina IA, Chereshnev VA. Newborn screening through TREC, KREC/KREC system for primary immunodeficiency with limitation of TREC/KREC. Comprehensive review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2021;20(2):132–149. doi: <https://doi.org/10.2174/1871523019999200730171600>
54. Kwok JS, Cheung SK, Ho JC, et al. Establishing simultaneous T cell receptor excision circles (TREC) and K-deleting recombination excision circles (KREC) quantification assays and laboratory reference intervals in healthy individuals of different age groups in Hong Kong. *Front Immunol*. 2020;11:1411. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01411>
55. Medova V, Hulinkova I, Laiferova N, et al. The importance of defining the age-specific TREC/KREC levels for detection of various inborn errors of immunity in pediatric and adult patients. *Clin Immunol*. 2022;245:109155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109155>
56. Marcovecchio GE, Bortolomai I, Ferrua F, et al. Thymic epithelium abnormalities in DiGeorge and Down syndrome patients contribute to dysregulation in T cell development. *Front Immunol*. 2019;10:447. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00447>
57. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S195–S203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.040>
58. Van Zelm MC, Van Der Burg M, Langerak AW, Van Dongen JJ. PID comes full circle: applications of V (D) J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders. *Front Immunol*. 2011;2:12. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2011.00012>
59. Marinova M, Georgyeva A, Yordanova V, et al. Implementation of TREC/KREC detection protocol for newborn SCID screening in Bulgaria: a pilot study. *Cent Eur J Immunol*. 2022;47(4):339–349. doi: <https://doi.org/10.5114/ceji.2022.124396>
60. Martínez-Morillo E, Prieto García B, Álvarez Menéndez FV. Challenges for worldwide harmonization of newborn screening programs. *Clin Chem*. 2016;62(5):689–698. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.240903>
61. Jiang T, Li Z, Zhang Q. Advances in neonatal screening for primary immune deficiencies. *Exp Ther Med*. 2016;11(5):1542–1544. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3119>
62. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, et al. Newborn screening for severe primary immunodeficiency diseases in Sweden — a 2-year pilot TREC and KREC screening study. *J Clin Immunol*. 2017;37(1):51–60. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0347-5>
63. King J, Ludvigsson JF, Hammarström L. Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: the past, the present and the future. *Int J Neonatal Screen*. 2017;3(3):19. doi: <https://doi.org/10.3390/ijns3030019>
64. Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, et al. Neonatal screening in Europe revisited: an ISNS perspective on the current state and developments since 2010. *Int J Neonatal Screen*. 2021;7(1):15. doi: <https://doi.org/10.3390/ijns7010015>
65. Blom M, Bredius RG, Jansen ME, et al. Parents' perspectives and societal acceptance of implementation of newborn screening for SCID in the Netherlands. *J Clin Immunol*. 2021;41(1):99–108. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00886-4>
66. Kennedy K, Rychik J, Heimall J, Dodds K. TREC screening in pediatric patients with congenital heart disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):AB213. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.243>
67. Дегтярева Е.А., Продеус А.П., Мвела Б.М. и др. Новые методы дооперционной диагностики иммунологической недостаточности у детей с врожденными пороками сердца для прогнозирования и профилактики инфекционных осложнений кардиохирургии // Второй Всероссийский съезд детских кардиохирургов и специалистов по врожденным порокам сердца, 07–09 сентября 2023, г. Волгоград: сборник тезисов. — М.: Издательство ПАМН; 2023. — С. 84–86. [Degtyareva EA, Prodeus AP, Mwela BM, et al. *Novye metody doopertsionnoi diagnostiki immunologicheskoi nedostatocznosti u detei s vrozhdennymi porokami serdtsa dlya prognozirovaniya i profilaktiki infektsionnykh oslozhnenii kardiokhirurgii*. In: *Vtoroi Vserossiiskii s'ezd detskikh kardiokhirurgov i spetsialistov po vrozhdennym porokam serdtsa, 07–09 sentyabrya 2023, g. Volgograd*: Abstract book. Moscow: Publishing House of the Russian Academy of Medical Sciences; 2023. pp. 84–86. (In Russ.)]
68. Gul KA, Øverland T, Osnes L, et al. Neonatal levels of T-cell receptor excision circles (TREC) in patients with 22q11. 2 deletion syndrome and later disease features. *J Clin Immunol*. 2015;35(4):408–415. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0153-5>
69. Singampalli KL, Jui E, Shani K, et al. Congenital heart disease: an immunological perspective. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:701375. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.701375>
70. Dar N, Gothelf D, Korn D, et al. Thymic and bone marrow output in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatr Res*. 2015;77(4):579–585. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2015.14>

Статья поступила: 04.10.2023, принята к печати: 23.10.2023

The article was submitted 04.10.2023, accepted for publication 23.10.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Дегтярева Елена Александровна, д.м.н., профессор [**Elena A. Degtyareva**, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3 [**address:** 21, bld. 3, Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russian Federation]; **телефон:** +7 (903) 545-77-02; **e-mail:** dgp48@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 3606-5570

Мвела Бупе Мумба [**Bupe M. Mwela**, MD]; **e-mail:** mwelamd@gmail.com

Продеус Андрей Петрович, д.м.н., профессор [**Andrey P. Prodeus**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** prodeus@mail.ru

Овсянников Дмитрий Юрьевич, д.м.н. [**Dmitry Yu. Ovsyannikov**, MD, PhD]; **e-mail:** ovsyannikov-dyu@rudn.ru; **eLibrary SPIN:** 5249-5760

Кантемирова Марина Григорьевна, к.м.н. [**Marina G. Kantemirova**, MD, PhD]; **e-mail:** kantemirova-mg@rudn.ru;
eLibrary SPIN: 8810-2859

Алексеева Ольга Владимировна, д.м.н., доцент [**Olga V. Alekseeva**, MD, PhD, Associate Professor];
e-mail: alexeeva-ov@rudn.ru; **eLibrary SPIN:** 4878-3577

Кудлай Дмитрий Анатольевич, д.м.н., член-корр. РАН [**Dmitry A. Kudlay**, MD, PhD, corresponding member of the RAS];
e-mail: d624254@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 4129-7880

Ким Алексей Иванович, д.м.н., профессор [**Alexey I. Kim**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** aikim@bakulev.ru;
eLibrary SPIN: 6014-8178

Нефедова Инесса Евгеньевна, д.м.н. [**Inessa E. Nefedova**, MD, PhD]; **e-mail:** ienefedova@bakulev.ru;
eLibrary SPIN: 2297-8658

Рогова Татьяна Владимировна, д.м.н. [**Tatiana V. Rogova**, MD, PhD]; **e-mail:** tvorogova@bakulev.ru;
eLibrary SPIN: 4096-7048

Туманян Маргарита Ролландовна, д.м.н., профессор [**Margarita R. Tumanyan**, MD, PhD, Professor];
e-mail: mrtumanyan@bakulev.ru; **eLibrary SPIN:** 4406-9267

Корсунский Илья Анатольевич, д.м.н. [**Ilya A. Korsunskiy**, MD, PhD]; **e-mail:** iliakors@gmail.com;
eLibrary SPIN: 8125-7830

Е.И. Клещенко^{1, 2}, Е.В. Шимченко¹, А.Ф. Комаров¹, В.Е. Харченко¹¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация² Детская краевая клиническая больница, Краснодар, Российская Федерация

Риск развития недостаточности питания и принципы коррекции нарушений нутритивного статуса у детей с муковисцидозом

Автор, ответственный за переписку:

Шимченко Елена Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом неонатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 350063, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, **тел.:** +7 (918) 329-03-48, **e-mail:** ev2273@mail.ru

Муковисцидоз — тяжелое наследственное заболевание с полисистемными проявлениями и прогрессирующим течением. Недостаточность питания при муковисцидозе возникает в результате экзокринной недостаточности поджелудочной железы, возрастания энергетических потерь при хроническом воспалении в бронхолегочной системе, проявляющегося повышенной нагрузкой на дыхательную систему. В представленном обзоре литературы освещены современные принципы профилактики и коррекции недостаточности питания у детей с муковисцидозом, выявлены наиболее перспективные для дальнейшей разработки методы, корригирующие нарушения нутритивного статуса. Проведенный обзор научных публикаций показал, что к улучшению показателей нутритивного статуса при муковисцидозе приводят активный подход к питанию в любом возрасте, использование агрессивных методов нутритивной поддержки на фоне заместительной ферментной терапии, своевременная и адекватная терапия патологии респираторного тракта. Наиболее перспективной является дальнейшая разработка таргетной терапии, позволяющей в результате воздействия на этиопатогенетические механизмы заболевания уменьшить частоту и тяжесть бронхолегочных обострений, частично восстановить экзокринную функцию поджелудочной железы, что проявляется у пациентов с муковисцидозом увеличением массы тела и массо-ростового индекса.

