



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

2024 / том 21 / № 3

Online-версия журнала
www.pedpharma.ru



2024

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.
Петтозлло-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

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

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

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07

Верстка

Игнащенко Ф.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Кравченко А.А., Сладков Д.Г.

Адрес редакции

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

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

E-mail: pedpharm@spr-journal.ru

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

Редакционный совет

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

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

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

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

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

Вурал М. (Стамбул, Турция), проф.

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

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

Караченцова И.В. (Москва), к.м.н.

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

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

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

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

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

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

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

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.

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

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

Поп Т. (Клуж-Напока, Румыния), проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

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

Сибирская Е.В. (Москва), д.м.н.

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

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

Сомех Э. (Холон, Израиль), проф.

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

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

Турти Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Хой Х. (Дублин, Ирландия), проф.

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

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

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

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

www.spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



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

Отпечатано в ООО «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 30.06.2024

Тираж 3000 экземпляров.

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



ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 21 / № 3 / 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

- 212 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 213 В.В. Романенко, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Котова, К.Е. Эфендиева, А.А. Рулева, Е.А. Хаит, О.А. Перминова, Т.А. Пак, С.Г. Лазарева, Л.В. Алешина, Д.А. Супрун, А.Н. Галустян, О.А. Рычкова, Т.А. Романова, А.И. Аминова, Г.В. Дулова
РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГРИППОЗНОЙ ЧЕТЫРЕХВАЛЕНТНОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ СУБЪЕДИНИЧНОЙ АДЪЮВАНТНОЙ ВАКЦИНЫ ГРИППОЛ КВАДРИВАЛЕНТ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 6 МЕСЯЦЕВ ДО 5 ЛЕТ (ВКЛЮЧИТЕЛЬНО)

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 226 Н.В. Устинова, Г.А. Каркашадзе, Л.С. Намазова-Баранова
КОГНИТИВНЫЕ, ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С РЕСПИРАТОРНЫМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ПРИЧИНЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ
- 240 А.С. Падерина, Т.Т. Валиев
ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ PD-1 И PD-L1 В ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ:
- 249 А.И. Хавкин, А.В. Налетов, М.А. Мацынина
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ОЛИВКОВОГО МАСЛА И ЕГО КОМПОНЕНТОВ. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА
- 256 С.Г. Губанова, Э.Т. Амбарчян, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева, И.В. Зеленкова, В.А. Ганковский, Н.Л. Алешенко, Е.В. Кайтукова, А.Д. Кузьминова, В.В. Иванчиков
ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ НА ТЕЧЕНИЕ ПСОРИАЗА У ДЕТЕЙ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 263 Н.А. Аверкина, М.Э. Багаева, А.А. Баранов, Н.Д. Ватакмадзе, Е.А. Вишнева, О.С. Гундобина, Н.В. Журкова, Е.В. Кайтукова, Е.В. Комарова, Т.В. Маргиева, Л.С. Намазова-Баранова, В.П. Новикова, Е.Е. Петрайкина, М.М. Платонова, А.С. Потапов, О.Я. Смирнова, Т.В. Строкова, А.Н. Сурков, Н.Н. Таран, М.В. Федосеенко, Н.А. Семёнова, И.В. Анисимова, С.А. Репина, Д.М. Субботин, В.В. Свиридова, А.И. Хавкин, Е.А. Яблокова, Г.В. Волынец, И.В. Садовникова, Е.Л. Туманова
СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

- 289 Е.В. Сибирская, И.В. Караченцова, В.В. Наумова, М.Ю. Чернышева, М.А. Наумов, А.В. Карелин, Д.В. Фадеева, И.И. Бихерт
РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ: ВЗГЛЯД ГИНЕКОЛОГА

НОВОСТИ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

- 295 «КРУГ ДОБРА» БУДЕТ ЗАКУПАТЬ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ЛАРОНА
- 295 FDA ОДОБРИЛО НЕ ОТНОСЯЩИЙСЯ К СТИМУЛЯТОРАМ ЖИДКИЙ ПРЕПАРАТ ОТ СДВГ
- 295 FDA ОДОБРИЛО ПЕРВУЮ ТЕРАПИЮ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ
- 296 FDA ОДОБРИЛО ПЕРВЫЙ ПРЕПАРАТ ПРОТИВ РЕДКОГО ИММУННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ
- 296 FDA ПРИСВОИЛО СТАТУС RMAТ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА РЕТТА
- 297 ЕМА ОДОБРИЛО ПРЕПАРАТ ДЛЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ ДЕФИЦИТЕ ФАКТОРА VIII
- 297 ВОЗ ПРЕДУПРЕДИЛА О РАСТУЩЕЙ УСТОЙЧИВОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 298 РЕЗОЛЮЦИЯ XXV КОНГРЕССА ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ» 1–3 МАРТА 2024 ГОДА Г. МОСКВА

Pediatric Pharmacology



The Union
of Pediatricians
of Russia

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

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

www.pedpharma.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

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

Deputy editors-in-chief

Saygıtoev R.T., MD, PhD

Research editors

McIntosh E.D.G., MD, PhD

Pettoello-Mantovani M., MD, PhD, professor

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

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

Moscow, Russian Federation

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

+7 (916) 650-07-42

pedpharm@spr-journal.ru

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

Editorial board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sibirskaya E. (Moscow), MD, PhD

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

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

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

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

Surkov A.N. (Moscow), PhD

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

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

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

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

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

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

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

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

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

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

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

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

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLG

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

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

+7 (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

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

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

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

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

Signed for printing 30.06.2024

Circulation 3000 copies.

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



PEDIATRIC PHARMACOLOGY. 2024;21(3)

CONTENT

EDITOR'S NOTE	
212	Leyla S. Namazova-Baranova
ORIGINAL ARTICLES	
213	Viktor V. Romanenko, Leyla S. Namazova-Baranova, Alina A. Kotova, Kamilla E. Efendieva, Anna A. Ruleva, Ekaterina A. Khait, Olga A. Perminova, Tatiana E. Pak, Svetlana G. Lazareva, Liubov V. Aleshina, Dmitriy A. Suprun, Anna N. Galustyan, Olga A. Rychkova, Tatiana A. Romanova, Alfia I. Aminova, Galina V. Dulova RESULTS OF A CLINICAL STUDY OF THE INFLUENZA TETRAVALENT INACTIVATED SUBUNIT ADJUVANT VACCINE GRIPPOL QUADRIVALENT IN CHILDREN AGED 6 MONTHS TO 5 YEARS (INCLUSIVE)
REVIEW	
226	Natalia V. Ustinova, George A. Karkashadze, Leyla S. Namazova-Baranova COGNITIVE, EMOTIONAL, AND BEHAVIORAL DISORDERS IN CHILDREN WITH RESPIRATORY ALLERGIC DISEASES: CAUSES AND SOLUTIONS
240	Aleksandra S. Paderina, Timur T. Valiev THE ADMINISTRATION OF PD-1 AND PD-L1 INHIBITORS IN PEDIATRIC HEMATOLOGY: A LITERATURE REVIEW
249	Anatoly I. Khavkin, Andrew V. Nalyotov, Maria A. Matsynina ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF OLIVE OIL AND ITS COMPONENTS. PROSPECTS OF APPLICATION IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES
256	Svetlana G. Gubanova, Eduard T. Ambarchyan, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Irina V. Zelenkova, Viktor A. Gankovskiy, Nataliya L. Aleshenko, Elena V. Kaytukova, Anastasiya D. Kuzminova, Vladislav V. Ivanchikov POTENTIAL EFFECTS OF SOME FACTORS ON PSORIASIS COURSE IN CHILDREN
CLINICAL RECOMMENDATIONS	
263	Natalia A. Averkina, Madlena E. Bagaeva, Aleksander A. Baranov, Nato D. Vashakmadze, Elena A. Vishneva, Olga S. Gundobina, Nataliya V. Zhurkova, Elena V. Kaitukova, Elena V. Komarova, Tea V. Margieva, Leyla S. Namazova-Baranova, Valeria P. Novikova, Elena E. Petryaykina, Mariya M. Platonova, Aleksander S. Potapov, Olga Ya. Smirnova, Tatiana V. Strokova, Andrey N. Surkov, Nataliya N. Taran, Marina V. Fedoseenko, Nataliya A. Semenova, Inga V. Anisimova, Svetlana A. Repina, Dmitriy M. Subbotin, Valeria V. Sviridova, Anatoliy I. Havkin, Ekaterina A. Yablokova, Galina V. Volynets, Irina V. Sadovnikova, Elena L. Tumanova CURRENT CLINICAL GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH GLYCOGEN STORAGE DISEASE
FOR PEDIATRICIAN'S PRACTICE	
289	Elena V. Sibirskaya, Irina V. Karachentsova, Viktoriya V. Naumova, Mariya Yu. Chernysheva, Maksim A. Naumov, Akim V. Karelin, Daria V. Fadeeva, Ilia I. Bikhert EATING DISORDERS IN ADOLESCENT GIRLS. GYNECOLOGIST'S POINT OF VIEW
NEWS OF PEDIATRIC PHARMACOLOGY	
295	"CIRCLE OF GOOD" IS GOING TO BUY MEDICATION FOR MANAGEMENT OF CHILDREN WITH LARON'S SYNDROME
295	FDA HAS APPROVED THE LIQUID ADHD MEDICATION (NOT A STIMULANT)
295	FDA HAS APPROVED THE FIRST THERAPY FOR NEUROENDOCRINE TUMORS IN CHILDREN
296	FDA HAS APPROVED THE FIRST MEDICATION FOR RARE IMMUNITY-RELATED DISEASES
296	FDA HAS ASSIGNED RMAT STATUS TO RETT SYNDROME GENE THERAPY
297	EMA HAS APPROVED MEDICATION FOR BLOOD CLOTTING AT FACTOR VIII DEFICIENCY
297	WHO HAS WARNED ABOUT GROWING BACTERIAL ANTIBIOTIC RESISTANCE
FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA	
298	RESOLUTION OF THE XXV CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION "ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS" MARCH 1–3, 2024, MOSCOW



Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!

Как говорится в русской народной пословице: «Готовь сани летом, а телегу — зимой». Мы «телегу к лету готовили» всю осень и зиму — публиковали последние новости про разные инфекции, особенно бурно мучающие наших пациентов в теплое время года, про возможности защиты от них, прежде всего с помощью вакцин, про необходимость в летнее время нормализовать сон и вообще потратить летние месяцы на серьезное восстановление и укрепление здоровья себе самим, своим близким и, конечно, своим пациентам.

Сейчас на дворе лето, а мы к вам с новой порцией информации — прежде всего о необходимости прививки против гриппа (и статьей по результатам клинического исследования эффективности и безопасности новой отечественной 4-валентной гриппозной вакцины как раз и открывается этот номер). Приготовлены и свежие обзоры литературы (по аллергологии, гематологии, гастроэнтерологии, дерматологии). Особое внимание хочется порекомендовать обратить на очень интересный аспект развития аллергических болезней — изменение поведения, когнитивных способностей, ментальной сферы у пациентов с респираторными проявлениями аллергии. Эта тема, как и изменения пищевого поведения девочек-подростков, будет как нельзя более кстати в канун нового учебного года. Ну и эпохальный документ, подготовленный внушительным коллективом авторов, — клинические рекомендации по ведению детей с гликогеновой болезнью — порадует вас при прочтении не только самыми свежими данными по этой давно известной, однако непростой патологии, но и новыми подходами к ведению таких пациентов. Педиатрические новости мира и России, резолюция нашего последнего конгресса и поздравление коллеги с юбилеем завершат прочтение прекрасным послевкусием! Всего вам самого хорошего, друзья и коллеги! Берегите себя и нашу педиатрию!

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 colleagues and dear friends!

According to the proverb «thatch your roof before the rain begins» we have prepared the roof all autumn and winter. We have published the latest news about various infections, especially roughly torturing our patients during the warm season, and possible protection against them, such as vaccines. We have also covered the topic about the need to normalize sleep in summer and generally spend summer months on serious recovery and health promotion among ourselves, our relatives, and, of course, our patients.

Now it is summer, and here it is new portion of information, firstly, about the need of influenza vaccination (one article covering the results of clinical study of new Russian four-valent influenza vaccine efficacy and safety opens this issue). Recent literature reviews (on allergology, hematology, gastroenterology, dermatology) were also prepared. I would like to recommend paying special attention to one very interesting aspect of allergic diseases development — changes in behavior, cognitive abilities, mental sphere in patients with respiratory manifestations of the allergies. This topic, as well as one about changes in the eating behavior of teenage girls, will be just in time before new school year. Lastly, the monumental document prepared by impressive team of authors: clinical guidelines on the management of children with glycogen disease. It will present you not only the latest data on this long-known, but complicated pathology, but also new approaches on such patients' management. Pediatric news from around the world and Russia, the resolution of our latest Congress, and congratulations of our colleague on the anniversary will end up this issue and give you gentle finish! Wish you all the best my friends and colleagues! Take care of yourself and our pediatrics!

Respectfully yours,
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

В.В. Романенко¹, Л.С. Намазова-Баранова², А.А. Котова³, К.Е. Эфендиева²,
А.А. Рулева⁴, Е.А. Хаит⁵, О.А. Перминова⁶, Т.А. Пак⁷, С.Г. Лазарева⁸, Л.В. Алешина⁹, Д.А. Супрун¹⁰,
А.Н. Галустян¹¹, О.А. Рычкова¹², Т.А. Романова¹³, А.И. Аминова¹⁴, Г.В. Дулова¹⁵

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

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

³ Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области, Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Детская городская поликлиника № 45 Невского района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ Детская городская поликлиника № 5, Пермь, Российская Федерация

⁷ ООО «ПитерКлиника», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ ООО «Энергия здоровья», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹ ООО «Центр ДНК-исследований», Саратов, Российская Федерация

¹⁰ Городская поликлиника № 106, Детское поликлиническое отделение № 37, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹¹ ООО «Медицинские технологии», Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹² Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация

¹³ Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой, Самара, Российская Федерация

¹⁴ Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Российская Федерация

¹⁵ ООО «Клиника УЗИ 4Д», Пятигорск, Российская Федерация

Результаты клинического исследования гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной адъювантной вакцины Гриппол Квадривалент у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет (включительно)

Автор, ответственный за переписку:

Котова Алина Алексеевна, врач-эпидемиолог отдела эпидемиологических экспертиз ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области»

Адрес: 620078, Екатеринбург, пер. Отдельный, д. 3, **тел.:** + 7 (343) 362-87-00 (доб. 1423); **e-mail:** Kotova_AA@66.rospotrebnadzor.ru

В статье приведены результаты клинического исследования по применению вакцины Гриппол Квадривалент (вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная адъювантная) у детей от 6 мес до 5 лет. Вакцина продемонстрировала неменьшую эффективность в сравнении с вакциной Гриппол плюс (вакцина гриппозная трехвалентная инактивированная полимер-субъединичная). По всем оцениваемым показателям иммунологической эффективности в отношении совпадающих штаммов вируса гриппа были получены сопоставимые результаты, при этом для дополнительного штамма В (ямагатская линия) отмечалась статистически достоверная разница к нарастанию иммунного ответа в группе Гриппол Квадривалент. Результаты оценки реактогенности и частоты системных нежелательных явлений свидетельствовали о благоприятном и сопоставимом профиле безопасности вакцин Гриппол Квадривалент и Гриппол плюс у детей от 6 мес до 5 лет. Полученные данные позволили сделать заключение о неменьшей иммунологической эффективности вакцины Гриппол Квадривалент по сравнению с вакциной Гриппол плюс, а также о сопоставимом профиле безопасности и реактогенности. По результатам исследования 04.08.2023 Минздравом России внесены изменения в «Инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата»: Гриппол Квадривалент показан детям с 6-месячного возраста.

Ключевые слова: грипп, дети, вакцинация, вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная адъювантная, Гриппол Квадривалент

Для цитирования: Романенко В.В., Намазова-Баранова Л.С., Котова А.А., Эфендиева К.Е., Рулева А.А., Хаит Е.А., Перминова О.А., Пак Т.А., Лазарева С.Г., Алешина Л.В., Супрун Д.А., Галустян А.Н., Рычкова О.А., Романова Т.А., Аминова А.И., Дулова Г.В. Результаты клинического исследования гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной адъювантной вакцины Гриппол Квадривалент у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет (включительно). Педиатрическая фармакология. 2024;21(3):213–225. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2743>

Вирус гриппа может вызывать тяжелое и опасное для жизни заболевание у детей, на долю которого ежегодно, по оценкам экспертов, приходится около 870 000 госпитализаций и 34 800 случаев смерти среди детей в возрасте младше 5 лет. В 2012 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала странам рассматривать детей в возрасте от 6 до 59 мес в качестве группы риска для вакцинации против гриппа. С 2010 г. Консультативный комитет США по практике иммунизации (ACIP) рекомендует ежегодную вакцинацию для всех детей в возрасте старше 6 мес. Дети являются важными переносчиками гриппа в обществе, потому что они находятся в тесном контакте друг с другом в школах и детских учреждениях, а также со взрослыми и пожилыми людьми, часто имеют плохие гигиенические привычки и ограниченный ранее сформированный иммунитет, а кроме того, выделяют вирусы в высоких титрах. Вакцинация признана основополагающим компонентом профилактики гриппа и борьбы с ним [1–3].

Вирусы гриппа являются РНК-содержащими ортомиксовирусами и классифицируются на типы А, В и С. Большинство сезонных эпидемий гриппа у людей вызваны штаммами типа А, тогда как штаммы В наиболее часто встречаются у детей, а также становятся причиной эпидемий каждые 2–4 года [4, 5]. Вирусные частицы гриппа обладают двумя поверхностными гликопротеиновыми антигенами — гемагглютинином (Н), участвующим в адгезии частиц на слизистой оболочке, и нейраминидазой (N), способствующей высвобождению вновь синтезированных вирусных частиц из клетки. В зависимости от набора поверхностных антигенов вирус типа А, в отличие от вируса типа В, подразделяется на подтипы. В процессе мутаций генов, кодирующих эти антигены, происходит частое изменение антигенного набора вирусов обоих типов, приводя к «антигенному сдвигу», что, в свою очередь, влечет ежегодные вспышки заболеваемости и эпидемии гриппа [6].

В 1980-х гг. вирус гриппа типа В разделился на две генетические линии — Ямагата и Виктория, и начиная

Viktor V. Romanenko¹, Leyla S. Namazova-Baranova², Alina A. Kotova³, Kamilla E. Efendieva², Anna A. Ruleva⁴, Ekaterina A. Khait⁵, Olga A. Perminova⁶, Tatiana E. Pak⁷, Svetlana G. Lazareva⁸, Liubov V. Aleshina⁹, Dmitriy A. Suprun¹⁰, Anna N. Galustyan¹¹, Olga A. Rychkova¹², Tatiana A. Romanova¹³, Alfia I. Aminova¹⁴, Galina V. Dulova¹⁵

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

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

³ The Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk, Yekaterinburg, Russian Federation

⁴ Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Children's city outpatients clinic № 45 of the Nevsky district, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Children's city outpatients clinic № 5, Perm, Russian Federation

⁷ LLC "PiterKlinika", Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ LLC "Energiia zdorovia", Saint Petersburg, Russian Federation

⁹ LLC "Tsentr DNK-issledovaniy", Saratov, Russian Federation

¹⁰ Municipal Polyclinic № 106, Children's polyclinic department № 37, Saint Petersburg, Russian Federation

¹¹ LLC "Meditsinskie tekhnologii", Saint Petersburg, Russian Federation

¹² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

¹³ N.N. Ivanova Samara Regional Children's Clinical Hospital, Samara, Russian Federation

¹⁴ G.N. Speransky Children's City Clinical Hospital № 9, Moscow, Russian Federation

¹⁵ LLC "Klinika UZI 4D", Pyatigorsk, Russian Federation

Results of a clinical study of the influenza tetravalent inactivated subunit adjuvant vaccine Grippol Quadrivalent in children aged 6 months to 5 years (inclusive)

The article presents the results of a clinical investigation on the administration of the Grippol Quadrivalent vaccine (influenza tetravalent inactivated subunit adjuvant vaccine) in children from 6 months to 5 years old. The vaccine has demonstrated no less effectiveness in comparison with the Grippol plus vaccine (influenza trivalent inactivated polymer-subunit vaccine). Comparable results were obtained for all evaluated indicators of immunological efficacy against matching strains of the influenza virus, while for additional strain B (Yamagata line) there was a statistically significant difference in the increase in the immune response in the Grippol Quadrivalent group. The results of the assessment of the reactogenicity and frequency of systemic adverse events indicated a favorable and comparable safety profile of the vaccines Grippol Quadrivalent and Grippol plus in children from 6 months to 5 years old. The data obtained allowed us to conclude that the immunological efficacy of the Grippol Quadrivalent vaccine is no less when compared to the Grippol plus vaccine, as well as a comparable safety and reactogenicity profile. According to the results of the clinical investigation, on 08/04/2023, the Ministry of Health of the Russian Federation amended the "Instructions for the medical use of the drug": Grippol Quadrivalent is indicated for children from the age of 6 months.

Key words: influenza virus infection, vaccination, influenza tetravalent inactivated subunit adjuvant vaccine, Grippol Quadrivalent

For citation: Romanenko Viktor V., Namazova-Baranova Leyla S., Kotova Alina A., Efendieva Kamilla E., Ruleva Anna A., Khait Ekaterina A., Perminova Olga A., Pak Tatiana E., Lazareva Svetlana G., Aleshina Liubov V., Suprun Dmitriy A., Galustyan Anna N., Rychkova Olga A., Romanova Tatiana A., Aminova Alfia I., Dulova Galina V. Results of a clinical study of the influenza tetravalent inactivated subunit adjuvant vaccine Grippol Quadrivalent in children aged 6 months to 5 years (inclusive). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(3):213–225. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2743>

с 2001 г. эти штаммы циркулируют попеременно или совместно. Это значительно затрудняет предсказание преобладающей линии вируса типа В в предстоящем сезоне [7]. ВОЗ совместно с организациями общественного здоровья разных стран продолжала рекомендовать трехвалентные гриппозные вакцины, содержащие только один штамм типа В, который не всегда совпадал с сезонным вариантом. Также в ряде случаев регистрировалась циркуляция сразу двух вариантов штаммов гриппа типа В. В такие эпидемиологические сезоны из-за низкой перекрестной реактивности между штаммами В наблюдалось снижение эффективности вакцинации. Подобные наблюдения были получены в США в период 1999–2000 гг. и 2012–2013 гг., когда вакцинный штамм В не обеспечил полноценной защиты в половине эпидемиологических сезонов [5, 8, 9].

В Европе частота подтвержденных случаев гриппа В в период с 1992–1993 гг. по 2006–2007 гг. в разные сезоны достигала 82% (Нидерланды) [10]. В Финляндии частота подтвержденных случаев гриппа В за период 1980–1999 гг. достигала 20% и включала преимущественно детей младше 17 лет. В 2018 г. среди детей в возрасте до 5 лет в мире было зарегистрировано 109,5 млн случаев гриппа, 870 000 госпитализаций, связанных с вирусом гриппа (543 000 – 1 415 000), 15 300 случаев смерти в стационаре (5800 – 43 800) и до 34 800 (13 200 – 97 200) случаев смерти. На вирус гриппа приходится 7% случаев острых инфекций нижних дыхательных путей, 5% госпитализаций и 4% смертей у детей в возрасте до 5 лет [11, 12].

Начиная с сезона 2013–2014 гг. ВОЗ было рекомендовано вводить в состав вакцины четвертый компонент — штамм В альтернативной линии (В/Yamagata lineage) для стран северного полушария. Впервые четырехвалентная вакцина была одобрена к применению в Европе в 2013 г. В настоящее время четырехвалентные инактивированные вакцины представлены на рынках Европы, США, Канады, Австралии и других стран мира (Флюарикс Тетра, Флузон Квадринавалент, ФлуКвадри, Афлуриа Квад, Флулавал Квадринавалент), в том числе многие из них одобрены для применения у детей в возрасте 6 мес и старше (Флузон Квадринавалент, Флулавал Квадринавалент, ФлуКвадри Джуниор и др.) [13, 14].

Ежегодная глобальная вакцинация детей в возрасте от 6 мес и старше рекомендована Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC USA) с 2010 г. Правила иммунизации детей четырехвалентными вакцинами, а также их рекомендуемый состав изложены в рекомендациях ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices, США) [13].

В настоящее время в России утверждена Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 29.03.2021 № 774-р) с планом перехода на использование четырехвалентных вакцин для профилактики гриппа. На данный момент на территории страны зарегистрированы несколько отечественных четырехвалентных вакцин против гриппа. В 2018 г. первой зарегистрированной в Российской Федерации квадринавалентной вакциной против гриппа была инактивированная субъединичная адъювантная вакцина Гриппол Квадринавалент (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) [15–17].

Вакцина прошла полный спектр доклинических исследований. Также выполнено три клинических исследования вакцины: изучение безопасности и переносимости вакцины у здоровых взрослых добровольцев (фаза I),

изучение иммуногенности, эффективности и дальнейшая оценка безопасности у взрослых (фаза II–III) и изучение иммуногенности, реактогенности и безопасности вакцины у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет (фаза III). Результаты проведенных исследований показали, что вакцина хорошо переносится и обладает достаточной иммуногенностью в отношении всех 4 штаммов вируса гриппа у взрослых и детей с 6 лет.

Высокий профиль безопасности и иммуногенности противогриппозной субъединичной вакцины с адъювантом азоксимера бромидом был также подтвержден на основании проведенного метаанализа в 2022 г., в котором авторы отмечают, что вакцина так же эффективно индуцирует иммунный ответ, как и безадъювантные вакцины, содержащие по 15 мкг гемагглютинаина на каждый штамм вируса гриппа, показывает более низкую местную реактогенность по сравнению со сплит- и субъединичными безадъювантными вакцинами, является хорошим выбором как во время пандемии, так и в целом для вакцинации против сезонного гриппа [18].

В настоящей статье приводятся результаты клинического исследования по изучению иммуногенности, реактогенности и безопасности вакцины Гриппол Квадринавалент у детей более раннего возраста — от 6 мес до 5 лет (включительно) [19].

Цель исследования

Целью данного исследования является сравнительная оценка эффективности, реактогенности и безопасности гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной адъювантной вакцины у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет (включительно).

Задачи и конечные точки исследования представлены в табл. 1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах проведено в период с 21.09.2022 по 16.06.2023 в 14 исследовательских центрах Российской Федерации. Центральная лаборатория по оценке иммуногенности — ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

Данное исследование проводилось в двойном слепом дизайне. Исследуемые вакцины были внешне неотличимы друг от друга и упакованы одинаково. Маркировка препаратов была осуществлена таким образом, чтобы слепой метод не был нарушен. Кроме того, анализ образцов сыворотки крови для оценки иммуногенности проводился с сохранением маскирования. Образцы сыворотки крови маркировали идентификационными номерами участников исследования, сотрудники центральной лаборатории, выполняющие анализ, не имели доступа к группе вакцинации участников.

Исследуемая вакцина — Гриппол Квадринавалент (вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная адъювантная, раствор для внутримышечного и подкожного введения, 0,5 мл/доза, производства ООО «НПО Петровакс Фарм») содержит по 5 мкг антигенов четырех штаммов вируса гриппа: А (H1N1), А (H3N2) и двух штаммов типа В (Ямагата и Виктория), а также иммуноадъювант Полиоксидоний 500 мкг (азоксимера бромид). Вакцина сравнения — Гриппол плюс (вакцина гриппозная трехвалентная инактивированная полимер-субъединичная, суспензия для внутримышечного и подкожного введения, 0,5 мл/доза, производства

Таблица 1. Задачи и конечные точки исследования

Table 1. Study objectives and endpoints

Задачи	Конечные точки
Первичные	
Доказать неменьшую иммуногенность вакцины Гриппол Квадривалент по сравнению с вакциной Гриппол плюс у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет (включительно) по трем совпадающим штаммам сравниваемых вакцин	Доля вакцинированных с сероконверсией в парных сыворотках реакции торможения гемагглютинации (РТГА), полученных до и после вакцинации. Сероконверсия определялась как: а) повышение титра антител к штаммам вируса гриппа до $\geq 1 : 40$ (при исходном титре антител $< 1 : 10$) или б) повышение титра антител в 4 и более раза по сравнению с исходным титром (при исходном титре антител $\geq 1 : 10$) в парных сыворотках РТГА после вакцинации. Исходным титром антител считались титры антител к антигенам вируса гриппа в РТГА, полученные на скрининге. Титрами после вакцинации считались результаты, полученные в день 25 ± 3 после однократного введения вакцины детям от 36 мес до 5 лет или введения второй дозы вакцины детям от 6 до 35 мес
Вторичные	
Сравнить иммуногенность вакцины Гриппол Квадривалент с вакциной Гриппол плюс у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет (включительно) по трем совпадающим штаммам сравниваемых вакцин	Средние геометрические титра антител (СГТА) после вакцинации
Оценить иммуногенность вакцины Гриппол Квадривалент и вакцины Гриппол плюс	Доля вакцинированных с сероконверсией и СГТА к 4-му дополнительному штамму сравниваемых вакцин. Кратность прироста СГТА к 4 штаммам вируса гриппа в парных сыворотках РТГА после вакцинации по отношению к исходным значениям титров антител. Серопротекция — доля (%) вакцинированных с титром антител $\geq 1 : 40$ к 4 штаммам вируса гриппа в парных сыворотках РТГА после вакцинации
Оценить эффективность вакцины Гриппол Квадривалент и вакцины Гриппол плюс в отношении заболеваемости гриппом и ОРВИ	Частота заболеваемости гриппом и ОРВИ (месяц 1 – месяц 6 после вакцинации). Тяжесть и длительность зарегистрированных случаев гриппа и ОРВИ, наличие осложнений
Оценка безопасности	
Оценить реактогенность вакцины Гриппол Квадривалент и вакцины Гриппол плюс	Частота и характер общих и местных поствакцинальных реакций (7-дневный период наблюдения после введения вакцины)
Оценить безопасность применения вакцины Гриппол Квадривалент и вакцины Гриппол плюс	• Частота и характер НЯ (день $1-25 \pm 3$ после завершения вакцинации) • Частота и характер СНЯ (день 1 – месяц 6) • Частота и характер НЯ, требующих обращения за медицинской помощью (месяц 1 – месяц 6) • Результаты оценки показателей жизненно важных функций • Результаты физикального обследования • Результаты клинического анализа крови • Результаты общего анализа мочи

Примечание. ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция; НЯ — нежелательные явления; СНЯ — серьезные нежелательные явления.

Note. ARVI (ОРВИ) — acute respiratory viral infection; AE (НЯ) — adverse effects; SAE (СНЯ) — serious adverse event.

ООО «НПО Петровакс Фарм») содержит по 5 мкг гемагглютинаина каждого из штаммов вируса гриппа подтипов А (H1N1 и H3N2) и В (Виктория) и также иммуноадывант Полиоксидоний 500 мкг. Штаммы антигенов вируса гриппа в составе вакцин соответствовали рекомендациями ВОЗ на текущий эпидемический сезон 2022–2023 гг. для Северного полушария [13].

В исследовании приняли участие здоровые дети мужского и женского пола в возрасте от 6 мес до 5 лет на момент вакцинации. В рамках исследования оценивались показатели в возрастных группах 6–17 мес, 18–35 мес, 3–5 лет. Обязательным критерием включения в исследование также являлось наличие информированного согласия на участие в исследовании, подписанное одним из родителей.

Критерии не включения: участие в другом клиническом исследовании вакцины или лекарственного препара-

тата в течение 30 дней до скрининга; вакцинация любой вакциной против гриппа в течение предшествующих 6 мес; вакцинация другими вакцинами не позднее чем за 30 дней до введения исследуемой вакцины; гиперчувствительность или тяжелые поствакцинальные осложнения на любую вакцину в анамнезе и др.

Критерии исключения: в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и другими соответствующими нормативными документами ребенок имел право в любой момент и по любой причине выйти из исследования по решению законного представителя (родителя).

Участники исследования могли быть досрочно исключены из него в случае принятия решения компанией о преждевременном завершении всего исследования. Помимо этого, дети, участвующие в исследовании, могли быть досрочно исключены из него по следующим причинам:

1) возникновение у ребенка условий, не соответствующих критериям отбора в исследование (решение об исключении принимал исследователь на индивидуальной основе);

2) по решению исследователя, когда дальнейшее участие в исследовании противоречило благополучию и интересам ребенка, например, в случае возникновения серьезного нежелательного явления;

3) потеря контакта с родителями ребенка (после трех документированных попыток связаться с родителем по телефону в течение 96 ч);

4) системные нарушения протокола и серьезные отклонения от протокола;

5) для детей от 6 до 35 мес: наличие противопоказаний к введению второй дозы вакцины или необходимость отложить вторую вакцинацию более чем на 2 нед.

С целью обеспечения благоприятного профиля польза/риск набор детей в исследование проводился последовательно.

На первом этапе были включены 200 детей в возрасте от 36 мес до 5 лет. По завершении всеми детьми визита в день 9 ± 1 после вакцинации был проведен промежуточный анализ данных по безопасности и реактогенности исследуемых вакцин. На данном этапе разослепление данных было проведено только для членов Независимого комитета по мониторингу данных (НКМД), в то время как исследователи, участники исследования и их родители не были разослеплены до момента завершения исследования (день 180 ± 5). После анализа данных НКМД рекомендовал спонсору начать второй этап — продолжить набор в исследование с включением детей от 6 мес до 5 лет. На втором этапе были дополнительно набраны еще 500 детей в возрасте от 36 мес до 5 лет и 124 ребенка в возрасте от 6 до 35 мес.

Общая схема исследования приведена на рис. 1. Схема исследования для детей в возрасте от 36 мес до 5 лет представлена на рис. 2. Схема исследования для детей в возрасте от 6 до 35 мес представлена на рис. 3.

Таким образом, полный набор данных для оценки безопасности и реактогенности вакцины (популяция FAS: полный набор данных (Full Analysis Set; FAS) — все участники популяции безопасности, у которых есть хотя бы одно измерение титра сывороточных антител к антигенам вируса гриппа) составил 824 ребенка из 854 скринированных детей (30 детей выбыли на этапе скрининга) (рис. 4).

Исследуемые группы (по 412 участников в каждой из них) были сопоставимы по исходным значениям показателей напряженности иммунитета в отношении антигенов вируса гриппа. Как минимум одна запись о предшествующей вакцинации зарегистрирована у 72 из 412 (17,5%) детей группы Гриппол Квадριвалент и у 74 из 412 (18,0%) детей группы Гриппол плюс, причем вакцинация против гриппа была проведена более чем за 6 мес, а другими вакцинами — более чем за 30 дней до момента включения в исследование.

Большинство участников были европеоидной расы (99,3%), распределение по полу было приблизительно одинаковым (47,7% девочек и 52,3% мальчиков). Популяция испытуемых, завершивших исследование в соответствии с протоколом (популяция PPS: популяция по протоколу — все участники полного набора данных (FAS), соответствующие критериям включения/невключения/исключения, получившие дозу(ы) вакцины в соответствии с рандомизацией и схемой исследования, которые предоставили данные для оценки иммуногенности в соответствии со схемой исследования, не получавшие запрещенные препараты, потенциально влияющие на результаты иммуногенности, и закончившие исследование без серьезных отклонений от протокола, потенциально влияющих на результаты иммуногенности), составила 764 ребенка для оценки иммуногенности и иммунологической эффективности (386 детей в группе Гриппол Квадριвалент и 378 детей в группе Гриппол плюс).