Ключевые слова: муковисцидоз, диетотерапия, заместительная ферментная терапия, недостаточность питания, нутритивный статус, таргетная терапия

Для цитирования: Клещенко Е.И., Шимченко Е.В., Комаров А.Ф., Харченко В.Е. Риск развития недостаточности питания и принципы коррекции нарушений нутритивного статуса у детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(5):515–522. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2632>

Elena I. Kleshchenko^{1, 2}, Elena V. Shimchenko¹, Aleksander F. Komarov¹, Valeria E. Kharchenko¹¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation² Children's regional clinical hospital, Krasnodar, Russian Federation

The Risk of Developing of Malnutrition and the Principles of Correction of Nutritional Status Disorders in Children with Cystic Fibrosis

Cystic fibrosis is a severe hereditary disease with polysystemic manifestations and progressive course. Malnutrition in cystic fibrosis occurs as a result of exocrine insufficiency of the pancreas, an increase in energy losses in chronic inflammation in the bronchopulmonary system, manifested by increased stress on the respiratory system. The presented literature review highlights the modern principles of prevention and correction of malnutrition in children with cystic fibrosis, identifies the most promising methods for further development that correct nutritional status disorders. The review has shown that an active approach to nutrition at any age, the use of aggressive methods of nutritional support against the background of enzyme replacement therapy, timely and adequate therapy of respiratory tract pathology lead to an improvement in the indicators of nutritional status in cystic fibrosis. The most promising is the further development of targeted therapy, which allows, as a result of exposure to the etiopathogenetic mechanisms of the disease, to reduce the frequency and severity of bronchopulmonary exacerbations, partially restore the exocrine function of the pancreas, which is manifested in patients with cystic fibrosis by an increase in body weight and mass-growth index.

Keywords: cystic fibrosis, diet therapy, enzyme replacement therapy, malnutrition, nutritional status, target therapy

For citation: Kleshchenko Elena I., Shimchenko Elena V., Komarov Aleksander F., Kharchenko Valeria E. The Risk of Developing of Malnutrition and the Principles of Correction of Nutritional Status Disorders in Children with Cystic Fibrosis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(5):515–522. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2632>

Муковисцидоз (МВ) — это генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся клиническим полиморфизмом, тяжелым течением и прогнозом. Заболевание обусловлено мутацией гена, ответственного за синтез, сохранение структуры и функцию белка CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). При МВ дефицит трансмембранного белка CFTR приводит к накоплению хлора в клетках и вторичному накоплению ионов натрия с повышенным всасыванием околоклеточной жидкости внутрь клетки. В результате находящийся вне клетки секрет экзокринных желез становится густым, вязким. Затрудняется отток в железах кожных покровов, респираторного тракта, кишечника, в поджелудочной железе, печени, мочеполовой системе [1, 2].

В России отмечается увеличение числа пациентов с диагнозом «муковисцидоз», за 2011–2021 гг. количество больных возросло в 4 раза, что связано не только с ростом наследственной патологии, но и с улучшением выживаемости пациентов с МВ. Частота МВ в 2019 г. в России составляет, по данным Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова, 1 : 9000 новорожденных, в Европе колеблется от 1 : 600 до 1 : 17 000 новорожденных [3, 4].

В патологический процесс при МВ преимущественно вовлекаются железы респираторной системы, желудочно-кишечного и урогенитального трактов. Следует отметить, что в первую очередь страдает бронхиальное дерево, сгущается панкреатический сок, развивается холестаза. Мокрота накапливается, инфицируется, это сопровождается обструкцией, воспалением и повреждением дыхательных путей, неуклонным ухудшением функции легких и развитием дыхательной недостаточности [5–7]. Сгущение секрета поджелудочной железы, воспалительные изменения кишечника приводят к тяжелой мальабсорбции белка, жира, жирорастворимых витаминов, микроэлементов, что отражается на нутритивном статусе ребенка проявлениями дефицита массы тела и роста с развитием анемии, остеопении, электролитных нарушений (дефицит натрия, хлора, кальция), полигиповитаминозных состояний. У пациентов с МВ нарушение всасывания белка на фоне употребления продуктов, содержащих легкоусвояемые углеводы, приводит к снижению мышечной массы и частичному замещению ее жировой тканью [8, 9].

Частым проявлением МВ является нутритивная недостаточность, возникающая в результате снижения экзокринной функции поджелудочной железы у 85–90% больных, хронического воспаления в бронхолегочной системе и кишечнике, сгущения желчи, проявляющегося ухудшением эмульгации и нарушением всасывания жира. Низкая активность панкреатических и кишечных ферментов обусловлена также повышенным выделением желудочного сока у пациентов с МВ [10, 11].

В классификации МВ, принятой Всемирной организацией здравоохранения и Международной ассоциацией муковисцидоза, формы заболевания отражают потенциальный риск развития тяжелой клинической симптоматики или манифестации проявлений заболевания в дальнейшем. Легочно-кишечная форма (классический МВ с панкреатической недостаточностью) проявляется прогрессирующими структурными изменениями легочной ткани и проявлениями нутритивной недостаточности. Дети с легочной формой заболевания (классический МВ с ненарушенной функцией поджелудочной железы) нуждаются в ежегодном контроле

уровня панкреатической эластазы-1 кала для оценки экзокринной функции поджелудочной железы и своевременного выявления риска развития нутритивной недостаточности. У большинства детей с неопределенным диагнозом при положительном неонатальном скрининге на МВ к 3 годам проявляются клинические симптомы заболевания. МВ также может манифестировать в дальнейшем у пациентов с CFTR-ассоциированными нарушениями [10].

По данным Российского регистра пациентов с МВ, за период с 2012 по 2020 г. выявление индекса массы тела < 25-го перцентиля у детей уменьшилось с 51,2% случаев до 43,7%. В 2020 г. медиана индекса массы тела в перцентилях у детей раннего возраста (2–3 года) составила 55, у детей дошкольного возраста (4–6 лет) — 47, у детей школьного возраста отмечается снижение показателя к 16–18 годам до 24, что отражает усиление проявлений нутритивной недостаточности в результате прогрессирующего течения заболевания [3].

В настоящее время особое значение приобретает совершенствование современных принципов коррекции проявлений МВ с разработкой наиболее перспективных методов лечения. Своевременное назначение нутритивной поддержки на фоне заместительной ферментной терапии, лечебных мероприятий по улучшению респираторной функции, таргетной терапии позволяет замедлить или избежать развития белково-энергетической недостаточности, способствует уменьшению числа обострений бронхолегочного процесса, что является важным критерием эффективности комплексного лечения проявлений МВ [12–14]. В представленном обзоре литературы освещены современные принципы профилактики и коррекции недостаточности питания при МВ у детей, выявлены наиболее эффективные для данной патологии методы воздействия на нутритивный статус ребенка. Поиск научных публикаций проведен в электронных базах данных на ресурсах PubMed, eLibrary, Google Scholar. В обзор были включены публикации за период 2017–2023 гг.

ДИЕТОТЕРАПИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Диетотерапия составляет важную часть комплексной терапии при МВ, которая необходима для поддержания оптимального роста, физического и полового развития, повышения качества жизни и улучшения выживаемости. Недостаточность питания при МВ отрицательно сказывается на течении бронхолегочного процесса, проявляясь ослаблением дыхательных мышц, уменьшением легочных объемов, дисфункцией иммунной системы [11, 13].

В связи с нарушением всасывания нутриентов и повышенной потребностью в белке, жире при бронхолегочных обострениях пациентам с МВ необходима высококалорийная диета с повышением калоража до 120–150% по сравнению с нормой, увеличением поступления белка на 20%, жира — на 35–40% от суточного калоража с адекватной заместительной ферментной терапией у детей с панкреатической недостаточностью. Пациентам с МВ проводится подсаливание пищи с целью коррекции дефицита хлора и натрия, назначается дополнительное введение препаратов кальция и жирорастворимых витаминов. Для обеспечения повышенных энергетических потребностей калорийность суточного рациона рассчитывается не на фактическую, а на должную массу тела с учетом катаболических процессов при хроническом воспалении [13, 15]. Наиболее оптимально поддержание в пределах возрастной нормы показате-

лей темпов физического развития ребенка: 25–75-й перцентили, целевые показатели — 50-й перцентиль [15–17].