Разница в 60 детей между популяцией FAS и популяцией PPS возникла из-за исключения вследствие отклонений различного характера, а именно: отклонение визитов от графика ($n = 5$), включение с нарушением критериев ($n = 2$), гемолиз лабораторных образцов ($n = 7$), запрещенная терапия ($n = 3$), ошибка страты ($n = 1$), отбор пробы на иммуногенность вне графика ($n = 34$), расхождение дня рандомизации и вакцинации ($n = 8$).

Для детей в возрасте от 36 мес до 5 лет исследование включало 4 амбулаторных визита в исследовательский центр и 6 телефонных звонков врача-исследователя. Для возрастной категории от 6 до 35 мес исследование включало 6 амбулаторных визитов в исследовательский центр и 8 телефонных звонков врача-исследователя.



Рис. 1. Общая схема исследования

Fig. 1. General design of the study

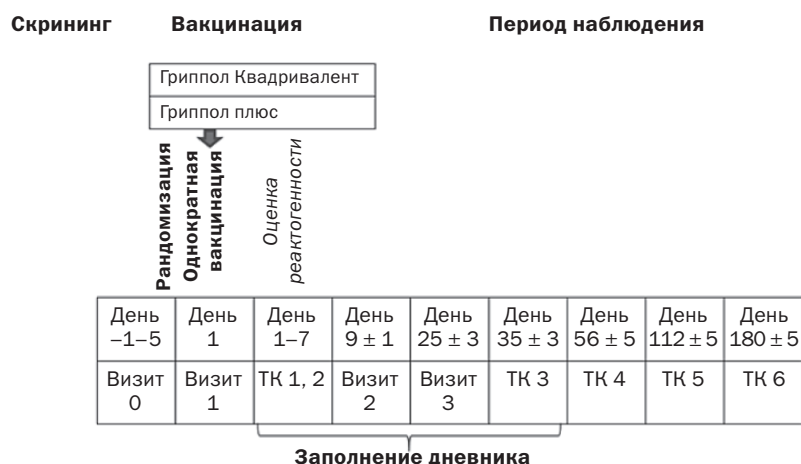


Рис. 2. Схема исследования для детей в возрасте от 36 мес до 5 лет включительно

Примечание. ТК — телефонный контакт. Телефонные контакты 1 и 2 проводятся через 6–8 и 48–72 ч после введения вакцины.

Fig. 2. Study design for children aged 36 months to 5 years

Note. TC (TK) — telephone call. Telephone calls 1 and 2 are made 6–8 and 48–72 hours after vaccine administration.

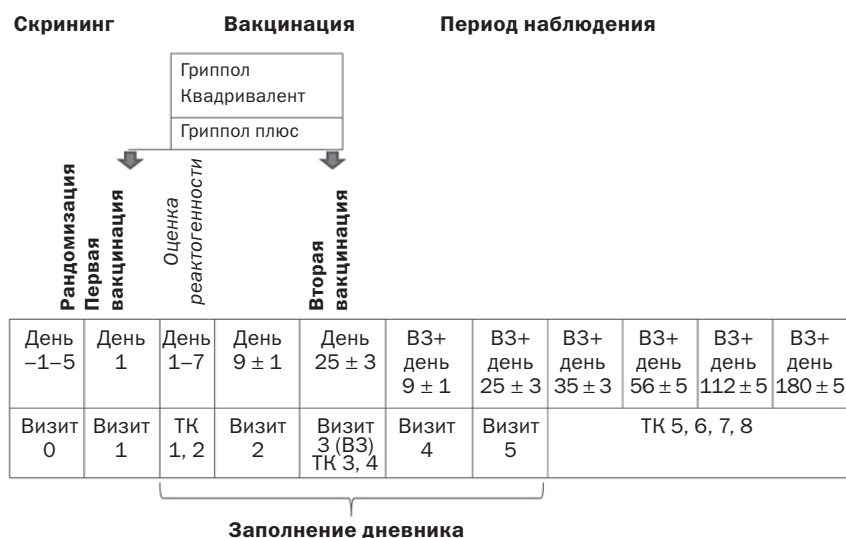


Рис. 3. Схема исследования для детей в возрасте от 6 до 35 мес включительно

Примечание. V3 — визит 3; ТК — телефонный контакт. Телефонные контакты 1, 2, 3, 4 проводятся через 6–8 и 48–72 ч после каждого введения вакцины.

Fig. 3. Study design for children aged 6 to 35 months

Note. V3 (B3) — visit 3; TC (TK) — telephone call. Telephone calls 1, 2, 3, and 4 are made 6–8 and 48–72 hours after each vaccine administration.

Продолжительность участия в исследовании для детей от 6 до 35 мес составила до 232 дней, от 36 мес до 5 лет — до 190 дней.

Оценку титра антител сыворотки крови к вирусу гриппа проводили с использованием реакции торможения гемагглютинации (РТГА) исходно (до вакцинации) и после однократного введения вакцины детям от 36 мес до 5 лет и после введения второй дозы вакцины детям от 6 до 35 мес (в день 25 ± 3 после последней вакцинации).

Иммуногенность в популяции по протоколу (популяция PPS) определялась по показателю сероконверсии — повышения титра антител к штаммам вируса гриппа до $\geq 1 : 40$ (при исходном титре антител $< 1 : 10$) или повышения титра антител в 4 и более раза по сравнению с исходным титром (при исходном титре антител $\geq 1 : 10$) в парных сыворотках РТГА до и после вакцинации. Для оценки иммуногенности также опре-

делялись средние геометрические титра антител (СГТА) после вакцинации. Определялась доля вакцинированных с сероконверсией и СГТА к четвертому дополнительному штамму сравниваемых вакцин. Кратность прироста СГТА оценивалась в парных сыворотках после вакцинации по отношению к исходным значениям титров антител. Серопротекция определялась как доля (%) вакцинированных с титром антител к штаммам вируса гриппа $\geq 1 : 40$ в парных сыворотках РТГА после вакцинации.

Эффективность вакцины оценивалась по частоте регистрации заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) (с 1-го по 6-й мес после вакцинации), а также по тяжести и длительности зарегистрированных случаев гриппа и ОРВИ, по наличию осложнений.

Реактогенность оценивалась по частоте и характеру общих и местных поствакцинальных реакций (7-дневный период наблюдения после введения вакцины).

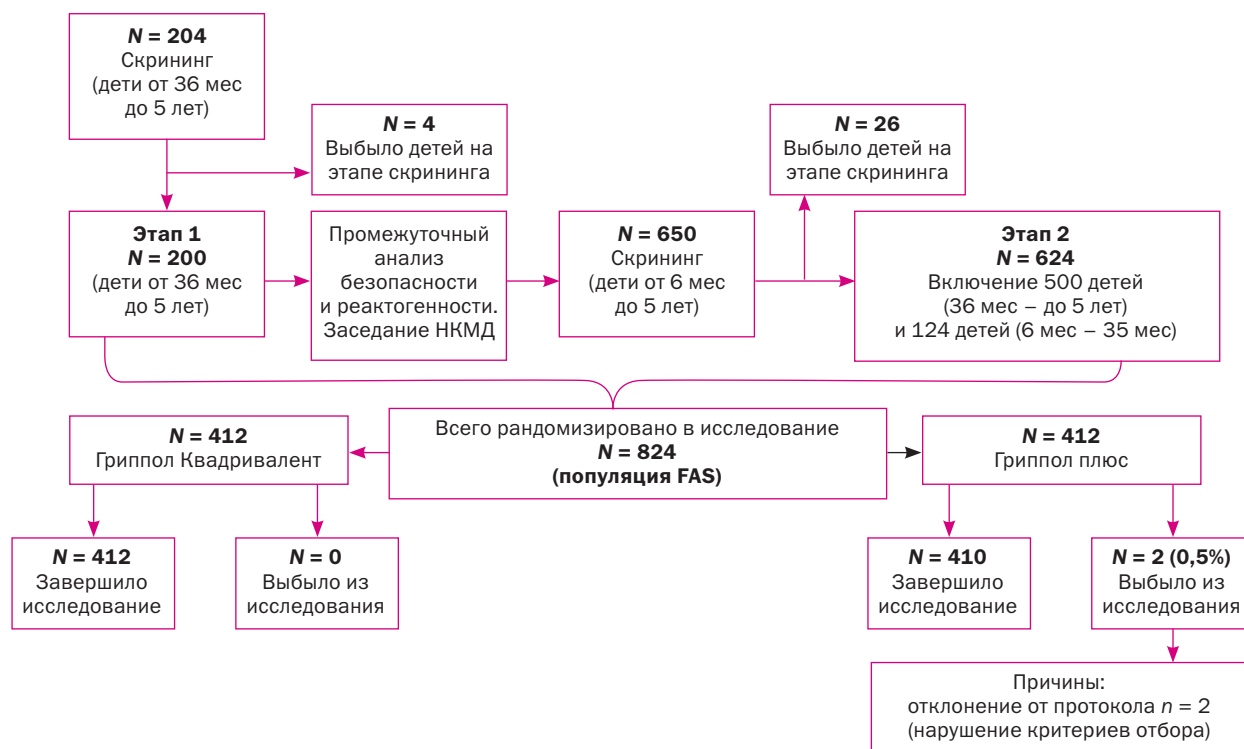


Рис. 4. Распределение субъектов за анализируемый период

Примечание. НКМД — Независимый комитет по мониторингу данных; FAS — Full Analysis Set (полный набор данных).

Fig. 4. Distribution of the subjects over the analyzed period

Note. IDMC (НКМД) — Independent Data Monitoring Committee; FAS — Full Analysis Set.

Безопасность оценивалась по частоте и характеру нежелательных явлений — НЯ (день 1–25 ± 3 после завершения вакцинации), частоте и характеру серьезных нежелательных явлений — СНЯ (с 1-го по 6-й мес после вакцинации), частоте и характеру НЯ, требующих обращения за медицинской помощью (с 1-го по 6-й мес после вакцинации), результатам оценки показателей жизненно важных функций, результатам физикального обследования, результатам клинического анализа крови, результатам общего анализа мочи.

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics Version 26.0.

Размер выборки был рассчитан при помощи программы PASS 12 (Professional License, NCSS LLC, www.ncss.com), исходя из следующих предположений: мощность каждого теста — 93% (общая мощность тестирований в отношении первичной переменной (сероконверсия) — не менее 80%), односторонний уровень значимости — 0,025, соотношение рандомизации по группам — 1 : 1, граница наименьшей эффективности (вакцина сравнения – вакцина исследования) — 15%, истинные ожидаемые различия между препаратами — 2% (в пользу вакцины сравнения), предполагаемая доля вакцинированных с сероконверсией в группе вакцины сравнения — 50%.

В анализ эффективности необходимо было включить данные не менее 698 детей. С учетом выбывания из исследования и/или статистического анализа на уровне 15% в исследование необходимо было рандомизировать 824 ребенка в соотношении 1 : 1 (412 детей в каждую из групп вакцинации). Исследование проведено в соответствии с принципами, заложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в последней редакции, с правилами Надлежащей клинической практики Международного

совета по гармонизации (ICH GCP) и Евразийской экономической комиссии, национальными регуляторными требованиями.

Этическая экспертиза: протокол и поправки к нему, информационный листок родителя с формой информированного согласия и другие применимые документы были одобрены Советом по этике Минздрава России (выписка из протокола заседания Совета по этике № 315 от 10.08.2022) и локальными этическими комитетами медицинских учреждений, на базе которых проводили исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка иммуногенности

В популяцию PPS (популяция по протоколу) вошли данные 764 участников. В группе детей, привитых исследуемой вакциной Гриппол Квадривалент ($n = 386$), доля лиц с сероконверсией (повышением титра антител к штаммам вируса гриппа до $\geq 1 : 40$ (при исходном титре антител $< 1 : 10$) или повышением титра антител в 4 и более раза по сравнению с исходным титром (при исходном титре антител $\geq 1 : 10$) в парных сыворотках РТГА после вакцинации) через 22–28 дней составляла **92,5%** (95% ДИ 89,4–94,7) для антигена А (H1N1), **87,6%** (95% ДИ 83,9–90,5) — для антигена А (H3N2), **59,3%** (95% ДИ 54,2–64,3) — для антигена вируса гриппа типа В (викторианская линия). В группе детей, привитых вакциной Гриппол плюс ($n = 378$), аналогичные показатели составляли: 96,3% (95% ДИ 93,9–98,9), 90,5% (95% ДИ 87,1–93,2), 64,3% (95% ДИ 59,2–69,1) соответственно. Результаты сравнительного анализа позволили заключить, что исследуемая вакцина «не хуже» вакцины сравнения.

В группе детей, привитых вакциной Гриппол Квадривалент, доля лиц с серопротекцией (долей (%)

вакцинированных с титром антител $\geq 1 : 40$ к 4 штаммам вируса гриппа в парных сыворотках РТГА после вакцинации) через 22–28 дней составляла **93,8%** (95% ДИ 90,9–96,0) для антигена А (H1N1), **89,4%** (95% ДИ 85,9–92,3) — для антигена А (H3N2), **59,3%** (95% ДИ 54,2–64,3) — для антигена вируса гриппа типа В (викторианская линия) и **79,0%** (95% ДИ 74,6–83,0) — для антигена вируса гриппа типа В (ямагатская линия). В группе детей, привитых вакциной Гриппол плюс, аналогичные показатели составляли: 97,4% (95% ДИ 95,2–98,7), 93,1% (95% ДИ 90,1–95,5), 64,3% (95% ДИ 59,2–69,1) соответственно. Таким образом, для совпадающих штаммов уровень серопротекции был сопоставимым. Доля лиц в группе вакцинированных квадριвалентной вакциной с серопротекцией для входящего в состав вакцины антигена вируса гриппа типа В (ямагатская линия) превысила таковую для антигена вируса гриппа типа В (викторианская линия) как в группе вакцинированных Гриппол Квадριвалент, так и в группе вакцинированных Гриппол плюс.

Оценка СГТА у детей, привитых Гриппол Квадριвалент показала, что значения через 22–28 дней после вакцинации составляли **91,2** (95% ДИ 82,8–100,2) для антигена А (H1N1), **66,5** (95% ДИ 61,1–72,3) — для антигена А (H3N2), **28,6** (95% ДИ 26,2–31,3) — для антигена вируса гриппа типа В (викторианская линия) и **37,9** (95% ДИ 34,4–41,8) — для антигена вируса гриппа типа В (ямагатская линия). В группе детей, привитых вакциной Гриппол плюс, аналогичные показатели для антигенов совпадающих штаммов составляли 105,7 (95% ДИ 96,2–116,4), 77,1 (95% ДИ 70,8–83,8), 31,6 (95% ДИ 28,8–34,5). Результаты сравнительного анализа позволили заключить, что вакцина Гриппол Квадριвалент не уступает вакцине сравнения по показателю СГТА к трем совпадающим антигенам и превышает трехвалентную вакцину в отношении не включенного в нее четвертого штамма гриппа В.

Оценка кратности прироста СГТА (кратности прироста СГТА к 4 штаммам вируса гриппа в парных сыворотках РТГА после вакцинации по отношению к исходным значениям титров антител) у детей, привитых Гриппол Квадριвалент, через 22–28 дней составила **8,6** (95% ДИ

7,9–9,5) для антигена А (H1N1), **6,7** (95% ДИ 6,2–7,3) — для антигена А (H3N2), **5,4** (95% ДИ 5,0–6,0) — для антигена вируса гриппа типа В (викторианская линия) и **5,9** (95% ДИ 5,3–6,5) — для антигена вируса гриппа типа В (ямагатская линия). В группе детей, привитых вакциной Гриппол плюс, аналогичные показатели составили 10,0 (95% ДИ 9,1–11,1), 7,8 (95% ДИ 7,2–8,5), 6,0 (95% ДИ 5,5–6,6). Результаты сопоставимы. Результаты исследования сероконверсии и серопротекции в парных сыворотках РТГА, полученных до и после вакцинации, представлены на рис. 5.

Описательно результаты иммуногенности представлены по возрастным когортам: 6–35 мес, 6–17 мес, 18–35 мес, 3–5 лет и по группам вакцинации. Для антигенов А (H1N1) и А (H3N2) в обеих группах вакцинации отмечена более высокая кратность нарастания титра антител у детей младших возрастных когорт, для антигена В (викторианская линия) результаты были сопоставимы. Для антигена В (ямагатская линия) отмечалась тенденция к большим значениям уровня сероконверсии у детей младшего возраста. Для антигена В (ямагатская линия) более высокие значения наблюдались в старшей возрастной когорте.

Для антигенов А (H1N1) и А (H3N2) в обеих группах вакцинации отмечена более высокая кратность нарастания титра антител у детей младших возрастных когорт, для антигена В (викторианская линия) результаты были сопоставимы. Для антигена В (ямагатская линия) — дополнительный штамм — в группе Гриппол Квадριвалент более высокие значения наблюдались в старшей возрастной когорте.

Для штаммов А (H1N1) и А (H3N2) отмечался более высокий исходный уровень серопротекции в подгруппе детей старшего возраста (36 мес – 5 лет) по сравнению с когортой младшего возраста, в то время как для штаммов В (Victoria) и В (Yamagata) у всех возрастных подгрупп наблюдалось низкое значение данного показателя. После вакцинации в обеих группах — Гриппол Квадριвалент и Гриппол плюс — уровень серопротекции у детей всех возрастов был высоким, при этом у детей младшего возраста приближался к значениям возрастной подгруппы 36 мес – 5 лет.

Обобщенные результаты иммуногенности двух вакцин представлены в табл. 2.

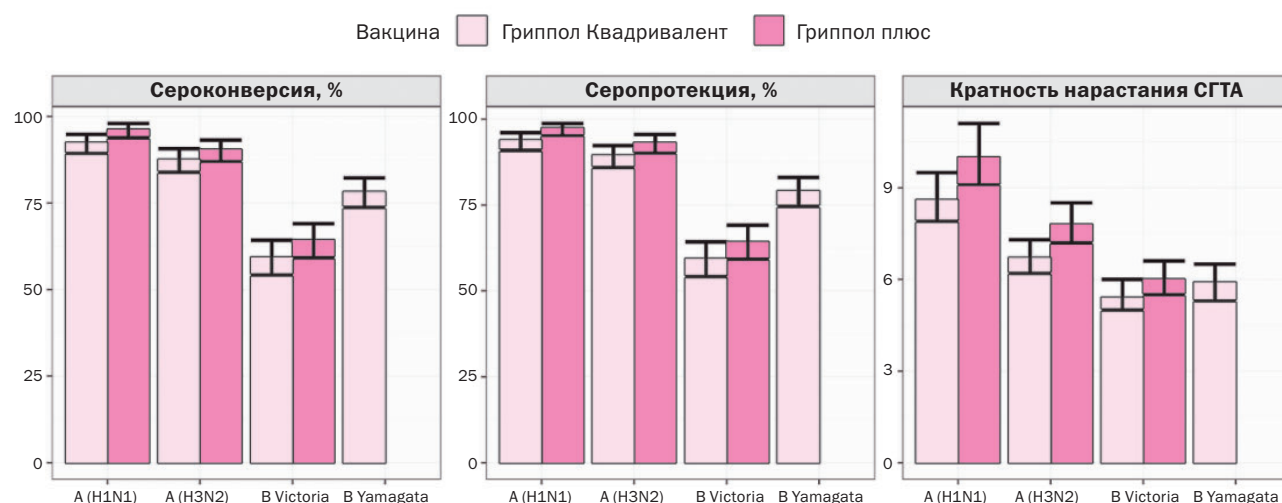


Рис. 5. Доля вакцинированных с сероконверсией и с серопротекцией в парных сыворотках реакции торможения гемагглютинации (РТГА), полученных до и после вакцинации

Примечание. СГТА — среднее геометрическое титра антител.

Fig. 5. The proportion of vaccinated children with seroconversion and with seroprotection in paired hemagglutination inhibition test (HIT) sera before and after vaccination

Note. GMT (СГТА) — geometric mean antibody titer.

Таблица 2. Показатели иммуногенности в группах детей
Table 2. Immunogenicity indicators in the groups of children

Вирус гриппа	А (H1N1)				А (H3N2)				В (линия Victoria)				В (линия Yamagata)	
	Гриппол Квадривалент		Гриппол плюс		Гриппол Квадривалент		Гриппол плюс		Гриппол Квадривалент		Гриппол плюс		Гриппол Квадривалент	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Сероконверсия														
6–17 мес	18/20	90	24/25	96	18/20	90	23/25	92	15/20	75	18/25	72	11/20	55
18–35 мес	32/36	88,9	28/29	96,6	33/36	91,7	24/29	82,8	26/36	72,2	21/29	72,4	23/36	63,9
36 мес – 5 лет	307/330	93	312/324	96,3	287/330	87	295/324	91	188/330	57	204/324	63	268/330	81,2
Всего	357/386	92,5	364/378	96,3	338/386	87,6	342/378	90,5	229/386	59,3	243/378	64,3	302/386	78,2
Серопротекция до вакцинации														
6–17 мес	0/20	0	1/25	4	0/20	0	0/25	0	0/20	0	0/25	0	0/20	0
18–35 мес	1/36	2,8	0/29	0	0/36	0	0/29	0	0/36	0	0/29	0	0/36	0
36 мес – 5 лет	45/330	13,6	36/324	11,1	24/330	7,3	25/324	7,7	1/330	0,3	0/324	0	3/330	0,9
Всего	46/386	11,9	37/378	9,8	24/386	6,2	25/378	6,6	1/386	0,3	0/378	0	3/386	0,8
Серопротекция после вакцинации (25 ± 3 день)														
6–17 мес	18/20	90	24/25	96	18/20	90	24/25	96	15/20	75	18/25	72	11/20	55
18–35 мес	32/36	88,9	28/29	96,6	33/36	91,7	25/29	86,2	26/36	72,2	21/29	72,4	23/36	63,9
36 мес – 5 лет	312/330	94,5	316/324	97,5	294/330	89,1	303/324	93,5	188/330	57	204/324	63	271/330	82,1
Всего	362/386	93,8	368/378	97,4	345/386	89,4	352/378	93,1	229/386	59,3	243/378	64,3	305/386	79

Доля заболевших в группах была сопоставимой. В основном регистрировались случаи ОРВИ (Гриппол Квадривалент — 89 случаев ОРВИ у 82/412 (19,9%) детей; Гриппол плюс — 97 случаев ОРВИ у 88/412 (21,4%) детей), при этом отмечалась тенденция к большей частоте ОРВИ в младшей возрастной подгруппе по сравнению со старшей подгруппой (Гриппол Квадривалент — 25,4% против 18,6%; Гриппол плюс — 27,4% против 20,3%).

Лабораторно подтвержденный грипп был зарегистрирован только у одного ребенка из группы Гриппол Квадривалент и 3 детей из группы Гриппол плюс в течение 6 мес наблюдения.

Оценка реактогенности и безопасности

После введения вакцины у 18,4% участников группы Гриппол Квадривалент и у 19,4% участников группы Гриппол плюс были выявлены поствакцинальные реакции (как минимум по одной).

Местные поствакцинальные реакции были зарегистрированы у 13,6% детей группы, привитой Гриппол Квадривалент, и у 12,6% детей группы Гриппол плюс. Наиболее частыми местными реакциями были «Боль в месте инъекции» (Гриппол Квадривалент — 11,4%, Гриппол плюс — 8,3%) и «Эритема в месте инъекции» (Гриппол Квадривалент — 3,4%, Гриппол плюс — 5,8%). Большинство местных поствакцинальных реакций име-

ли легкую степень выраженности — 12,9% (Гриппол Квадривалент) и 12,4% (Гриппол плюс). Местные реакции умеренной степени были зарегистрированы у 0,7% участников группы Гриппол Квадривалент и у 0,2% — Гриппол плюс.

Системные (общие) поствакцинальные реакции были зарегистрированы у 6,8% детей группы Гриппол Квадривалент и у 9,0% детей группы Гриппол плюс. Частота общих реакций была более высокой у детей подгруппы 6–35 мес по сравнению с когортой детей старшего возраста: в группе Гриппол Квадривалент 11,1% против 6,0% и в группе Гриппол плюс 16,1% против 7,7% соответственно. Системные реакции умеренной степени были зарегистрированы у 0,5% участников группы Гриппол Квадривалент и у 0,7% участников группы Гриппол плюс. Также у 0,5% участников из группы Гриппол плюс в когорте от 36 мес до 5 лет зарегистрированы реакции тяжелой степени (гипертермия, астения), в противовес в когорте Гриппол Квадривалент тяжелых реакций не зарегистрировано. Наиболее часто регистрировались такие общие реакции, как «Пирексия» (2,2% среди привитых Гриппол Квадривалент и 3,6% — Гриппол плюс), «Ринорея» (1,5% Гриппол Квадривалент и 2,4% Гриппол плюс), «Нарушение аппетита» (1,5 и 0,7%), «Сомнолентность» (1,0 и 2,2% соответственно), «Расстройство сна» (1,2 и 0,5%), «Головная боль» (по 0,7%).

Безопасность у привитых лиц: в группе Гриппол Квадривалент НЯ, связанные с вакцинацией, зарегистрированы у 0,5% участников, в группе сравнения — у 0,7%. Из 5 НЯ, связанных с вакцинацией, 4 НЯ имели легкую степень и 1 НЯ (фарингит) имело умеренную степень. Большинство НЯ развивались в первые 7 дней после вакцинации, исключение составил 1 случай ринореи. По результатам оценки лабораторных показателей были выявлены случаи клинически значимого повышения СОЭ, лейкоцитов, нейтрофилов, понижения лимфоцитов, моноцитов в крови, повышения уровня эритроцитов, лейкоцитов в моче и относительной плотности мочи, однако данные случаи носили единичный характер и были оценены как не связанные с вакцинацией в рамках исследования. Наблюдаемые отклонения в результатах оценки показателей жизненно важных функций и физикального обследования относились к проявлениям системных и местных поствакцинальных реакций. Серьезных НЯ, летальных исходов или других значимых

НЯ, случаев досрочного завершения участия в исследовании в связи с развитием НЯ зарегистрировано не было. Сводные данные по поствакцинальным реакциям и НЯ представлены в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного клинического исследования вакцины Гриппол Квадривалент и Гриппол плюс продемонстрировали сопоставимую эффективность в отношении заболеваемости гриппом и ОРВИ в течение 6 мес после вакцинации у детей от 6 мес до 5 лет. Доля заболевших в группах была сопоставимой (Гриппол Квадривалент — 19,9% против Гриппол плюс — 21,8%). Ни одно заболевание не было расценено серьезным, ни одно не привело к госпитализации или летальному исходу. Случаев осложнений зарегистрировано не было.

Все зарегистрированные НЯ имели легкую или умеренную степень интенсивности, разрешились в период участия детей в исследовании. НЯ, требующие обраще-

Таблица 3. Частота реакций на введение вакцины в группах привитых детей

Table 3. Frequency of adverse events observed after vaccination in the groups of children

Группа	Гриппол Квадривалент, n (%)			Гриппол плюс, n (%)		
Страта	36 мес – 5 лет n = 349	6–35 мес n = 63	Всего n = 412	36 мес – 5 лет n = 350	6–35 мес n = 62	Всего n = 412
Поствакцинальные реакции (сумма)	69 (19,8)	15 (23,8)	84 (20,4)	75 (21,4)	14 (22,6)	89 (21,6)
Из них системные:	21 (6,0)	7 (11,1)	28 (6,8)	27 (7,7)	10 (16,1)	37 (9,0)
• легкие системные реакции	20 (5,7)	6 (9,5)	26 (6,3)	24 (6,9)	8 (12,9)	32 (7,8)
• умеренные системные реакции	1 (0,3)	1 (1,6)	2 (0,5)	1 (0,3)	2 (3,2)	3 (0,7)
• тяжелые системные реакции	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,5)
Из них местные:	48 (13,8)	8 (12,7)	56 (13,6)	48 (13,7)	4 (6,5)	52 (12,6)
• легкие местные реакции	45 (12,9)	8 (12,9)	53 (12,8)	47 (13,4)	4 (6,5)	51 (12,4)
• умеренные местные реакции	3 (0,9)	0 (0,0)	3 (0,7)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
НЯ (сумма)	1 (0,3)	1 (1,6)	2 (0,5)	2 (0,6)	0 (0,0)	3 (0,7)
НЯ легкой степени	1 (0,3)	1 (1,6)	2 (0,5)	1 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,4)
НЯ умеренной степени	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,2)
Фарингит	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,2)
Боль в горле (орофарингеальная)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Заложенность носа	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ринорея	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Лимфаденопатия	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)

Примечание. НЯ — нежелательные явления.

Note. AE (НЯ) — adverse effects.

ния за медицинской помощью, были оценены как не связанные с вакцинацией. Случаев НЯ тяжелой степени, серьезных НЯ, летальных исходов, НЯ, требующих прекращения участия в исследовании, в период наблюдения зарегистрировано не было.

Гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная адъювантная вакцина продемонстрировала благоприятный профиль безопасности в отдаленном периоде после вакцинации. Она полностью соответствует критериям иммуногенности инактивированных гриппозных вакцин, включение второго штамма вируса гриппа В не снижает выработку иммунного ответа на другие штаммы вакцины и обеспечивает более широкую защиту детей против вируса гриппа.

Иммунизация детей гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной адъювантной вакциной может помочь снизить передачу вируса гриппа, обеспечивая не только защиту ребенку, но и непрямую защиту невакцинированным членам семьи и контактам в сообществе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследуемая вакцина Гриппол Квадριвалент (вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная адъювантная, раствор для внутримышечного и подкожного введения, 0,5 мл/доза, производства ООО «НПО Петровакс Фарм») продемонстрировала меньшую эффективность в сравнении с вакциной Гриппол плюс (вакцина гриппозная трехвалентная инактивированная полимер-субъединичная, суспензия для внутримышечного и подкожного введения, 0,5 мл/доза, производства ООО «НПО Петровакс Фарм») у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет. По всем оцениваемым показателям иммунологической эффективности в отношении совпадающих штаммов вируса гриппа были получены сопоставимые результаты, при этом для дополнительного штамма В (ямагатская линия) отмечался выраженный иммунный ответ в группе Гриппол Квадριвалент.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о благоприятном и сопоставимом профиле безопасности вакцин Гриппол Квадριвалент и Гриппол плюс у детей от 6 мес до 5 лет.

На основании полученных результатов 04.08.2023 Минздравом России внесены изменения в «Инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата»: Гриппол Квадριвалент показан детям с 6-месячного возраста, подросткам и взрослым до 60 лет [20].

ВКЛАД АВТОРОВ

В.В. Романенко — планирование, непосредственное участие в проведении исследования, поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи, участие в редактировании и утверждении окончательного варианта статьи для публикации.

Л.С. Намазова-Баранова — планирование, непосредственное участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи, участие в редактировании и утверждении окончательного варианта статьи для публикации.

А.А. Котова — участие в проведении исследования, проведение поисково-аналитической работы при написании статьи, участие в написании текста рукописи.

К.Е. Эфендиева — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

А.А. Рулева — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

Е.А. Хаит — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

О.А. Перминова — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

Т.А. Пак — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

С.Г. Лазарева — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

Л.В. Алешина — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

Д.А. Супрун — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

А.Н. Галустян — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

О.А. Рычкова — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

Т.А. Романова — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

А.И. Аминова — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

Г.В. Дулова — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Viktor V. Romanenko — planning, study management, search and analysis, writing, editing, approval of the final version of the article.

Leyla S. Namazova-Baranova — planning, study management, writing, editing, approval of the final version of the article.

Alina A. Kotova — study management, search and analysis, writing.

Kamilla E. Efendieva — study management, writing.

Anna A. Ruleva — study management, writing.

Ekaterina A. Khait — study management, writing.

Olga A. Perminova — study management, writing.

Tatiana E. Pak — study management, writing.

Svetlana G. Lazareva — study management, writing.

Liubov V. Aleshina — study management, writing.

Dmitriy A. Suprun — study management, writing.

Anna N. Galustyan — study management, writing.

Olga A. Rychkova — study management, writing.

Tatiana A. Romanova — study management, writing.

Alfia I. Aminova — study management, writing.

Galina V. Dulova — study management, writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

ООО «НПО Петровакс Фарм».

FINANCING SOURCE

LLC «NPO PETROVAXPHARM».

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

В.В. Романенко

<https://orcid.org/0000-0002-9977-8845>

Л.С. Намазова-Баранова

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

А.А. Котова

<https://orcid.org/0000-0002-5298-3526>

К.Е. Эфендиева

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

А.А. Рулева

<https://orcid.org/0000-0002-5888-6313>

О.А. Перминова

<https://orcid.org/0000-0002-6194-1408>

Т.А. Пак

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

Л.В. Алешина

<https://orcid.org/0000-0002-3281-7379>

А.Н. Галустян

<https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>

О.А. Рычкова

<https://orcid.org/0000-0002-2566-5370>

Т.А. Романова

<https://orcid.org/0000-0003-0203-5226>

А.И. Аминова

<https://orcid.org/0000-0002-1951-6424>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, et al. Vaccine Effectiveness Against Life-Threatening Influenza Illness in US Children. *Clin Infect Dis*. 2022;75(2):230–238. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab931>
- Wang X, Li Y, O'Brien KL, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e497–e510. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30545-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30545-5)
- Esposito S, Nauta J, Lapini G, et al. Efficacy and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children aged 6–35 months: A global, multiseasonal, controlled, randomized Phase III study. *Vaccine*. 2022;40(18):2626–2634. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.02.088>
- Коншина О.С., Соминина А.А., Смородинцева Е.А. и др. Результаты многолетнего изучения популяционного иммунитета к вирусам гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и B у взрослого населения России // *Инфекция и иммунитет*. — 2017. — Т. 7. — № 1. — С. 27–33. — doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-1-27-33> [Konshina OS, Somnina AA, Smorodintseva EA, et al. Population immunity to influenza virus A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B in the adult population of the Russian Federation long-term research results. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2017;7(1):27–33. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-1-27-33>]
- Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine*. 2010;28(Suppl 4):D45–D53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.08.028>
- Gorse GJ, Falsey AR, Ozol-Godfrey A, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent intradermal influenza vaccine in adults. *Vaccine*. 2015;33(9):1151–1159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.01.025>
- Брико Н.И. 100 лет пандемии: уроки истории. Новый этап вакцинопрофилактики // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2018. — Т. 17. — № 4. — С. 68–97. — doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-4-68-97> [Briko NI. 100 Years after the Spanish Flu Pandemic. The Evolution of the Influenza Virus and the Development of the Flu Vaccine. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(4):68–97. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-4-68-97>]
- Харит С.М., Леонов Д.А., Рулёва А.А. и др. Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности коммерческих гриппозных инактивированных вакцин: полимерсубъединичной Гриппол плюс, субъединичной Инфлювак, сплит-вакцины Ваксигрип // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2017. — Т. 16. — № 2. — С. 24–30. — doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-24-30> [Kharit SM, Lioznov DA, Ruleva AA, et al. Comparative Assessment of Reactogenicity and Immunogenicity of Commercial Influenza Inactivated Vaccines: Polymer-Subunit Grippol plus, Subunit Influvac, Split Vaccine Waxigrip. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(2):24–30. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-24-30>]
- Чебыкина Т.В. Проявления эпидемического процесса гриппа и ОРВИ среди детского населения в возрасте до двух лет и лиц 60 лет и старше. Совершенствование тактики вакцинопрофилактики гриппа в данных группах риска: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь; 2018. — 28 с. [Chebykina TV. *Proyavleniya epidemicheskogo protsessa grippa i ORVI sredi detskogo naseleniya v vozraste do dvukh let i lits 60 let i starshe. Sovershenstvovanie takтики vaktsinoprofilaktiki grippa v dannykh gruppakh riska*. [dissertation]. Perm; 2018. 28 p. (In Russ).]
- Mantel C, Chu SY, Hyde TB, et al. Seasonal influenza vaccination in middle-income countries: assessment of immunization practices in Belarus, Morocco, and Thailand. *Vaccine*. 2020;38(2):212–219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.028>
- Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD001269. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001269.pub6>
- Dijkstra F, Donker GA, Wilbrink B, et al. Long time trends in influenza-like illness and associated determinants in the Netherlands. *Epidem Infect*. 2009;137(4):473–479. doi: <https://doi.org/10.1017/S095026880800126X>
- WHO. Programmes/Influenza WHO recommendations on the composition of influenza virus vaccines. *World Health Organization*: Official website. Available online: <https://www.who.int/news/item/25-02-2022-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2022-2023-northern-hemisphere-influenza-season>. Accessed on May 05, 2022.
- Grohskopf LA, Alyanak E, Ferdinands JM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021–22 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(5):1–28. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.r7005a1>
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа // *Пульмонология*. — 2014. — № 5. — С. 11–19. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-11-19> [Chuchalin AG, Avdeev SN, Chernyaev AL, et al. Federal guidelines on diagnosis and management of severe influenza. *Pulmonologiya*. 2014;(5):11–19. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-11-19>]
- Государственный реестр лекарственных средств. [State register of medicines. (In Russ).] Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 01.12.2023.
- Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года, утвержденная распоряжением Правительства Российской Федерации от 18 сентября 2020 г. № 2390-п. [Strategy for the development of immunoprevention of infectious diseases for the period until 2035, approved by Order of the Government of the Russian Federation of September 18, 2020 No. 2390-p. (In Russ).] Доступно по: <http://static.government.ru/media/files/Zz7brckXMKaQTZHTA6ixAxlY4hYBEEm.pdf>. Ссылка активна на 01.12.2023.
- Kompier R, Neels P, Beyer W, et al. Analysis of the safety and immunogenicity profile of an azoximer bromide polymer-adjuvanted subunit influenza vaccine. *F1000Res*. 2022;11:259. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.75869.2>
- Оценка иммуногенности, реактогенности и безопасности вакцины Гриппол® Квадριвалент у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет: РКИ № 500 (19.08.2022). [Otsenka immunogennosti, reaktogennosti i bezopasnosti vaksiny Grippol® Kvadrivalent u detei v vozraste ot 6 mesyatsev do 5 let: RCT No. 500 (08/19/2022) (In Russ).] Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=e733b393-13f4-4df4-810d-207e90d0df0f&CIPermGUID=119b1d06-f3b1-43f6-96d9-75e0a3d93221>. Ссылка активна на 01.12.2023.
- Гриппол Квадριвалент Вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная адьювантная. Регистрационное удостоверение № ЛП-004951 от 23.07.2018. [Grippol Quadrivalent Vaccine quadrivalent inactivated subunit adjuvant. Registration certificate No. ЛП-004951 dated July 23, 2018. (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aaad7988-7890-4311-aff9-8bea62268f88. Ссылка активна на 01.12.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Котова Алина Алексеевна [Alina A. Kotova, MD]; адрес: 620078, г. Екатеринбург, пер. Отдельный, д. 3 [address: 3, pereulok Otdelnyi, Ekaterinburg, 620078, Russian Federation]; телефон: + 7 (343) 362-87-00 (доб. 1423); e-mail: Kotova_AA@66.rospotrebnadzor.ru; eLibrary SPIN: 5947-1507

Романенко Виктор Васильевич, д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы [Viktor V. Romanenko, MD, PhD, Professor]; e-mail: romanenko.v47@gmail.com; eLibrary SPIN: 3306-0889

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

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

Рулева Анна Александровна, к.м.н. [Anna A. Ruleva, MD, PhD]; e-mail: Ruleanna@yandex.ru; eLibrary SPIN: 2811-8872

Хаит Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Khait, MD, PhD]; e-mail: pd45@zdrav.spb.ru

Перминова Ольга Алексеевна, к.м.н. [Olga A. Perminova, MD, PhD]; e-mail: perminova20062006@yandex.ru; eLibrary SPIN: 4328-4968

Пак Татьяна Евгеньевна, к.м.н. [Tatiana E. Pak, MD, PhD]; e-mail: pte@list.ru

Лазарева Светлана Геннадьевна [Svetlana G. Lazareva, MD, PhD]; e-mail: alexlaz58@rambler.ru

Алешина Любовь Валерьевна, к.м.н. [Liubov V. Aleshina, MD, PhD]; e-mail: Lubov-sk@mail.ru; eLibrary SPIN: 7650-6647

Супрун Дмитрий Александрович, к.м.н. [Dmitriy A. Suprun, MD, PhD]; e-mail: nms15167@yandex.ru

Галустян Анна Николаевна, к.м.н. [Anna N. Galustyan, MD, PhD]; e-mail: dr.galustyan@gmail.com; eLibrary SPIN: 3303-7650

Рычкова Ольга Александровна, д.м.н., доцент [Olga A. Rychkova, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: richkovaoa@mail.ru; eLibrary SPIN: 1382-1555

Романова Татьяна Александровна, к.м.н., доцент [Tatiana A. Romanova, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: romanovashyst@gmail.com; SPIN-код: 6965-2282

Аминова Альфия Иршадовна, д.м.н. [Alfia I. Aminova, MD, PhD]; e-mail: aminova62@yandex.ru; eLibrary SPiN: 2529-8975

Дулова Галина Вячеславовна [Galina V. Dulova, MD]; e-mail: dulovpag74@mail.ru

Н.В. Устинова^{1, 2}, Г.А. Каркашадзе¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3}¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² НПЦ психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой, Москва, Российская Федерация³ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Когнитивные, эмоциональные и поведенческие нарушения у детей с респираторными аллергическими заболеваниями: причины и пути решения

Автор, ответственный за переписку:

Устинова Наталья Вячеславовна, доктор медицинских наук, заведующая отделом социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 137-01-97, **e-mail:** dr.natustinova@gmail.com

Публикация посвящена обзору накопившихся данных о связи респираторной аллергопатологии с нейropsychическими расстройствами в детском возрасте. Актуальность проблемы обусловлена взаимовлиянием сочетающихся у ребенка аллергических и нейropsychических состояний на течение этих заболеваний. Согласно исследованиям, отчетливо проявляется связь респираторных аллергических заболеваний с нарушениями нейроразвития, в частности с синдромом дефицита внимания и гиперактивности и расстройствами аутистического спектра, появились и первые публикации о связи с речевыми и другими нетяжелыми когнитивными нарушениями. Одновременно активно изучается формирование при респираторной аллергопатологии депрессий, суицидального поведения, тревожных расстройств. Предполагается, что тесная взаимосвязь нервной и иммунной регуляций обеспечивает высокую сопряженность аллергических и нейropsychических патологических состояний, хотя причинно-следственные связи пока точно не установлены. В связи с этим становится актуальным внедрение в клиническую практику мониторинга когнитивного статуса, нейropsychического развития и возможных симптомов тревоги, депрессии и суицидальных мыслей при терапии детей с респираторными аллергическими заболеваниями. Вовремя выявленные нарушения позволят на раннем этапе оказывать специализированные вмешательства с целью достижения благоприятного результата лечения в долгосрочной перспективе.

Ключевые слова: респираторные аллергические заболевания, когнитивные нарушения, эмоциональные нарушения, поведенческие нарушения, СДВГ, расстройства аутистического спектра, депрессия, тревожные расстройства, суицидальное поведение

Для цитирования: Устинова Н.В., Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С. Когнитивные, эмоциональные и поведенческие нарушения у детей с респираторными аллергическими заболеваниями: причины и пути решения. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(3):226–239. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2757>

ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания у детей представляют собой группу состояний, которые снижают качество жизни как персонально, так и на уровне семьи и ложатся тяжелым социально-экономическим бременем на общество и государство [1–3]. Не менее серьезными социально-экономическими последствиями обладают когнитивные, эмоциональные и поведенческие расстройства детского возраста [4, 5].

К респираторным аллергическим заболеваниям относятся аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) [6]. Аллергические заболевания, как правило, дебютируют в раннем детском возрасте: наиболее рано проявляется атопический дерматит (60% детских случаев манифестирует до 1 года, 45% случаев — в первые 6 мес жизни), далее в более поздние возрастные периоды проявляются АР и БА, подобное развитие событий получило название «атопический марш» [7, 8]. При этом для аллергических заболеваний

характерна высокая внутригрупповая коморбидность: например, у 70% пациентов с тяжелой формой атопического дерматита развивается БА, в то же время 75% пациентов с БА имели АР [9, 10]. Это накладывает отпечаток на дизайн эпидемиологических исследований, в том числе ориентированных на выявление связи с когнитивными и эмоционально-поведенческими факторами: в одном исследовании одновременно изучаются сразу три аллергических заболевания, соответственно, точность статистического анализа по каждому из них несколько ниже, чем это было бы в моноисследовании. С другой стороны, высокая коморбидность предполагает практическую востребованность изучения именно комбинированных аллергических состояний.

Коморбидность когнитивных, эмоциональных, поведенческих нарушений и аллергических заболеваний давно известна клиницистам. Так, еще в 30-х гг. прошлого века была описана «аллергическая токсемия», характеризующаяся утомляемостью, замедлением психомотор-

ных и мыслительных процессов, плохой памятью, раздражительностью и депрессией [11].

В последние годы проблема нарушений ментального здоровья у детей и взрослых с различными хроническими заболеваниями, в том числе аллергическими, стала предметом активных исследований из-за значительного влияния сопутствующих когнитивных и эмоционально-поведенческих расстройств на эффективность проводимой терапии и качество жизни пациента и его семьи. Показано, что у детей и подростков с астмой и аллергией наблюдается более высокий риск расстройств нейropsychического развития (аутизм, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)), когнитивных нарушений по сравнению со здоровыми сверстниками [12–15]. В научных публикациях продемонстрирована связь между астмой и симптомами депрессии, тревоги, нарушением социального функционирования. На текущий момент установлена отчетливая ассоциация респираторных аллергических заболеваний с отдельными легкими когнитивными нарушениями, эмоциональными расстройствами (депрессия, тревога), в то же время данные о связи с аутизмом остаются неоднозначными и противоречивыми, а с тяжелыми когнитивными нарушениями — не установлены. Активно проводятся исследования возможных перекрестных патогенетических путей нейropsychических и аллергических нарушений и когнитивно-поведенческих эффектов фармакотерапии аллергии.

Дальнейшие исследования взаимовлияния респираторных аллергических заболеваний и ментальных нарушений необходимы для оказания эффективной комплексной полипрофессиональной персонализированной медицинской помощи. Количество исследований, выявляющих взаимосвязь респираторных аллергических заболеваний и когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений, по всему миру увеличивается, и накопленный массив данных уже делает актуальными их обобщение и анализ, чему и посвящена настоящая статья.

АССОЦИИРОВАННЫЕ С РЕСПИРАТОРНЫМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КОГНИТИВНЫЕ, ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Когнитивные расстройства влияют на процессы мышления и восприятия, а также на приобретение знаний и новой информации. Среди когнитивных расстройств можно условно выделить тяжелые и легкие [5, 16]. Условно тяжелым когнитивным нарушением является интеллектуальная недостаточность (нарушения интеллектуального развития) — тотальность когнитивного дефицита при этих состояниях не позволяет детям осваивать среднеобразовательную школьную программу. К условно легким когнитивным нарушениям относятся состояния, которые вызывают трудности в учебной деятельности, но не в такой степени, чтобы дети не были способны усвоить среднеобразовательную программу: дисфазия развития (специфическое расстройство речевого развития), когнитивные нарушения при СДВГ, дислексия (расстройство навыка чтения), дисграфия (расстройство навыка письма), дискалькулия (расстройство арифметических навыков), диспраксия (расстройство мелких моторных навыков и координации), смешанные и другие расстройства [16]. Легкие когнитивные нарушения обладают относительно высокой внутригрупповой коморбидностью, хотя и не в такой степени, как аллергические заболевания [17–20]. К особому типу нарушений нейроразвития относятся расстройства аутистического спектра (РАС): их ведущим проявлением являются поведенческие особенности вследствие затруднения в социальном общении и взаимодействии, а состояние когнитивных функций может варьировать индивидуально от тяжелой недостаточности до нормы.

СДВГ — хроническое гетерогенное расстройство нейроразвития с типичным началом в детстве и известным сохранением во взрослом возрасте. Это наиболее распространенное расстройство нейроразвития, оказыва-

Natalia V. Ustinova^{1, 2}, George A. Karkashadze¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 3}

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

² G.E. Sukhareva Scientific-practical Children's and Adolescents Mental Health Center, Scientific-practical Children's and Adolescents Mental Health Center, Moscow, Russian Federation

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

Cognitive, Emotional, and Behavioral Disorders in Children with Respiratory Allergic Diseases: Causes and Solutions

The publication is devoted to the review of accumulated data on the relationship of respiratory allergopathology with neuropsychiatric disorders in childhood. The immediacy of the problem is due to the mutual influence of allergic and neuropsychiatric conditions combined in a child on the course of these diseases. According to research, the connection of respiratory allergic diseases with disorders of neurodevelopment, in particular with attention deficit and hyperactivity disorder and autism spectrum disorders, is clearly manifested, and the first publications on the connection with speech and other mild cognitive impairments have appeared. At the same time, the formation of depression, suicidal behavior, and anxiety disorders in respiratory allergopathology is being actively studied. It is assumed that the close relationship between nervous and immune regulation provides a high correlation of allergic and neuropsychiatric pathological conditions, although cause-and-effect relationships have not yet been precisely established. In this regard, it becomes relevant to introduce into clinical practice monitoring of cognitive status, neuropsychic development and possible symptoms of anxiety, depression and suicidal thoughts in the treatment of children with respiratory allergic diseases. Timely detection of violations will make it possible to provide specialized interventions at an early stage in order to achieve a favorable treatment result in the long term.

Keywords: respiratory allergic diseases, cognitive impairments, emotional disorders, behavioral disorders, ADHD, autism spectrum disorder, depression, anxiety, suicidal behavior

For citation: Ustinova Natalia V., Karkashadze George A., Namazova-Baranova Leyla S. Cognitive, Emotional, and Behavioral Disorders in Children with Respiratory Allergic Diseases: Causes and Solutions. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(3):226–239. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2757>

ющее значительное влияние на личностное, социальное, академическое и профессиональное функционирование. Уровни нарушений обусловлены стойкими проявлениями невнимательности, дезорганизации и/или гиперактивности-импульсивности. В отсутствие биологических маркеров диагностический поиск сосредоточен на оценке поведенческих проблем и когнитивных нарушений. Диагностика расстройства вызывает определенные трудности, что приводит к несвоевременности или отсутствию необходимой помощи [5].

РАС, или аутизм, — это клинически разнородная группа расстройств нейроразвития, характеризующаяся качественными отклонениями в социальном взаимодействии и способах общения, а также ограниченным, стереотипным, повторяющимся набором интересов и занятий [21, 21]. Для наиболее распространенного клинического варианта РАС типичны нарушения взаимодействия с окружающими (вплоть до полного отсутствия функциональной речи), снижение/особенности невербальных проявлений коммуникации (зрительного контакта, жестов), однообразное игровое поведение, ритуалы и особые интересы.

Тревожные расстройства — наиболее распространенная группа психических расстройств с началом в детском или юношеском возрасте, включающая в себя генерализованное тревожное расстройство, пароксизмальную тревогу (панические атаки), различные фобии. Основные характеристики включают чрезмерный страх и тревогу или избегание предполагаемых угроз, которые являются постоянными и приводят к нарушению социального функционирования в разных сферах жизни. Тревожные расстройства часто коморбидны друг с другом и с другими психическими расстройствами, особенно с депрессией, а также с соматическими расстройствами. Такая коморбидность обычно означает утяжеление всех симптомов и дополнительные трудности в лечении. Тревожные расстройства являются одними из самых ранних психических расстройств детского возраста [23].

Депрессия — это ментальное расстройство с преобладанием грустного настроения, сопровождающееся характерными соматическими (нарушения аппетита, сна, либидо, изменения массы тела, неприятные ощущения в теле, чувство нехватки воздуха и другие) и когнитивными симптомами (сложности с концентрацией внимания, сосредоточением), вызывающими значительное нарушение функционирования [24]. Для этого состояния также характерны снижение способности радоваться, получать удовольствие (ангедония). Обычными являются выраженная усталость, необходимость дополнительных усилий для выполнения самых простых рутинных дел. Почти всегда снижены самооценка и уверенность в себе. Часто присутствуют мысли о собственной виновности и никчемности (самообвинения и самоуничтожения).

Суицидальное поведение — сложная проблема общественного здравоохранения глобального масштаба, характеризуется заметными различиями по признакам пола, возраста, региона и социально-политических условий и по-разному связано с теми или иными факторами риска, что определяет вероятную этиологическую гетерогенность. Хотя в клинической практике не существует эффективного алгоритма прогнозирования суицида, совершенствование диагностики и изучение клинических, психологических, социологических и биологических факторов может облегчить выявление лиц с высоким риском и помочь в выборе лечения. Факторы риска самоубийства включают предыдущую попытку самоубийства и психические рас-

стройства. Самый высокий уровень смертности среди самоубийств во всем мире обусловлен депрессией. Психотерапевтическое, фармакологическое или нейромодулирующее лечение психических расстройств часто может предотвратить суицид [25].

ВЗАИМОВЛИЯНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КОГНИТИВНЫХ, ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Связь респираторных аллергических заболеваний с СДВГ

Крупный систематический обзор выявил 19 исследований одномоментной регистрации СДВГ и аллергических заболеваний и 9 лонгитюдных исследований, в которых отмечались исходы СДВГ у детей, наблюдавшихся с раннего возраста по причине аллергического заболевания [26]. Данный метаанализ представил убедительные доказательства наличия связи между аллергией и СДВГ. На основании шести исследований (64 011 участников) шансы возникновения СДВГ у детей с БА по сравнению с детьми без БА составили 1,34 (95% доверительный интервал (ДИ) — 1,24–1,44). На основании трех исследований (48 550 участников) шансы развития СДВГ при АР были еще выше: отношение шансов (ОШ) — 1,52 (95% ДИ — 1,43–1,63). При этом важно, что связи каждого из аллергических заболеваний с СДВГ не зависели от наличия других аллергических заболеваний и других факторов [26].

Другой проведенный метаанализ показал, что у детей с СДВГ шансы развития БА почти в два раза выше, чем у детей в контрольных группах здоровых детей (ОШ — 1,80, 95% ДИ — 1,57–2,07; пять исследований, $n = 59\,646$ детей), тогда как в отношении частоты развития СДВГ у пациентов с АР результат соответствовал первому метаанализу (ОШ — 1,59, 95% ДИ — 1,13–2,23; пять исследований, $n = 59\,646$) [27].

В работе шведских ученых, которые провели самое крупное популяционное исследование лиц из нескольких национальных регистров Швеции, общая выборка составила 1 575 377 человек, родившихся в период с 1 января 1992 г. по 31 декабря 2006 г. [28]. Согласно результатам этой работы, БА была значимо связана с СДВГ (ОШ — 1,60, 95% ДИ — 1,57–1,63) в модели с поправкой на пол и год рождения, и эта связь оставалась значимой после одновременной корректировки для всех ковариат (пол, год рождения, сопутствующие заболевания, язык, тип семьи): ОШ — 1,45 (95% ДИ — 1,41–1,48).

Результаты крупного когортного наблюдения за американскими детьми с момента рождения на основе фиксированных в медицинской документации диагнозов показали, что скорректированный риск СДВГ при БА составляет 1,69 (95% ДИ — 1,31–2,18, $p < 0,001$), тогда как для АР риск СДВГ составляет 1,61 (95% ДИ — 1,23–2,11, $p < 0,001$) [29]. При наличии двух и более аллергических заболеваний шансы СДВГ увеличивались уже в 2,2 раза по сравнению с не страдающими аллергическими заболеваниями (ОШ — 2,20; 95% ДИ — 1,63–2,98).

Таким образом, к настоящему времени накопились убедительные данные о более высоком риске СДВГ у детей с респираторными аллергическими заболеваниями. Дети с АР по осторожной оценке (с исключением самых высоких результатов) имеют вероятность развития СДВГ на 52–59% выше, чем дети без АР, дети с БА имеют более широкий вероятностный диапазон СДВГ — на 34–69% выше, чем дети без БА. Корректировочные

процедуры демонстрируют, что эти связи независимы от возраста, пола и социально-экономических факторов, но степень риска становится несколько ниже по сравнению с некорректированными расчетами. При этом аллергические заболевания связаны не только с увеличением вероятности СДВГ, но и с большей тяжестью его симптомов [30]. Наличие нескольких аллергических заболеваний еще больше увеличивает риск СДВГ.

Связь респираторных аллергических заболеваний с расстройствами речи и другими легкими когнитивными нарушениями

Исследовательские работы, изучающие связь респираторных аллергических заболеваний с другими легкими когнитивными нарушениями пока немногочисленны.

В 2016 г. опубликованы результаты кросс-секционного исследования данных, включавшего 19 популяционных исследований в США и 337 285 детей в возрасте 2–17 лет, в котором оценивалась связь аллергических заболеваний с расстройствами речевого развития [31]. Оценки основывались на данных опросов ухаживающих за детьми лиц. В многомерных моделях, учитывающих возраст, демографические факторы, использование медицинских услуг и наличие экземы в анамнезе, с повышенными шансами расстройства речи были связаны пожизненный анамнез астмы (ОШ — 1,18; 95% ДИ — 1,04–1,34), годичный анамнез поллиноза (ОШ — 1,44; 95% ДИ — 1,28–1,62) и годичный анамнез пищевой аллергии (ОШ — 1,35; 95% ДИ — 1,13–1,62). Причем шансы речевых расстройств повышались при сочетании поллиноза и СДВГ, достигая показателя ОШ — 6,07; 95% ДИ — 4,86–7,59 (тогда как при наличии СДВГ, но без поллиноза ОШ — 4,07, 95% ДИ — 3,43–4,83).

Через несколько лет в другом исследовании анализ медицинских данных 585 551 немецкого пациента с нарушением развития речи и языка, среди которых большинство составили дети, показал, что они имеют на 74% (мальчики) и на 76% (девочки) более высокую вероятность наличия атопического дерматита, и хотя респираторные формы аллергии в этом исследовании не изучались, с учетом совпадающих тенденций по всем трем формам аллергических заболеваний в других исследованиях можно предположить и наличие связей между расстройствами речи и респираторными аллергиями в данной крупнейшей когорте [32]. Это первые исследования, свидетельствующие о высоком риске такого специфического когнитивного нарушения, как расстройство речи, у детей с аллергическими заболеваниями.

Два исследования швейцарской и немецкой когорты подтверждают высокий риск одной из форм речевого расстройства — заикания у детей с аллергическими заболеваниями. По данным одного из них, дети с поллинозом имеют наибольшие шансы на заикание (ОШ — 2,4; 95% ДИ — 1,6–3,5), по данным другого, девочки имеют большую предрасположенность по сравнению с мальчиками [32, 33].

Также опубликовано несколько работ, которые изучали связи с другими когнитивными нарушениями. В первой из них, согласно опросу 91 642 американских респондентов, дети от 2 до 5 лет с поллинозом имели высокие шансы наличия трудностей обучения со скорректированным ОШ 2,30 ($p < 0,001$), а с БА — с ОШ 2,09 ($p < 0,001$) [34]. При наличии двух и более аллергических заболеваний риск увеличивался до 2,46 ($p < 0,001$). Результаты оставались значимыми в многофакторных моделях, которые включали в себя возраст, расу / этническую принадлежность, пол, доход домохозяйства,

структуру семьи и уровень образования родителей. Наибольший интерес представляет проспективное когортное исследование в США, в котором регистрировались медицинские записи 2580 детей, наблюдавшихся с рождения, в частности учитывался конкретный код МКБ-10 «F81.X Специфические расстройства развития учебных навыков», которые подразумевают именно расстройство специфических школьных учебных навыков (дислексию, дисграфию, дискалькулию, смешанные и другие расстройства) [29]. Дети с этим кодом при одновременном отсутствии СДВГ и аутизма попадали в категорию «другие расстройства нейроразвития». При корректировке результата учитывалось возможное влияние следующих факторов: пол ребенка, масса тела ребенка при рождении, гестационный возраст при рождении, возраст ребенка при последнем посещении, возраст матери при родах, высший уровень образования матери, раса / этническая принадлежность матери, курение матери во время беременности, а также материнское ожирение и диабет. Было показано, что с учетом всех корректировок дети с другими расстройствами нейроразвития (то есть со специфическими нарушениями учебных навыков) имели более высокий по сравнению с условно здоровыми шанс на поллиноз (скорректированное ОШ — 1,35; 95% ДИ — 1,07–1,70) и на БА (скорректированное ОШ — 1,26; 95% ДИ — 1,02–1,56). Шансы на другие расстройства нейроразвития повышались при наличии двух и более аллергических заболеваний. Это — первые данные о более высокой вероятности наличия у детей с респираторными аллергическими заболеваниями речевых расстройств и других легких когнитивных нарушений.

Состояние отдельных когнитивных функций при респираторных аллергических заболеваниях

Впервые когнитивные функции при аллергических заболеваниях были изучены отечественными учеными в 2007 г.: обследованы 108 подростков с обострением круглогодичного АР с минимум трехлетним стажем заболевания и без терапии антигистаминными препаратами I поколения [35]. В результате было установлено снижение концентрации и переключения внимания на 51,5 и 20,7% соответственно, точности и объема зрительного восприятия — на 6,0 и 14,2% соответственно, объема зрительной памяти — на 27,4%, максимального темпа двигательных реакций — на 98,4%, точности тонкой координации — на 15,3%, оперативности двигательнo-координаторной деятельности — на 61,1%. В следующей работе когнитивные функции измерялись уже у детей с поллинозом в ремиссии, и было установлено, что в ремиссии 61% детей с поллинозом выполняли хотя бы один компьютеризированный когнитивный тест хуже здоровых сверстников (преимущественно страдали функции внимания, памяти и скорости сенсомоторной реакции) [36]. Причем сниженные показатели когнитивной деятельности в основном наблюдались у пациентов со стажем поллиноза более 4 лет. Также было показано, что присоединение круглогодичного АР к течению поллиноза в значительной степени депривирует когнитивную деятельность более чем у 77,7% участников.

Несколько позже в немецком исследовании у взрослых с АР было выявлено снижение скорости обработки информации как в обострении, так и в ремиссии. Кроме того, они продемонстрировали более гибкую настройку контроля внимания, что могло служить компенсаторной стратегией [37]. Результаты этих исследований высоко соотносятся с эпидемиологическими данными о связи

между аллергией и СДВГ, так как демонстрируют, что преимущественно нарушаются функции произвольного внимания и памяти, а также сенсомоторной реактивности, которые относятся к нейродинамическим когнитивным функциям и отвечают за рабочую когнитивную производительность. При этом следует отметить, что в них не изучались функции речи, мышления, чтения, письма, арифметических навыков и ряд других когнитивных функций. Таким образом, сохраняется необходимость в новых исследованиях, в которых детализируется состояние когнитивных функций при респираторных аллергических заболеваниях.

Механизмы связи между когнитивно-поведенческими расстройствами и респираторными аллергическими заболеваниями

Сопоставимые ассоциации когнитивно-поведенческих расстройств не только с респираторными, но и с кожными аллергическими заболеваниями и пищевой аллергией указывают на то, что имеются общие аллергопатологические механизмы данной связи.

Исследователи сходятся во мнении, что основной вышеперечисленных связей является тесное взаимодействие центральной нервной системой (ЦНС) и вегетативной нервной системы (ВНС) с иммунной системой и ее компонентами [38, 39].

С одной стороны, нейроны и нейроглия вырабатывают нейропептиды и нейромедиаторы, которые модулируют через нейрональную активность не только неврологические, но и иммунореактивные (иммунные клетки), эндокринные, сосудистые и другие функции [40, 41]. С другой стороны, сенсорные и вегетативные нейроны обладают рецепторами цитокинов и в ответ на выделение цитокинов иммунными клетками модулируют свою работу и выделение нейропептидов и нейромедиаторов [42]. Связь между иммунной системой и ЦНС подтверждается тем, что многие молекулы, связанные с иммунной системой, широко экспрессируются и функционируют в нервной системе, и наоборот [43]. Известно также, что тучные клетки имеются и в нервной системе [44]. Понимание тесного взаимодействия между нервной и иммунной системами приводит к заключению, что оно не только обуславливает наличие связей между неврологическими и аллергическими нарушениями, но и активно влияет на течение и аллергических, и неврологических заболеваний [40].

Имеющиеся данные экспериментальных исследований отражают вовлеченность общих нейроиммунных механизмов в когнитивные и аллергические расстройства и раскрывают те или иные нюансы. Например, сенсibilизация к белку коровьего молока у мышей, особенно при постоянном воздействии аллергена, приводила к стойкому нейровоспалению и связанным с ним поведенческим изменениям, несмотря на последующее снижение уровня аллерген-специфического иммуноглобулина и десенсибилизацию [45]. При сенсibilизации мышей к белку коровьего молока и 2-недельной диете с молочным белком наблюдались изменения подвижности и депрессивное поведение со значительно увеличенным количеством тучных клеток и уровнем гистамина в некоторых областях мозга, также отмечались экстравазальная концентрация IgG в мозге, периваскулярный астроглиоз и демиелинизация коры, что указывает на потенциальный нейронный субстрат для поведенческих изменений [44].

Таким образом, экспериментально показаны нейровоспалительные и патоморфологические измене-

ния мозга, сопряженные с аллергическими заболеваниями. Однако клинические исследования не столь информативны. Корреляция между цитокинами, СДВГ и аллергическими заболеваниями остается противоречивой, по данным немногочисленных исследований [46]. Вероятно, содержание цитокинов в общем кровяном русле в клинических исследованиях менее точно по сравнению с экспериментальными исследованиями на моделях животных отражает нейровоспаление и структурно-анатомические особенности непосредственно в мозговой ткани.

Среди отдельных этиопатогенетических факторов, участвующих в коморбидности когнитивно-эмоционально-поведенческих расстройств и аллергических заболеваний, также рассматривают нарушение сна; острый и хронический стресс; дисбиоз микробиома; митохондриальную дисфункцию; материнский стресс, тревогу и депрессию; западную диету, состоящую из рафинированных злаков, с высоким содержанием жиров и сахара; а также воздействие содержащихся во внешней среде токсичных металлов [8].

На основании результатов отдельных исследований можно предположить, что развитие нейроиммуновоспалительных и стрессовых звеньев патогенеза может быть генетически детерминировано [47, 48]. Также предполагается, что упомянутые выше этиологические факторы окружающей среды и стрессовые расстройства могут именно через эпигенетические механизмы реализовывать одномоментное развитие нейрокогнитивных и аллергических расстройств [8].

В связи с когнитивно-поведенческими нарушениями, помимо вышеперечисленных общеаллергических этиопатогенетических факторов, определяются и частные факторы, связанные с отдельными формами респираторной аллергопатологии. Для БА специфическим механизмом считается ее вовлеченность в патологию стрессового реагирования. Причем рассматривается именно вариант, когда ассоциированное с когнитивно-поведенческой патологией (СДВГ) стрессовое расстройство провоцирует или усугубляет БА. Специфический для БА стрессовый механизм основывается прежде всего на иннервации гладкомышечных клеток бронхов симпатическими и парасимпатическими нервами ВНС [49], а также на вовлеченности ВНС в регуляции местного воспаления, согласно последним данным [50, 51].

Специфика связей когнитивно-поведенческих нарушений с АР, по мнению авторов, может быть обусловлена тем, что слизистая оболочка носа является самым первым органом, который сталкивается с аэроаллергенами и настроен на реактивный ответ. При этом основные звенья реагирования (водянистые выделения из подслизистых желез, зуд, чихание, заложенность носа) реализуются через волокна сенсорных, вегетативных и двигательных нейронов, что является основой вовлеченности нервной системы в этот процесс. При потере контроля возникает феномен нейронной гиперреактивности. Постулируется, что это нарушение регуляции играет решающую роль в клиническом проявлении назальных симптомов [52]. Именно на модели слизистой оболочки носа наиболее демонстративны двусторонние нейроиммунные и нейровоспалительные связи.

Связь респираторных аллергических заболеваний с расстройствами аутистического спектра

РАС характеризуются стойким дефицитом социального общения и взаимодействия и одновременно пат-

тернами ограниченного, повторяющегося поведения [24, 25]. Они представляют собой широковариативные по общей тяжести и социальной адаптации состояния. До настоящего времени данные о связи РАС и аллергии противоречивы и неоднозначны, что, по-видимому, объясняется значительной этиологической (и патогенетической, вероятно) гетерогенностью расстройства. Предполагается, что вариабельность популяции и дизайна исследования, а также наличие других факторов риска, действующих как вмешивающиеся факторы, способствуют противоречивым результатам. Тем не менее, в ряде исследований показано, что частота встречаемости аллергических болезней у пациентов с РАС выше, чем в популяции в целом, однако выявление аллергии у таких пациентов представляет известные трудности, связанные с их особенностями коммуникации — от полного отсутствия речи до сложностей поддержания диалога, затруднений при ответе на поставленные врачом вопросы [24, 25, 51–54]. Указанные особенности в некоторых случаях не позволяют сразу определить характерные для респираторных аллергических заболеваний жалобы, что может обуславливать необходимость проведения расширенной лабораторной диагностики.

В настоящее время существует предположение, что для людей с РАС более характерной является пищевая аллергия, но требуются дополнительные исследования, чтобы утверждать это. В исследовании 2018 г. G. Хи и соавт. наблюдали значительную положительную связь между РАС и кожной, респираторной и пищевой аллергией среди детей в Соединенных Штатах, причем пищевая аллергия показала самую сильную ассоциацию с аутизмом [55]. Коморбидность пищевой аллергии и РАС подтверждается результатами исследования «Риск детского аутизма, вызванного генетикой и окружающей средой» (CHARGE), в котором сравнивался профиль аллергии 560 детей с РАС и 391 ребенка без аутизма и также была отмечена более высокая распространенность пищевой аллергии в группе детей с РАС [53]. Крупное перекрестное исследование, проведенное в США с участием 77 951 ребенка, представило доказательства взаимосвязи между РАС и аллергией, причем, по результатам исследования, распространенность астмы была на 35% выше у детей с РАС [54].

Многие исследователи сходятся в одном: нарушение регуляции иммунитета и воспаление являются типичными признаками как аллергических нарушений, так и нарушений нейроразвития, включая РАС, что указывает на конвергентную патофизиологию [8]. Эпидемиологические исследования представили убедительные доказательства связи между аллергией и расстройствами нейроразвития. Возможные факторы, влияющие на развитие этих расстройств, включают в себя депрессию и тревогу матери, гестационный сахарный диабет, аллергический статус матери, диету, воздействие загрязнителей окружающей среды, изменения микробиома и нарушения сна, возникающие в раннем возрасте. Кроме того, помимо воспаления, эпигенетика, экспрессия генов и митохондриальная дисфункция оказались возможными механизмами, лежащими в основе патогенеза этих состояний [8]. Дальнейшие исследования общих факторов и возможных механизмов могут позволить не только прояснить связь между аллергией и нарушениями нейроразвития, но и получить новые возможности терапии указанных расстройств.

Связь респираторных аллергических заболеваний с тревожными расстройствами, депрессией и суицидальным поведением

Значительное количество исследований подтверждает наличие связи между аллергией и тревожно-депрессивными расстройствами. В метаанализе и систематическом обзоре J. Rodrigues и соавт. (2021) оценивался риск развития депрессии и тревоги у пациентов с АР с включением в анализ 24 исследований, из них 12 представляли ОШ на основе моделей многовариантной регрессии. В результате было показано, что АР был связан с более высоким риском депрессии и тревоги [56].