Нутритивная недостаточность или высокий риск ее развития у детей с МВ при любом снижении возрастных прибавок массы тела / роста или при фактической массе тела ниже 25-го перцентиля требуют назначения нутритивной поддержки специализированными лечебными смесями в качестве дополнительного или основного питания. В повседневной практике используются средние ориентиры для расчета дополнительных калорий выше возрастных норм: 1–2 года — +200 ккал/сут, 3–5 лет — +400 ккал/сут, 6–11 лет — +600 ккал/сут, старше 12 лет — +800–1000 ккал/сут [13].

Экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН) при МВ у детей проявляется недостаточной прибавкой массы тела. Детям первых месяцев жизни, находящимся на естественном вскармливании, в каждое кормление добавляются микрокапсулированные панкреатические ферменты [15, 16]. При сочетании нутритивного дефицита с некупируемым кишечным синдромом у детей раннего возраста доказана эффективность полужелудочных смесей на основе полного гидролизата сывороточного белка. Выбор полужелудочных смесей определяется также составом жирового компонента. Наиболее эффективно использование смесей, содержащих среднецепочечные триглицериды (СЦТ), всасывание которых происходит без участия липазы и желчных кислот, минуя лимфатическую систему [18].

Дети без нарушения нутритивного статуса с легким течением заболевания хорошо растут и развиваются на адаптированных молочных смесях, белковый компонент которых представлен преимущественно сывороточными белками (60 : 40) в соотношении с казеином. При этом предпочтительны высококалорийные смеси (1 мл смеси — 1,5 ккал) с высоким содержанием белка, имеющие в составе жирового компонента не менее 20–25% СЦТ, что позволяет улучшить всасывание жира и снизить дозу панкреатических ферментов при назначении заместительной терапии. Для вскармливания детей с МВ не используются смеси с низким содержанием белка (1,1–1,3 г/100 мл) и жира (менее 3,5 г/100 мл) [15, 16].

Основной принцип диетотерапии при МВ — активный подход к питанию в любом возрасте. В питании младенцев предпочтительнее грудное вскармливание с увеличением кратности питания, что соответствует режиму вскармливания по требованию ребенка. У детей в тяжелом состоянии, получающих сцеженное грудное молоко или специализированные смеси для энтерального питания через назогастральный зонд, режим зондового кормления определяется в соответствии с клиническим статусом ребенка. При введении прикорма в рацион включают энергетически плотные блюда: каши со сливочным маслом на сцеженном молоке или молочной смеси, детский творог 4,5–5% жирности, овощное пюре с мясным пюре и растительным маслом, желток. У детей дошкольного и школьного возраста питание должно быть регулярным — 6 раз в день: три основных приема пищи (завтрак, обед, ужин) и три дополнительных перекуса (2-й завтрак, полдник и на ночь). В каждый основной прием пищи включаются блюда, содержащие качественные животные белки (мясо, субпродукты, рыбу, яйца или молочные продукты — сыр, творог), качественные жиры (растительное масло — льняное, оливковое, соевое, в меньшей сте-

пени подсолнечное, кукурузное, сливочное), сложные углеводы (крупы, хлеб, овощи) [11, 19].

Обязательно проведение диетологической профилактики патологии печени и сахарного диабета, ассоциированных с МВ. В связи с нарушениями в гепатобилиарной сфере важную роль приобретает качественный состав жиров, входящих в рацион. В питании пациентов с МВ исключаются трансжиры, уменьшается количество насыщенных жиров (маргарин, кулинарные жиры в готовой выпечке, кондитерских изделиях). В рацион вводятся полиненасыщенные жиры, богатые омега-3 жирными кислотами (морепродукты, растительные масла), насыщенные жиры мясных и молочных продуктов. Основная часть углеводов должна быть представлена крахмалами и мальтодекстринами зерновых продуктов, овощей, имеющих невысокий гликемический индекс. Простые углеводы употребляются только после основных приемов пищи для предупреждения резких колебаний уровня гликемии [13].

Агрессивные методы нутритивной поддержки у больных МВ показали высокую эффективность, в особенности у пациентов с выраженными нарушениями нутритивного статуса. К агрессивным методам относится применение энтерального зондового питания для ночной гипералиментации, назначение парентерального питания. Показания к применению агрессивных методов нутритивной поддержки для детей: отсутствие прибавки массы тела или снижение массы тела в течение 6 мес; фактическая масса тела ниже 3-го перцентиля (или z-score ИМТ/возраст, масса тела / возраст, масса тела / рост менее –2); фактическая масса тела ниже 15% от должностной или менее 25-го перцентиля на фоне дополнительного питания специализированными смесями. Для энтерального питания пациентов с МВ используются смеси с повышенной квотой белка и калорийностью, содержащие СЦТ [10, 11]. При проведении ночной гипералиментации дополнительно обеспечивается от 30 до 50% энергопотребности, необходимый объем смеси вводят капельно в ночное время в течение 5–6 ч, оптимальное введение — с помощью инфузионного насоса. Ночное введение смеси начинают с 1/3 от суточной потребности в калориях и постепенно увеличивают по мере прибавки массы тела. При этом объем смеси для ночного введения должен подбираться так, чтобы не снижать аппетит ребенка в дневное время [15].

Достоверно к улучшению нутритивного статуса больных МВ приводит применение энтерального зондового питания через гастростому. Установка гастростомы позволяет пациенту поддерживать активный образ жизни [16]. К методам нутритивной поддержки относится метод поведенческой терапии, основанный на обучении пациентов и родителей пациентов правильному, сбалансированному рациону питания [20].

Нутритивная поддержка оказывает положительное влияние на показатели физического развития пациента и является неотъемлемой частью комплексной терапии МВ.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

При МВ определяющим фактором для жизни ребенка является степень поражения легких и желудочно-кишечного тракта (поджелудочной железы и печени). Клиническими признаками ЭПН являются диспептические проявления, дефицит массы тела, абдоминальный

болевым синдром [21, 22]. Согласно исследованиям, проводимым в странах Европы, 50% пациентов с МВ имеют показатели индекса массы тела < 50-го перцентиля. Показатели индекса массы тела < 10-го перцентиля выявлены у 25% пациентов [16]. Для диагностики ЭПН используются определение содержания панкреатической эластазы-1 в кале (ниже 200 мкг/г кала), выявление в копрограмме нейтрального жира (стеаторея 1-го типа), липидограмма кала (увеличение экскреции триглицеридов) [23].

Заместительная ферментная терапия проводится современными препаратами панкреатина в микросферической форме (микрогранулы) всем пациентам с МВ, включая новорожденных, имеющих клинические проявления кишечного синдрома и/или низкую концентрацию панкреатической эластазы-1 в кале (< 200 мкг/г) [15–17]. Контроль копрограммы на наличие нейтрального жира осуществляется 1 раз в 7–10 дней. На фоне лечения отмечается улучшение прибавки массы тела, уменьшение объема стула, его частоты, метеоризма, исчезновение болей в животе, уменьшение степени стеатореи [13, 19].

При ЭПН ферментная терапия назначается индивидуально до или во время каждого приема пищи. В начале лечения доза панкреатина составляет 1000 ЕД/кг по липазе на каждый прием пищи для детей младше 4 лет и 500 ЕД/кг по липазе во время приема пищи для детей старше 4 лет и взрослых. Затем доза постепенно повышается до купирования симптомов стеатореи, клинических проявлений ЭПН и достижения адекватного нутритивного статуса. У большинства пациентов доза должна оставаться меньше или не превышать 10 000 ЕД липазы/кг массы тела в сутки или 4000 ЕД липазы на 1 г потребленного жира [11, 20].

Особенности назначения заместительной ферментной терапии у детей грудного возраста определены на основании опыта Российского центра МВ: на каждые 120 мл питания (смесь или женское молоко) стартовая доза рассчитывается как 2500–3333 ЕД липазы (1/4–1/3 капсулы препарата с активностью 10 000 ЕД липазы в капсуле), что соответствуют 600–800 ЕД липазы на 1 г пищевых жиров [13, 19]. В дальнейшем проводится постепенное наращивание дозы под контролем клинических и лабораторных данных.