В шведском исследовании изучались ассоциации между астмой, аллергией и эмоциональными расстройствами у детей дошкольного возраста (3–5 лет). Были включены 4649 детей. Авторы сделали вывод, что дети дошкольного возраста с астмой и пищевой аллергией или непереносимостью подвергаются риску возникновения сопутствующих проблем с психическим здоровьем (в первую очередь эмоциональных расстройств) [57].

В масштабном исследовании 2023 г. были представлены данные онлайн-опроса о рискованном поведении молодежи (KYRBS) среди 1 067 169 южнокорейских подростков среднего и старшего школьного возраста в период с 2005 по 2021 г. [58]. Были определены 2 подгруппы: 299 468 человек с АР и 767 701 — без проявлений атопии. Подростков спрашивали, переживают ли они отчаяние, суицидальные мысли, были ли попытки самоубийства. Оказалось, что подростки с АР чаще испытывали отчаяние (скорректированное ОШ — 1,16; 95% ДИ — 1,15–1,17), суицидальные мысли (скорректированное ОШ — 1,12; 95% ДИ — 1,11–1,13) и предпринимали попытки самоубийства (скорректированное ОШ — 1,13; 95% ДИ — 1,10–1,15). В заключение авторы делают вывод о необходимости будущих исследований, посвященных изучению причин значимой ассоциации АР с отчаянием, суицидальными мыслями и попытками самоубийства, с целью разработки стратегий предотвращения самоубийств, а также улучшения общего психического здоровья подростков.

В настоящее время наибольшее распространение получила концепция возникновения суицидального поведения, предполагающая взаимодействие между нейробиологической уязвимостью и триггерами [59] (стресс-диатезная модель). Утверждается, что у predisposed человека психологический или биопсихологический стрессор приводит к увеличению риска самоубийства посредством таких механизмов, как провоцирование или ухудшение психического заболевания, что в итоге и запускает суицидальное поведение. Весь комплекс взаимодействий между поддерживающими (семья, друзья, религия) и сдерживающими факторами (например, несовершеннолетние дети), наличием средств осуществления суицида (например, яда, огнестрельного оружия), а также наличием или отсутствием адекватных социальных и медицинских услуг может влиять на суицидальный риск и поведение, повышая или снижая вероятность самоубийства. Высказывалось предположение, что значительное увеличение воздействия аэроаллергенов, особенно у лиц, сенсibilизированных к аллергенам (пациенты с АР и/или БА), может также представлять собой стрессовый фактор окружающей среды, который, в свою очередь, может привести к реализации суицидального поведения под действием биологических и психологических факторов [60–62].

Показано, что у здоровых с медицинской точки зрения пациентов с депрессией и тревогой часто наблю-

даются повышенные уровни нейровоспалительных маркеров, которые также наблюдаются при АР. Так, сообщается о повышении уровня IL (интерлейкина) -6 [63–65], IL-1 β и фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor; TNF) [66]. Метаанализ, включивший 24 исследования, показал значительно более высокие концентрации провоспалительных цитокинов TNF и IL-6 у пациентов с депрессией по сравнению с контрольной группой [67]. В другом систематическом обзоре была продемонстрирована связь между воспалительными биомаркерами IL-1, IL-6 и С-реактивным белком и депрессией [68]. Некоторые из этих иммунных нарушений могут нивелироваться на фоне психофармакотерапии депрессии и тревоги [69, 70].

В то же время принимаются во внимание и психологические стрессоры в форме реакции на болезнь, на симптомы аллергии и связанные с этим ограничения, ощущения и переживания.

В свою очередь, вызванные стрессом изменения в иммунной системе, которые приводят к нейровоспалению и последующим изменениям в мозге, были предложены в качестве возможных нейробиологических субстратов тревожных расстройств. Тревожные и депрессивные расстройства часто связаны с хроническим стрессом. Кроме того, сообщается, что хронический стресс приводит к нарушению работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и нарушению вегетативной нервной системы, что, в свою очередь, может вызывать системные провоспалительные состояния. Предварительные данные свидетельствовали о том, что тревожные расстройства также могут быть связаны с усилением воспаления. Системное воспаление способно вовлекать ЦНС и повышать уровень провоспалительных цитокинов, которые, как было показано, вызывают прямые и косвенные нейротоксические эффекты, тем самым запуская порочный круг, в том числе и в отношении аллергии. Широко известно, что префронтальные и лимбические структуры подвержены влиянию нейровоспалительных состояний. В соответствии с этими данными, различные нейровизуализационные исследования депрессии, панического расстройства, агорафобии и генерализованного тревожного расстройства показывают изменения в структуре, функции и связности префронтальных и лимбических структур [61].

Показано, что провоспалительные цитокины взаимодействуют со многими патофизиологическими доменами, которые характеризуют депрессию и тревогу, включая метаболизм нейротрансмиттеров, нейроэндокринную функцию, синаптическую пластичность и поведение. Стресс, который может спровоцировать депрессию, также может способствовать воспалительным реакциям, воздействуя на симпатические и парасимпатические пути нервной системы. Наконец, высказывается предположение, что депрессия может быть поведенческим побочным продуктом ранних адаптивных преимуществ, обеспечиваемых генами, способствующими воспалению. Полученные результаты определили разработку новой стратегии лечения депрессии и тревожных расстройств путем воздействия на провоспалительные цитокины и их сигнальные пути [71].

В экспериментальных исследованиях воспроизводилось взаимодействие между АР/атопией и суррогатными маркерами аллергенов, такими как сезон наибольшей нагрузки аэроаллергенами (пыльца) или измеренное количество пыльцы, которые связаны с запуском пиков АР, выбросом воспалительных цитокинов, а также с суицидальными мыслями и поведением. Так, исследова-

ния сезонности самоубийств связывают весенний пик суицидов [72] во всем мире [73] с сезонной (весенней) декомпенсацией расстройств настроения. Однако оказалось, что сезонность суицидальной активности перекрывается с обострением АР и воздействием аэроаллергенов, в частности атмосферной пыльцы. Так, самоубийства среди лиц без каких-либо атопических расстройств имели равномерное сезонное распределение в течение года [74].

Высказывается гипотеза, что через иммунные медиаторы в верхних дыхательных путях, достигающие мозга и влияющие на модуляцию суицидального поведения, воздействие аллергенов и сезонный ринит приводят к сезонному обострению суицидального риска. Для подтверждения гипотезы о потенциальной прогностической связи между воздействием атмосферной пыльцы деревьев на уязвимых людей и суицидальным поведением финскими учеными был проведен анализ 13-летней базы данных всех самоубийств в Финляндии. Было продемонстрировано, что пациенты с атопией, получающие стационарное лечение, умирали в результате самоубийства (72%) чаще весной и летом, когда количество пыльцы самое высокое, по сравнению с лицами, не страдающими атопией [74].

В первом популяционном исследовании смерти в результате самоубийства и воздействия аллергена была подтверждена связь между количеством пыльцы и самоубийствами, которая оставалась значимой после поправки на другие факторы окружающей среды. Таким образом, в научных исследованиях подтверждается связь суицидальных мыслей и аллергии, в том числе после поправок на возраст, пол, расу, курение и другие факторы [75].

Исследования показали, что макромолекулы окружающей среды с воспалительным потенциалом, а также образующиеся на периферии эндогенные воспалительные молекулы способны достигать мозга различными путями, причем критическим этапом является прохождение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В моделях на животных продемонстрировано, что пептиды [76] и интерлейкины [77] могут перемещаться из носа в мозг по тройничному или обонятельному путям [78, 79], минуя ГЭБ. Обзор имеющихся данных позволяет предположить, что потенциальные нейроиммунные механизмы лежат в основе связи между периферическим воспалением и психическими симптомами [80]. Предполагается, что, в частности, при АР нейровоспаление может быть опосредовано прохождением молекулярных и клеточных медиаторов воспаления из полости носа в мозг, хотя точный механизм еще предстоит объяснить [81]. Причинная связь может быть биологически обусловленной, о чем можно судить по обнаруженным сходным цитокин-опосредованным нейровоспалительным процессам при депрессии/тревоге и аллергии.

Таким образом, есть вероятность, что патогенетические пути включают как индукцию воспаления депрессией/тревогой, так и реализацию депрессии вследствие воспаления или двунаправленные влияния, поскольку и аллергия, и тревожно-депрессивные расстройства связаны с активацией воспалительных путей с участием аналогичных медиаторов.

С учетом используемых для лечения аллергических заболеваний препаратов важно отметить, что циркулирующие при депрессии/тревоге цитокины также могут приводить к увеличению выработки глюкокортикоидов и дисфункции рецепторов в стрессовых ситуациях [82, 83]. Некоторые цитокины (например, IL-1 β , IL-2, уровень

которых часто повышается у пациентов с аллергией, в частности с АР [84]) могут индуцировать экспрессию фермента ЦНС индоламин-2,3-диоксигеназы [85], который, в свою очередь, способствует выработке кинуренина из триптофана. Роль кинуренинового пути в настоящее время рассматривается как ведущая в патогенезе депрессии и суицидального поведения, что связывается с нейротоксической, глутаматергической и, возможно, серотонинергической дисрегуляцией в ЦНС [86–88]. Периферическая иммунная активация способна регулировать экспрессию провоспалительных цитокинов, активацию микроглии и выработку нейротоксических веществ, таких как метаболиты кинуренина [89]. Таким образом, возможно, что цитокины, высвобождаемые во время аллергии, могут иметь сходные нейроповеденческие эффекты, приводящие к провоцированию или сохранению психических и поведенческих проблем, в особенности тревоги и депрессии [90,91].

Исследованиями установлено, что БА и АР повышают риск развития тревоги и депрессии у пациентов, связаны с возникновением суицидального поведения. Соблюдение принципов персонализированного подхода и включение в процесс оказания медицинской помощи таким пациентам специалиста в сфере психического здоровья — для комплексной оценки состояния, выбора терапии и тактики дальнейшего наблюдения — обеспечат достижение наилучшего результата лечения для конкретного пациента.

Предотвращение суицидального поведения с помощью немедленных мер безопасности, таких как своевременное выявление, госпитализация, устранение доступа к смертоносным средствам (яды, оружие), адекватное и быстрое лечение основного психического состояния и психосоциальная стабилизация, остаются краеугольным камнем терапевтических подходов к управлению риском самоубийства.

ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И АССОЦИИРОВАННЫЕ НЕЙРОПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Важным элементом лечения АР является ограничение воздействия вовлеченных в процесс аллергенов. Этого можно достичь, физически удалив аллерген из помещения (например, путем частого использования HEPA-фильтров для уборки жилых помещений и рабочих мест) или избегая мест, где возможно воздействие аллергена (т.е. избегая прогулок в сезон пыления ветроопыляемых растений). Такие вмешательства могут усугубить академические и профессиональные ограничения и привести к снижению социального взаимодействия. Это может способствовать снижению качества жизни и ухудшению настроения. Более того, поскольку изоляция является фактором, способствующим суициду, а доступ к социальным сетям — защитным фактором, это может еще больше увеличить риск самоубийства. На данный момент остается неясным, в какой степени виртуальное общение скорректирует социальную изоляцию в контексте активного предотвращения сезонного воздействия аллергенов. Более того, вмешательства по предотвращению аллергенов имеют ограниченную эффективность, что обуславливает необходимость фармакотерапии [61].

Оценки влияния лекарственной терапии аллергии на развитие нейropsychических (ментальных) расстройств противоречивы и требуют дальнейшего изучения, что вполне объяснимо — с учетом тесных патогенетических связей аллергии и ментальных нарушений.

Фармакоэкоэпидемиологические данные позволяют предположить, что ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) могут быть связаны с более низким риском самоубийства, в отличие от несколько повышенного риска при использовании антигистаминных препаратов II поколения [92]. Однако проведенные исследования содержат слишком высокий потенциал систематической ошибки, чтобы делать окончательные клинические выводы на основе этих данных. Кортикостероиды системного действия связаны с депрессией, а также маниакальными состояниями и психозом [93]. Необходимы крупномасштабные, предпочтительно продольные фармакоэпидемиологические исследования для подтверждения или опровержения этих результатов и в конечном итоге — клинические исследования для сравнения использования интраназальных глюкокортикоидов с антигистаминными препаратами II поколения у пациентов с депрессией и, возможно, суицидальными мыслями.

Опрос о симптомах указанных состояний и дальнейший мониторинг на фоне терапии важны при инициировании системного применения кортикостероидов. При назначении кортикоидов пациенту с установленным психическим диагнозом могут потребоваться увеличение доз антидепрессантов, стабилизаторов настроения и антипсихотиков или включение дополнительных лекарственных средств.

Антигистаминные препараты могут потенцировать действие большинства психотропных препаратов, в одних случаях оказывая благоприятное (лечение бессонницы, усиление анксиолитического действия), в других — негативное воздействие (усиление сонливости, повышающее риск несчастных случаев). Бессонница, присутствующая у многих пациентов во время обострения аллергии и у пациентов с расстройствами настроения, усугубляющая депрессию, является целью лечения, которой можно достигнуть быстрее, чем уменьшения депрессивных симптомов.

Системные деконгестанты с альфа-адренергическим агонистическим механизмом действия могут спровоцировать гипоманию или манию, а также усугубить бессонницу и тревогу у некоторых пациентов [61].

Стимуляторы (группа препаратов, используемая для лечения СДВГ), а также антидепрессанты трициклические и группы селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина могут оказывать аддитивное действие с деконгестантами, повышая их аритмогенный потенциал [61].

В 2008 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выпустило предупреждение о нейropsychиатрических побочных эффектах монтелукаста, основываясь на информации, полученной в постмаркетинговых наблюдениях и не выявленной в процессе клинических исследований [94]. Для изучения влияния монтелукаста было проведено экспериментальное исследование на модели БА у мышей с индуцированным овальбумином (OVA) депрессивноподобным поведением [95]. Депрессивноподобное поведение оценивалось с помощью тестов принудительного плавания, а двигательная активность оценивалась с помощью тестов в открытом поле. В конце исследования измеряли концентрацию монтелукаста в плазме и гистологически исследовали развитие астмы и эффект лечения монтелукастом. Было показано, что степень воспаления, которая увеличилась у OVA-мышей, снизилась при лечении монтелукастом. Также уменьшалось время неподвижности мышей при лечении монтелукастом. Введение монтелукаста

мышам из группы контроля не изменило время неподвижности. Таким образом, не обнаружено связи между лечением монтелукастом и депрессией. Более того, длительное введение монтелукаста мышам, не страдавшим астмой, не увеличивало время неподвижности. Результаты показывают, что хроническое лечение монтелукастом не связано с депрессивным поведением.

Исследование метаболизма монтелукаста, проведенное с использованием систем *in vitro* — модели эмбриональных клеток, обогащенных нейронами, и *in vivo* — модели мышей, позволило подтвердить его способность взаимодействовать с глутатионом с образованием конъюгата монтелукаст-глутатион [96]. Монтелукаст взаимодействует с системой детоксикации глутатиона в мозге, он также способен воздействовать на регуляцию различных нейротрансмиттерных и нейростероидных путей, в частности тех, которые участвуют в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также влиять на митохондриальные функции в нейрональных клетках. Согласно результатам ряда исследований, установлено, что при обострении БА потребность организма в глутатионе возрастает, одним из субстратов для образования глутатиона является глутамат (глутаминовая кислота), который выступает важным участником нейротрансмиттерной сети, поэтому изменения его концентрации в организме могут приводить к манифестации различных клинических симптомов и состояний, в том числе прогрессированию некоторых нервно-психических расстройств, таких как депрессия, тревога и стресс [96]. Было высказано предположение, что педиатрические пациенты могут быть в большей степени подвержены риску развития нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), что может быть связано с тем, что их нервная ткань находится на стадии активного созревания. Однако эти данные получены *in vitro* и все еще не находят подтверждения в клинических исследованиях.

Масштабное ретроспективное изучение историй болезни 11 840 взрослых пациентов, проведенное в США, установило, что начало применения монтелукаста достоверно не ассоциировано с повышенным риском развития нежелательных нейропсихических расстройств, включая депрессию [94].

Исследование НЯ терапии АЛТР в отношении БА и АР, проведенное в Южной Корее, выявило, что наиболее были подвержены риску пациенты женского пола в возрасте от 19 до 64 лет, среди которых регистрировались такие нежелательные реакции, как бессонница, головная боль и тремор, значительно реже выявлялись депрессия, тревожность, устрашающие сновидения, раздражительность и возбуждение [97].

В систематическом обзоре C.W.H. Lo и соавт. (2023), оценивающем влияние монтелукаста на развитие НЯ у пациентов с БА, были проанализированы результаты 59 исследований (21 исследование фармаконадзора, 4 обзора 172 рандомизированных контролируемых исследований, 20 наблюдательных исследований, 10 сообщений о случаях НЯ и 4 серии случаев). Было установлено, что монтелукаст не ассоциирован с событиями, связанными с суицидом и депрессией, у пациентов с астмой [98]. Пожилые люди могут быть особенно восприимчивы к тревоге и нарушениям сна, необходимо с особой внимательностью отслеживать указанные НЯ в этой группе пациентов для оказания своевременной помощи и поддержки.

В исследовании R.L. Yu и соавт. (2023) были включены дети с АР ($n = 27$, средний возраст $7,4 \pm 2,9$ года), которые

на протяжении $3,6 \pm 1,9$ года получали терапию СДВГ без особенного эффекта. Поскольку ранее, как отмечали авторы исследования, было продемонстрировано, что АР коррелирует с тиком и СДВГ, ученые поставили для себя цель оценить эффективность лечения АР у детей, у которых ранее были диагностированы тики или СДВГ, но которые не реагировали на поведенческое или медикаментозное лечение этих нейропсихических нарушений. Через 2–6 мес систематического лечения АР (мометазон назальный спрей, монтелукаст, цетиризин) у 27 детей с СДВГ было отмечено снижение не только выраженности симптомов АР, но и проявлений СДВГ (все $p < 0,001$). Далее в течение среднего периода наблюдения $2,4 \pm 1,1$ года (0,5–5 лет) не было зарегистрировано ни одного рецидива симптомов СДВГ [99].

Как было показано выше, коморбидность аллергии и депрессии может быть обусловлена схожестью патогенетических механизмов, и в реальной клинической практике у пациента могут часто встречаться оба расстройства. В таком случае становится важным своевременное установление коморбидного депрессивного расстройства — как в целях его лечения, так и во избежание дискредитации использования монтелукаста, если симптомы депрессии будут выявлены уже в процессе терапии и ошибочно приняты за НЯ. В этой связи еще одним важным аспектом является высокая вероятность совместного назначения антидепрессантов и монтелукаста, что требует проведения дополнительных исследований.

Так, в исследовании Н. Chung и соавт. (2023) изучалось влияние монтелукаста на эффективность терапии антидепрессантами. Наблюдались пациенты с БА и диагностированной депрессией. В ходе наблюдения были выделены 2 подгруппы: пациенты, получавшие антидепрессанты до старта монтелукаста, и те, кто начал терапию на фоне приема АЛТР и ИГКС. Результаты выявили неэффективность антидепрессантов у 21,3% (628/2943) и 22,3% (2044/9166) пациентов, получавших монтелукаст и ИГКС соответственно. Относительный риск в скорректированном анализе составил 0,98 (95% ДИ — 0,90–1,07). Рецидив депрессии наблюдался у 24,4% (288/1182) и 22,4% (3027/13 491) пациентов, начавших лечение монтелукастом в сравнении с ИГКС соответственно. Относительный риск в скорректированных анализах составил 1,08 (95% ДИ — 0,96–1,20) в течение 6 мес и 1,50 (95% ДИ — 1,16–1,93) в течение 45 дней. Был сделан вывод, что при назначении антидепрессантов прекращение терапии монтелукастом не требуется. Однако данные о возможном повышении относительного риска рецидива депрессии после начала применения АЛТР требуют дополнительного изучения у пациентов с БА и ранее диагностированной депрессией [100].

В крупномасштабном исследовании V. Sansing-Foster и соавт. (2021) [101], дополнительно проведенном в рамках анализа [102] баз данных Sentinel System под эгидой FDA, было показано, что на фоне применения монтелукаста у пациентов 6 лет и старше, страдавших БА ($n = 457\,377$) и получавших монтелукаст, по сравнению с пациентами, лечившимися ИГКС ($n = 457\,377$), не отмечалось повышения риска госпитализации по причине депрессивных расстройств и риска причинения вреда собственному здоровью. При этом наблюдалось небольшое снижение риска развития депрессивных расстройств, не требующих госпитализации пациентов [101].

Таким образом, в настоящее время не доказана связь между приемом монтелукаста, развитием депрессии и суицидальным поведением.

Один из самых интригующих вопросов все еще остается актуальным: обусловлена ли связь между суицидальным поведением и воздействием аллергена / аллергии психологическими симптомами заболевания, дискомфортом, приемом лекарств от ринита, или это биологическая связь, сопряженная с медиаторами воспаления, достигающими мозга? Многие исследователи склоняются в пользу последнего. Во-первых, подчеркивается увеличение экспрессии генов цитокинов, связанных с аллергией, в префронтальной коре людей, умерших в результате самоубийства, по сравнению с теми, кто умер по другим причинам [103]. Во-вторых, у грызунов выявляются повышенная экспрессия аналогичных профилей цитокинов в префронтальной коре, усиление тревожноподобного (но не депрессивноподобного) поведения и нарушение социальных взаимодействий в результате сенсibilизации и воздействия аллергенов [104]. В-третьих, в фармакоэкологическом исследовании показано, что интраназальные кортикостероиды, которые, как известно, уменьшают количество молекулярных медиаторов воспаления при АР; были связаны со значительно более низким уровнем самоубийств, эффект не наблюдался при использовании антигистаминных препаратов II поколения, которые одинаково эффективны в отношении симптомов, но не влияют на молекулярные медиаторы воспаления при АР. Это говорит о том, что связь между воспалением верхних дыхательных путей и суицидальными наклонностями является не только психологической [91].

Для предотвращения развития НЯ в процессе лечения респираторных аллергических заболеваний считаем необходимым введение в клиническую практику оценки нейроразвития ребенка с целью выявления сопутствующих нарушений, а также расспроса о симптомах депрессии и суицидальных мыслях [105] (при начале или возобновлении терапии).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нервная и иммунная системы взаимосвязаны регуляциями не только центрального, но и местного уровня, что предопределяет сопряженность аллергических и нейropsychических заболеваний, дебютирующих в детском возрасте. Несмотря на очевидность данного факта, связь между этими заболеваниями относительно недавно попала в фокус исследовательских интересов. Актуальность проблемы обусловлена влиянием сопутствующих аллергических и нейropsychических состояний на течение этих заболеваний и возможностями совершенствования лечебно-профилактической помощи, которые открываются с появлением новых данных. Уже показана и становится признанной связь респираторных аллергических заболеваний с СДВГ, появились первые работы о связи с речевыми и другими когнитивными нарушениями, активно изучаются ассоциации с депрессиями, суицидальным поведением, тревожными расстройствами и аутизмом. Более того, авторы полагают, что в настоящее время идет полная смена парадигмы представлений об этих процессах с переходом от признания «коморбидности аллергии и нейropsychических болезней» на концепцию единого нейроиммунного воспаления, проявляющегося и аллергией, и нейropsychическими заболеваниями (мультиморбидность). Разные модели реализации нейровоспаления, очевидно, будут описаны в ближайшем будущем.

Оценки влияния лекарственной терапии аллергии на развитие нейropsychических (ментальных) расстройств противоречивы и требуют дальнейшего изучения. В настоящее время не доказана связь между

приемом монтелукаста и развитием депрессии, а также суицидального поведения.

С учетом вышеизложенного представляется важным формирование полипрофессиональной команды ведения пациентов с аллергией с включением медицинских специалистов в области психического здоровья (психиатров, психотерапевтов, психологов). Проведение оценки сопутствующих расстройств нейроразвития (СДВГ, РАС), психических нарушений (тревоги, депрессии, суицидального поведения) у детей с респираторными аллергическими заболеваниями является необходимым условием эффективной терапии и благоприятного прогноза лечения.

В соответствии с реализацией современной модели организации медицинской помощи необходимо внедрение персонализированного полипрофессионального подхода к ведению пациентов детского возраста с респираторными аллергическими заболеваниями.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.В. Устинова — постановка проблемы, разработка концепции статьи, критический анализ литературы, описание результатов и формирование выводов исследования.

Г.А. Каркашадзе — постановка проблемы, разработка концепции статьи, критический анализ литературы, описание результатов и формирование выводов исследования.

Л.С. Намазова-Баранова — постановка проблемы, разработка концепции статьи, формирование выводов исследования.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Natalia V. Ustinova — target setting, development of the concept of the article, critical analysis of the literature, description of the results and formation of conclusions of the study.

George A. Karkashadze — target setting, development of the concept of the article, critical analysis of the literature, description of the results and formation of conclusions of the study.

Leyla S. Namazova-Baranova — target setting, development of the concept of the article, critical analysis of the literature, formation of conclusions of the study.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

При поддержке Organon.

FINANCING SOURCE

With the support of Organon.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н.В. Устинова — чтение лекций для фармацевтических компаний Sanofi, Organon.

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ПД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Г.А. Каркашадзе — чтение лекций для фармацевтических компаний Sanofi, Герофарм, Opella healthcare, Материа Медика, Organon, Сотекс.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Natalia V. Ustinova — lectures for pharmaceutical companies Sanofi, Organon.

George A. Karkashadze — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., LLC AstraZeneca Pharmaceuticals, Gilead /

PRA Pharmaceutical Research Associates CAS, Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / LLC PPD Development (Smolensk), Stallergen S.A. / Quintiles GmbH (Austria).

Leyla S. Namazova-Baranova — lectures for pharmaceutical companies Sanofi, Geropharm, Opella healthcare, Materia Medica, Organon, Sotex.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Baena-Cagnani CE. The global burden of asthma and allergic diseases: the challenge for the new century. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2001;1(4):297–298. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-001-0037-z>
2. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Burden of allergic disease in the UK: secondary analyses of national databases. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(4):520–526. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.1935.x>
3. Soloshenko M, Vishneva E, Efendieva K, Namazova-Baranova L. The prevalence of allergic pathology in schoolchildren in the Russian Federation. *Allergy.* 2023;78(S111):573. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15616>
4. Matza LS, Paramore C, Prasad M. A review of the economic burden of ADHD. *Cost Eff Resour Alloc.* 2005;3:5. doi: <https://doi.org/10.1186/1478-7547-3-5>
5. Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения легких когнитивных нарушений у детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2011. — Т. 8. — № 5. — С. 37–41. [Karkashadze G, Maslova O, Namazova-Baranova L. Current Problems of Diagnosis and Treatment of Mild Cognitive Impairments in Children. *Pediatric pharmacology* — *Pediatric pharmacology.* 2011;8(5):37–41. (In Russ).]
6. Calderón MA, Kleine-Tebbe J, Linneberg A, et al. House Dust Mite Respiratory Allergy: An Overview of Current Therapeutic Strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(6):843–855. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.06.019>
7. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol.* 2014;5(2):202. doi: <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000202>
8. Spergel JM. Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(1):17–21. doi: <https://doi.org/10.1097/00130832-200502000-00005>
9. Saunes M, Øien T, Dotterud CK, et al. Early eczema and the risk of childhood asthma: a prospective, population-based study. *BMC Pediatr.* 2012;12:168. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-168>
10. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):86–93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.010>
11. Rowe AH. Allergic toxemia and migraine due to food allergy: report of cases. *Cal West Med.* 1930;33(5):785–793. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.010>
12. Butler A, Van Lieshout RJ, Lipman EL, et al. Mental disorder in children with physical conditions: a pilot study. *BMJ Open.* 2018;8(1):e019011. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019011>
13. Hammer-Helmich L, Linneberg A, Obel C, et al. Mental health associations with eczema, asthma and hay fever in children: a cross-sectional survey. *BMJ Open.* 2016;6(10):e012637. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012637>
14. Sztain DM, Lane WG. Examination of the comorbidity of mental illness and somatic conditions in hospitalized children in the United States using the kids' inpatient database, 2009. *Hospital Pediatr.* 2016;6(3):126–134. doi: <https://doi.org/10.1542/hpeds.2015-0117>
15. Ferro MA, Van Lieshout RJ, Scott JG, et al. Condition-specific associations of symptoms of depression and anxiety in adolescents and young adults with asthma and food allergy. *J Asthma.* 2016;53(3):282–288. doi: <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1104694>
16. Каркашадзе Г.А., Гогберашвили Т.Ю., Константиныди Т.А. и др. Одномоментное популяционное исследование распространен-

ORCID

Н.В. Устинова

<https://orcid.org/0000-0002-3167-082X>

Г.А. Каркашадзе

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

- ности легких когнитивных нарушений у детей среднего школьного возраста // *Вестник Российской академии медицинских наук.* — 2023. — Т. 78. — № 4. — С. 329–347. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12460> [Karkashadze GA, Gogberashvili TY, Konstantinidi TA, et al. A single-stage population-based study of the prevalence of mild cognitive impairment in children of secondary school age. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2023;78(4):329–347. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12460>]
17. Margari L, Buttiglione M, Craig F, et al. Neuropsychopathological comorbidities in learning disorders. *BMC Neurol.* 2013;13:198. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-198>
 18. Flapper BC, Schoemaker MM. Developmental coordination disorder in children with specific language impairment: comorbidity and impact on quality of life. *Res Dev Disabil.* 2013;34(2):756–763. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.10.014>
 19. Tsui KW, Lai KY, Lee MM, et al. Prevalence of motor problems in children with attention deficit hyperactivity disorder in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2016;22(2):98–105. doi: <https://doi.org/10.12809/hkmj154591>
 20. Tosto MG, Momi SK, Asherson P, et al. A systematic review of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and mathematical ability: current findings and future implications. *BMC Med.* 2015;13:204. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0414-4>
 21. Расстройства аутистического спектра: клинические рекомендации. Минздрав России; 2020. [*Rasstroistva avtisticheskogo spektra*: Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/594_1. Ссылка активна на 20.03.2024.
 22. Устинова Н.В., Намазова-Баранова Л.С. Роль педиатра в раннем определении риска развития, диагностике и медицинском сопровождении детей с расстройствами аутистического спектра // *Вопросы современной педиатрии.* — 2021. — Т. 20. — № 2. — С. 116–121. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i2.2255> [Ustinova NV, Namazova-Baranova LS. Role of Pediatrician in Early Risk Evaluation, Diagnosis and Management of Children with Autism Spectrum Disorders. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2021;20(2):116–121. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i2.2255>]
 23. Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *Lancet.* 2021;397(10277):914–927. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00359-7)
 24. *Disorders Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* Washington, DC; London, England: American Psychiatric Association; 2013. 992 p. Available online: https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20_%20DSM-5%20%28%20PDFDrive.com%20%29.pdf. Accessed on June 03, 2024.
 25. Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet.* 2016;387(10024):1227–1239. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00234-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00234-2)
 26. Schans JV, Çiçek R, de Vries TW, et al. Association of atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74(Pt A):139–148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.011>
 27. Miyazaki C, Koyama M, Ota E, et al. Allergic diseases in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):120. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1281-7>
 28. Cortese S, Sun S, Zhang J, et al. Association between attention deficit hyperactivity disorder and asthma: a systematic review and meta-analysis and a Swedish population-based study. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(9):717–726. doi: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30224-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30224-4)

29. Qu X, Lee LC, Ladd-Acosta C, et al. Association between atopic diseases and neurodevelopmental disabilities in a longitudinal birth cohort. *Autism Res.* 2022;15(4):740–750. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.2680>
30. Chuang YC, Wang CY, Huang WL, et al. Two meta-analyses of the association between atopic diseases and core symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Sci Rep.* 2022;12(1):3377. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07232-1>
31. Strom MA, Silverberg JL. Asthma, hay fever, and food allergy are associated with caregiver-reported speech disorders in US children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(6):604–611. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12580>
32. Sommer M, Waltersbacher A, Schlotmann A, et al. Prevalence and Therapy Rates for Stuttering, Cluttering, and Developmental Disorders of Speech and Language: Evaluation of German Health Insurance Data. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:645292. doi: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.645292>
33. Ajdacic-Gross V, Bechtiger L, Rodgers S, et al. Subtypes of stuttering determined by latent class analysis in two Swiss epidemiological surveys. *PLoS One.* 2018;13(8):e0198450. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198450>
34. Garg N, Silverberg JL. Association between childhood allergic disease, psychological comorbidity, and injury requiring medical attention. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(6):525–532. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2014.03.006>
35. Томилова А.Ю., Намазова Л.С., Кузенкова Л.М., Маслова О.И. Коррекция нарушений когнитивной сферы у детей с аллергическим ринитом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2007. — Т. 6. — № 2. — С. 123–127. [Tomilova A, Namazova-Baranova L, Kuzenkova L, Maslova O. Correction of Cognitive Disorders Among the Children with Allergic Rhinitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2007;6(2):123–127. (In Russ.)]
36. Мурадова О.И., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Каркашадзе Г.А. Влияние поллиноза в период ремиссии на когнитивные функции ребенка. Вопросы диагностики в педиатрии. — 2012. — Т. 4. — № 2. — С. 48–50. [Muradova OI, Namazova-Baranova LS, Torshkheeva RM, Karkashadze GA. The Influence of Pollinosis in Remission Stage on Cognitive Functions of Children. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2012;4(2):48–50. (In Russ.)]
37. Trikojat K, Buske-Kirschbaum A, Schmitt J, Plessow F. Altered performance in attention tasks in patients with seasonal allergic rhinitis: seasonal dependency and association with disease characteristics. *Psychol Med.* 2015;45(6):1289–1299. doi: <https://doi.org/10.1017/S0033291714002384>
38. Chua RXY, Tay MJY, Ooi DSQ, et al. Understanding the Link Between Allergy and Neurodevelopmental Disorders: A Current Review of Factors and Mechanisms. *Front Neurol.* 2021;11:603571. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.603571>
39. Konstantinou GN, Konstantinou GN, Koulias C, et al. Further Understanding of Neuro-Immune Interactions in Allergy: Implications in Pathophysiology and Role in Disease Progression. *J Asthma Allergy.* 2022;15:1273–1291. doi: <https://doi.org/10.2147/JAA.S282039>
40. Kim S, Kim H, Yim YS, et al. Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring. *Nature.* 2017;549(7673):528–532. doi: <https://doi.org/10.1038/nature23910>
41. Hadamitzky M, Lückemann L, Pacheco-López G, Schedlowski M. Pavlovian Conditioning of Immunological and Neuroendocrine Functions. *Physiol Rev.* 2020;100(1):357–405. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2018>
42. Wilson SR, Thé L, Batia LM, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell.* 2013;155(2):285–295. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.08.057>
43. Nutma E, Willison H, Martino G, Amor S. Neuroimmunology — the past, present and future. *Clin Exp Immunol.* 2019;197(3):278–293. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.13279>
44. Germundson DL, Nagamoto-Combs K. Potential Role of Intracranial Mast Cells in Neuroinflammation and Neuropathology Associated with Food Allergy. *Cells.* 2022;11(4):738. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11040738>
45. Brishti A, Germundson-Hermanson DL, Smith NA, et al. Asymptomatic sensitization to a cow's milk protein induces sustained neuroinflammation and behavioral changes with chronic allergen exposure. *Front Allergy.* 2022;3:870628. doi: <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.870628>
46. Chang SJ, Kuo HC, Chou WJ, et al. Cytokine Levels and Neuropsychological Function among Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Atopic Diseases. *J Pers Med.* 2022;12(7):1155. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12071155>
47. Mogensen N, Larsson H, Lundholm C, Almqvist C. Association between childhood asthma and ADHD symptoms in adolescence—a prospective population-based twin study. *Allergy.* 2011;66(9):1224–1230. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02648.x>
48. Instanes JT, Halmøy A, Engeland A, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring of mothers with inflammatory and immune system diseases. *Biol Psychiatry.* 2017;81:452–459. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.11.024>
49. Fulton JF. Somatic functions of the central nervous system. *Annu Rev Physiol.* 1953;15:305–328. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.15.030153.001513>
50. Moriyma S, Brestoff JR, Flamar AL, et al. $\beta(2)$ -adrenergic receptor-mediated negative regulation of group 2 innate lymphoid cell responses. *Science.* 2018;359(6379):1056–1061. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aan4829>
51. Galle-Treger L, Suzuki Y, Patel N, et al. Nicotinic acetylcholine receptor agonist attenuates ILC2-dependent airway hyperreactivity. *Nat Commun.* 2016;7:13202. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms13202>
52. Tomaki M, Ichinose M, Miura M, et al. Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(3 Pt 1):613–617. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrcm.151.3.7533601>
53. Lyall K, Van de Water J, Ashwood P, Hertz-Picciotto I. Asthma and allergies in children with autism spectrum disorders: Results from the CHARGE study. *Autism Res.* 2015;8(5):567–574. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.1471>
54. Kotey S, Ertel K, Whitcomb B. Co-occurrence of autism and asthma in a nationally-representative sample of children in the United States. *J Autism Dev Disord.* 2014;44(12):3083–3088. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2174-y>
55. Xu G, Snetselaar LG, Jing J, et al. Association of food allergy and other allergic conditions with autism spectrum disorder in children. *JAMA Network Open.* 2018;1(2):e180279. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0279>
56. Rodrigues J, Franco-Pego F, Sousa-Pinto B, et al. Anxiety and depression risk in patients with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology.* 2021;59(4):360–373. doi: <https://doi.org/10.4193/Rhin21.087>
57. Edvinsson Sollander S, Fabian H, Sarkadi A, et al. Asthma and allergies correlate with mental health problems in preschool children. *Acta Paediatr.* 2021;110(5):1601–1609. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15709>
58. Cho JK, Yang H, Park J, et al. Association between allergic rhinitis and despair, suicidal ideation, and suicide attempts in Korean adolescents: a nationally representative study of one million adolescents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(19):9248–9256. doi: https://doi.org/10.26355/eurev.202310_33952
59. Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry.* 1999;156(2):181–189. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.156.2.181>
60. Postolache TT, Stiller JW, Herrell R, et al. Tree pollen peaks are associated with increased nonviolent suicide in women. *Mol Psychiatry.* 2005;10(3):232–235. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001620>
61. Amritwar AU, Lowry CA, Brenner LA, et al. Mental Health in Allergic Rhinitis: Depression and Suicidal Behavior. *Curr Treat Options Allergy.* 2017;4(1):71–97. doi: <https://doi.org/10.1007/s40521-017-0110-z>
62. Postolache TTM, Komarow HDM, Stiller JWM, Tonelli LHP. Allergy, Depression, and Suicide. *Directions in Psychiatry.* 2005;25:59–66.
63. Musselman DL, Miller AH, Porter MR, et al. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. *Am J Psychiatry.* 2001;158(8):1252–1257. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.8.1252>
64. Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are

- elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord*. 2012;139(3):230–239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.003>
65. Bahrini L, Ouannes S, Ghachem R. Inflammatory profile in depression and associated clinical and sociodemographic features in a Middle-Eastern North-African population. *J Affect Disord*. 2016;198:122–126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.036>
66. Levine J, Barak Y, Chengappa KN, et al. Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. *Neuropsychobiology*. 1999;40(4):171–176. doi: <https://doi.org/10.1159/000026615>
67. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446–457. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
68. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171–186. doi: <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181907c1b>
69. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22(4):370–379. doi: [https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(99\)00134-7](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(99)00134-7)
70. Eyre HA, Lavretsky H, Kartika J, et al. Modulatory Effects of Antidepressant Classes on the Innate and Adaptive Immune System in Depression. *Pharmacopsychiatry*. 2016;49(3):85–96. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-103159>
71. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006;27(1):24–31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006>
72. Postolache TT, Mortensen PB, Tonelli LH, et al. Seasonal spring peaks of suicide in victims with and without prior history of hospitalization for mood disorders. *J Affect Disord*. 2010;121(1–2):88–93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.015>
73. Coimbra DG, Pereira ESAC, de Sousa-Rodrigues CF, et al. Do suicide attempts occur more frequently in the spring too? A systematic review and rhythmic analysis. *J Affect Disord*. 2016;196:125–37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.036>
74. Timonen M, Viilo K, Hakko H, et al. Is seasonality of suicides stronger in victims with hospital-treated atopic disorders? *Psychiatry Res*. 2004;126(2):167–175. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.02.005>
75. Messias E, Clarke DE, Goodwin RD. Seasonal allergies and suicidality: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(2):139–142. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01518.x>
76. Ross TM, Zuckermann RN, Reinhard C, Frey WH 2nd. Intranasal administration delivers peptoids to the rat central nervous system. *Neurosci Lett*. 2008;439(1):30–33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.04.097>
77. Kalueff AV, Lehtimäki KA, Ylinen A, et al. Intranasal administration of human IL-6 increases the severity of chemically induced seizures in rats. *Neurosci Lett*. 2004;365(2):106–110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.04.061>
78. Thorne RG, Pronk GJ, Padmanabhan V, Frey WH 2nd. Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration. *Neuroscience*. 2004;127(2):481–496. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.05.029>
79. Ross TM, Martinez PM, Renner JC, et al. Intranasal administration of interferon beta bypasses the blood-brain barrier to target the central nervous system and cervical lymph nodes: a non-invasive treatment strategy for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2004;151(1–2):66–77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2004.02.011>
80. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(5):445–452. doi: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.5.445>
81. Tonelli LH, Postolache TT. Airborne inflammatory factors: “from the nose to the brain”. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2010;2(1):135–152. doi: <https://doi.org/10.2741/s52>
82. Pace TW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun*. 2007;21(1):9–19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.08.009>
83. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*. 2002;7(3):254–275. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001032>
84. Scadding G. Cytokine profiles in allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(5):435. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0435-7>
85. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Pulido-Guillen NA, et al. Rhinitis as an associated factor for anxiety and depression amongst adults. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;83(4):432–438. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.05.008>
86. Brundin L, Erhardt S, Bryleva EY, et al. The role of inflammation in suicidal behaviour. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132(3):192–203. doi: <https://doi.org/10.1111/acps.12458>
87. Bay-Richter C, Linderholm KR, Lim CK, et al. A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-D-aspartate receptor in depression and suicidality. *Brain Behav Immun*. 2015;43:110–117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.07.012>
88. Oxenkrug G. Serotonin-kynurenine hypothesis of depression: historical overview and recent developments. *Curr Drug Targets*. 2013;14(5):514–521. doi: <https://doi.org/10.2174/1389450111314050002>
89. Parrott JM, Redus L, O'Connor JC. Kynurenine metabolic balance is disrupted in the hippocampus following peripheral lipopolysaccharide challenge. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):124. doi: <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0590-y>
90. Maier SF. Bi-directional immune-brain communication: Implications for understanding stress, pain, and cognition. *Brain Behav Immun*. 2003;17(2):69–85. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-1591\(03\)00032-1](https://doi.org/10.1016/s0889-1591(03)00032-1)
91. Woo JM, Gibbons RD, Qin P, et al. Suicide and prescription rates of intranasal corticosteroids and non-sedating antihistamines for allergic rhinitis: an ecological study. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(10):1423–1438. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06765>
92. Brown ES, Chandler PA. Mood and Cognitive Changes During Systemic Corticosteroid Therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001;3(1):17–21. doi: <https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0104>
93. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(9):858–864. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.1794>
94. Fox CW, Khaw CL, Gerke AK, Lund BC. Montelukast and neuropsychiatric events — a sequence symmetry analysis. *J Asthma*. 2022;59(12):2360–2366. doi: <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.2018705>
95. Tel BC, Tell G, Onder S, et al. Investigation of the relationship between chronic montelukast treatment, asthma and depression-like behavior in mice. *Exp Ther Med*. 2021;21(1):27. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9459>
96. Marques CF, Marques MM, Justino GC. The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects — new insights from a combined metabolic and multiomics approach. *Life Sci*. 2022;310:121056. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121056>
97. Shin EY, Jin JH, Kang MK. Adverse drug reactions of montelukast and pranlukast: Analysis of the Korea database. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2022. doi: <https://doi.org/10.12932/AP-030821-1202>
98. Lo CWH, Pathadka S, Qin SX, et al. Neuropsychiatric events associated with montelukast in patients with asthma: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2023;32(169):230079. doi: <https://doi.org/10.1183/16000617.0079-2023>
99. Yu RL, Wang J, Wang XS, et al. Management of allergic rhinitis improves clinical outcomes of difficult-to-treat disorders or attention-deficit/hyperactivity disorders. *Allergol Select*. 2023;7:191–197. doi: <https://doi.org/10.5414/ALX400588E>
100. Chung H, Hanken K, Gerke AK, Lund BC. Montelukast and risk for antidepressant treatment failure. *J Psychosom Res*. 2023;164:111075. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.111075>
101. Sansing-Foster V, Haug N, Mosholder A, et al. Risk of psychiatric adverse events among montelukast users. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):385–393.e12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.07.052>

102. Paljarvi T, Forton J, Luciano S, et al. Analysis of neuropsychiatric diagnoses after montelukast initiation. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e2213643. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.13643>

103. Tonelli LH, Stiller J, Rujescu D, et al. Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;117(3):198–206. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01128.x>

104. Tonelli LH, Katz M, Kovacsics CE, et al. Allergic rhinitis induces anxiety-like behavior and altered social interaction in rodents. *Brain Behav Immun*. 2009;23(6):784–793. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.02.017>

105. Басова А.Я., Бебчук М.А., Устинова Н.В. и др. Компетентность врачей-педиатров в вопросах профилактики, определения риска или выявления суицидального поведения у детей: одномоментное опросное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 3. — С. 234–241. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2430> [Basova AY, Bebchuk MA, Ustinova NV, et al. Pediatricians' Competence in Prevention, Risk Determination or Detection of Suicidal Behavior in Children: Cross-Sectional Survey Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(3):234–241. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2430>]

Статья поступила: 08.04.2024, принята к печати: 16.06.2024
The article was submitted 08.04.2024, accepted for publication 16.06.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Устинова Наталья Вячеславовна, д.м.н. [**Natalia V. Ustinova**, MD, PhD]; **адрес:** 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, [**address:** 10, Fotievoi Str., building 1, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 137-01-97; **e-mail:** ust-doctor@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5003-3852

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

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

А.С. Падерина¹, Т.Т. Валиев²¹ НМИЦ гематологии, Москва, Российская Федерация² НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Применение ингибиторов PD-1 и PD-L1 в детской гематологии: обзор литературы

Автор, ответственный за переписку:

Валиев Тимур Теймуразович, доктор медицинских наук, заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов НИИ ДООГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** +7 (905) 797-70-06, **e-mail:** timurvaliev@mail.ru

Открытие иммунных контрольных точек (ИКТ) стало знаковым событием в иммуноонкологии, улучшив понимание механизмов уклонения опухолевых клеток от иммунного надзора. На основании этого была разработана такая группа препаратов, как ингибиторы иммунных контрольных точек (иИКТ), действие которых обусловлено разрывом иммунологического синапса и распознаванием Т-клетками опухоли. В настоящее время иИКТ успешно используются в терапии ряда злокачественных новообразований, улучшив показатели безрецидивной и общей выживаемости. Однако определение роли данных препаратов в лечении детей с опухолями системы крови является предметом активных исследований. В данной статье представлен обзор литературы, посвященный актуальным аспектам применения ингибиторов PD-1 и PD-L1 в детской гематологии. Приведены их механизмы действия, эффективность и потенциальные осложнения терапии.

Ключевые слова: ингибиторы иммунных контрольных точек, дети, гематология, предикторы эффективности, псевдопрогрессия

Для цитирования: Падерина А.С., Валиев Т.Т. Применение ингибиторов PD-1 и PD-L1 в детской гематологии: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(3):240–248. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2751>

ВВЕДЕНИЕ

Иммунные контрольные точки (ИКТ) — это система ингибиторных механизмов, представляющая собой белки-рецепторы и их лиганды, экспрессируемые иммунными клетками. ИКТ регулируют иммунный ответ, не допуская его чрезмерной активации, и обеспечивают аутоотолерантность организма к собственным тканям. Накопленные данные показали, что при некоторых злокачественных новообразованиях опухолевые клетки способны экспрессировать на своей поверхности ИКТ, что позволяет им избежать

противоопухолевого иммунного надзора и в конечном итоге прогрессировать и метастазировать [1]. Ключевой вклад в открытие ИКТ, таких как белок запрограммированной клеточной гибели 1 (PD-1), лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели (PD-L1) и цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (CTLA-4), и в разработку иммунотерапии с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек (иИКТ) внесли ученые Тасуку Хондзе и Джеймс Эллисон, за что в 2018 г. были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине [2].

Aleksandra S. Paderina¹, Timur T. Valiev²¹ National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

The administration of PD-1 and PD-L1 inhibitors in pediatric hematology: a literature review

The discovery of immune checkpoints (IC) has become a landmark event in immuno-oncology, improving the understanding of the mechanisms of tumor cells evading immune surveillance. Based on this, a group of drugs such as immune checkpoint inhibitors (ICIs) were developed, the effect of which is due to the rupture of the immunological synapse and recognition by tumor T cells. Currently, ICIs are successfully used in the treatment of a number of malignant neoplasms, improving the indicators of disease-free and overall survival. However, determining the role of these drugs in the treatment of children with tumors of the blood system is the subject of active research. This article presents a review of the literature on topical aspects of the administration of PD-1 and PD-L1 inhibitors in pediatric hematology. Their mechanisms of action, effectiveness and potential complications of therapy are presented.

Key words: immune checkpoint inhibitors, children, hematology, predictors of effectiveness, pseudoprogression

For citation: Paderina Aleksandra S., Valiev Timur T. The administration of PD-1 and PD-L1 inhibitors in pediatric hematology: a literature review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(3):240–248. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2751>

иИКТ представляют собой класс лекарственных препаратов, действие которых заключается в блокировании взаимодействия рецептора с его лигандом. Это приводит к прерыванию их ингибирующего воздействия на Т-клетки и тем самым способствует иммуноопосредованной элиминации опухолевых клеток.

ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Получившие одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) иИКТ представлены тремя группами препаратов: ингибиторы CTLA-4, ингибиторы PD-1 и ингибиторы PD-L1.

Ингибиторы CTLA-4

Ипилимумаб — антитело против CTLA-4, представитель первой группы иИКТ — получил одобрение FDA в 2011 г., продемонстрировав улучшение общей выживаемости при метастатической меланоме [3]. Другой ингибитор CTLA-4, тремелиумаб, также имел значимый противоопухолевый эффект при лечении метастатической меланомы [4] и был одобрен в комбинации с дурвалумабом при неоперабельной гепатоцеллюлярной карциноме, метастатическом немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ)[5].

Следует отметить, что за прошедшие годы в клинической практике применение ингибиторов PD-1 значительно превысило использование анти-CTLA-4. Обе ИКТ оказывают негативное воздействие на активность Т-клеток, однако распределение лигандов, сигнальные механизмы и анатомические места иммунного ингибирования различаются. Прямое сравнение двух иИКТ, PD-1 и CTLA-4, и их комбинации проводилось в клиническом исследовании фазы III у пациентов с неоперабельной меланомой III/IV стадии. Результаты исследования показали лучший ответ (частота объективных ответов (ЧОО) — 44% и выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 6,9 мес) в группе пациентов, получавших ниволумаб, чем в группе пациентов, находившихся на терапии ипилимумабом (19% и 2,9 мес соответственно). Комбинированное применение ниволумаба и ипилимумаба привело к еще более высоким показателям ответа (58%) и выживаемости (11,5 мес). Также частота нежелательных явлений (НЯ) была выше при терапии анти-CTLA-4 (27,3%), чем анти-PD-1 (16,3%), а при лечении комбинацией препаратов частота НЯ составила 55% [6].

К настоящему времени данная группа препаратов не одобрена FDA для лечения гемобластозов. В ряде исследований оценивалась эффективность ипилимумаба в монотерапии у взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной (р/р) лимфомой Ходжкина (ЛХ), хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), хроническим миелолейкозом, множественной миеломой [7], острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), миелодиспластическим синдромом (МДС) [8, 9], а также у пациентов с В-клеточными лимфомами [10]. Ипилимумаб имел удовлетворительную переносимость, но не продемонстрировал противоопухолевых эффектов [7–10].

Комбинированное лечение оказалось более многообещающим. Так, исследовалось совместное применение ипилимумаба с ритуксимабом и ипилимумаба с леналидомидом у пациентов с р/р В-клеточными лимфомами [11, 12], ипилимумаба с ниволумабом у пациентов с р/р ЛХ и неходжкинскими лимфомами (НХЛ) [13], ипилимумаба с децитабином у пациентов с ОМЛ и МДС [14]. Данные комбинации привели к высоким показателям

ЧОО и имели удовлетворительный профиль безопасности. В многоцентровом клиническом исследовании фазы I/II оценивались безопасность и эффективность комбинаций брентуксимаба ведотина (БВ), ниволумаба и ипилимумаба у взрослых пациентов с р/р ЛХ. Это исследование продемонстрировало высокую эффективность всех комбинаций. Но ЧОО и частота полных ремиссий (ПР) в когортах, получающих ниволумаб, оказались выше, чем в дублете БВ + ипилимумаб. ЧОО/ПР — 80/60% (БВ + ипилимумаб), 94/64% (БВ + ниволумаб) и 95/84% (БВ + ниволумаб + ипилимумаб) соответственно. Медиана ВБП составила 1,2 года в группе больных, получавших БВ + ипилимумаб, и не была достигнута для пациентов, которые получали лечение по схемам БВ + ниволумаб и БВ + ниволумаб + ипилимумаб. В настоящее время продолжается фаза II исследования, сравнивающая эффективность схемы БВ + ниволумаб с/без ипилимумаба (NCT01896999) [15].

Ингибиторы PD-1

Вторая группа препаратов иИКТ представлена ингибиторами PD-1. К ней относятся ниволумаб, пембролизумаб, синтилимаб, камрелизумаб, торипалимаб, тислелизумаб, пролголимаб, цемиплимаб и достарлимаб. В Российской Федерации на данный момент зарегистрированы и широко используются ниволумаб и пембролизумаб, показывая высокую эффективность. Пролголимаб — это первый российский оригинальный ингибитор PD-1. В апреле 2020 г. препарат был зарегистрирован для лечения метастатической меланомы. В литературе не описано случаев применения цемиплимаба и достарлимаба в гематологии. Данные препараты одобрены FDA для лечения взрослых пациентов с НМРЛ, метастатическим плоскоклеточным раком кожи (цемиплимаб), рецидивирующим или распространенным раком эндометрия с дефицитом репарации ошибочного спаривания (dMMR) (достарлимаб).

Ингибиторы PD-L1

Антитела против PD-L1 составляют третью группу иИКТ, одобренных FDA. Три антитела против PD-L1 — атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб — используются в основном для лечения уротелиальной карциномы, НМРЛ и рака Меркеля. Ни один из этих препаратов не получил одобрения FDA для применения в гематологии.

За последние годы открыто множество альтернативных иммунных контрольных точек. Среди новых мишеней, находящихся в фокусе клинических исследований, можно выделить Т-клеточный иммуноглобулиновый и муциновый домен, содержащий белок 3 (TIM-3), ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3), супрессор активации Т-клеток, содержащий иммуноглобулиноподобный домен V-типа (IgV) (VISTA), Т-клеточный иммуносупрессор с доменом Ig и ITIM (TIGIT) и индоламин-2,3-диоксигеназу 1 (IDO1) [16]. Доклинические и клинические исследования этих молекул привели к многообещающим результатам. Однако на данный момент только иИКТ, нацеленные на CTLA-4 и PD-1/PD-L1, одобрены FDA и широко используются в клинической практике.

СТРУКТУРА PD-1, ЕГО ЛИГАНДОВ, МЕХАНИЗМ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ЭФФЕКТЫ

PD-1 представляет собой трансмембранный белок, состоящий из 288 аминокислот, который кодируется геном *PDCD1*, картированном на длинном плече 2-й хро-

PD-1

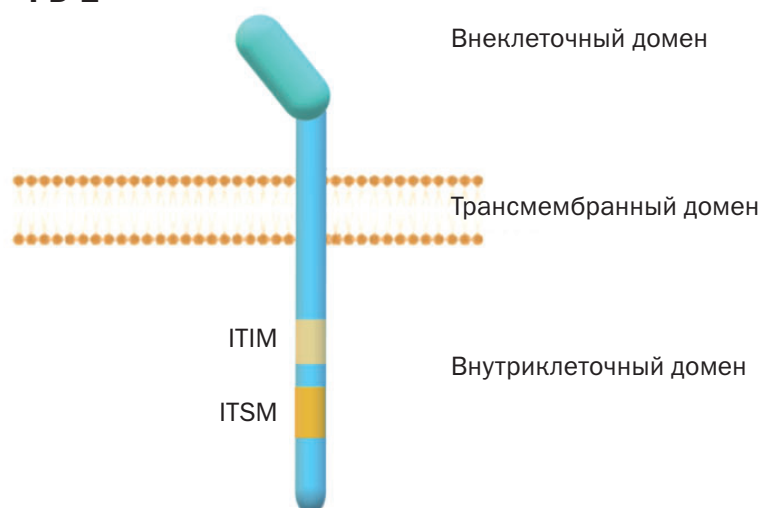


Рис. 1. Структура рецептора PD-1

Примечание. ITIM — иммунорецепторный тирозиновый ингибирующий мотив; ITSM — мотив переключения иммунорецептора на основе тирозина.

Fig. 1. Structure of the PD-1 receptor

Note. ITIM — immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif; ITSM — tyrosinebased switch motif.

мосомы в локусе 2q37.3. Структура PD-1 включает три домена: внеклеточный IgV-домен, трансмембранный и внутриклеточный. Внутриклеточный домен несет в себе характерные для ингибирующих рецепторов последовательности аминокислот, называемые мотивами: иммунорецепторный тирозиновый ингибирующий мотив (ITIM) и мотив переключения иммунорецептора на основе тирозина (ITSM) (рис. 1).

Экспрессируется PD-1 в виде мономера на поверхности активированных CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, дендритных клеток и естественных киллеров (NK). Активированные клетки начинают гиперэкспрессировать рецепторы PD-1 вместе с медиаторами воспаления, что, в свою очередь, инициирует экспрессию соответствующих лигандов [17].

Лигандами PD-1 являются PD-L1 (B7-H1, CD274) и PD-L2 (B7-DC, CD273). В свою очередь, PD-L1 кодируется геном CD274, PD-L2 — геном PDCD1LG2, оба картируются на коротком плече 9-й хромосомы в локусе 9p24.1. PD-L1 широко экспрессируется различными типами клеток и обнаруживается как на иммунных клетках (Т- и В-клетки, дендритные клетки и макрофаги), так и на эндотелии сосудов, клетках островков Лангерганса, астроцитах, плацентарных синцитиотрофобластах и кератиноцитах. PD-L2 индуцируемо экспрессируется на дендритных клетках, макрофагах и популяциях В-клеток, его экспрессия ограничена в сравнении с PD-L1, что делает его менее удобной терапевтической мишенью в иммунотерапии рака [17].

При взаимодействии PD-1 со своими лигандами остатки тирозина, расположенные внутри доменов ITIM и ITSM PD-1, фосфорилируются и взаимодействуют с протеин-тирозинфосфатазами (PTP), такими как фосфатазы 1 и 2, содержащие домен SH2 (src-homology 2 domain) (SHP-1 и SHP-2) вблизи Т-клеточного рецептора (TCR) и CD28 (рис. 2). Данные PTP могут дефосфорилировать различные ключевые сигнальные киназы и противодействовать положительным сигналам, которые поступают через рецепторы TCR и CD28. По данным литературы, SHP-1 и SHP-2 дефосфорилируют сигнальные

молекулы ZAP-70 (протеинкиназа 70, ассоциированная с зета-цепью) и Lck (специфичная для лимфоцитов протеинтирозинкиназа), которые являются важными компонентами каскада активации передачи сигналов TCR. Кроме того, PD-1 может ингибировать функции Т-клеток за счет увеличения экспрессии фактора транскрипции BATF (basic leucine zipper transcription factor, ATF-like), который ингибирует транскрипцию множества значимых эффекторных генов и дополнительно противодействует сигналам после костимуляции TCR и CD28. Также доказано, что PD-1 вызывает подавление путей PI3K/Akt/mTOR и Ras/Erk, что приводит к снижению регуляции гликолиза и метаболизма аминокислот и увеличению окисления жирных кислот в Т-клетках. Изменяется ход дифференцировки Т-клеток, в результате чего они преобразуются в регуляторные (Treg) и истощенные клетки [18]. Истощенные Т-клетки, помимо экспрессии PD-1, характеризуются повышенной и устойчивой экспрессией таких иммуноингибирующих рецепторов, как CTLA-4, TIM-3, LAG-3, PSGL-1 (гликопротеиновый лиганд Р-селектина-1), и многих других [19].

По данным исследований, опухолевые клетки при ряде заболеваний способны экспрессировать на своей поверхности PD-L1. При этом в биоптате опухоли может выявляться экспрессия PD-1 в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах (tumour-infiltrating lymphocytes; TIL) [20]. Это объясняет ускользание опухоли от иммунного надзора и истощение Т-клеток посредством механизмов, описанных выше, а также делает данную ИКТ важной мишенью для терапии злокачественных новообразований.

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

На сегодняшний день среди основных предикторов эффективности ИИКТ выделяют экспрессию в опухоли PD-L1, наличие TIL, микросателлитную нестабильность высокой степени (microsatellite instability high; MSI-H) и высокую мутационную нагрузку опухоли (tumor mutational burden high; TMB-H).

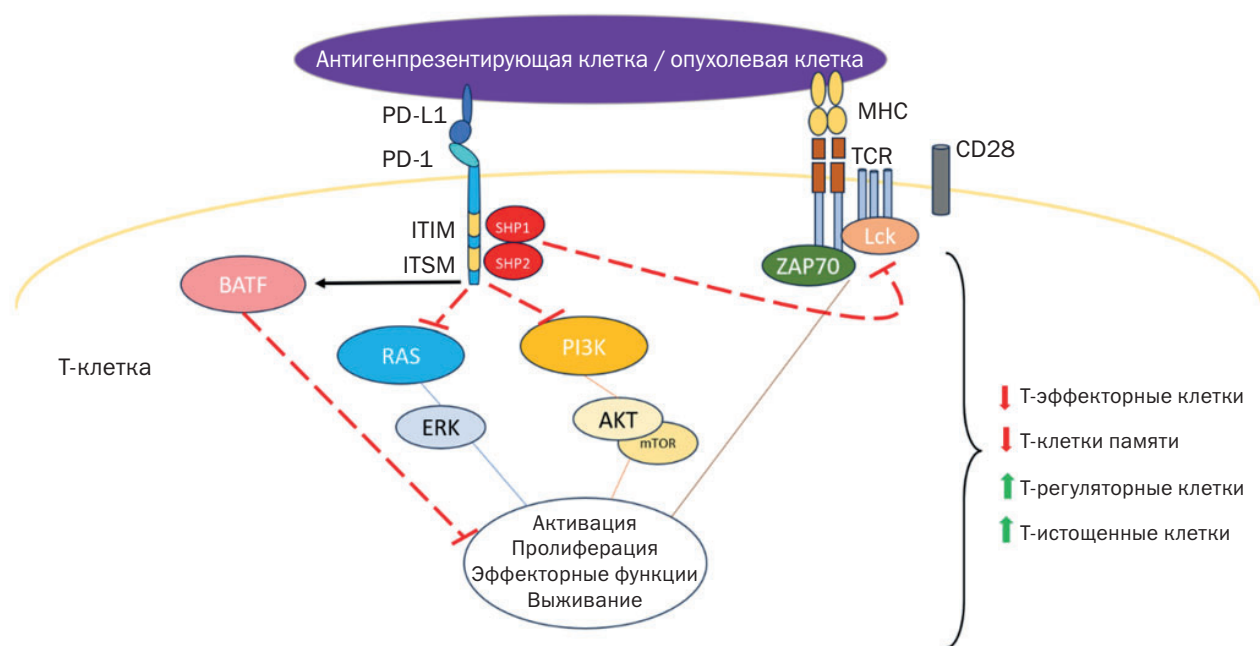


Рис. 2. Влияние PD-1 на основные сигнальные пути и перепрограммирование Т-клеток (адаптировано из [18])

Примечание. PD-1 — белок запрограммированной клеточной гибели 1; PD-L1 — лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели 1; ITIM — иммунорецепторный тирозиновый ингибирующий мотив; ITSM — мотив переключения иммунорецептора на основе тирозина; SHP1 — фосфатаза-1 с доменом SH2 1; SHP2 — фосфатаза-2 с доменом SH2; ZAP-70 — протеинкиназа 70, ассоциированная с зета-цепью; Lck — специфичная для лимфоцитов протеинтирозинкиназа; TCR — Т-клеточный рецептор; MHC — главный комплекс гистосовместимости; CD28 — кластер дифференцировки 28; BATF — фактор транскрипции BATF; PI3K — фосфоинозитид-3-киназа; mTOR — ингибитор мишени рапамицина млекопитающих; RAS — семейство белков RAS (retrovirus associated DNA sequences); AKT — протеинкиназа B; ERK — киназа, регулируемая внеклеточными сигналами.

Источник: Bardhan K. и соавт., 2016 [18].

Fig. 2. Effect of PD-1 on major signaling pathways and reprogramming in T cells (adapted from [18])

Note. PD-1 — programmed cell death 1; PD-L1 — programmed death-ligand 1; ITIM — immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif; ITSM — tyrosine based switch motif; SHP1 — Src-homology region 2 domain-containing phosphatase-1; SHP2 — Src-homology region 2 domain-containing phosphatase-2; ZAP-70 — zeta-chain-associated protein kinase 70; Lck — lymphocyte specific protein tyrosine kinase; TCR — T-cell receptor; MHC — major histocompatibility complex; CD28 — cluster of differentiation 28; BATF — basic leucine zipper transcription factor, ATF-like; PI3K — phosphatidylinositol-3-kinases; mTOR — mammalian target of rapamycin; RAS — retrovirus associated DNA sequences protein family; AKT — protein kinase B; ERK — extracellular signal-regulated kinases.

Source: Bardhan K. et al., 2016 [18].

Была выявлена связь между высокой экспрессией PD-L1 и наличием изменения числа копий кодирующей его хромосомы (9p24.1) при лимфомах: в 97% случаев — при ЛХ [21], в 63–75% — при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме (ПМБКЛ) [22], более чем в 40% — при первичной лимфоме яичка и примерно в 20% — при первичной лимфоме центральной нервной системы [23]. По данным ряда исследований, экспрессия PD-L1 наблюдается также при НК/Т-клеточной лимфоме, ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфоме (ALK+ АККЛ), ОМЛ [24, 25]. По результатам двух метаанализов, высокая экспрессия PD-L1 была связана с лучшим ответом на терапию анти-PD-1 при ЛХ и диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ) [26, 27]. Однако достоверность экспрессии PD-L1 как предиктора эффективности терапии ингибиторами PD-1 является предметом дискуссий. Существуют данные, демонстрирующие эффективность анти-PD-1 препаратов и при отсутствии экспрессии PD-L1, а также наоборот — случаи резистентности к терапии при наличии данного маркера [28].

По данным некоторых исследований в детской гематологии, экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками отмечалась в 100% случаев ЛХ [29], 100% — ALK+ АККЛ, в 50% — ДВКЛ, 72,7% — ДВКЛ, возникшей как посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание,

и ни в одном случае лимфомы Беркитта [30]. Следует отметить противоречивость данных литературы. Так, например, в другом исследовании экспрессия PD-L1 при лимфоме Беркитта выявлялась в 80% случаев [31]. Расхождения результатов, получаемых разными исследователями, могут быть связаны с отсутствием стандартизации методики определения биомаркера, а также зависят от способа забора материала на исследование.

В качестве альтернативного предиктора эффективности терапии ингибиторами PD-1 также рассматривается микроокружение опухоли, в частности TIL. Связь между инфильтрацией опухоли CD8⁺ Т-лимфоцитами и ответом на терапию анти-PD-1/PD-L1 была подтверждена посредством метаанализа при ряде злокачественных опухолей. В свою очередь, высокие уровни CD8⁺ Т-лимфоцитов в опухолевом микроокружении были связаны с более благоприятным прогнозом при ДВКЛ [32], первичной лимфоме яичка [33], фолликулярной лимфоме (ФЛ) [34], лимфоме из клеток мантимальной зоны [35] и ЛХ [36]. Существует упрощенная классификация опухолей, характеризующая каждую из групп по вероятности их ответа на иммунотерапию [37] (см. таблицу).

Высокая микросателлитная нестабильность опухоли, вызванная дефектом системы восстановления несоответствия ДНК (MMRd), также является важным

Таблица. Классификация опухолей на основании наличия инфильтрации Т-клетками и экспрессии PD-L1 [37]**Table.** Classification of tumors based on T-cell infiltration and PD-L1 expression [37]

TIL+/PD-L1+	Опухоли являются высокоиммуногенными
TIL-/PD-L1+	Опухоли демонстрируют резистентность к иммунотерапии лишь в том случае, если их иммунное микроокружение не будет изменено вследствие какого-то иного терапевтического вмешательства
TIL+/PD-L1-	Опухоли поддаются лечению ингибиторами иммунных контрольных точек, только если те не затрагивают систему PD1/PD-L1
TIL-/PD-L-	Опухоли, не способные ответить на какую-либо иммунотерапию

Примечание. TIL — инфильтрирующие опухоль лимфоциты; PD-1 — белок запрограммированной клеточной гибели 1; PD-L1 — лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели 1.

Note. TIL — tumor infiltrating lymphocytes; PD-1 — programmed cell death 1; PD-L1 — programmed death-ligand 1.

предиктивным маркером. Данный феномен приводит к более высокой мутационной нагрузке опухоли (TMB) и экспрессии опухолевого антигена, что, в свою очередь, усиливает активацию противоопухолевых Т-клеток. В исследованиях продемонстрировано, что пациенты с солидными опухолями с высоким уровнем TMB и/или MSI достигают стойкого ответа при терапии ИИКТ [38]. Однако, по данным ряда исследований, зарегистрирована низкая встречаемость MSI при лимфомах: 0,46% — при ЛХ, 3,2% — при ДВКЛ и 8% — при ПМВКЛ [39–41]. Также была продемонстрирована редкая встречаемость MMRd при ОМЛ [42].

ИНГИБИТОРЫ PD-1: ПЕМБРОЛИЗУМАБ И НИВОЛУМАБ

Пембролизумаб — гуманизированное моноклональное IgG4-антитело к PD-1. В 2017 г. он был одобрен FDA для лечения взрослых и детей с р/р классической ЛХ на основании результатов исследования KEYNOTE-087, где была отмечена ЧОО в 69% [43]. А в 2018 г. по результатам исследования KEYNOTE-170 (ЧОО — 45%) пембролизумаб одобрен FDA для лечения р/р ПМВКЛ [44].

Эффективность и безопасность применения данного препарата у детей оценивалась в многоцентровом открытом клиническом исследовании фазы I/II KEYNOTE-051 ($n = 154$). Пациенты включались в исследование на основании экспрессии опухоли PD-L1 $\geq 1\%$ и/или наличия MSI-H. Основную часть пациентов составили больные с солидными опухолями, но была небольшая группа из 15 пациентов с р/р ЛХ (9,1%).

Пембролизумаб вводился внутривенно в дозировке 2 мг/кг каждые 3 нед. В когорте детей с солидными опухолями ЧОО составила всего 5,9%, тогда как при ЛХ — 60% (13% ПР и 47% — частичных ремиссий). В данной группе пациентов показатели ВБП через 6 и 12 мес составили 72,7 и 51,9% соответственно, ОВ — 100% [45]. Профиль безопасности пембролизумаба был аналогичен профилям безопасности, зарегистрированным во взрослой популяции. Связанные с лечением НЯ любой степени тяжести наблюдались у 56% пациентов, наиболее частыми из них были анемия (8%), повышенная утомляемость (8%), снижение количества лимфоцитов (7%) и лихорадка (7%). НЯ 3–4-й степени тяжести были зарегистрированы у 8% пациентов и включали в себя снижение количества лимфоцитов (2%) и анемию (1%). Четыре пациента (3%) прекратили лечение из-за побочных эффектов, связанных с лечением, двое погибли (в одном случае развился пневмонит с плевральным выпотом, в другом — отек легких на фоне сепсиса).

Еще одно человеческое моноклональное антитело IgG4, направленное против PD-1, — ниволумаб. Препарат получил одобрение FDA в 2016 г. для лечения

пациентов с р/р классической ЛХ на основании результатов исследования CheckMate 205 (ЧОО достигла 69%) [46]. У взрослых применение ниволумаба в монотерапии или в комбинации с другими препаратами стало многообещающим терапевтическим подходом для пациентов с р/р ЛХ, НХЛ, ХЛЛ, ОМЛ и МДС высокого риска [47].

Оценка безопасности и эффективности применения ниволумаба в монотерапии у детей и молодых взрослых с р/р опухолевыми заболеваниями (исключая опухоли центральной нервной системы) проводилась в открытом исследовании фазы I/II ADVL1412 ($n = 85$). Отдельно были выделены группы больных ЛХ ($n = 10$) и НХЛ ($n = 10$). Введение ниволумаба осуществлялось в дозе 3 мг/кг в 1-й и 15-й день 28-дневного цикла. В когорте ЛХ ЧОО составила 30%, в группе пациентов с НХЛ — 10%. Никаких объективных ответов не наблюдалось у пациентов с солидными опухолями, оцениваемыми в этом исследовании. Стоит отметить, что полученные результаты ЧОО в группе детей с ЛХ ниже, чем в сопоставимом исследовании во взрослой популяции (ЧОО — 87%) [46]. Противоречивость результатов может быть обусловлена меньшей мутационной нагрузкой детских опухолей, незрелостью иммунной системы и развивающейся иммуносупрессией из-за проводимой высокодозной химиотерапии [48]. Тяжелые (3-й или более степени) НЯ наблюдались у 36% пациентов и соответствовали результатам исследования KEYNOTE-051 [47]. Наиболее часто встречалась гематологическая токсичность (анемия, лейкопения или тромбоцитопения), а самым распространенным негематологическим НЯ была усталость, наблюдаемая у 37%. Наиболее распространенным иммуноопосредованным НЯ (иНЯ) было повышение печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы — 32% из 69 или аланинаминотрансферазы — 26%).

В исследование CheckMate 744 были включены дети, подростки и молодые взрослые с р/р ЛХ без предварительной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Ниволумаб применялся в комбинации с БВ [49]. При отсутствии полного метаболического ответа после индукционного этапа лечения (4 цикла ниволумаб + БВ) проводилась терапия в объеме 2–4 цикла БВ + бендамустин. По данной схеме лечение получили 44 пациента. Средний возраст составил 16 лет. Частота полного метаболического ответа оказалась 59% после 4 циклов индукции ниволумаб + БВ и 82% при последующей терапии БВ + бендамустин, при этом ЧОО составила 100%. Показатель выживаемости без прогрессирования через 12 мес был 91%. Медиана общей выживаемости у всех пациентов не была достигнута. Во время индукции ниволумаб + БВ у 70% пациентов наблюдались НЯ, в 18% случаев — 3–4-й степени. Наиболее частыми НЯ (1–2-й степени) во время индукции были гипер-

чувствительность (20%), тошнота (20%) и диарея (14%); в одном случае НЯ привели к прекращению лечения (анафилактическая реакция 3-й степени); иНЯ в основном были 1–2-й степени и не требовали снижения доз лекарственных препаратов. Все зарегистрированные иНЯ, за исключением гипотиреоза, корректировались глюкокортикостероидами.

Важно отметить, что в настоящее время проводятся клинические исследования, посвященные включению иИКТ в первую линию терапии. Так, в исследовании NCT05772624 ниволумаб в сочетании с химиотерапией (доксорубин, винбластин, дакарбазин) используется в первой линии у молодых взрослых с ЛХ. Планируется, что исследование будет завершено в 2024 г.

НОВЫЕ ANTI-PD-1-ПРЕПАРАТЫ

В Китае разработаны и введены в клиническую практику такие гуманизированные антитела к PD-1, как торипалимаб, камрелизумаб, тислелизумаб, и полностью человеческое моноклональное антитело к PD-1 синтилимаб. В свою очередь, они уже показали значительное улучшение выживаемости при различных видах рака [50]. Кроме того, синтилимаб, камрелизумаб и тислелизумаб уже одобрены в Китае для лечения р/р ЛХ, продемонстрировав в клинических исследованиях ЧОО 80,4, 76,0 и 87,1% соответственно [51, 52]. Также синтилимаб в исследовании ORIENT-4 имел приемлемый профиль безопасности и выраженную противоопухолевую активность при экстранодальной НК/Т-клеточной лимфоме [52].

Опубликованы результаты фазы I клинического исследования по применению синтилимаба у детей с р/р злокачественными новообразованиями [53]. Всего было включено 29 пациентов, из них 10 человек с ЛХ, 1 — с ДВКЛ, 1 — с ПМВКЛ, 1 — с НК/Т-клеточной лимфомой, 16 — с солидными опухолями. Средний возраст больных составил 10 лет. В общей группе пациентов с лимфомами ЧОО составила 61,5% (8 из 13), с ЛХ — 60,0% (6 из 10). Отмеченные НЯ относились к 1-й или 2-й степени, у 10% пациентов — 3-й или более степени; иНЯ в основном были 1–2-й степени тяжести и включали в себя инфузионные реакции (7%), гипотиреоз (7%), гипертиреоз (7%), сыпь (7%) и пневмонит (3%).

ИНГИБИТОРЫ PD-L1: АТЕЗОЛИЗУМАБ, АВЕЛУМАБ, ДУРВАЛУМАБ

Эффективность данной группы препаратов оценивалась в клинических исследованиях у взрослых пациентов с р/р НХЛ. Больные получали монотерапию авелумабом [54] или комбинацию дурвалумаб + ибрутиниб [55]. Авелумаб хорошо переносился, но не обеспечил высокого уровня ответа у пациентов с р/р экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой. ЧОО составила 38%, а ПР — 24%. В свою очередь, дурвалумаб + ибрутиниб продемонстрировали сходную противоопухолевую активность, сопоставимую с ибрутинибом, применяемым в монорежиме, у пациентов с р/р ФЛ и ДВКЛ. Однако при комбинированной терапии отмечалась дополнительная токсичность.

Атезолизумаб является единственным ингибитором PD-L1, эффективность и безопасность которого оценивалась у детей с гематологическими заболеваниями [56]. Так, в многоцентровое исследование фазы I/II iMATRIX были включены 90 пациентов с различными злокачественными опухолями (в том числе 9 — с р/р ЛХ и 3 — с НХЛ). Медиана возраста составила 14 лет. Атезолизумаб хорошо переносился, но ответ на терапию был умеренным. Всего 4 пациента (5%) достигли

частичной ремиссии (из них 2 пациента с ЛХ и 1 с НХЛ). Что касается безопасности, наиболее частыми НЯ были лихорадка (41% пациентов), утомляемость (36%) и анемия (22%).

ПСЕВДОПРОГРЕССИЯ

Широкое применение иИКТ в терапии злокачественных новообразований привело к выявлению такого феномена, как псевдопрогрессия (ПП) — иммуноопосредованный побочный эффект иммунотерапии, при котором происходят транзиторное увеличение объема опухоли или возникновение новых очагов за счет их инфильтрации активированными иммунокомпетентными клетками [57]. Указанные изменения наблюдаются по данным компьютерной томографии (КТ) и/или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) при общем улучшении состояния пациента. В клинической практике возникли трудности в дифференциальной диагностике данного явления с истинным прогрессированием опухоли. В результате это привело к пересмотру классических критериев ответа на лечение. В гематологии были пересмотрены рекомендации Лугано (2014) и разработаны критерии LYRIC [58]. Так, в критериях LYRIC введена категория «неопределенный ответ» (НО), учитывая вероятность развития ПП. Данная категория разделена на 3 типа. НО1 представляет собой увеличение суммы произведений перпендикулярных диаметров (SPD) на 50% и более в первые 12 нед терапии. НО2 разделен на подтипы а и б. Так, при НО2а отмечается увеличение произведения перпендикулярных диаметров (PPD) очага на 50% и более. При НО2b — увеличение PPD на > 50% очага или нескольких очагов. К НО3 относится увеличение метаболической активности очага без увеличения его размеров, соответствующих критериям прогрессии и без появления новых очагов. Важно отметить, что наличие НО подразумевает продолжение начатого лечения и проведение повторной визуализации через 12 нед (или ранее при наличии клинических показаний). Оценка контрольного исследования осуществляется с учетом следующих критериев: в случае зарегистрированного НО1 увеличение SPD $\geq 10\%$ на контрольной ПЭТ-КТ соответствует прогрессии заболевания; если SPD составляет < 10%, ответ по-прежнему будет классифицироваться как НО1, и пациенту следует продолжать лечение до тех пор, пока последующий контроль не покажет либо истинную прогрессию (увеличение $\geq 10\%$ от первого выявления НО1), либо ответ (уменьшение очага на $\geq 50\%$ от исходного уровня). В данной ситуации рекомендуется повторить визуализацию через 4–8 нед от исходной временной точки, чтобы убедиться в отсутствии дальнейшего роста очага. В случае НО2 новые или увеличивающиеся очаги должны быть добавлены к целевым поражениям при расчете SPD (но не более 6 очагов). Если SPD очагов увеличилась на $\geq 50\%$ от их минимального значения (которое может предшествовать НО), следует считать, что у пациента прогрессия. При выявленном НО3 учитывается тот факт, что к увеличению метаболической активности очага могут также приводить воспалительные процессы. Прогрессия в данном случае будет установлена при увеличении размера поражения или появлении новых очагов, как отмечалось выше. По данным двух метаанализов, общая частота встречаемости ПП при терапии иИКТ при солидных опухолях и лимфомах составляет 6,0 и 10,4% соответственно [59]. По представленной в литературе информации, нет данных о частоте встречаемости ПП у детей с гематологическими заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунные контрольные точки являются важной частью иммунной системы. В исследованиях было продемонстрировано, что опухоли используют ИКТ для уклонения от иммунного надзора. Это открытие послужило основой для разработки нового класса препаратов — ингибиторов ИКТ. Применение их в клинической практике способствовало значимому улучшению прогноза у пациентов с рецидивирующими/рефрактерными гемобластомами, что привело к одобрению ниволумаба и пембролизумаба для р/р ЛХ и ПМВКЛ. Кроме того, проводятся клинические исследования по включению иИКТ в первую линию терапии ЛХ. В исследованиях также была продемонстрирована эффективность и хорошая переносимость терапии иИКТ в детской популяции больных. Но на сегодняшний день нет убедительных рекомендаций, на каком этапе лечения иИКТ должны включаться в комплексные режимы противоопухолевого лекарственного лечения, проводиться в монотерапии или в сочетании с химиотерапией и/или другими таргетными препаратами. Для ответа на эти вопросы требуется проведение дополнительных клинических и фундаментальных исследований. Но, несмотря на многочисленные вопросы, становится ясно одно: в практической работе клиницистов появился новый высокоэффективный класс лекарственных препаратов, который сможет улучшить результаты лечения и тех вариантов злокачественных новообразований, которые ранее считались прогностически неблагоприятными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677–704. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331>
2. Huang PW, Chang JW. Immune checkpoint inhibitors win the 2018 Nobel Prize. *Biomed J*. 2019;42(5):299–306. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2019.09.002>
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711–723. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>
4. Comin-Anduix B, Escuin-Ordinas H, Ibarrondo FJ. Tremelimumab: research and clinical development. *Onco Targets Ther*. 2016;9:1767–1776. doi: <https://doi.org/10.2147/OTT.S65802>
5. Keam SJ. Tremelimumab: First Approval. *Drugs*. 2023;83(1):93–102. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01827-8>
6. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>
7. Bashey A, Medina B, Corringham S, et al. CTLA4 blockade with ipilimumab to treat relapse of malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113(7):1581–1588. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-168468>
8. Davids MS, Kim HT, Bachireddy P, et al. Leukemia and Lymphoma Society Blood Cancer Research Partnership. Ipilimumab for Patients with Relapse after Allogeneic Transplantation. *N Engl J Med*. 2016;375(2):143–153. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601202>
9. Zeidan AM, Knaus HA, Robinson TM, et al. A Multi-center Phase I Trial of Ipilimumab in Patients with Myelodysplastic Syndromes following Hypomethylating Agent Failure. *Clin Cancer Res*. 2018;24(15):3519–3527. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3763>
10. Ansell SM, Hurvitz SA, Koenig PA, et al. Phase I study of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2009;15(20):6446–6453. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432>

ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Падерина — обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи.

Т.Т. Валиев — анализ данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, окончательное одобрение статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Aleksandra S. Paderina — data collection, review of scientific publications on the article's topic, analysis, development of the article's design, writing.

Timur T. Valiev — analysis, writing, editing, final approval of the article.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.С. Падерина

<https://orcid.org/0000-0002-3371-8639>

Т.Т. Валиев

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

11. Khouri IF, Fernandez Curbelo I, Turturro F, et al. Ipilimumab plus Lenalidomide after Allogeneic and Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Lymphoid Malignancies. *Clin Cancer Res*. 2018;24(5):1011–1018. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2777>
12. Tuscano JM, Maverakis E, Groshen S, et al. A Phase I Study of the Combination of Rituximab and Ipilimumab in Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2019;25(23):7004–7013. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0438>
13. Armand P, Lesokhin A, Borrello I, et al. A phase 1b study of dual PD-1 and CTLA-4 or KIR blockade in patients with relapsed/refractory lymphoid Malignancies. *Leukemia*. 2021;35(3):777–786. doi: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0939-1>
14. Garcia JS, Flamand Y, Penner L, et al. Ipilimumab plus decitabine for patients with MDS or AML in posttransplant or transplant-naïve settings. *Blood*. 2023;141(15):1884–1888. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022017686>
15. Diefenbach CS, Hong F, Ambinder RF, et al. Ipilimumab, nivolumab, and brentuximab vedotin combination therapies in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: phase 1 results of an open-label, multicentre, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(9):e660–e670. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30221-0)
16. Qin S, Xu L, Yi M, et al. Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4. *Mol Cancer*. 2019;18(1):155. doi: <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1091-2>
17. Wu X, Gu Z, Chen Y, et al. Application of PD-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019;17:661–674. doi: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.03.006>
18. Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation. *Front Immunol*. 2016;7:550. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00550>
19. Tinoco R, Carrette F, Barraza ML, et al. PSGL-1 Is an Immune Checkpoint Regulator That Promotes T Cell Exhaustion. *Immunity*. 2016;44:1190–1203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.04.015>
20. Li F, Li C, Cai X, et al. The association between CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and the clinical outcome of cancer

immunotherapy: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2021;41:101134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101134>

21. Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;116(17):3268–3277. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-282780>

22. Mottok A, Hung SS, Chavez EA, et al. Integrative genomic analysis identifies key pathogenic mechanisms in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2019;134(10):802–813. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019001126>

23. Chapuy B, Roemer MGM, Stewart C, et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood*. 2016;127(7):869–881. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-673236>

24. Song TL, Nairismägi M-L, Laurensia Y, et al. Oncogenic activation of the STAT3 pathway drives PD-L1 expression in natural killer/T-cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(11):1146–1158. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-829424>

25. Liao D, Wang M, Liao Y, et al. A Review of Efficacy and Safety of Checkpoint Inhibitor for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Front Pharmacol*. 2019;10:609. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00609>

26. Zhao S, Zhang M, Zhang Y, et al. The prognostic value of programmed cell death ligand 1 expression in non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis. *Cancer Biol Med*. 2018;15(3):290. doi: <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0047>

27. Qiu L, Zheng H, Zhao X. The prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):273. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5466-y>

28. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018–2028. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824>

29. Dilly-Feldis M, Aladjidi N, Refait JK, et al. Expression of PD-1/PD-L1 in children's classical Hodgkin lymphomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(5):e27571. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.27571>

30. Fisher KE, Ferguson LS, Coffey AM, et al. Programmed cell death ligand 1 expression in aggressive pediatric non-Hodgkin lymphomas: frequency, genetic mechanisms, and clinical significance. *Haematologica*. 2022;107(8):1880–1890. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.280342>

31. Majzner RG, Simon JS, Grosso JF, et al. Assessment of programmed death-ligand 1 expression and tumor-associated immune cells in pediatric cancer tissues. *Cancer*. 2017;123(19):3807–3815. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.30724>

32. Autio M, Leivonen S-K, Brück O, et al. Immune cell constitution in the tumor microenvironment predicts the outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2020;106(3):718–729. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.243626>

33. Leivonen S-K, Pollari M, Brück O, et al. T-cell inflamed tumor microenvironment predicts favorable prognosis in primary testicular lymphoma. *Haematologica*. 2019;104(2):338–346. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.200105>

34. Wu H, Tang X, Kim HJ, et al. Expression of KLRG1 and CD127 defines distinct CD8+ subsets that differentially impact patient outcome in follicular lymphoma. *J Immunother Cancer*. 2021;9(7):e002662. doi: <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002662>

35. Nygren L, Wasik AM, Baumgartner-Wennerholm S, et al. T-Cell Levels Are Prognostic in Mantle Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6096–6104. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0889>

36. Alonso-Álvarez S, Vidrales MB, Caballero MD, et al. The number of tumor infiltrating T-cell subsets in lymph nodes from patients with Hodgkin lymphoma is associated with the outcome after first line ABVD therapy. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(5):1144–1152. doi: <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1239263>

37. Teng MW, Ngio SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res*. 2015;75(11):2139–2145. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0255>

38. Strickler JH, Hanks BA, Khasraw M. Tumor Mutational Burden as a Predictor of Immunotherapy Response: Is More Always Better? *Clin Cancer Res*. 2021;27(5):1236–1241. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3054>

39. Wienand K, Chapuy B, Stewart C, et al. Genomic analyses of flow-sorted Hodgkin Reed-Sternberg cells reveal complementary mechanisms of immune evasion. *Blood Adv*. 2019;3(23):4065–4080. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001012>

40. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Genomic analyses of PMBL reveal new drivers and mechanisms of sensitivity to PD-1 blockade. *Blood*. 2019;134(26):2369–2382. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019002067>

41. Tian T, Li J, Xue T, et al. Microsatellite instability and its associations with the clinicopathologic characteristics of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Med*. 2020;9(7):2330–2342. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.2870>

42. El Hussein S, Daver N, Liu JL, et al. Microsatellite Instability Assessment by Immunohistochemistry in Acute Myeloid Leukemia: A Reappraisal and Review of the Literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(6):e386–e391. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.12.004>

43. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. KEYNOTE-087. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(19):2125–2132. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1316>

44. Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(34):3291–3299. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01389>

45. Georger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): Interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):121–133. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30671-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30671-0)

46. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311–319. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411087>

47. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2698–2704. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.9789>

48. Park JA, Cheung NV. Limitations and opportunities for immune checkpoint inhibitors in pediatric malignancies. *Cancer Treat Rev*. 2017;58:22–33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.05.006>

49. Harker-Murray P, Mauz-Körholz C, Leblanc T, et al. Nivolumab and brentuximab vedotin with or without bendamustine for R/R Hodgkin lymphoma in children, adolescents, and young adults. *Blood*. 2023;141(17):2075–2084. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022017118>

50. Shi Y. Landscape of the clinical development of China innovative anti-lung cancer drugs. *Cancer Pathog Ther*. 2022;1(1):67–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpt.2022.10.003>

51. Markham A, Keam SJ. Camrelizumab: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(12):1355–1361. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01167-0>

52. Tao R, Fan L, Song Y, et al. Sintilimab for relapsed/refractory extranodal NK/T cell lymphoma: a multicenter, single-arm, phase 2 trial (ORIENT-4) Signal Transduct. *Target Ther*. 2021;6(1):365. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00768-0>

53. Que Y, Wang J, Sun F, et al. Safety and clinical efficacy of sintilimab (anti-PD-1) in pediatric patients with advanced or recurrent malignancies in a phase I study. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):392. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01636-9>

54. Kim SJ, Lim JQ, Laurensia Y, et al. Avelumab for the treatment of relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma: An open-label phase 2 study. *Blood*. 2020;136(24):2754–2763. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020007247>

55. Herrera AF, Goy A, Mehta A, et al. Safety and activity of ibrutinib in combination with durvalumab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2020;95(1):18–27. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.25659>

56. Georger B, Zwaan CM, Marshall LV, et al. Atezolizumab for children and young adults with previously treated solid tumours,

non-Hodgkin lymphoma, and Hodgkin lymphoma (iMATRIX): A multicentre phase 1-2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):134–144. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30693-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30693-X)
57. Onesti CE, Frères P, Jerusalem G. Atypical patterns of response to immune checkpoint inhibitors: interpreting pseudoprogression and hyperprogression in decision making for patients' treatment. *J Thorac Dis.* 2019;11(1):35–38. doi: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.12.47>

58. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood.* 2016;128(21):2489–2496. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-718528>
59. Lee AJ, Kim KW, Cho YC, et al. Incidence of Immune-Mediated Pseudoprogression of Lymphoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(11):2257. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10112257>

Статья поступила: 17.04.2024, принята к печати: 16.06.2024

The article was submitted 17.04.2024, accepted for publication 16.06.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н. [**Timur T. Valiev**, MD, PhD]; **адрес:** 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 [**address:** 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 324-42-87; **e-mail:** timurvaliev@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9802-8610

Падерина Александра Сергеевна [**Aleksandra S. Paderina**, MD]; **e-mail:** apaderina@mail.ru

А.И. Хавкин^{1, 3}, А.В. Налетов², М.А. Мацынина⁴¹ НИКИ детства, Москва, Российская Федерация² Донецкий ГМУ им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация³ НИУ «БелГУ», Белгород, Российская Федерация⁴ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Противовоспалительные эффекты оливкового масла и его компонентов. Перспективы применения в лечении воспалительных заболеваний кишечника

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии НИКИ детства Минздрава Московской области, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России
Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62, **тел.:** +7 (499) 237-02-23, **e-mail:** gastropedclin@gmail.com

В последние годы отмечается значительный рост распространенности воспалительных заболеваний кишечника. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в инструментальной диагностике данной группы заболеваний, их лечение в большинстве случаев остается формализованным, основанным на достаточно жестких схемах. В этом контексте актуальным направлением современных исследований является изучение эффективности использования диетотерапии и определенных продуктов питания в целях модуляции активности воспалительного процесса, позволяющей избежать побочных реакций иммуносупрессивной, в том числе и иммунобиологической, терапии. Соблюдение средиземноморской диеты доказало свою эффективность в терапии хронической неинфекционной патологии. Недавние исследования также установили ее преимущества в лечении воспалительных заболеваний кишечника. Одной из составляющих средиземноморской диеты является оливковое масло. В данной статье будут представлены результаты современных исследований, посвященных влиянию употребления оливкового масла и его соединений на течение воспалительных процессов в кишечнике. Ряд исследований, проведенных *in vitro* и на животных моделях, выявил механизмы, с помощью которых оливковое масло и его компоненты оказывают положительное влияние на течение воспаления в кишечной стенке посредством противовоспалительного, антиоксидантного, иммуномодулирующего и противоопухолевого действия. Немногочисленные клинические исследования, проведенные на пациентах с воспалительными заболеваниями кишечника, показали возможность использования диетотерапии с добавлением оливкового масла у данной группы пациентов в качестве дополнительного лечения.

Ключевые слова: клинические исследования, оливковое масло, полифенолы, воспалительные заболевания кишечника, диетотерапия, средиземноморская диета

Для цитирования: Хавкин А.И., Налетов А.В., Мацынина М.А. Противовоспалительные эффекты оливкового масла и его компонентов. Перспективы применения в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(3):249–255. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2754>

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — группа хронических, иммуноопосредованных, мультифакториальных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), имеющих сложный этиопатогенез. Среди основных звеньев патогенеза ВЗК рассматривается сочетание генетической предрасположенности, дефектов врожденного и приобретенного иммунитета, нарушения состояния кишечной микробиоты и влияния факторов окружающей среды [1–3]. ВЗК разделяют на болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и неидентифицированный колит. Глобальная распространенность ВЗК растет, причем заболеваемость в основном увеличивается в развивающихся странах среди лиц молодого возраста. Причина наблюдаемых эпидемиологических тенденций ВЗК остается не до конца установленной. Предполагается, что данным процессам

способствуют прогрессирующее загрязнение окружающей среды, снижение качества продуктов питания и чрезмерное употребление некоторых лекарственных средств, особенно антибиотиков [4].

На сегодняшний день все больше внимания исследователей направлено на изучение роли диетических факторов в патогенезе ВЗК и использования диетотерапии в лечении данных пациентов. Между диетой, кишечным микробиомом и иммунным гомеостазом существует сложная система взаимодействий. Потенциальное влияние питания и отдельных пищевых компонентов на звенья патогенеза ВЗК остается не до конца изученным [2, 4]. Большой интерес исследователей вызывают схемы питания, которые потенциально могут модулировать течение ВЗК. Наиболее перспективные результаты в этом отношении демонстрируют средиземноморская

диета (MedDiet), безглютеновая диета, диета с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (low-FODMAP) [4–9].

MedDiet — тип питания, который основан на традиционных блюдах стран северного побережья Средиземного моря. Диета характеризуется низким потреблением мяса и молочных продуктов, высоким потреблением растительной пищи, включая фрукты, овощи, цельные злаки, орехи и бобовые, которые подвергаются минимальной термической обработке, рыбы и других морепродуктов, умеренным потреблением выдержанного сыра и красного вина (обычно во время еды). Оливковое масло является основным источником жиров в MedDiet [10]. На сегодняшний день соблюдение MedDiet и употребление в пищу ее специфических компонентов все чаще изучается в отношении профилактики и снижения риска развития хронических неинфекционных заболеваний [10, 11]. Считается, что оливковое масло, и особенно оливковое масло первого отжима (ОМПО), которое содержит высокую концентрацию полифенолов, токоферолов, мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК), является одним из основных биологически активных компонентов, входящих в состав MedDiet и оказывающих положительное влияние на здоровье [12].

В данной статье будут представлены результаты современных исследований, посвященных влиянию употребления оливкового масла и его соединений на течение ВЗК.

Олеиновая кислота является основной МНЖК оливкового масла, составляя до 80% от общего количества жирных кислот. Линолевая кислота — самая распространенная полиненасыщенная жирная кислота (ПНЖК) в оливковом масле, ее концентрация варьирует от 2,5 до 20%. В оливковом масле также содержатся альфа-линоленовая, пальмитиновая, пальмитолеиновая, стеариновая кислоты, а эйкозановая, миристиновая и гепта-

декановая кислоты могут присутствовать в следовых количествах. Более того, содержание жирных кислот в оливковом масле часто различается в зависимости от района производства, его широты, климата, сорта и стадии созревания плодов. К другим фракциям оливкового масла относят токоферолы, стерины, полифенолы, пигменты, углеводы, ароматические и алифатические спирты, тритерпеновые кислоты, воски и второстепенные компоненты. Некоторые из этих соединений придают маслу уникальный характер. Так, бета-каротин действует как антиоксидант, защищая масло во время хранения, и как пигмент — придавая маслу желтый оттенок. Другой пигмент оливкового масла — хлорофилл — ответственен за зеленый оттенок масла [13].

В состав оливкового масла входят большое количество таких полифенолов, как гидрокситирозол (ГТ) и тирозол (Тир), флавоны (апигенин, лютеолин, рутин), кофейная кислота, ванильная кислота, *p*-кумаровая кислота, а также секоиридоиды (олеуропеин, лигistroзид, олеацеин, олеокантал). ОМПО производится путем холодного отжима и переработки оливок. При этом сохраняются фенольные соединения. Рафинированное оливковое масло и ОМПО содержат одинаковое количество МНЖК, однако рафинированное масло имеет значительно более низкое содержание полифенолов и, следовательно, оказывает меньшее благотворное воздействие на здоровье [12, 13].

ГТ — важнейший полифенол ОМПО — и его предшественник олеуропеин (Ole) обладают выраженными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, антиатерогенным, кардиопротекторным, липидорегулирующим, противоопухолевым, противодиабетическим и нейропротекторным действиями [14]. Снижение уровня циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), металлопротеиназ и интерлейкина (IL) 6 рассматривается в качестве ведущего механизма противовоспалительного эффекта оливкового масла и его полифенолов [15].

Anatoly I. Khavkin^{1, 3}, Andrew V. Nalyotov², Maria A. Matsynina⁴

¹ Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation

² Donetsk State Medical University, Donetsk, Russian Federation

³ National Research University of the Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

⁴ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Anti-inflammatory Effects of Olive Oil and Its Components. Prospects of Application in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases

In recent years, there has been a significant increase in the prevalence of inflammatory bowel diseases. Despite the significant progress made in the instrumental diagnosis of this group of diseases, their treatment in most cases remains formalized, based on fairly strict schemes. In this context, an urgent area of modern research is to study the effectiveness of the use of diet therapy and certain foods in order to modulate the activity of the inflammatory process, which allows avoiding adverse reactions of immunosuppressive, including immunobiological, therapy. Adherence to the Mediterranean diet has proven its effectiveness in the treatment of chronic non-infectious diseases. Recent studies have also established its benefits in the treatment of inflammatory bowel diseases. Recent studies have also established its benefits in the treatment of inflammatory bowel diseases. This article will present the results of modern research on the effect of the use of olive oil and its components on the course of inflammatory processes in the intestine. A number of studies conducted in vitro and in animal models have revealed the mechanisms by which olive oil and its components have a positive effect on the course of inflammation in the intestinal wall through anti-inflammatory, antioxidant, immunomodulatory and antitumor effects. Few clinical studies conducted on patients with inflammatory bowel diseases have shown the possibility of using diet therapy with the addition of olive oil in this group of patients as an additional treatment.

Key words: clinical studies, olive oil, polyphenols, inflammatory bowel diseases, diet therapy, Mediterranean diet

For citation: Khavkin Anatoly I., Nalyotov Andrew V., Matsynina Maria A. Anti-inflammatory Effects of Olive Oil and Its Components. Prospects of Application in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(3):249–255. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2754>

Основные полифенолы, содержащиеся в оливковом масле, в значительной степени метаболизируются в кишечнике и обладают низкой биодоступностью [14, 15]. Полифенолы, которые не всасываются в тонкой кишке, попадают в толстую кишку, где подвергаются метаболизму под воздействием кишечной микробиоты. Так, молекулы Ole достигают толстой кишки в неизмененном виде, где микробиота может преобразовывать их в ГТ [14]. Полифенолы оливкового масла, достигая высокой концентрации в кишечнике, могут оказывать прямое противовоспалительное и антиоксидантное действия, модулируя гомеостаз эпителия кишечника, положительно влияя на состояние кишечной микробиоты [16, 17].

Аномальный иммунный ответ кишечника, который приводит к повышенному высвобождению провоспалительных цитокинов наряду с увеличением образования активных форм кислорода (АФК), является важным звеном патогенеза ВЗК. Одними из основных участников этого каскада являются фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), ЦОГ-2, IL-8, ядерный транскрипционный фактор κ B (NF- κ B) и индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) [18, 19].

В исследовании A. Cardeno и соавт. перитонеальные макрофаги, выделенные у мышей, стимулировали липополисахаридами (ЛПС) кишечных бактерий, а затем обрабатывали неомыляемой фракцией (НФ) ОМПО. Установлено, что НФ ОМПО проявляла противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, ингибируя индуцированную ЛПС внутриклеточную продукцию АФК [20]. Также НФ оливкового масла снижала экспрессию ЦОГ-2 и iNOS путем понижающей регуляции сигнала NF- κ B-пути и фосфорилирования митоген-активированных протеинкиназ (МАРК) [20]. В другом исследовании тех же авторов было выявлено, что присутствие НФ ОМПО *in vitro* способствовало апоптозу и снижало активацию Т-клеток, выделенных у пациентов с ВЗК, уменьшая количество CD69⁺ и CD25⁺ Т-клеток и секрецию интерферона гамма [21].

G. Serra и соавт. в своем исследовании оценили способность фенольного экстракта ОМПО противодействовать провоспалительным/прооксидантным эффектам пищевых оксистеролов в дифференцированных энтероцитоподобных клетках аденокарциномы человека (Caco-2). Предварительная обработка фенольным экстрактом ОМПО клеток Caco-2 противодействовала повышению уровня IL-8, IL-6 и iNOS путем модуляции пути MAPK/NF- κ B [22]. Аналогичным образом в другом исследовании тех же авторов было выяснено влияние *ex vivo* фенольного экстракта ОМПО на иммунные клетки человека, обработанные оксистеролами. В то время как обработка оксистеролом увеличивала выработку провоспалительных цитокинов и АФК, добавление полифенолов ОМПО значительно снижало секрецию цитокинов и ингибировало выработку АФК и фосфорилирование MAPK [23]. Защитные эффекты ОМПО были также продемонстрированы на модели цитотоксичности, индуцированной альтернариолом (микотоксином), в клетках Caco-2 *in vitro*. Альтернариол оказывает цитотоксическое действие и приводит к увеличению выработки АФК, в то время как добавление экстракта ОМПО имело выраженное цитопротекторное и антиоксидантное действие [24]. В исследовании, проведенном E. Muto и соавт., изучена способность фенольного экстракта ОМПО модулировать воспалительную реакцию в клетках Caco-2, подвергшихся воздействию ЛПС или IL-1 β с целью индукции воспаления. Авторами сделан вывод, что эпителиальные клетки кишечника

представляют собой прямую мишень действия фенолов оливкового масла, где они регулируют экспрессию IL-8 посредством воздействия на транскрипционные и посттранскрипционные механизмы [25]. G. Serelli и соавт. исследовали эффекты метаболитов ГТ и Тир в клетках Caco-2, обработанных ЛПС. Установлено, что полифенолы ингибировали экспрессию iNOS и внутриклеточного сигнального пути NF- κ B за счет предотвращения опосредованного цитокинами фосфорилирования и деградации I κ B, являющегося ингибитором NF- κ B [26]. Добавление водного экстракта оливковой выжимки приводило к значительному снижению секреции IL-8 [27]. Инкубация клеток Caco-2 с ОМПО установила значительное снижение выработки АФК [28].

Исследование, проведенное T. Guina и соавт., продемонстрировало, как полифенолы, содержащиеся в вине, ингибируют сигнальные пути NOX1/p38 MAPK/NF- κ B, чем противодействуют провоспалительным/прооксидантным эффектам оксистеролов [29].