Ферментная терапия при энтеральном питании через назогастральный зонд, гастростому у детей с тяжелым течением заболевания подбирается индивидуально с учетом выраженности ЭПН: от 500 ЕД липазы на 1 г жира при относительной панкреатической недостаточности (отсутствие условий для адекватной работы панкреатических ферментов в двенадцатиперстной кишке) до 4000 ЕД липазы на 1 г жира при абсолютной панкреатической недостаточности (уменьшение выработки панкреатических ферментов при патологии поджелудочной железы, проявляющееся недостаточным поступлением ферментов в двенадцатиперстную кишку) [20]. Использование адаптированных молочных смесей и легкоусвояемых полуэлементных смесей, содержащих СЦТ, позволяет улучшить показатели физического развития ребенка. Расчет заместительной ферментной терапии проводится без учета содержания в смеси СЦТ, что дает возможность снизить дозу панкреатических ферментов [12, 18]. При зондовом энтеральном питании для ночной гипералиментации проводится заместительная ферментная терапия от 2000 до 4000 МЕ по липазе на 1 г жира во вводимой смеси в один или два приема в течение инфузии [11].

Важно отметить, что сбалансированная диета и заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы позволяют добиться повышения калорийности рациона и, соответственно, улучшить нутритивный статус, уменьшить частоту инфекционных осложнений, тем самым увеличить продолжительность жизни детей с МВ.

НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ, РАЗВИТИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Непосредственная связь нутритивного статуса с функцией легких и выживаемостью при МВ была установлена с помощью многочисленных исследований [24–26]. При ИМТ > 50-го перцентиля зарегистрировано существенное улучшение показателей функции внешнего дыхания, уменьшение длительности госпитализации, снижение количества бронхолегочных обострений, увеличение продолжительности жизни [10, 20].

Снижение темпов роста, недостаточная прибавка или потеря массы тела у детей с МВ обусловлены дефицитом энергии вследствие постоянных энергетических потерь и повышенных энергетических потребностей, превышающих поступление калорий с пищей. Хроническое воспаление в бронхолегочной системе приводит к увеличению частоты дыхания, повышенной нагрузке на дыхательную мускулатуру, что сопровождается возрастанием энергетических потерь при изначально повышенном уровне основного обмена. Выброс провоспалительных цитокинов вызывает подавление синтеза факторов роста и стимуляцию катаболизма мышечных и висцеральных белков. Отрицательный энергетический баланс у больных МВ усугубляется по мере ухудшения функции внешнего дыхания [11, 27, 28].

При МВ обезвоженная бронхиальная слизь является идеальной средой для колонизации патогенными бактериями, которые в бронхолегочном секрете больных появляются уже с раннего возраста. Использование антибактериальной терапии, муколитиков, методик дренирования бронхиального дерева задерживает развитие хронической инфекции нижних дыхательных путей, снижает темпы прогрессирования легочных расстройств [29–32]. Важно отметить, что при своевременном и адекватном лечении бактериальных осложнений, улучшении мукоцилиарного клиренса стабилизация состояния пациента проявляется уменьшением нагрузки на дыхательную систему, снижением энергетических потерь, что соответственно благоприятно отражается на нутритивном статусе пациента.

РОЛЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И КОРРЕКЦИИ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

В последние годы особое значение приобретают новые технологии для разработки этиотропной и патогенетической терапии МВ, направленной на восстановление дефекта гена или его продукта. Своевременно назначенная таргетная терапия восстанавливает нарушенную в результате мутации гена функцию белка CFTR, что особенно важно — как для профилактики развития проявлений заболевания, так и для коррекции уже имеющих нарушений легочной функции и нутритивной недостаточности. В зависимости от влияния на функцию белка CFTR все варианты мутаций гена *CFTR* подразделяются на 7 основных классов. Результатом генетических вариантов класса I является нарушение синтеза

белка CFTR, класса II — нарушение созревания белка CFTR, класса III — нарушение регуляции хлорного канала, класса IV — нарушение проводимости хлорного канала, класса V — снижение количества функционального белка, класса VI — снижение времени нахождения белка на поверхности клетки, класса VII — нарушение образования матричной рибонуклеиновой кислоты [33–35].

ДНК-диагностика частых мутаций позволяет прогнозировать развитие панкреатической недостаточности. Пациенты, гомозиготные по мутациям классов I–III («тяжелые» мутации), проявляют фенотип, связанный с панкреатической недостаточностью, более высокой частотой осложнений в виде мекониевого илеуса, преждевременной смертностью, более ранним и более серьезным ухудшением функции легких [35–37].

Выявление частых мутаций и секвенирование гена для поиска редких мутаций обеспечивают выбор таргетной терапии. При отсутствии возможности полной замены мутантного гена нормальной копией в настоящее время идентифицированы малые молекулы, восстанавливающие процессы синтеза, транспорта к мембране или работу белка CFTR. CFTR-модуляторы — препараты, действие которых направлено на восстановление функции белка CFTR. В связи с многообразием вариантов мутаций гена CFTR разработка CFTR-модуляторов таргетной терапии имеет несколько направлений:

1) препараты для носителей генетического варианта класса I (белок не синтезируется) способствуют «прочтыванию» стоп-кодонов CFTR-mRNA. По состоянию на сегодняшний день терапия не разработана;

2) корректоры CFTR — препараты для носителей генетического варианта класса II и наиболее часто встречающейся мутации *F508del* (белок не созревает);

3) потенциаторы CFTR — препараты для носителей генетического варианта классов III и IV (CFTR-канал не функционирует или его функция снижена);

4) усилители CFTR — восстанавливают процесс трансляции при образовании белка во время прохождения рибосомы по митохондриальной РНК (увеличение количества белка CFTR) [34, 35, 38, 39].

В клинической практике фармакологическое модулирование ионного транспорта в настоящее время возможно с использованием корректоров и потенциаторов для пациентов, имеющих мутации классов II, III, IV [34, 36, 37]. Наиболее распространенной является мутация класса II гена CFTR в экзоне 10 — *F508del*, связанная преимущественно с появлением первых клинических признаков МВ в раннем возрасте и развитием панкреатической недостаточности. Частота выявления генетического варианта *F508del* — 52,61%, *CFTRdele2,3* — 6,21%, *E92K* — 3,00% [3, 5].

В многочисленных исследованиях доказана эффективность использования комбинации корректоров и потенциаторов (CFTR-модуляторов I и II поколения) для уменьшения частоты и тяжести бронхолегочных обострений, улучшения экзокринной функции поджелудочной железы, что приводит к увеличению массы тела и массо-ростового индекса [5, 35–40].

Проведение неонатального скрининга и ранний старт таргетной терапии предупреждают развитие деструктивных изменений легочной ткани и поджелудочной железы, значительно снижая риск формирования нутритивной недостаточности. Особое значение имеет разработка персонализированных методов лечения пациентов с МВ, имеющих необычные мутации гена CFTR, путем опреде-

ления эффективности CFTR-модуляторов на органоидах в лабораторных условиях. Проведение персонализированной терапии, выявляющей эффективность CFTR-модуляторов для различных классов мутаций, в том числе и редких нарушений нуклеотидной последовательности, позволяет расширить показания к назначению таргетной терапии [34, 35].

В настоящее время наиболее перспективной для успешной профилактики и коррекции проявлений МВ является дальнейшая разработка препаратов таргетной терапии, действие которых направлено на восстановление функции белка CFTR, и методов редактирования нарушений нуклеотидной последовательности гена CFTR.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск развития нутритивной недостаточности у пациентов с МВ обусловлен формированием ЭПН, усилением катаболических процессов при прогрессировании респираторной патологии. Профилактика нарушений и коррекция возникших изменений нутритивного статуса пациента обеспечивается активным подходом к питанию с повышением калорийности рациона на фоне заместительной ферментной терапии, уменьшением нагрузки на дыхательную систему, снижением энергетических потерь при своевременном и адекватном лечении патологии респираторного тракта.

Дети с проявлениями муковисцидоза нуждаются в комплексной терапии, включающей нутритивную поддержку на фоне заместительной терапии панкреатическими ферментами, постоянное использование муколитических препаратов, лечение бактериальных осложнений, своевременное подключение таргетной терапии. Комплексный подход и непрерывное проведение лечебных мероприятий замедляют развитие деструктивных процессов в дыхательной системе и желудочно-кишечном тракте, что позволяет большинству пациентов достигнуть зрелого возраста.

Повышение качества и продолжительности жизни больных МВ на современном этапе обеспечивается персонализированным подходом к терапии, использованием передовых научных достижений. Наиболее перспективной является дальнейшая разработка препаратов, восстанавливающих функцию белка CFTR, и методов устранения дефекта гена CFTR.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.И. Кleshchenko — идея, написание статьи, научное редактирование, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Е.В. Шимченко — формулировка и развитие ключевых целей и задач, поиск и анализ литературных данных, написание статьи, научное редактирование.

А.Ф. Комаров — поиск и анализ литературных данных, написание статьи, итоговая переработка статьи.

В.Е. Харченко — поиск и анализ литературных данных, написание статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Elena I. Kleshchenko — main idea, manuscript writing, scientific editing, approval of the final version for publication.

Elena V. Shimchenko — formulation and development of key goals and objectives, search and analysis of literature data, manuscript writing, scientific editing.

Alexander F. Komarov — search and analysis of literature data, manuscript writing, final revision of the article.

Valeria E. Kharchenko — search and analysis of literature data, manuscript writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Костюк С.В., Конькова М.С., Ершова Е.С. и др. Влияние внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы на течение муковисцидоза // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2019. — № 2. — С. 37–46. — doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-37-46> [Kostyuk SV, Kon'kova MS, Ershova ES, et al. Effect of extracellular DNA and nuclease plasma activity on the course of cystic fibrosis. *Siberian Medical Review*. 2019;(2):37–46. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-37-46>]
2. Шадрина В.В., Воронкова А.Ю., Старинова М.А. и др. Влияние возраста и генотипа на функцию легких у детей с муковисцидозом // *Пульмонология*. — 2021. — Т. 31. — № 2. — С. 159–166. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166> [Shadrina VV, Voronkova AYU, Starinova MA, et al. The effect of age and genotype on lung function in children with cystic fibrosis. *Pulmonology*. 2021;31(2):159–166. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166>]
3. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год / под ред. Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой и др. — М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2022. — 68 с. [Regist patsientov s mukoviscidozom v Rossiiskoi Federacii. 2020 god. Kondrat'eva EI, Krasovskiy SA, Starinova MA, et al., eds. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2022. 68 p. (In Russ).]
4. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю. и др. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы // *Пульмонология*. — 2023. — Т. 33. — № 2. — С. 171–181. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181> [Kondratyeva EI, Voronkova AYU, Kashirskaya NYu, et al. Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives. *Pulmonology*. 2023;33(2):171–181. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181>]
5. Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е., Орлов А.В., Махмутова В.Р. Применение таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у больных муковисцидозом // *Медицинский совет*. — 2022. — Т. 16. — № 4. — С. 98–106. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106> [Chermensky AG, Gembitskaya TE, Orlov AV, Makhmutova VR. The use of targeted therapy lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Medical Council*. 2022;16(4):98–106. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106>]
6. Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И. и др. Опыт применения препарата маннитол (Бронхитол-Фармаксис) у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Московском регионе // *Пульмонология*. — 2019. — Т. 29. — № 4. — С. 436–442. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-4-436-442> [Sherman VD, Voronkova AYU, Kondrat'yeva EI, et al. An experience of treatment with inhaled mannitol in pediatric cystic fibrosis patients at Moscow region. *Pulmonology*. 2019;29(4):436–442. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-4-436-442>]
7. Сиянова Е.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р. и др. Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa* // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2018. — Т. 97. — № 2. — С. 77–86. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86> [Syanova EA, Chernukha MY, Avetisyan LR, et al. Monitoring of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2018;97(2):77–86. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86>]
8. Лябина Н.В., Симонова О.И., Широкова И.В. и др. Особенности углеводного обмена у детей с муковисцидозом: история 30-ти

ORCID

Е.И. Клещенко

<https://orcid.org/0000-0003-0322-4715>

Е.В. Шимченко

<https://orcid.org/0000-0001-7180-8953>

А.Ф. Комаров

<https://orcid.org/0000-0002-0289-6205>

В.Е. Харченко

<https://orcid.org/0009-0009-2054-6215>

- лет // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2022. — Т. 199. — № 3. — С. 93–106. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-93-106> [Lyabina NV, Simonova OI, Shirokova IV, et al. The features of carbohydrate metabolism in children with cystic fibrosis: a 30-year-long history. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;199(3):93–106. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-93-106>]
9. Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(9):853–862. doi: <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1502663>
10. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации / Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков; Российское респираторное общество; Российское трансплантологическое общество; Ассоциация детских врачей Московской области. — 2021. [Kistoznyi fibroz (mukovistsidoz): Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia; Association of Medical Geneticists; Russian Respiratory Society; Russian Transplant Society; Association of Children's Doctors of the Moscow Region. 2021. (In Russ).] Доступно по: http://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372_2. Ссылка активна на 10.05.2023.
11. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» / под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. — М.: ООО «Компания БОРГЕС»; 2019. — 350 с. [Nacional'nyi konsensus "Mukovistsidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya". Kondrat'eva EI, Kashirskaya NYu, Kapranov NI, eds. Moscow: ООО "Kompaniya BORGES"; 2018. 350 p. (In Russ).]
12. Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А. и др. Нутритивная поддержка при муковисцидозе: опыт применения отечественных специализированных смесей энтерального питания // *Российский педиатрический журнал*. — 2020. — Т. 23. — № 1. — С. 13–20. — doi: <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-1-13-20> [Bushueva TV, Borovik TE, Roslavitseva EA, et al. Nutritional support for cystic fibrosis: the experience of the introduction of domestic specialized enteral nutrition mixtures. *Russian Pediatric Journal*. 2020;23(1):13–20. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-1-13-20>]
13. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Рославцева Е.А. Обзор национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» для диетологов и гастроэнтерологов // *Вопросы детской диетологии*. — 2018. — Т. 16. — № 1. — С. 58–74. [Kondratyeva EI, Kashirskaya NYu, Roslavitseva EA. A review of the national consensus "Cystic fibrosis: determination, diagnostic criteria, therapy" for dietitians and gastroenterologists. *Pediatric Nutrition*. 2018;16(1):58–74. (In Russ).]
14. Kilinc AA, Alishbayli G, Taner HE, et al. Clinical characteristics and genetic analysis of cystic fibrosis transmembrane conductance reseptor-related disease. *Pediatr Int*. 2020;62(5):629–633. doi: <https://doi.org/10.1111/ped.14173>
15. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И. и др. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом // *Педиатрическая фармакология*. — 2022. — Т. 19. — № 2. — С. 153–195. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2417> [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Kutsev SI, et al. Modern Approaches in Management of Children with Cystic Fibrosis. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):153–195. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2417>]
16. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children and adults with

cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2017;35(3):557–577. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.004>

17. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17:153–178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>

18. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д. Опыт использования полуэлементных продуктов для энтерального питания у детей с муковисцидозом // *Медицинский совет.* — 2021. — № 1. — С. 228–234. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X2021-1-228-234> [Maksimychyeva TY, Kondratyeva EI, Odinaeva ND. Experience of using semi-elemental formulas for enteral nutrition in children with cystic fibrosis. *Medical Council.* 2021;(1):228–234. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X2021-1-228-234>]

19. Кондратьева Е.И., Орлов А.В., Максимычева Т.Ю. и др. Возможности оптимизации ферментной терапии при муковисцидозе // *Педиатрия. Журнал им Г.Н. Сперанского.* — 2018. — Т. 97. — № 6. — С. 116–124. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-104-112> [Kondratyeva EI, Orlov AV, Maksimychyeva TYu, et al. Optimization possibilities of enzyme therapy for cystic fibrosis. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2018;97(6):104–112. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-104-112>]

20. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Сорвачёва Т.Н. Оценка и коррекция нутритивного статуса у детей с муковисцидозом // *Вопросы практической педиатрии.* — 2018. — Т. 13. — № 5. — С. 24–32. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-5-24-32> [Maksimychyeva TYu, Kondratyeva EI, Sorvacheva TN. Assessment and correction of nutritional status in children with cystic fibrosis. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2018;13(5):24–32. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-5-24-32>]

21. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Сорвачёва Т.Н., Одинаева Н.Д. Опыт коррекции нутритивного статуса у детей с муковисцидозом с использованием компьютерных систем и средств сетевой коммуникации // *Сибирское медицинское обозрение.* — 2019. — № 4. — С. 67–73. — doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-4-67-73> [Maksimychyeva TY, Kondratyeva EI, Sorvacheva TN, Odinaeva ND. Experience of correcting nutritional status in children with cystic fibrosis using computer systems and network communications. *Siberian Medical Review.* 2019;(4):67–73. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-4-67-73>]