Представленные работы демонстрируют положительные антиоксидантные, противовоспалительные, иммуномодулирующие эффекты полифенолов оливкового масла и вина — основных составляющих MedDiet.

Оливковое масло и его фенольные соединения также доказали свою пользу в модулировании колоректального канцерогенеза. Ряд исследований продемонстрировали противоопухолевые эффекты ГТ и его метаболитов в клетках толстой кишки путем остановки клеточного цикла и стимуляции апоптоза [30, 31].

В двух исследованиях было изучено влияние фенолов оливкового масла на культуры клеток, взятые при биопсии у пациентов с ВЗК *in vitro*. В первом исследовании у 14 пациентов с активным ЯК при проведении колоноскопии были взяты биоптаты, которые в дальнейшем обрабатывались ЛПС с наличием/отсутствием Ole. В образцах, которые подверглись обработке Ole, выявлена сниженная экспрессия IL-17 и ЦОГ-2. Кроме того, данные образцы показали признаки заживления слизистой оболочки с уменьшенной инфильтрацией клеток CD3, CD4 и CD20 [32].

Иммуномодулирующие эффекты экстракта листьев оливы также были исследованы на различных типах клеток в образцах слизистой оболочки здоровых доноров и пациентов с БК. В моделях колита у животных использование экстракта снижало экспрессию провоспалительных медиаторов (IL-1 β , TNF- α и iNOS), а также улучшало целостность кишечного эпителиального барьера, восстанавливая экспрессию зонулина, муцинов и треофилового пептида. В образцах слизистой оболочки кишечника пациентов с БК применение данного оливкового компонента снижало выработку провоспалительных медиаторов (IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α) [33].

Таким образом, данные, полученные в ходе исследований *in vitro*, указывают на потенциальную роль фенолов оливкового масла в ряде ключевых моментов патофизиологии ВЗК — противовоспалительные эффекты, которые в ряде работ сочетались со значительной антиоксидантной и противоопухолевой активностью.

Данные, доказывающие эффективность использования оливкового масла в уменьшении воспаления, были расширены и подтверждены в моделях на животных с колитом, индуцированным декстрансульфатом натрия (DSS).

В работе V.K.R. Kondreddy и соавт. изучено влияние триглицеридов, компонентов оливкового масла (олеиновая кислота и ГТ) и рыбьего жира (омега-3 ПНЖК) на модуляцию колита. Установлено, что олеиновая кис-

лота и ГТ уменьшают повреждение на клетках Caco-2, в то время как триглицериды усиливали повреждение. Кроме того, обработка клеток сочетанием ПНЖК (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты), олеиновой кислоты и ГТ оказывала синергическое воздействие с усилением защитных эффектов и снижением уровня IL-8. Позже авторы подтвердили полученные результаты на модели DSS-индуцированного колита у крыс, где комбинированное использование рыбьего жира и оливкового масла привело к значительному уменьшению повреждений [34].

S. Sánchez-Fidalgo и соавт. изучали влияние употребления ОМПО, обогащенного ГТ, на течение колита, индуцированного DSS, у мышей. Особи были разделены на три группы с учетом соблюдения диеты: стандартное питание, диета с ОМПО, диета с ОМПО, обогащенная ГТ. Установлено, что у особей, соблюдавших диету с ОМПО, выявлены улучшение морфологических признаков воспаления кишечника, снижение индекса активности заболевания, а также 50% снижение уровня смертности. Добавление ГТ к ОМПО приводило к улучшению гистологической картины и более значимому снижению уровня iNOS в сравнении с диетой с ОМПО без ГТ. В обеих группах мышей, находившихся на питании с ОМПО, уровни iNOS, TNF- α и активация p38 MAPK были снижены, тогда как уровень противовоспалительного цитокина IL-10 был значительно повышен [35]. В другом исследовании данных авторов индекс активности заболевания, пролиферация клеток, а также уровни экспрессии моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1), TNF- α , ЦОГ-2 и iNOS были значительно снижены у мышей, которые получали ОМПО [36]. В дальнейшем той же исследовательской группой проанализировано влияние НФ ОМПО на модель ЯК у мышей. Мыши были рандомизированы на три группы: получавшие подсолнечное масло, ОМПО, подсолнечное масло, обогащенное НФ. Гистологическая картина и индекс активности заболевания были значительно лучше в группе на диете с ОМПО и в группе, получавшей подсолнечное масло, обогащенное НФ, в сравнении с группой, получавшей подсолнечное масло. В обеих группах было достигнуто значительное снижение уровней MCP-1 и TNF- α , iNOS, ЦОГ-2; наблюдалась сниженная экспрессия p38 MAPK, а экспрессия IkB была повышена [37].

Аналогичным образом в исследовании T. Takashima и соавт. продемонстрированы преимущества диеты с ОМПО в моделях DSS-индуцированного колита у крыс. У особей, получавших ОМПО, были снижены экспрессия воспалительных маркеров (транскрипционный фактор STAT3, ЦОГ-2 и iNOS) и уровень клеточной пролиферации. Кроме того, диета ОМПО повышала уровень каспазы-3 [38].

В исследовании M. Carriello и соавт. введение ОМПО приводило к улучшению морфологической картины кишечной стенки, меньшей потере массы тела, уменьшению ректального кровотечения и снижению уровней экспрессии генов IL-1 β , трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), IL-6 у мышей с DSS-индуцированным колитом [39].

Противовоспалительный эффект Ole, полученного из оливкового масла, и Ole, обогащенного наноструктурированными липидными носителями (НЛН), был изучен в моделях колита на мышах. Установлено, что Ole накапливался в воспаленной слизистой оболочке толстой кишки. Ole-НЛН показал свою эффективность в снижении секреции TNF- α , IL-6 и образования АФК [40].

Ректальное введение водного раствора, содержащего оливковое масло и ГТ, уменьшало тяжесть воспаления слизистой оболочки кишки на модели колита у крыс. При этом не выявлено развития побочных эффектов от данного метода терапии [41].

Исследования показали, что полифенолы ОМПО способствуют нормализации состава кишечной микрофлоры, обладая пребиотическими эффектами в отношении *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [14, 42, 43]. Ряд работ продемонстрировали, что потребление ОМПО повышает концентрацию *Bacteroides* spp., особенно *B. fragilis*, при этом препятствуя росту протеобактерий, *Firmicutes*, *Rikenella* и *Deferribacteres* [42, 44–46].

Однако не все проведенные исследования позволили подтвердить описанные преимущества от приема оливкового масла. Так, R.D.P. Nascimento и соавт. изучали воздействие ОМПО и льняного масла в моделях на мышах с DSS-индуцированным колитом и не обнаружили заметных преимуществ от употребления данных масел [47]. Аналогичным образом в исследовании E. Bigagli и соавт. прием ОМПО не влиял на такие признаки заболевания, как диарея, активность миелопероксидазы и повреждение слизистой оболочки [48].

В ряде исследований продемонстрировано положительное влияние MedDiet, важной составляющей которой является оливковое масло, на состояние кишечной микрофлоры у пациентов с ВЗК и модуляцию патогенеза и течения заболевания [49, 50]. Например, F. Chicco и соавт. проведено исследование на 142 пациентах с ВЗК (84 с ЯК и 58 с БК), которые соблюдали MedDiet в течение 6 мес. Соблюдение диеты показало улучшение антропометрических показателей, связанных с развитием метаболического синдрома, уменьшение стеатоза печени и улучшение показателей воспаления и активности заболевания среди пациентов с ВЗК [8]. Результаты исследования, проведенного E. Papada и соавт., установили связь между соблюдением MedDiet и улучшением качества жизни у пациентов с БК, а также снижением уровня фекального кальпротектина [9]. В работе L. Godny и соавт. у пациентов с ЯК после операции на кишечнике установлена взаимосвязь между высокой приверженностью к MedDiet и снижением уровня фекального кальпротектина. Авторы делают вывод, что соблюдение данной диеты может снизить воспалительный процесс в кишечнике [51]. Однако в исследовании J. Vrdoljak и соавт. среди пациентов с ВЗК в целом выявлена низкая приверженность MedDiet [52].

Современные данные о противовоспалительных и антиоксидантных эффектах полифенолов, входящих в состав оливкового масла, указывают на его потенциальную терапевтическую пользу в лечении хронических воспалительных заболеваний, таких как ВЗК [53–55]. Клинические исследования, оценивающие эффективность использования определенных компонентов MedDiet, таких как оливковое масло, в терапии пациентов с ВЗК, остаются на сегодняшний день единичными.

В перекрестном рандомизированном клиническом исследовании M. Morvaridi и соавт. было изучено влияние ОМПО и масла Canola (рапсовое масло) на течение ЯК. У пациентов наблюдалось статистически значимое снижение скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка после употребления ОМПО. Кроме того, потребление оливкового масла уменьшало такие симптомы заболевания, как метеоризм, запор, позывы к дефекации и чувство неполного опорожнения кишечника [53].

В рандомизированном контролируемом исследовании S. Martín-Peláez и соавт. был определен характер

изменений фекальной микробиоты через 3 нед ежедневного приема 25 мл ОМПО, обогащенного фенолами. Полученные результаты установили значимое увеличение в фекалиях количества *Bifidobacterium* и содержания ГТ. Кроме того, у пациентов были выявлены изменения в липидограмме с уменьшением количества окисленных липопротеинов низкой плотности [54].

В исследовании EPIC (Европейское проспективное исследование диеты и рака) обследована когорта из 25 639 человек. По результатам работы после 7–11 лет наблюдения было установлено, что употребление олеиновой кислоты является защитным фактором в отношении снижения риска заболеваемости ЯК. Исследование продемонстрировало дополнительные преимущества употребления в пищу оливкового масла с целью первичной профилактики ЯК [55].

Таким образом, общие эффекты употребления оливкового масла могут быть сведены к следующим категориям: противовоспалительное действие, которое заключается в подавлении провоспалительных сигнальных путей (уменьшение экспрессии ЦОГ-2, iNOS, p38 MAPK, а также сигнального пути NF-κB) и выработки цитокинов (TNF-α, IL-6); улучшение гистологических признаков воспаления в стенке кишки, нормализация биоразнообразия микробиоты кишечника. Многочисленные исследования, проведенные *in vitro* и в моделях на животных, демонстрируют механизмы, с помощью которых оливковое масло и его полифенолы оказывают свое противовоспалительное, антиоксидантное, иммуномодулирующее и противоопухолевое действие. На сегодняшний день клинические исследования, оценивающие эффективность диетотерапии с включением оливкового масла, проведенные

у пациентов с ВЗК, остаются немногочисленными, однако они показывают многообещающие результаты.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — анализ литературы, написание обзора.

А.В. Налетов — анализ литературы, написание обзора.

М.А. Мацынина — анализ литературы, написание обзора.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — analysis, writing.

Andrew V. Nalyotov — analysis, writing.

Maria A. Matsynina — analysis, writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

А.В. Налетов

<https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

М.А. Мацынина

<https://orcid.org/0000-0001-6687-3494>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2023. — Т. 33. — № 6. — С. 7–15. — doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Marchenko NA. Inflammatory Bowel Diseases in Children: Modern Achievements in Diagnostics and Therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(6):7–15. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15>]
2. Хавкин А.И., Налетов А.В., Федюлова Э.Н., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: алгоритмы диагностики и современные стратегии терапии // *Вопросы диетологии*. — 2023. — Т. 13. — № 3. — С. 32–43. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-3-32-42> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Fedulova EN, Marchenko NA. Inflammatory bowel diseases in children: diagnostic algorithms and modern therapy strategies. *Voprosy dietologii = Nutrition*. 2023;13(3):32–42. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-3-32-42>]
3. Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Кишечная микробиота и микроРНК при воспалительных заболеваниях кишечника // *Вопросы диетологии*. — 2023. — Т. 13. — № 4. — С. 55–63. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-4-55-63> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Marchenko NA. Intestinal microbiota and microRNA in inflammatory bowel diseases: review of current data and future research prospects. *Voprosy dietologii = Nutrition*. 2023; 13(4): 55–63. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-4-55-63>]
4. Хавкин А.И., Налетов А.В., Шумилов П.В. и др. Диетические аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника // *Вопросы детской диетологии*. — 2024. — Т. 22. — № 1. — С. 51–62. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-1-51-62> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Shumilov PV, et al. Dietary aspects in the treatment of inflammatory bowel disease. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition*. 2024;22(1):51–62. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-1-51-62>]

5. Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, et al. Effects of Low-FODMAP diet on symptoms, fecal microbiome, and markers of inflammation in patients with quiescent inflammatory bowel disease in a randomized trial. *Gastroenterology*. 2020;158(1):176–188.e7. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.024>
6. Bodini G, Zanella C, Crespi M, et al. A randomized, 6-wk trial of a low FODMAP diet in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrition*. 2019;67–68:110542. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.06.023>
7. Schreiner P, Yilmaz B, Rossel JB, et al. Vegetarian or gluten-free diets in patients with inflammatory bowel disease are associated with lower psychological well-being and a different gut microbiota, but no beneficial effects on the course of the disease. *United Eur Gastroenterol J*. 2019;7(6):767–781. doi: <https://doi.org/10.1177/2050640619841249>
8. Chicco F, Magri S, Cingolani A, et al. Multidimensional impact of Mediterranean diet on IBD patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa097>
9. Papada E, Amerikanou C, Forbes A, Kaliora AC. Adherence to Mediterranean diet in Crohn's disease. *Eur J Nutr*. 2020;59(3):1115–1121. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01972-z>
10. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health benefits of the Mediterranean Diet: metabolic and molecular mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(3):318–326. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glx227>
11. Mattioli AV, Palmiero P, Manfrini O, et al. Mediterranean diet impact on cardiovascular diseases: A narrative review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(12):925–935. doi: <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000573>
12. De Santis S, Cariello M, Piccinin E, et al. Extra virgin olive oil: lesson from nutrigenomics. *Nutrients*. 2019;11(9):2085. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11092085>
13. Blekas G, Tsimidou M, Boskou D. Olive oil composition. In: *Olive Oil*. Urbana, IL, USA: AOCS Press; 2006.
14. Corona G, Tzounis X, Dessì MA, et al. The fate of olive oil polyphenols in the gastrointestinal tract: Implications of

- gastric and colonic microflora-dependent biotransformation. *Free Radic Res.* 2006;40(6):647–658. doi: <https://doi.org/10.1080/10715760500373000>
15. Menicacci B, Cipriani C, Margheri F, et al. Modulation of the senescence-associated inflammatory phenotype in human fibroblasts by olive phenols. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2275. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18112275>
16. Karković Marković A, Torić J, Barbarić M, Jakobišić Brala C. Hydroxytyrosol, tyrosol and derivatives and their potential effects on human health. *Molecules.* 2019;24(10):2001. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24102001>
17. Deiana M, Serra G, Corona G. Modulation of intestinal epithelium homeostasis by extra virgin olive oil phenolic compounds. *Food Funct.* 2018;9(8):4085–4099. doi: <https://doi.org/10.1039/c8fo00354h>
18. Шрайнер Е.В., Хавкин А.И., Новикова М.С. и др. Современные стратегии и перспективы лечения язвенного колита // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2023. — № 1. — С. 149–157. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-149-157> [Shrayner EV, Khavkin AI, Novikova MS, et al. Modern strategies and prospects for the treatment of ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;(1):149–157. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-149-157>]
19. Яблокова Е.А., Джабаров А.К., Лохматов М.М. и др. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2023. — № 1. — С. 165–177. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177> [Yablokova EA, Dzhabarova AK, Lokhmatov MM, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases in children, a modern view of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;(1):165–177. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177>]
20. Cardeno A, Sanchez-Hidalgo M, Aparicio-Soto M, Alarcón-De-La-Lastra C. Unsaponifiable fraction from extra virgin olive oil inhibits the inflammatory response in LPS-activated murine macrophages. *Food Chem.* 2014;147:117–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.09.117>
21. Cárdeno A, Magnusson M, Strid H, et al. The unsaponifiable fraction of extra virgin olive oil promotes apoptosis and attenuates activation and homing properties of T cells from patients with inflammatory bowel disease. *Food Chem.* 2014;161:353–360. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.04.016>
22. Serra G, Incanì A, Serrelli G, et al. Olive oil polyphenols reduce oxysterols-induced redox imbalance and pro-inflammatory response in intestinal cells. *Redox Biol.* 2018;17:348–354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.05.006>
23. Serra G, Deiana M, Spencer JPE, Corona G. Olive oil phenolics prevent oxysterol-induced proinflammatory cytokine secretion and reactive oxygen species production in human peripheral blood mononuclear cells, through modulation of p38 and JNK pathways. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(12):1700283. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700283>
24. Chiesi C, Fernandez-Blanco C, Cossignani L, et al. Alternariol-induced cytotoxicity in Caco-2 cells. Protective effect of the phenolic fraction from virgin olive oil. *Toxicon.* 2015;93:103–111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.11.230>
25. Muto E, Dell'Agli M, Sangiovanni E, et al. Olive oil phenolic extract regulates interleukin-8 expression by transcriptional and posttranscriptional mechanisms in Caco-2 cells. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(6):1217–1221. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400800>
26. Serrelli G, Melis MP, Corona G, Deiana M. Modulation of LPS-induced nitric oxide production in intestinal cells by hydroxytyrosol and tyrosol metabolites: Insight into the mechanism of action. *Food Chem Toxicol.* 2019;125:520–527. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.01.039>
27. Di Nunzio M, Picone G, Pasini F, et al. Olive oil industry by-products. Effects of a polyphenol-rich extract on the metabolome and response to inflammation in cultured intestinal cell. *Food Res Int.* 2018;113:392–400. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.07.025>
28. Borges TH, Cabrera-Vique C, Seiquer I. Antioxidant properties of chemical extracts and bioaccessible fractions obtained from six Spanish monovarietal extra virgin olive oils: Assays in Caco-2 cells. *Food Funct.* 2015;6(7):2375–2383. doi: <https://doi.org/10.1039/c5fo00529a>
29. Guina T, Deiana M, Calfapietra S, et al. The role of p38 MAPK in the induction of intestinal inflammation by dietary oxysterols: Modulation by wine phenolics. *Food Funct.* 2015;6(4):1218–1228. doi: <https://doi.org/10.1039/c4fo01116c>
30. Mateos R, Caro GP, Bacon JR, et al. Anticancer activity of olive oil hydroxytyrosyl acetate in human adenocarcinoma Caco-2 cells. *J Agric Food Chem.* 2013;61(13):3264–3269. doi: <https://doi.org/10.1021/jf305158q>
31. Lopez de las Hazas MC, Piñol C, Macià A, Motilva MJ. Hydroxytyrosol and the colonic metabolites derived from virgin olive oil intake induce cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells. *J Agric Food Chem.* 2017;65(31):6467–6476. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04933>
32. LaRussa T, Oliverio M, Suraci E, et al. Oleuropein Decreases Cyclooxygenase-2 and Interleukin-17 Expression and Attenuates Inflammatory Damage in Colonic Samples from Ulcerative Colitis Patients. *Nutrients.* 2017;9(4):391. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9040391>
33. Vezza T, Algeri F, Rodríguez-Nogales A, et al. Immunomodulatory properties of Olea europaea leaf extract in intestinal inflammation. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(10):1601066. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201601066>
34. Kondreddy VKR, Naidu KA. Oleic acid, hydroxytyrosol and n-3 fatty acids collectively modulate colitis through reduction of oxidative stress and IL-8 synthesis; in vitro and in vivo studies. *Int Immunopharmacol.* 2016;35:29–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.03.019>
35. Sánchez-Fidalgo S, Sánchez De Ibarguen L, Cárdeno A, Alarcon De La Lastra C. Influence of extra virgin olive oil diet enriched with hydroxytyrosol in a chronic DSS colitis model. *Eur J Nutr.* 2011;51(4):497–506. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0235-y>
36. Sánchez-Fidalgo S, Cárdeno A, Hidalgo MS, et al. Dietary extra virgin olive oil polyphenols supplementation modulates DSS-induced chronic colitis in mice. *J Nutr Biochem.* 2013;24(7):1401–1413. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.11.008>
37. Sánchez-Fidalgo S, Cárdeno A, Hidalgo MS, et al. Dietary unsaponifiable fraction from extra virgin olive oil supplementation attenuates acute ulcerative colitis in mice. *Eur J Pharm Sci.* 2013;48(3):572–581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.12.004>
38. Takashima T, Sakata Y, Iwakiri R, et al. Feeding with olive oil attenuates inflammation in dextran sulfate sodium-induced colitis in rat. *J Nutr Biochem.* 2014;25(2):186–192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.10.005>
39. Cariello M, Contursi A, Gadaleta RM, et al. Extra-virgin olive oil from Apulian Cultivars and intestinal inflammation. *Nutrients.* 2020;12(4):1084. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12041084>
40. Huguet-Casquero A, Xu Y, Gainza E, et al. Oral delivery of oleuropein-loaded lipid nanocarriers alleviates inflammation and oxidative stress in acute colitis. *Int J Pharm.* 2020;586:119515. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119515>
41. Voltes A, Bermúdez A, Rodríguez-Gutiérrez G, et al. Antiinflammatory local effect of hydroxytyrosol combined with pectin-alginate and olive oil on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in wistar rats. *J Invest Surg.* 2020;33(1):8–14. doi: <https://doi.org/10.1080/08941939.2018.1469697>
42. Marcelino G, Hiane PA, Freitas KDC, et al. Effects of olive oil and its minor components on cardiovascular diseases, inflammation, and gut microbiota. *Nutrients.* 2019;11(8):1826. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11081826>
43. Skrypnik K, Bogdański P, Łoniewski I, et al. Effect of probiotic supplementation on liver function and lipid status in rats. *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2015;17(2):185–192. doi: <https://doi.org/10.17306/J.AFS.0554>
44. Liu Z, Wang N, Ma Y, Wen D. Hydroxytyrosol improves obesity and insulin resistance by modulating gut microbiota in high-fat diet-induced obese mice. *Front Microbiol.* 2019;10:390. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00390>
45. Millman J, Okamoto S, Kimura A, et al. Metabolically and immunologically beneficial impact of extra virgin olive and flaxseed oils on composition of gut microbiota in mice. *Eur J Nutr.* 2020;59(6):2411–2425. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02088-0>

46. Farràs M, Martinez-Gili L, Portune K, et al. Modulation of the gut microbiota by olive oil phenolic compounds: implications for lipid metabolism, immune system, and obesity. *Nutrients*. 2020;12(8):2200. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12082200>

47. do Nascimento RDP, Lima AV, Oyama LM, et al. Extra virgin olive oil and flaxseed oil have no preventive effects on DSS-induced acute ulcerative colitis. *Nutrients*. 2020;74:110731. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110731>

48. Bigagli E, Toti S, Lodovici M, et al. Dietary extra-virgin olive oil polyphenols do not attenuate colon inflammation in transgenic HLAB-27 rats but exert hypocholesterolemic effects through the modulation of HMGR and PPAR-α gene expression in the liver. *Lifestyle Genom*. 2018;11(2):99–108. doi: <https://doi.org/10.1159/000495516>

49. Daniel K, Vitetta L, Singh MAF. Effects of olives and their constituents on the expression of ulcerative colitis: A systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2021;127(8):1153–1171. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114521001999>

50. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016;65(11):1812–1821. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309957>

51. Godny L, Reshef L, Pfeffer-Gik T, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with decreased fecal calprotectin in patients with ulcerative colitis after pouch surgery. *Eur J Nutr*. 2020;59(7):3183–3190. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02158-3>

52. Vrdoljak J, Viločić M, Živković PM, et al. Mediterranean diet adherence and dietary attitudes in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2020;12(11):3429. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12113429>

53. Morvaridi M, Jafarirad S, Seyedian SS, et al. The effects of extra virgin olive oil and canola oil on inflammatory markers and gastrointestinal symptoms in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(6):891–899. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0549-z>

54. Martín-Peláez S, Mosele JI, Pizarro N, et al. Effect of virgin olive oil and thyme phenolic compounds on blood lipid profile: Implications of human gut microbiota. *Eur J Nutr*. 2015;56(1):119–131. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1063-2>

55. de Silva PS, Luben R, Shrestha SS, et al. Dietary arachidonic and oleic acid intake in ulcerative colitis etiology: A prospective cohort study using 7-day food diaries. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(1):11–18. doi: <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328365c372>

Статья поступила: 24.03.2024, принята к печати: 16.06.2024
The article was submitted 24.03.2024, accepted for publication 16.06.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор [**Anatoly I. Khavkin**, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62 [**address:** 62, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 115093, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 237-02-23; **e-mail:** gastropedclin@gmail.com; **e-Library SPIN:** 6070-9473

Налетов Андрей Васильевич, д.м.н., профессор [**Andrew V. Nalyotov**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** nalyotov-a@mail.ru

Мацынина Мария Александровна, к.м.н. [**Maria A. Matsynina**, MD, PhD]; **e-mail:** m.matsynina@gmail.com

С.Г. Губанова¹, Э.Т. Амбарчян¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.А. Вишнева^{1, 2}, И.В. Зеленкова¹, В.А. Ганковский¹, Н.Л. Алешенко¹, Е.В. Кайтукова^{1, 2}, А.Д. Кузьминова¹, В.В. Иванчиков¹

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

Потенциальное влияние некоторых факторов на течение псориаза у детей

Автор, ответственный за переписку:

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

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

Псориаз является вторым наиболее частым заболеванием кожи после атопического дерматита в детском возрасте. Существуют факторы, влияющие как на манифестацию, так и на обострение данного воспалительного кожного процесса. Ведущее значение в патогенезе псориаза в настоящее время отводится роли ключевых цитокинов. Тем не менее, триггерами псориаза также могут быть инфекционные заболевания.

В настоящее время подход к лечению псориаза у детей пересматривается в связи с появлением новых знаний об особенностях клинических проявлений и влиянии многочисленных коморбидных состояний на течение данной патологии. Оценка факторов риска, признаков и симптомов потенциальных сопутствующих заболеваний является важным компонентом ведения пациентов для построения прогностической модели прогрессирования основного заболевания и развития обострений, в том числе на фоне сопутствующих воспалительных процессов.

Ключевые слова: псориаз, дети, коморбидные состояния, стрептококковая инфекция

Для цитирования: Губанова С.Г., Амбарчян Э.Т., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Зеленкова И.В., Ганковский В.А., Алешенко Н.Л., Кайтукова Е.В., Кузьминова А.Д., Иванчиков В.В. Потенциальное влияние некоторых факторов на течение псориаза у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(3):256–262. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2764>

ОБОСНОВАНИЕ

Современное ведение пациентов с хроническими дерматозами требует разработки целевой терапии с учетом клинических и биологических фенотипов болезни. Персонализированная медицина подразумевает отбор пациентов по определенным критериям с выделением субпопуляций/кластеров/фенотипов/эндотипов заболевания как для разработки оптимальных методов диагностики, так и для определения тактики терапии и профилактики заболеваний. В связи с этим

требуется уточнение факторов, влияющих на манифестацию и обострение хронического воспалительного кожного процесса, симптомов со стороны вовлеченных в основную патологический процесс других органов и систем, в том числе респираторного тракта и верхних дыхательных путей, для определения тактики терапии и прогноза течения основного заболевания.

Псориаз является вторым наиболее частым заболеванием кожи после атопического дерматита в детском возрасте и поражает примерно 1% детей [1, 2].

Svetlana G. Gubanova¹, Eduard T. Ambarchyan¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Irina V. Zelenkova¹, Viktor A. Gankovskiy¹, Nataliya L. Aleshenko¹, Elena V. Kaytukova^{1, 2}, Anastasiya D. Kuzminova¹, Vladislav V. Ivanchikov¹

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

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

Potential Effects of Some Factors on Psoriasis Course in Children

Psoriasis is the second most common skin disease after atopic dermatitis in childhood. There are factors affecting both the manifestation and aggravation of this inflammatory skin process. The leading role in the psoriasis pathogenesis is currently associated with key cytokines. However, infectious diseases could be the triggers for psoriasis.

Nowadays, the approach to psoriasis management in children has been revised due to emerging of new knowledge about the clinical manifestations and the role of numerous comorbid conditions in psoriasis course. Risk factors assessment, as well as evaluation of potential comorbidities signs and symptoms, is crucial part in patient management to create a prognostic model of the disease progression and the aggravation development (with underlying associated inflammatory processes included).

Keywords: psoriasis, children, comorbid conditions, streptococcal infection

For citation: Gubanova Svetlana G., Ambarchyan Eduard T., Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Zelenkova Irina V., Gankovskiy Viktor A., Aleshenko Nataliya L., Kaytukova Elena V., Kuzminova Anastasiya D., Ivanchikov Vladislav V. Potential Effects of Some Factors on Psoriasis Course in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(3):256–262. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2764>

Заболеваемость псориазом у детей увеличивается с возрастом. Так, в Великобритании распространенность псориаза у детей в возрасте от 0 до 9 лет составляет 0,55%, а в возрасте от 10 до 19 лет — 1,37% [3]. У девочек псориаз манифестирует в более раннем возрасте. Считается, что более раннее начало заболевания связано с более тяжелыми формами [4].

Во многом клинические формы псориаза в детском возрасте аналогичны таковым у взрослых. Тем не менее, некоторые из них могут различаться по локализации и морфологии. Симптомы, которые чаще всего беспокоят пациентов, включают в себя болезненность, зуд и выраженное шелушение кожного покрова [5]. Псориаз в детском возрасте часто своевременно не распознается, недооценивается, а следовательно, и несвоевременно лечится, представляя собой тяжелую терапевтическую проблему [6]. Таким образом, ранняя диагностика хронических дерматозов и своевременное начало адекватной терапии детей являются актуальными задачами как дерматологов, так и педиатров.

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ПСОРИАЗА У ДЕТЕЙ

Псориаз является мультифакториальным заболеванием, вызванным взаимодействием между множественными аллелями генов и факторами окружающей среды. Вклад наследственности в развитие псориаза, по разным оценкам, превышает 60% [7].

В подтверждение этому клиницистами давно было подмечено, что заболеваемость псориазом значительно выше среди родственников первой и второй степени родства, чем среди населения в целом, и она более конкордантна среди монозиготных, чем дизиготных близнецов [7].

Проводимые генетические исследования выявили в настоящее время 9 локусов, которые связаны с псориазом: так называемые PSORS1–9. Наиболее изученным локусом является PSORS1, соответствующий главному комплексу гистосовместимости (MHC), который кодирует гены, участвующие в презентации антигенов [8]. PSORS1 обуславливает 35–50% наследуемости заболевания, объясняемой известными локусами. Наиболее вероятным аллелем восприимчивости считается HLA-C*06:02 [9]. Другими, менее изученными, локусами являются PSORS2 и PSORS4 на хромосомах 17q25 и 1q21 соответственно. Наиболее вероятным геном восприимчивости в PSORS2 является CARD14, который кодирует активатор ядерного фактора каппа-би (NF-κB) и содержит варианты, связанные с редкими и распространенными формами псориаза [10].

PSORS4 содержит гены, которые кодируют белки рогового слоя эпидермиса, участвующие в терминальной эпидермальной дифференцировке. Этот локус был связан с восприимчивостью к псориазу в полногеномных ассоциативных исследованиях как европейской, так и китайской популяций [7].

Псориазический воспалительный процесс вызван взаимодействием пролиферирующих кератиноцитов, дендритных клеток, нейтрофилов, тучных клеток и Т-лимфоцитов с развитием аутовоспалительных и аутоиммунных реакций [11]. Иницируют воспаление в дебюте псориаза дендритные клетки [12]. Происходит это в результате активации toll-подобных рецепторов дендритных клеток иммунными комплексами [11].

Активированные дендритные клетки перемещаются в лимфатические узлы и секретируют провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли альфа (TNF-α),

интерлейкины (IL) -23 и -12 [12]. Последние два индуцируют деление и дифференцировку Т-хелперов Th17 и Th1 [12]. Цитокины Th17-лимфоцитов, а именно IL-17, IL-21 и IL-22, активируют избыточную пролиферацию кератиноцитов в эпидермисе [13]. Воспалительный путь TNF-α/IL-23/Th17 является ключевым для бляшечного псориаза и, соответственно, мишенью для лекарственной терапии болезни.

В последнее десятилетие появляется все больше публикаций, демонстрирующих взаимосвязь псориаза с некоторыми сопутствующими заболеваниями в детском возрасте, такими как гипертония, гиперлипидемия, сахарный диабет, метаболический синдром, ревматоидный артрит, болезнь Крона и психические расстройства [14]. Было обнаружено, что избыточная масса тела и ожирение являются факторами риска развития псориаза у детей, особенно у мальчиков. Пациенты с этим сопутствующим заболеванием чаще имеют тяжелую форму псориаза по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [15]. Также пациенты с псориазом часто демонстрируют селективное увеличение толщины висцеральной жировой ткани, в частности — эпикардальной жировой ткани [16]. Данный феномен представляет повышенный интерес для исследователей из-за потенциальной связи с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [17].

При изучении метаболического синдрома у пациентов с псориазом показано, что лептин и адипонектин, опосредованно увеличивая продукцию провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1β, IL-12, TNF-α и IL-17 [18], выступают драйверами псориазического воспаления. Более того, сочетание псориаза и ожирения увеличивает риск социальной изоляции, замкнутости, тревожности и депрессии [19, 20].

Ведущее значение в патогенезе псориаза в настоящее время отводится роли ключевых цитокинов. Однако триггерами заболевания могут являться психоэмоциональные стрессы, травмы кожи, применение некоторых медикаментов (бета-блокаторы, препараты лития, антималярийные препараты и интерфероны), а также инфекционные заболевания (особенно вызванные стрептококками и вирусами) [21].

У детей, в отличие от взрослых, одним из важнейших факторов, предрасполагающих к развитию заболевания, являются инфекции, вызванные β-гемолитическим стрептококком [22]. Токсины данной бактерии в качестве суперантигена вызывают активацию Т-лимфоцитов, являющихся ключевыми эффекторными клетками в развитии инициации псориазического процесса. Есть мнение, что антигенное сходство стрептококковых протеинов и антигенов кератиноцитов является основой для реализации роли триггера псориазического воспаления.

Наиболее подвержены риску развития каплевидного псориаза, ассоциированного с наличием стрептококковой инфекции лимфоглоточного кольца, носители аллеля HLA-Cw6, который также служит генетическим маркером псориаза [23]. Одним из механизмов данного взаимодействия является феномен молекулярной мимикрии — явления, при котором происходит аутоиммунный ответ организма не только на антигены стрептококка (М-протеин, пептидогликан клеточной стенки), но и на гомологичные по структуре аутоантигены нормальной ткани организма человека [24]. Ко всему прочему, колонизация и развитие инфекции верхних дыхательных путей *Streptococcus* spp., продуцирующими суперантигенами, усиливает дифференцировку наивных

Т-клеток небных миндалин и экспрессию ими кожного лимфоцитарного антигена (CLA⁺ Т-клетки), а также способствует пролиферации и созреванию специфических CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, распознающих антигенные детерминанты стрептококка, за счет захвата микроорганизмов макрофагами и антигенпрезентирующими клетками (АПК) с последующим представлением компонентов стрептококка наивным Т-клеткам в небных миндалинах и дренирующих лимфатических узлах [25]. Часть структурных компонентов стрептококка в виде М-протеина и пептидогликана попадает в системный кровоток, где поглощается моноцитами, которые в качестве АПК мигрируют в места развивающихся псориазических высыпаний, проникая в дерму и эпидермис. В результате происходит перекрестная реактивность, в которой активированные эффекторные Т-клетки реагируют не только с компонентами стрептококка в коже, но и с кератином нормальных клеток, приводя к патологическому иммунному ответу и воспалению, провоцируя тем самым возникновение псориаза у предрасположенных лиц. Таким образом, рецидивирующие инфекции ротоглотки в совокупности с хроническим воспалением небных миндалин могут привести к созреванию мигрирующих в кожу Т-клеток, которые распознают стрептококк и фрагменты его клеточной стенки, а также могут реагировать с различными стрептококковыми эпитопами или, напротив, с кожно-специфическими эпитопами (кератин) посредством механизма молекулярной мимикрии, что в конечном итоге приводит к развитию псориаза или ухудшению тяжести его течения.