22. Calvo-Lerma J, Hulst JM, Asseiceira I, et al. Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines. *J Cyst Fibros.* 2017;16(4):510–518. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.03.005>

23. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16(2):S70–S78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.06.011>

24. Poulimeas D, Grammatikopoulou MG, Petrocheilou A, et al. Triage for malnutrition risk among pediatric and adolescent outpatients with cystic fibrosis, using a disease-specific tool. *Children (Basel).* 2020;7(12):269. doi: <https://doi.org/10.3390/children7120269>

25. Shimm D, Lowdon J, Remington T. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7):CD001198. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001198.pub5>

26. Hollander FM, de Roos NM, Belle-van Meerkerk G, et al. Body weight and body mass index in patients with end-stage cystic fibrosis stabilize after the start of enteral tube feeding. *J Acad Nutr Diet.* 2017;117(11):1808–1815. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.07.006>

27. Bieli C, Summermatter S, Boutellier U, Moeller A. Respiratory muscle training improves respiratory muscle endurance but not exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(3):331–336. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.23647>

28. Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И. и др. Клиническое значение микробиоты легких и эффективность ингаляционной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2019. — Т. 64. — № 1. — С. 68–75. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-68-75> [Pavlinova EB, Mingairova AG, Safonova TI, et al. Clinical significance of lung microbiota and efficiency of the inhaled antibacterial therapy of cystic

fibrosis in children. *Russian Bulletin Perinatology and Pediatrics.* 2019;64(1):68–75. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-68-75>]

29. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Высоколова О.В. и др. Ингаляции маннитола для детей с муковисцидозом: эффективность и безопасность // *Медицинский совет.* — 2022. — Т. 16. — № 18. — С. 56–63. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-56-63> [Simonova OI, Gorinova YV, Vysokolova OV, et al. Mannitol therapy for children with cystic fibrosis: efficacy and safety. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):56–63. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-56-63>]

30. Кондакова Ю.А., Воронкова А.Ю., Зырянов С.К., Бондарева И.Б. Фармакокинетика антибактериальных препаратов при муковисцидозе в детском возрасте // *Сибирское медицинское обозрение.* — 2019. — № 2. — С. 5–13. — doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-5-13> [Kondakova YuA, Voronkova AYu, Zyryanov SK, Bondareva IB. Pharmacokinetics of antibacterial preparations in cystic fibrosis in children. *Siberian Medical Review.* 2019;(2):5–13. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-5-13>]

31. McKinzie CJ, Chen L, Ehler K, et al. Off-label use of intravenous antimicrobials for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(3):S27–S45. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.24511>

32. Матвеев В.С., Матвеев С.В., Потопчук А.А., Успенская Ю.К. Эффективность программы медицинской реабилитации у детей раннего возраста с муковисцидозом // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* — 2020. — Т. 27. — № 2. — С. 32–38. — doi: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2019-27-2-32-38> [Matveev VS, Matveev SV, Potapchuk AA, Uspenskaia IuK. Efficiency of medical rehabilitation program in early aged children with cystic fibrosis. *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2019;27(2):32–38. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2019-27-2-32-38>]

33. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020;109(5):893–899. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15155>

34. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе // *Пульмонология.* — 2021. — Т. 31. — № 2. — С. 226–236. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236> [Kutsev SI, Izhevskaya VL, Kondratyeva EI. Targeted therapy for cystic fibrosis. *Pulmonology.* 2021;31(2):226–236. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236>]

35. Аюпова Г.Р., Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И. Проблемы и достижения в изучении клинико-генетических аспектов муковисцидоза // *Казанский медицинский журнал.* — 2022. — Т. 103. — № 4. — С. 628–640. — doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-628> [Ayupova GR, Minniakhmetov IR, Khushainova RI. Problems and achievements in the study of clinical and genetic aspects of cystic fibrosis. *Kazan Medical Journal.* 2022;103(4):628–640. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-628>]

36. Wu HX, Zhu M, Xiong XF, et al. Efficacy and safety of CFTR corrector and potentiator combination therapy in patients with cystic fibrosis for the F508del-CFTR homozygous mutation: A systematic review and meta-analysis. *Adv Ther.* 2019;36(2):451–461. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0860-4>

37. Каширская Н.Ю., Петрова Н.В., Зинченко Р.А. Клиническая эффективность и безопасность комбинированного препарата ивакафтор/лумакафтор у пациентов с муковисцидозом: обзор международных исследований // *Вопросы современной педиатрии.* — 2021. — Т. 20. — № 6. — С. 558–566. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2363> [Kashirskaya NYu, Petrova NV, Zinchenko RA. Clinical efficacy and safety of the combination drug ivacaftor/lumacaftor in patients with cystic fibrosis: a review of international studies. *Questions of modern pediatrics.* 2021;20(6):558–566. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2363>]

38. Ramalho AS, Fürstová E, Vonk AM, et al. Correction of CFTR function in intestinal organoids to guide treatment of cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2021;57(1):1902426. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.02426-2019>

39. Zaher A, ElSaygh J, ElSori D, et al. A review of Trikafta: triple cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapy. *Cureus.* 2021;13(7):e16144. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.16144>

40. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del // Пульмонология. — 2019. — Т. 29. — № 2. — С. 235–238. — doi: [https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238)

235-238 [Amelina EL, Krasovskiy SA, Shumkova GL, Krylova NA. Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype. *Pulmonology*. 2019;29(2):235–238. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238>]

Статья поступила: 20.07.2023, принята к печати: 10.10.2023

The article was submitted 20.07.2023, accepted for publication 10.10.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Шимченко Елена Васильевна, к.м.н. [*Elena V. Shimchenko*, MD, PhD]; **адрес:** 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4 [**address:** 4 Mitrofana Sedina Str., Krasnodar, 350063, Russian Federation]; **e-mail:** ev2273@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 2661-3770

Клещенко Елена Ивановна, д.м.н. [*Elena I. Kleshchenko*, MD, PhD]; **e-mail:** kkdkb@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1090-4687

Комаров Александр Филиппович, к.м.н. [*Alexander F. Komarov*, MD, PhD]; **e-mail:** komarovaf@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4912-9277

Харченко Валерия Евгеньевна [*Valeria E. Kharchenko*, MD]; **e-mail:** kafpedfpk@mail.ru

Нобелевскую премию по медицине получили ученые из Венгрии и США за изучение РНК

Обладателями Нобелевской премии в области физиологии и медицины 2022 г. стали ученые Каталин Карико (Венгрия) и Дрю Вайсман (США). Открытия двух нобелевских лауреатов сыграли важную роль в разработке мРНК-вакцин против COVID-19 во время пандемии, говорится на сайте Нобелевского комитета Каролинского института Стокгольма.

В частности, речь идет об «открытиях в области модификации основ нуклеиновых кислот», которые стали толчком к разработке эффективных противокоронавирусных мРНК-вакцин. Полученные в ходе исследования знания «фундаментально изменили наше понимание того, как мРНК взаимодействует с иммунной системой», сообщает Нобелевский комитет в своем пресс-релизе.

Отмечается, что изучение мРНК натолкнуло ученых на мысль о разработке профилактических препаратов против широкого спектра заболеваний: «Впечатляющая гибкость и скорость, с которой могут быть разработаны мРНК-вакцины, открывают путь к использованию новой платформы и для вакцин против других инфекционных заболеваний». Кроме того, в Нобелевском комитете надеются, что в будущем технологию создания препаратов на основе мРНК получится использовать для лечения некоторых типов рака.

Источник: <https://gxpnews.net/2023/10/nobelevskuyu-premiyu-po-mediczine-poluchili-uchenye-iz-vengrii-i-ssha-za-izuchenie-rnk/>

FDA одобрило бозутиниб для детей с хроническим миелогенным лейкозом

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило бозутиниб (Bosulif, Pfizer) для педиатрических пациентов в возрасте 1 года и старше с хронической фазой хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ) с положительной филадельфийской хромосомой (Ph+), который либо впервые диагностирован, либо имеет резистентность/непереносимость к предшествующей терапии.

Агентство также одобрило новые капсулы по 50 и 100 мг для лечения детей.

Ингибитор тирозинкиназы (ИТК) ранее был одобрен для взрослых. Три других ИТК ранее были одобрены для лечения ХМЛ у детей.

Одобрение было основано на BСCHILD — педиатрическом исследовании по подбору дозы с участием пациентов в возрасте 1 года и старше. Среди 21 ребенка с впервые диагностированной хронической фазой ХМЛ Ph+, получавшего лечение в дозе 300 мг/м², уровень основного цитогенетического ответа составил 76,2%, уровень полного цитогенетического ответа — 71,4%,

а уровень основного молекулярного ответа — 28,6% в течение медианной продолжительности 14,2 мес.

Среди 28 детей с рецидивом/непереносимостью заболевания, получавших дозу до 400 мг/м², уровень основного цитогенетического ответа составил 82,1%, уровень полного цитогенетического ответа — 78,6%, а уровень основного молекулярного ответа — 50%, средняя продолжительность — 23,2 месяца.

Среди 14 пациентов, у которых наблюдался значительный молекулярный ответ, двое потеряли его — один через 13,6 мес лечения, а другой — через 24,7 мес.

Побочные эффекты, возникшие у 20% и более детей, включали диарею, боль в животе, рвоту, тошноту, сыпь, утомляемость, нарушение функции печени, головную боль, лихорадку, снижение аппетита и запор. В целом, у 45% и более пациентов наблюдались повышение уровня креатинина, аланинаминотрансферазы или аспаратаминотрансферазы, а также снижение количества лейкоцитов или тромбоцитов.

Источник: <https://www.medscape.com/viewarticle/996874>

Минздрав одобрил вакцину против опоясывающего герпеса

Минздрав России одобрил первую вакцину для профилактики опоясывающего герпеса Шингрикс. Препарат с 2017 г. уже разрешен к применению в США и ЕС.

Рекомбинантная адъювантная вакцина показана для профилактики опоясывающего герпеса и связанных с ним осложнений у взрослых с 50 лет и старше, а также у взрослых с 18 лет с повышенным риском развития опоясывающего герпеса. Вакцину вводят два раза с интервалом от 2 до 6 мес.

Вакцина содержит гликопротеин Е — белок, присутствующий в вирусе ветряной оспы. Также в препарат включена адъювантная система, состоящая из растительного экстракта QS-21 и бактериального экстракта

та MPL, для улучшения ответной реакции организма на вакцину.

Препарат выпускается в виде лиофилизата для приготовления суспензии для внутримышечного введения. В комплекте имеется суспензия, содержащая адъювант, предназначенная для разведения лиофилизированной вакцины.

«Препарат может вызывать нежелательные реакции в виде озноба, лихорадки, головной боли, аллергических реакций и др.», — указано в инструкции по медицинскому применению.

Источник: <https://medvestnik.ru/content/news/Minzdrav-odobril-vakcinu-protiv-opoyasyvaushego-gerpesa.html>

Победы российских педиатров на международной арене

Совместная конференция Европейской педиатрической ассоциации / Союза национальных европейских педиатрических обществ и ассоциаций (EPA/UNEPSA) и Ассоциации педиатров Сербии 1st HOT TOPICS EUROPAEDIATRICS состоялась в Белграде (Сербия) с 5 по 8 октября 2023 года.

Насыщенная научная программа освещала актуальные вопросы педиатрии, в том числе стратегии рационального питания, развитие микробиома и его влияние на здоровье детей, последствия перенесенного COVID-19, современные аспекты ведения пациентов с избыточной массой тела и ожирением, редкими болезнями и др. Особое внимание было уделено оказанию медицинской помощи детям, оказавшимся в трудной жизненной ситуации.

Российская делегация детских врачей, собравшая почти четыре десятка специалистов из различных городов нашей страны (Москвы, Смоленска, Иркутска, Ханты-Мансийска и др.), во главе с президентом Союза педиатров России Л.С. Намазовой-Барановой была одной из самых многочисленных. Европейскими коллегами

были высоко оценены представленные научные работы отечественных педиатров. Неудивительно, что два первых места за лучший постерный и устный доклады были присуждены именно российским детским докторам!

В рамках конференции состоялась генеральная ассамблея Европейской педиатрической ассоциации / Союза национальных европейских педиатрических обществ и ассоциаций, на которой Л.С. Намазову-Баранову, паст-президента EPA/UNEPSA, вновь избрали советником и членом Исполкома ассоциации.

Союз педиатров России поздравляет президента нашей профессиональной ассоциации и благодарит всех коллег, принявших участие в конференции и достойно представивших успехи и опыт детских докторов нашей страны на международной арене.



Российская делегация педиатров на 1st HOT TOPICS EUROPAEDIATRICS, Белград, Сербия



Члены вновь избранного Исполкома Европейской педиатрической ассоциации / Союза национальных европейских педиатрических обществ и ассоциаций (EPA/UNEPSA) на генеральной ассамблее, 7 октября 2023 г., Белград, Сербия



Награда российским детским докторам за лучший постерный доклад



Представление постерного доклада И.В. Зеленковой



Выступление Н.Д. Вашакмадзе с постерным докладом

К юбилею Л.С. Намазовой-Барановой

Глава 1. Детство и отрочество

Героиня нашего очерка появилась на свет ранним июльским утром в знаменитом 25-м роддоме на улице Фотиевой в семье юной студентки-историка Аллочки и аспиранта-радиофизика Сеймура. И пока сотрудники роддома бегали смотреть на необычную новорожденную с длинными волосами до плеч, молодая мама придумала имя своей дочери, от которого Сеймур пришел в восторг, — Лейла.

И то ли генетика сыграла свою роль в дальнейшей судьбе девочки (оба родителя впоследствии много десятилетий — каждый в своей области — трудились в структурах Академии наук СССР), то ли эпигенетика (пару первых лет Аллочке, которая не брала академотпуск, частенько приходилось брать дочь на лекции или экзамены в родной МГУ, где с ней охотно играли другие студенты, а иногда и преподаватели, да и вообще для родившихся в Академическом районе столицы нашей Родины самой судьбой было предназначено пройти траекторию от детского сада и школы до Университета и Академического НИИ), но именно там, на пике современной науки о детях, и оказалась со временем нашей героиня.

Пройдя горнила организованного детства в яслях и детском саду, девочка Лейла переболела всеми возможными инфекциями, но, как оказалось, выработала именно тот иммунитет, который очень пригодился ей в будущей профессиональной жизни. А учеба в специализированной школе № 75 с преподаванием ряда предметов на французском языке позволила не только получить вместе с отличным аттестатом о среднем образовании еще два сертификата (преподавателя игры на фортепиано и стенографистки-машинистки со знанием основ делопроизводства), но и научиться правильной самоорганизации, чтобы все успеть — учиться только на пятерки, а еще посвящать значительное время общественной работе, посещению спортивных секций, урокам в музыкальной школе, самодеятельности и общению с друзьями.

И пока папа Сеймур мечтал о карьере для дочери в области точных наук (ведь на математических олим-

пиадах частенько первые места занимала), а мама Алла — гуманитарных (не зря же сочинения признавались лучшими в районе, а стиль письма очень хвалили коллеги с филологического), Лейла решила выбрать своей профессией медицину. Конечно, не просто так. Тяжелая болезнь, подкрадываясь незаметно, заставила перенести несколько сложных операций, провести два года в гипсе в половину маленького тельца и на костылях. Но ведь все, что нас не убивает, делает нас сильнее! А потому еще немного усилий, еще работы над собой, и результат налицо — снова первая по всем предметам, включая физкультуру. Но после тех длительных госпитализаций и появилось у нашей девочки в 8 лет решение стать врачом, чтобы помогать детям выздоравливать, причем в больницах с красивыми палатами и коридорами, где нет специфических больничных запахов и пугающих детей белых стен.



Глава 2. Юность

Закончив школу и отработав год препаратором на кафедре иммунологии 2-го меда, Лейла стала студенткой педиатрического факультета. И вновь отличная учеба, общественная работа, спортивные секции. Но прибавились возможности испытать себя еще и в других активностях — в научной работе в студенческих научных кружках (сначала неврологии у знаменитого профессора Бадаляна, потом детской эндокринологии у академика Студеникина), а также в освоении дополнительных профессий (переводчика и журналиста). Научная работа, написанная в первом кружке, была награждена Дипломом I степени в рамках Всемирного фестиваля молодежи и студентов в 1985 году, и Диплом этот вручил сам академик Е.И. Чазов! А результаты второй научной работы о 20-летнем катамнезе детей с сахарным диабетом первого типа, поступивших в коме в Морозовскую больницу за 20 лет до этого, были опубликованы в виде статьи в престижном журнале «Советское здравоохранение» и до сих пор являются первой печатной работой именинницы.



А потом ординатура — и выбранный нашей героиней НИИ педиатрии стал не только местом прохождения академической ординатуры, но и на долгие 35 лет вторым, а может, и первым ее домом. В годы ординатуры появилась на свет старшая дочь Мария, через год после окончания учебы была завершена кандидатская диссертация, защищенная по двум специальностям — педиатрии и аллергологии и иммунологии. Лейла Сеймуровна выбирается председателем Совета молодых ученых института,





активно подключается к работе по организации силами Российской академии медицинских наук Всероссийской конференции молодых ученых, приуроченной к 50-летию юбилею Академии, которая с грандиозным успехом проходит в мае 1994 года. Еще через два года у Машеньки появляется сестренка Настюша, а в 2000-м нашей героиней защищается — вновь по двум специальностям — и докторская диссертация.

А дальше время начинает ускоряться, потому что успеть нужно еще очень многое! Выполнить поручение нового директора Научного центра здоровья детей, куда вошел НИИ педиатрии, академика Баранова организовать первый в стране многопрофильный дневной стационар, потом поднять на новый уровень работу Консультативно-диагностического, а позже и Реабилитационного центра. Собрав команду учеников и единомышленников и накопив опыт организатора здравоохранения, Лейла Сеймуровна инициирует создание в структуре Центра нового НИИ — профилактической педиатрии и восстановительного лечения, в котором дополнительно к лечебно-диагностической помощи, оказываемой детям ранее, прибавилось реабилитационно-профилактическое направление.

Глава 3. Зрелые годы

Работая «24 на 7» на благо Научного центра и всех детей России (не только потому что в этом учреждении ежегодно получали высокочкассную помощь более 100 000 детей из всех регионов, но и потому что эта деятельность сочеталась с многочисленными поездками с шефской помощью по стране и с представлением достижений отечественной педиатрии за рубежом), наша героиня стремилась все сделать на пять с плюсом. Новый корпус в 40 000



квадратных метров возводился под строгим ежедневным контролем каждого компонента строительства, концепции внутреннего дизайна с этажами, оформленными в виде разных сезонов года или в виде сказочных царств (подводного, земного, воздушного), придумывались и продумывались до мельчайших деталей, каждая диссертация ученика вычитывалась и исправлялась



до запятой, а главное — с каждым пациентом «возились» столько времени, сколько нужно, чтобы быть полностью уверенными в эффективности оказанной помощи. А еще в тандеме с главным педиатром страны и по совместительству, как он всегда говорит, мужем — Александром Александровичем Барановым — помогали по запросам Минздрава, родной Академии медицинских наук и, конечно, развивали профессиональную ассоциацию детских врачей страны — Союз педиатров России.



Глава 4. Творческий расцвет

Так случилось, что, когда счет в жизни нашей героини сравнялся (5 : 5), настало время покинуть прежний корабль и отправиться в новое плавание. И это был не Ноев ковчег, потому что принцип был не «каждой твари — по паре», а что-то совсем иное, потому что в новую жизнь пошли только те, для кого Порядочность, Преданность, Профессионализм и Верность делу своей жизни и своему Учителю были не пустые слова, а образ жизни. Так появился в структуре Минобрнауки России НИИ педиатрии и охраны здоровья детей, тот «Оазис педиатрии», где по-прежнему царят уважение друг к другу и любовь к пациентам, где на стенах консультативно-диагностического центра воплощены для детей разъяснения сложного процесса эволюции, а отделения стационара «прописаны» на разных континентах, где детям нравится находиться и где им совсем не страшно. И главное — где никогда не пахнет больницей!

К юбилею Елены Николаевны Байбариной

14 сентября 2023 г. отметила свой юбилей профессор Елена Николаевна Байбарина — известный российский государственный деятель и ученый в области перинатологии.

Елена Николаевна родилась в Москве в семье журналистов. После окончания в 1977 г. Второго Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова поступила в аспирантуру НИИ педиатрии АМН СССР по специальности «педиатрия», по завершении обучения в которой в 1982 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Оценка различных методов парентерального питания новорожденных», посвященную вопросам и разработке научных основ, практических протоколов и алгоритмов организации вскармливания этой уязвимой группы детей. Ее кандидатская диссертация стала первой работой в СССР по данной проблеме.

В том же году Е.Н. Байбарина приступила к работе в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, где прошла путь от младшего научного сотрудника отделения реанимации, интенсивной терапии новорожденных и выхаживания маловесных до старшего и ведущего научного сотрудника того же отделения. Одним из важных направлений в клинической и научной деятельности Елены Николаевны стало многолетнее изучение организации реанимационно-интенсивной помощи новорожденным и недоношенным младенцам, совершенствование терапии пневмонии, сепсиса, острой почечной недостаточности, методов выхаживания недоношенных. В 1999 г. Е.Н. Байбарина защитила докторскую диссертацию «Нарушения функции почек при критических состояниях у новорожденных детей». В 2006 г. ей присвоено ученое звание профессора. В 2007 г. получено назначение на должность заместителя директора по научной работе Центра.

С 2012 по 2022 г. Е.Н. Байбарина возглавляла Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России. Будучи главным специалистом-неонатологом, членом Координационного совета Минздрава России по повышению эффективности оказания акушерско-гинекологической помощи женщинам и медицинской помощи детям первого года жизни, Елена Николаевна инспектировала значительную часть регионов страны. Кроме того, на протяжении ряда лет она руководила Советом по этике при Минздраве России. Своей неутомимой деятельностью Е.Н. Байбарина привлекла внимание к проблемам детей с экстремально низкой массой тела, разработке клинических протоколов и организационных методик оказания им высокотехнологичной профессиональной помощи.

За время трудовой деятельности в Минздраве Елена Николаевна энергично занималась проблемой развития инфраструктуры медицинской помощи детям. При ее активном участии была принята программа строительства перинатальных центров, в процессе реализации которой построено 32 перинатальных центра в 30 регионах страны. Результатом большой совместной работы Минздрава и региональных органов здравоохранения явилось беспрецедентное снижение младенческой смертности — с 8,6‰ в 2012 г. до 4,4‰ в 2022 г.

Е.Н. Байбарина подготовила 9 кандидатов и 1 доктора медицинских наук. Она и ее ученики неоднократно выезжали в различные регионы страны с учебными лекциями и семинарами, внедряли систему регионализации, повышения качества медицинской помощи матери и ребенку.

Результаты исследований Е.Н. Байбариной нашли отражение в более чем 300 опубликованных научных трудах. Среди них следует отметить первую в России монографию по перинатальному аудиту. Елена Николаевна является редактором и одним из авторов Национального руководства по неонатологии, Руководства по организации и деятельности перинатального центра, Федерального руководства по использованию лекарственных средств. У нее 8 авторских свидетельств и патентов на изобретения.



Будучи высококлассным профессионалом, Е.Н. Байбарина еще в 2001 г. стала консультантом Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения по вопросам репродуктивного здоровья человека, многократно принимала участие в конгрессах Европейского и Всемирного обществ перинатологов, а затем сама инициировала организацию ежегодных всероссийских конгрессов «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». В Минздраве она выполняла большую общественную работу, будучи главным специалистом-неонатологом, членом Координационных советов Минздрава России по повышению эффективности оказания медицинской помощи матерям и детям первого года жизни, профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку и по вакцинопрофилактике.

Научные труды Е.Н. Байбариной получили высокую оценку. В 2005 г. она удостоена премии «Призвание» за создание нового направления в отечественной медицине — неонатологии. В 2011 г. стала лауреатом премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за научное обоснование, разработку и внедрение системы мероприятий по снижению младенческой смертности в нашей стране. В 2013 г. Е.Н. Байбариной присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РФ», в том же году она награждена нагрудным знаком «Отличник здравоохранения». В 2019 г. Елене Николаевне вручена медаль ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени. В 2021 г. за активную деятельность в организации работы по оказанию медицинской помощи и предотвращению широкого распространения коронавирусной инфекции награждена почетной грамотой Президента Российской Федерации. Удостоена также медалей Чеченской Республики, Ингушетии, Бурятии.

В настоящее время Е.Н. Байбарина занимает должность главного научного сотрудника отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Является членом Исполкома Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, членом редакционного совета журнала «Неонатология: новости, мнения, обучение», редакционных коллегий журналов «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Вопросы практической педиатрии», «Акушерство и гинекология».

Коллеги-педиатры, Союз педиатров России от всей души поздравляют Елену Николаевну с юбилеем и желают крепкого здоровья, благополучия и дальнейших профессиональных успехов!