Недавнее исследование [26] подтверждает участие небных миндалин в патогенезе псориаза у пациентов с рецидивирующими инфекциями ротоглотки. Результаты этого исследования свидетельствуют о более частом инфицировании β-гемолитическими стрептококками пациентов с псориазом. В сравнении с пациентами с рецидивирующими инфекциями миндалин без кожных заболеваний у детей с псориазом инфицированность стрептококками группы С достоверно выше. Более того, гистологическое исследование продемонстрировало, что небные миндалины пациентов с псориазом содержали более мелкие лимфоидные фолликулы, занимающие относительно меньшую площадь лимфоидной ткани небных миндалин, что соответственно коррелировало с меньшим количеством макрофагов на единицу площади по сравнению с повторно инфицированными небными миндалинами пациентов контрольной группы (без кожных заболеваний). Эти данные говорят о том, что иммунные реакции в небных миндалинах больных псориазом нарушены. Также выявлена повышенная экспрессия CLA и рецептора IL-23 Т-клетками миндалин, что может способствовать выходу эффекторных Т-клеток из миндалин в эпидермис. Таким образом, предполагается, что небные миндалины могут иметь функциональные изменения, которые способствуют запуску или обострению псориаза [26].

Исследования в области иммунопатогенеза псориаза в последнее десятилетие выявили важные особенности и механизмы, подтверждающие связь инфекционных триггеров, в том числе инфекции *Streptococcus pyogenes*, с течением псориаза.

Существует подмножество Т-клеток памяти, активность которых ограничена кожной тканью. Эти Т-клетки распознаются по экспрессии кожного лимфоцитарно-ассоциированного антигена (CLA). Еще в 2015 г. команда Томаса С. Куппера и Рэйчел А. Кларк идентифицировала четыре основных типа Т-клеток памяти, присутствующих

в коже человека: центральные Т-клетки памяти (Tcm), мигрирующие Т-клетки памяти (Tmm) и две популяции резидентных Т-клеток памяти (Trm); CD4⁺ и CD8⁺CD103⁺ [27]. Tcm преимущественно находятся во вторичных лимфоидных органах (лимфоглоточное кольцо Вальдейра – Пирогова, лимфатические узлы, селезенка, пейеровы бляшки кишечника) и обладают способностью быстро пролиферировать и дифференцироваться в эффекторные Т-клетки при стимуляции антигеном. Примечательно, что небные миндалины являются ключевым компонентом иммунной системы слизистой оболочки ротоглотки и обычно инфицируются стрептококками при псориазе. Данные научных публикаций подтверждают связь между тканью слизистой оболочки (небные миндалины), микробом (*S. pyogenes*) и иммунным ответом кожи (CLA⁺ Т-клетки) [28].

Во время кожного воспаления Т-клетки памяти, возвращающиеся в кожу, способны циркулировать между поражениями участков кожи и кровью. Лучшее понимание резидентных и рециркулирующих Т-клеток может привести к разработке новых методов лечения воспалительных заболеваний, опосредованных Т-клетками.

Учитывая данные о влиянии рецидивирующего воспалительного процесса в небных миндалинах на течение псориаза, распространены рекомендации дерматологов о различных терапевтических подходах у данной категории пациентов, что включает антибактериальную терапию и тонзиллэктомию. На данный момент в литературе нет убедительных доказательств в поддержку использования антибиотиков ни для лечения псориаза, ни для предотвращения развития псориаза после стрептококковой ангины [26]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности, переносимости и безопасности антистрептококковых вмешательств у детей с подтвержденным псориазом [29].

В некоторых случаях пациентам с каплевидным и пустулезным псориазом рекомендуется тонзиллэктомия [30]. Результаты рандомизированного контролируемого исследования продемонстрировали, что тонзиллэктомия является важной альтернативой существующему лечению псориаза для выбранной группы пациентов, которая обеспечивает долгосрочное улучшение [29]. Тем не менее, для точного определения преимуществ тонзиллэктомии при псориазе требуются исследования с длительным наблюдением [29, 31].

Риск развития псориаза значительно выше среди пациентов с пародонтитом [32]. Предполагается, что возбудителем является *Porphyromonas gingivalis*, распространенный грамотрицательный анаэробный патоген, из-за его уникальной способности продуцировать пептидиларгининдезимиразу — основной фермент, который способствует посттрансляционному цитруллинированию пептидов [33]. Во-первых, это, вероятно, связано с общими путями этиопатогенеза между псориазом и пародонтитом, поскольку в обоих случаях наблюдается активный иммунный ответ на присутствие микробиома на поверхности эпителия, что может свидетельствовать об общей генетической предрасположенности, модулирующей активность дендритных клеток и экспрессию toll-подобных рецепторов [34]. Другое объяснение заключается в том, что бактерии и их продукты, участвующие в пародонтальной инфекции, индуцируют активацию клеток Th17 и увеличивают экспрессию IL-17 [34]. Однако необходимы дальнейшие исследования для точного определения молекулярных механизмов, лежащих в основе этого риска.

Сообщается, что *Candida albicans* идентифицирована в 60% образцов из полости рта пациентов с псориазом по сравнению с 20% аналогичных образцов здоровых пациентов [35]. Примечательно, что пациенты с псориазом имеют более низкие уровни сывороточных IgM, IgA и IgG против *C. albicans* по сравнению с контрольной группой, что позволяет предположить, что псориаз может быть связан со сниженной гуморальной иммунной реакцией на *C. albicans*. Также есть подтверждения влияния присутствия *C. albicans* в кишечнике на тяжесть течения псориаза за счет секреции токсинов и образования суперантигенов, что способствует неспецифической активации Т-клеток и выработке цитокинов, тем самым запуская псориазический процесс [35].

Malassezia, как известно, наиболее распространенный род грибов на коже человека [36]. Они обитают в поверхностных слоях рогового слоя, особенно в участках, богатых липидной экссудацией [37]. Сообщалось, что некоторые воспалительные заболевания кожи, такие как себорейный дерматит, неонатальный цефалический пустулез, атопический дерматит и псориаз, связаны с избыточной колонизацией этим микроорганизмом [38]. Роль грибов рода *Malassezia* в течении псориаза до сих пор не совсем понятна и является предметом дискуссий. Известно, что бывают случаи улучшения течения псориаза кожи волосистой части головы на фоне применения противогрибковых препаратов [37]. Определенные виды *Malassezia* ассоциированы с клиническими формами псориаза, например *M. japonica* и *M. furfur* — с вульгарным псориазом, а дрожжи *Malassezia* — с каплевидным псориазом и псориазом кожи волосистой части головы [37, 39, 40]. *M. globosa* является преобладающим дрожжевым грибом, обнаруживаемым в области псориазических поражений кожи волосистой части головы, реже встречаются *M. furfur* и *M. sympodialis*, но поскольку это те же самые виды, которые обнаруживаются и на здоровой коже головы, существует мало доказательств того, что они могут играть роль в патогенезе дерматоза. Вместе с тем анализ сыворотки крови больных псориазом выявил наличие антител против *Malassezia* и ее антигенов [40, 41]. Известно, что *Malassezia* может индуцировать секрецию Th1-связанных цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови *in vitro*, пролиферацию кератиноцитов и выработку провоспалительных цитокинов, которые потенциально способны усиливать псориазическое воспаление [42–44]. Недавние исследования показали, что *Malassezia* spp. избирательно индуцирует выработку IL-17 и других цитокинов, приводящих к воспалению кожи [37]. Еще один фактор, обуславливающий роль грибов рода *Malassezia*, — регресс псориазических поражений на фоне применения топических и системных противогрибковых препаратов [45, 46]. Возможные патогенные механизмы, лежащие в основе воспалительных заболеваний кожи, вызванных грибами рода *Malassezia*, включают в себя разрушение кожного барьера, обусловленное высвобождением различных ферментов, усиление иммунного ответа за счет локально продуцируемых цитокинов и сенсибилизация к аллергенам, продуцируемым видами *Malassezia* [47].

Helicobacter pylori — микроаэрофильная грамотрицательная бактерия — естественным образом колонизирует слизистую оболочку желудка человека. Уровень заболеваемости инфекцией *H. pylori*, считающейся глобальной проблемой здравоохранения, в некоторых странах с развивающимися экономиками достигает

80–90% [48]. В последнее время в нескольких исследованиях сообщалось о связи между некоторыми кожными заболеваниями и инфекцией *H. pylori*, включая атопический дерматит, хроническую спонтанную крапивницу, розацеа, очаговую алопецию [48] и псориаз. В недавнем систематическом обзоре сообщается, что инфекция *H. pylori* связана с патогенезом псориаза, поскольку у пациентов с сопутствующей инфекцией *H. pylori* более высокие показатели PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [49]. Роль *H. pylori* в патогенезе хронических дерматозов связывают с выделением цитотоксических веществ, в частности энтеротоксина, индуцирующего экспрессию Т-клеточного хемотаксического рецептора кожи и лимфоцит-ассоциированных антиген-положительных Т-клеток кожи (CLA), что приводит к запуску аутоиммунных механизмов воспаления [50].

В настоящее время подход к лечению псориаза у детей пересматривается в связи с появлением новых знаний об особенностях клинических проявлений данной патологии и влиянии многочисленных коморбидных состояний на манифестацию и течение основного патологического процесса. Раньше ведущую позицию в терапии тяжелых форм псориаза занимали неселективные иммуносупрессанты, системные ретиноиды и фототерапия, применение которых требовало тщательного лабораторного и клинического мониторинга, а также редко позволяло добиться полного очищения кожи [51]. В настоящее время наиболее перспективными лекарственными средствами являются генно-инженерные биологические препараты, а также синтетические низкомолекулярные противовоспалительные препараты [21, 52]. Среди генно-инженерных биологических препаратов для терапии псориаза используются ингибиторы TNF- α , ингибиторы IL-17, IL-12/23 и IL-23. Низкомолекулярные противовоспалительные препараты, такие как апремиласт и ингибиторы янус-киназ, также одобрены для лечения псориаза [53]. Таким образом, в настоящее время у специалистов, которые работают с пациентами детского возраста, страдающими средне-тяжелыми и тяжелыми формами псориаза, имеется в наличии широкий и пополняемый арсенал эффективных высокоселективных иммуносупрессивных препаратов, которые позволяют обеспечить контроль над течением болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение влияния различных факторов на развитие и течение хронических дерматозов не только способствует лучшему пониманию патологического процесса, но и может обеспечить новые терапевтические стратегии для данной категории пациентов. Признание связи между псориазом и другими заболеваниями может облегчить раннюю диагностику и лечение сопутствующих псориазу заболеваний. К тому же необходимо понять, почему у одних пациентов на фоне инфекций наступают манифестация или обострение псориаза, а у других пациентов этого не происходит. Оценка факторов риска, признаков и симптомов потенциальных сопутствующих заболеваний является важным компонентом ведения пациентов.

В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для построения прогностической модели прогрессирования основного заболевания и развития обострений, в том числе на фоне сопутствующих воспалительных процессов. Это позволит разработать персонализированный алгоритм рекомендаций с учетом выявленных фенотипических особенностей.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.Г. Губанова — идея, поиск и анализ литературных данных, написание текста статьи, утверждение окончательного варианта для публикации.

Э.Т. Амбарчян — поиск и анализ литературных данных, написание статьи.

Л.С. Намазова-Баранова — научное редактирование, утверждение окончательного варианта для публикации.

Е.А. Вишнева — идея, научное редактирование.

И.В. Зеленкова — поиск и анализ литературных данных.

В.А. Ганковский — поиск и анализ литературных данных.

Н.Л. Алешенко — поиск и анализ литературных данных.

Е.В. Кайтукова — поиск и анализ литературных данных.

А.Д. Кузьмина — оформление списка литературы.

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

AUTHORS' CONTRIBUTION

Svetlana G. Gubanova — idea, literature data search and analysis, manuscript writing, approval of the final version for publication.

Eduard T. Ambarchyan — literature data search and analysis, manuscript writing.

Leyla S. Namazova-Baranova — scientific editing, approval of the final version for publication.

Elena A. Vishneva — idea, scientific editing.

Irina V. Zelenkova — literature data search and analysis.

Viktor A. Gankovskiy — literature data search and analysis.

Nataliya L. Aleshenko — literature data search and analysis.

Elena V. Kaytukova — literature data search and analysis.

Anastasiya D. Kuzminova — reference list preparation.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):161–201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.049>
2. Tkach VY, Voloshynovych MS, Girnyk GY, Kozak NV. Clinical features and the course of psoriasis in children. *Dermatology Review*. 2020;107(5):476–480. doi: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.101677>
3. Pinson R, Sotoodian B, Fiorillo L. Psoriasis in children. *Psoriasis (Auckl)*. 2016;6:121–129. doi: <https://doi.org/10.2147/PTT.S87650>
4. Paller AS, Singh R, Cloutier M, et al. Prevalence of psoriasis in children and adolescents in the United States: A claims-based analysis. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(2):187–194.
5. Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2005;352(18):1899–1912. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMr041320>
6. Tangtatco JAA, Lara-Corrales I. Update in the management of pediatric psoriasis. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(4):434–442. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000517>
7. Dand N, Mahil SK, Capon F, et al. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):adv00030. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3384>
8. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet*. 1997;6(5):813–820. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/6.5.813>
9. Strange A, Capon F, Spencer CC, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA and ERAP1. *Nat Genet*. 2010;42(11):985–990. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.694>

Vladislav V. Ivanchikov — review of scientific publications on the manuscript topic, manuscript writing, reference list preparation.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

С.Г. Губанова

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

Э.Т. Амбарчян

<https://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.А. Вишнева

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

И.В. Зеленкова

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

В.А. Ганковский

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

Н.Л. Алешенко

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

Е.В. Кайтукова

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

А.Д. Кузьмина

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

В.В. Иванчиков

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

10. Berki DM, Liu L, Choon SE, et al. Activating CARD14 Mutations Are Associated with Generalized Pustular Psoriasis but Rarely Account for Familial Recurrence in Psoriasis Vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2015;135(12):2964–2970. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2015.288>

11. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: A mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:1–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.07.007>

12. Kamata M, Tada Y. Dendritic Cells and Macrophages in the Pathogenesis of Psoriasis. *Front Immunol*. 2022;13:941071. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.941071>

13. Campanati A, Ganzetti G, Di Sario A, et al. The effect of etanercept on hepatic fibrosis risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and psoriasis. *J Gastroenterol*. 2013;48(7):839–846. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0678-9>

14. Bronckers IMGJ, Paller AS, Van Geel MJ, et al. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. *Pediatr Drugs*. 2015;17(5):373–384. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-015-0137-1>

15. Becker L, Tom WL, Eshagh K, et al. Excess adiposity preceding pediatric psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2014;150(5):573–574. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.324>

16. Амбарчян Э.Т., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н. и др. Лептин и эпикардальный жир: новые маркеры псориаза у детей? Проспективное одномоментное исследование // *Педиатрическая фармакология*. — 2022. — Т.19. — № 3. — С. 242–249. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i3.2481> [Ambarchyan ET, Namazova-Baranova LS, Murashkin NN, et al. Leptin and Epicardial Fat: New Markers of Psoriasis in Children? Prospective Cross-Sectional Study. *Pediatricheskaya farmakologi-*

- ya — *Pediatric pharmacology*. 2022;19(3):242–249. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i3.2481>
17. Намазова-Баранова Л.С., Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В. и др. Изменение толщины эпикардальной жировой ткани у детей с псориазом на фоне биологической терапии: проспективное когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 5. — С. 406–414. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2641> [Namazova-Baranova LS, Ambarchyan ET, Ivanchikov VV, et al. Changes in Epicardial Fatty Tissue Thickness in Pediatric Patients with Psoriasis and on Biological Therapy: Prospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2023;22(5):406–414. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2641>]
18. Thomas J, Parimalam K. Treating pediatric plaque psoriasis: Challenges and solutions. *Pediatric Health Med Ther*. 2016;7:25–28. doi: <https://doi.org/10.2147/PHMT.S75834>
19. Kimball AB, Wu EQ, Guerin A, et al. Risks of developing psychiatric disorders in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):651–657. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.11.948>
20. Brihan I, Ianoşi SL, Boda D, et al. Implications of self-esteem in the quality of life in patients with psoriasis. *Exp Ther Med*. 2020;20(2):202. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9332>
21. van de Kerkhof PCM, Nestlé FO. Psoriasis. In: *Dermatology*. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. 4th edn. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. pp. 138–160.
22. Tollefson MM. Diagnosis and management of Psoriasis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(2):261–277. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.11.003>
23. Хайрутдинов В.Р. Генетический паспорт больного псориазом // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2011. — № 4. — С. 14–19. [Khairutdinov VR. Genetic profile of psoriasis patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2011;(4):14–19. (In Russ).]
24. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(3):470–511. doi: <https://doi.org/10.1128/cmr.13.3.470-511.2000>
25. Davison SC, Ballsdon A, Allen MH, et al. Early migration of cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA) positive T cells into evolving psoriatic plaques. *Exp Dermatol*. 2001;10(4): 280–285. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0625.2001.100408.x>
26. Allen HB, Jadeja S, Allawh RM, Goyal K. Psoriasis, chronic tonsillitis, and biofilms: Tonsillar pathologic findings supporting a microbial hypothesis. *Ear Nose Throat J*. 2018;97(3):79–82. doi: <https://doi.org/10.1177/014556131809700322>
27. Watanabe R, Gehad A, Yang C, et al. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Sci Transl Med*. 2015;7(279):279ra39. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010302>
28. De Jesús-Gil C, Ruiz-Romeu E, Ferran M, et al. CLA(+) T Cell Response to Microbes in Psoriasis. *Front Immunol*. 2018;9:1488. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01488>
29. Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, et al. Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. *J Immunol*. 2012;188(10):5160–5165. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102834>
30. Rachakonda TD, Dhillon JS, Florek AG, Armstrong AW. Effect of tonsillectomy on psoriasis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):261–275. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.10.013>
31. Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, et al. Patient-reported outcomes and clinical response in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with tonsillectomy: A randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(3):340–345. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-2562>
32. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Wetter DA. Periodontitis and risk of psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):857–862. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14051>
33. Abdullah SN, Farmer EA, Spargo L, et al. *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase substrate specificity. *Anaerobe*. 2013;23:102–108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.07.001>
34. Zhang X, Gu H, Xie S, Su Y. Periodontitis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2022;28(1):33–43. doi: <https://doi.org/10.1111/odi.13617>
35. Taheri Sarvyn M, Shokohi T, Hajheydari Z. Evaluation of candidal colonization and specific humoral responses against *Candida albicans* in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2014;53(12):e555–e560. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.12562>
36. Gaitanis G, Velegaki A, Mayser P, Bassukas ID. Skin diseases associated with *Malassezia* yeasts: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31(4):455–463. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.01.012>
37. Liu X, Cai Q, Yang H, et al. Distribution of *Malassezia* species on the skin of patients with psoriasis. *J Mycol Med*. 2021;31(2):101111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2021.101111>
38. Chang CH, Stein SL. *Malassezia*-associated skin diseases in the pediatric population. *Pediatr Dermatol*. 2024. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.15603>
39. Gomez-Moyano E, Crespo-Erchiga V, Martinez-Pilar L, et al. Do *Malassezia* species play a role in exacerbation of scalp psoriasis? *J Mycol Med*. 2014;24(2):87–92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2013.10.007>
40. Honnavar P, Chakrabarti A, Dogra S, et al. Phenotypic and molecular characterization of *Malassezia japonica* isolated from psoriasis vulgaris patients. *J Med Microbiol*. 2015;64(Pt 3):232–236. doi: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000011>
41. Gemmer CM, Deangelis YM, Theelen B, et al. Fast, noninvasive method for molecular detection and differentiation of *Malassezia* yeast species on human skin and application of the method to dandruff microbiology. *J Clin Microbiol*. 2002;40(9):3350–3357. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.40.9.3350-3357.2002>
42. Kanda N, Tani K, Enomoto U, et al. The skin fungus-induced Th1- and Th2-related cytokine, chemokine and prostaglandin E2 production in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(8):1243–1250. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2745.2002.01459.x>
43. Valli JL, Williamson A, Sharif S, et al. In vitro cytokine responses of peripheral blood mononuclear cells from healthy dogs to distemper virus, *Malassezia* and *Toxocara*. *Vet Immunol Immunopathol*. 2010;134(3-4):218–229. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2009.09.023>
44. Baroni A, Paoletti I, Ruocco E, et al. Possible role of *Malassezia furfur* in psoriasis: modulation of TGF-beta1, integrin, and HSP70 expression in human keratinocytes and in the skin of psoriasis-affected patients. *J Cutan Pathol*. 2004;31(1):35–42. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0303-6987.2004.0135.x>
45. Farr PM, Krause LB, Marks JM, Shuster S. Response of scalp psoriasis to oral ketoconazole. *Lancet*. 1985;2(8461):921–922. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)90853-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)90853-0)
46. Beck KM, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Treatment of Genital Psoriasis: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;8(4):509–525. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-018-0257-y>
47. Fang H, Hou Y, Zhuang H, Wang C. The effects of *Malassezia* in the activation of Interleukin (IL)-23/IL-17 axis in Psoriasis. *New Microbiol*. 2022;45(2):130–137.
48. Pellicano R, Ribaldone DG, Fagoonee S, et al. A 2016 panorama of *Helicobacter pylori* infection: key messages for clinicians. *Panminerva Med*. 2016 58(4):304–137.
49. Al-Mendalawi M. Screening of *Helicobacter pylori* in patients with alopecia areata. *Menoufia Med J*. 2019;32(2):748. doi: https://doi.org/10.4103/mmj.826_17
50. Magen E, Delgado JS. *Helicobacter pylori* and skin autoimmune diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(6):1510–1516. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i6.1510>
51. Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):adv00032. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3386>
52. Nogueira M, Puig L, Torres T. JAK Inhibitors for Treatment of Psoriasis: Focus on Selective TYK2 Inhibitors. *Drugs*. 2020;80(4):341–352. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01261-8>
53. Jiang Y, Chen Y, Yu Q, Shi Y. Biologic and Small-Molecule Therapies for Moderate-to-Severe Psoriasis: Focus on Psoriasis Comorbidities. *BioDrugs*. 2023;37(1):35–55. doi: <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00569-z>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

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

Амбарчян Эдуард Тигранович, к.м.н. [**Eduard T. Ambarchian**, MD, PhD]; **e-mail:** edo_amb@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4878-5562

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

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

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

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

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

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

Кузьминова Анастасия Дмитриевна [**Anastasiia D. Kuzminova**, MD]; **e-mail:** kuzminova_derma@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 7014-2239

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

Н.А. Аверкина¹, М.Э. Багаева², А.А. Баранов^{3, 4}, Н.Д. Вашакмадзе^{3, 5}, Е.А. Вишнева^{3, 5},
О.С. Гундобина³, Н.В. Журкова³, Е.В. Кайтукова^{3, 5}, Е.В. Комарова^{3, 5}, Т.В. Маргиева⁴,
Л.С. Намазова-Баранова^{3, 5}, В.П. Новикова⁶, Е.Е. Петряйкина^{3, 7, 8}, М.М. Платонова³,
А.С. Потапов^{4, 9}, О.Я. Смирнова³, Т.В. Строкова², А.Н. Сурков^{3, 5}, Н.Н. Таран², М.В. Федосеенко^{3, 5},
Н.А. Семёнова¹⁰, И.В. Анисимова¹⁰, С.А. Репина¹⁰, Д.М. Субботин¹⁰, В.В. Свиридова¹⁰,
А.И. Хавкин¹¹, Е.А. Яблокова¹¹, Г.В. Волынец¹², И.В. Садовникова¹³, Е.Л. Туманова⁵

¹ ЦНИИОИЗ, Москва, Российская Федерация

² ФИЦ питания и биотехнологии, Москва, Российская Федерация

³ НИИ педиатрии и охраны здоровья НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁴ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁵ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁶ СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁸ РУДН, Москва, Российская Федерация

⁹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

¹⁰ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

¹¹ НИКИ детства, Москва, Российская Федерация

¹² НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Москва, Российская Федерация

¹³ ПИМУ, Нижний Новгород, Российская Федерация

Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с гликогеновой болезнью

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

Авторами представлены современные эпидемиологические данные и особенности этиопатогенеза гликогеновой болезни, даны клинические характеристики различных типов данной нозологии. В соответствии с разработанными клиническими рекомендациями приведены сведения по лабораторно-инструментальным и морфологическим признакам гликогеновой болезни у детей, а также о методах лечения гликогеновой болезни. Ввиду многообразия клинических форм гликогенозов в статье представлена актуальная информация по тем типам патологии, которые протекают с преимущественным поражением печени.

Ключевые слова: нарушения углеводного обмена, болезни накопления гликогена, гликогеноз, клинические рекомендации, дети

Для цитирования: Аверкина Н.А., Багаева М.Э., Баранов А.А., Вашакмадзе Н.Д., Вишнева Е.А., Гундобина О.С., Журкова Н.В., Кайтукова Е.В., Комарова Е.В., Маргиева Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Новикова В.П., Петряйкина Е.Е., Платонова М.М., Потапов А.С., Смирнова О.Я., Строкова Т.В., Сурков А.Н., Таран Н.Н., Федосеенко М.В., Семёнова Н.А., Анисимова И.В., Репина С.А., Субботин Д.М., Свиридова В.В., Хавкин А.И., Яблокова Е.А., Волынец Г.В., Садовникова И.В., Туманова Е.Л. Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с гликогеновой болезнью. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(3):263–288. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2765>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гликогеновые болезни (гликогенозы) — заболевания из группы наследственных болезней обмена веществ, обусловленные нарушением метаболизма гликогена.

Гликогеновая болезнь, тип Ia (ГБ Ia) (синонимы: болезнь фон Гирке, гепаторенальный гликогеноз, гепатонефромегальный гликогеноз, дефицит глюкозо-6-фосфатазы) — заболевание обусловлено недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы, что приводит к накоплению гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип Ib (ГБ Ib) — заболевание обусловлено недостаточностью микросомального транспортного белка T₁ (транслоказы глюкозо-6-фосфатазы) и ассоциировано с избыточным накоплением гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип II (ГБ II) — болезнь Помпе (см. клинические рекомендации «Болезнь Помпе»).

Гликогеновая болезнь, тип III (ГБ III) (синонимы: болезнь Кори, болезнь Форбса, лимитдекстриноз, дефицит амило-1,6-глюкозидазы, дефицит гликоген-

деветвящего фермента «дебранчера») — заболевание обусловлено недостаточностью гликоген-деветвящего фермента, представленного амило-1,6-глюкозидазой и 4-α-глюканотрансферазой, и ассоциировано с накоплением гликогена аномальной структуры с короткими боковыми ветвями в печени и/или мышцах. В зависимости от активности каталитических единиц и локализации дефицитного фермента выделяют 4 подтипа ГБ III: IIIa, IIIb, IIIc и IIId. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип IV (ГБ IV) (синонимы: болезнь Андерсен, дефицит амило-1,4:1,6-глюканотрансферазы, дефицит гликоген-ветвящего фермента, амилопектиноз) — заболевание обусловлено недостаточностью амило-1,4:1,6-глюканотрансферазы (гликоген-ветвящего фермента) и сопровождается накоплением гликогена аномальной структуры в различных органах и тканях, включая печень и мышцы. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип V (ГБ V) (синонимы: болезнь Мак-Ардила, недостаточность мышечной фосфо-риказы) — заболевание обусловлено недостаточностью

мышечной гликогенфосфорилазы, приводящей к накоплению гликогена в мышцах. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип VI (ГБ VI) (синонимы: болезнь Херса (Эра), дефицит фосфорилазы печени) — заболевание обусловлено недостаточностью печеночной фосфорилазы и ассоциировано с накоплением гликогена нормальной структуры в печени. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип IXa1 и IXa2 (ГБ IXa1 и ГБ IXa2) (синоним для IXa1: X-сцепленный печеночный гликогеноз типа I; синоним для IXa2: X-сцепленный печеночный гликогеноз типа II) — заболевание обусловлено недостаточностью α₂-субъединицы киназы фосфорилазы (фосфокиназы) печени и ассоциировано с избыточным накоплением гликогена в органе. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип IXb (ГБ IXb) (синоним: дефицит мышечной/печеночной киназы фосфорилазы аутосомно-рецессивный) — заболевание обусловлено недостаточностью β-субъединицы мышечной/печеночной киназы фосфорилазы и ассоциировано с накопле-

Natalia A. Averkina¹, Madlena E. Bagaeva², Aleksander A. Baranov^{3, 4}, Nato D. Vashakmadze^{3, 5}, Elena A. Vishneva^{3, 5}, Olga S. Gundobina³, Nataliya V. Zhurkova³, Elena V. Kaitukova^{3, 5}, Elena V. Komarova^{3, 5}, Tea V. Margieva⁴, Leyla S. Namazova-Baranova^{3, 5}, Valeria P. Novikova⁶, Elena E. Petryaykina^{3, 4, 5}, Mariya M. Platonova³, Aleksander S. Potapov^{4, 9}, Olga Ya. Smirnova³, Tatiana V. Strokova², Andrey N. Surkov^{3, 5}, Nataliya N. Taran², Marina V. Fedoseenko^{3, 5}, Nataliya A. Semenova¹⁰, Inga V. Anisimova¹⁰, Svetlana A. Repina¹⁰, Dmitriy M. Subbotin¹⁰, Valeria V. Sviridova¹⁰, Anatoliy I. Havkin¹¹, Ekaterina A. Yablokova¹¹, Galina V. Volynets¹², Irina V. Sadovnikova¹³, Elena L. Tumanova⁵

¹ Russian Research Institute of Health, Moscow, Russian Federation

² Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

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

⁴ I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁶ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁷ Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁸ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

⁹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

¹⁰ N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

¹¹ Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation

¹² Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow, Russian Federation

¹³ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Current Clinical Guidelines for the Management of Patients with Glycogen Storage Disease

Glycogen storage disease refers to hereditary pathologies of carbohydrate metabolism, its cause is mutations of various genes encoding enzymes responsible for the synthesis and breakdown of glycogen. Due to enzyme defects, excessive glycogen deposition occurs in cells of various tissues, mainly in the liver and muscles. The authors present modern epidemiological data and features of the etiopathogenesis of glycogen storage disease, and give clinical characteristics of various types of this nosology. In accordance with the developed clinical guidelines, information is provided on laboratory, instrumental and morphological signs of glycogen storage disease in children, as well as on methods of treatment of glycogen storage disease. Due to the variety of clinical forms of glycogenosis, the article provides up-to-date information on three types of pathology that occur with predominant liver damage.

Key words: abnormalities in glucose metabolism, glycogen-storage disease, glycogenosis, clinical guidelines, children

For citation: Averkina Natalia A., Bagaeva Madlena E., Baranov Aleksander A., Vashakmadze Nato D., Vishneva Elena A., Gundobina Olga S., Zhurkova Nataliya V., Kaitukova Elena V., Komarova Elena V., Margieva Tea V., Namazova-Baranova Leyla S., Novikova Valeria P., Petryaykina Elena E., Platonova Mariya M., Potapov Aleksander S., Smirnova Olga Ya., Strokova Tatiana V., Surkov Andrey N., Taran Nataliya N., Fedoseenko Marina V., Semenova Nataliya A., Anisimova Inga V., Repina Svetlana A., Subbotin Dmitriy M., Sviridova Valeria V., Havkin Anatoliy I., Yablokova Ekaterina A., Volynets Galina V., Sadovnikova Irina V., Tumanova Elena L. Current Clinical Guidelines for the Management of Patients with Glycogen Storage Disease. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(3):263–288. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2765>

нием гликогена в печени и мышцах. Тип наследования — ауtosомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип IXc (ГБ IXc) (синоним: недостаточность тестикулярной/печеночной изоформы γ -субъединицы киназы фосфорилазы) — заболевание обусловлено недостаточностью тестикулярной/печеночной изоформы γ -субъединицы киназы фосфорилазы и ассоциировано с накоплением гликогена в печени и мышцах. Тип наследования — ауtosомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип IXd (ГБ IXd) (синоним: дефицит мышечной киназы фосфорилазы X-сцепленный) — заболевание обусловлено недостаточностью α -субъединицы мышечной киназы фосфорилазы, приводящей к накоплению гликогена в скелетных мышцах. Тип наследования — ауtosомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип X (ГБ X) (синоним: недостаточность мышечной фосфоглицератмутаза) — заболевание обусловлено недостаточностью фосфоглицератмутаза, приводящей к накоплению гликогена в скелетных мышцах. Тип наследования — ауtosомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип XI (ГБ XI) (синоним: дефицит мышечной лактатдегидрогеназы A) — заболевание обусловлено недостаточностью лактатдегидрогеназы A в миоцитах, приводящей к накоплению гликогена в скелетных мышцах. Тип наследования — ауtosомно-рецессивный.

Синдром Фанкони – Бикеля (синонимы: гепаторенальный гликогеноз с синдромом Фанкони, гликогеноз, тип Фанкони) — заболевание обусловлено недостаточностью транспортера глюкозы 2, которая приводит к накоплению гликогена в печени и почках. Тип наследования — ауtosомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип 0 (ГБ 0) (синонимы: агликогеноз, дефицит печеночной или мышечной гликогенсинтазы) — заболевание обусловлено недостаточностью гликогенсинтазы в печени или в мышцах, которая приводит к нарушению синтеза гликогена в печени, мышцах. В зависимости от локализации дефицитного фермента выделяют печеночную и мышечную формы заболевания. Тип наследования — ауtosомно-рецессивный.

Болезнь накопления гликогена в сердце, врожденная, летальная (синонимы: недостаточность киназы фосфорилазы сердца, PRKAG2-синдром) — заболевание обусловлено недостаточностью киназы фосфорилазы в кардиомиоцитах, приводящей к накоплению гликогена в сердечной мышце. Тип наследования — ауtosомно-доминантный.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Гликогеновая болезнь, тип Ia

Заболевание обусловлено мутациями в гене *G6PC*, кодирующем глюкозо-6-фосфатазу, что приводит к ее недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника, а также в островках β -клеток поджелудочной железы и желчного пузыря. Ген картирован на длинном плече 17-й хромосомы в локусе *17q21.31* [1, 2].

Глюкозо-6-фосфатаза катализирует конечную реакцию как глюконеогенеза, так и гидролиза гликогена, гидролизую глюкозо-6-фосфат на глюкозу и неорганический фосфат (Pi) и являясь единственным источником обеспечения организма большими концентрациями глюкозы. Неспособность организма больного превратить глюкозо-6-фосфат в глюкозу ведет к гипогликемии даже при кратковременном голодании из-за блокады гликогенолиза и глюконеогенеза и к накоплению глико-

гена в печени, почках и слизистой оболочке кишечника, приводя к дисфункции этих органов [1, 3]. Накопление субстрата блокированной реакции, глюкозо-6-фосфата, стимулирует гликолиз и накопление лактата, который, синтезируясь в эритроцитах и мышечной ткани, не может быть превращен в глюкозу в печени (блокада глюконеогенеза). Гипогликемия обуславливает относительно низкую концентрацию инсулина. Снижается соотношение инсулин/глюкагон, что стимулирует липолиз, и повышается уровень жирных кислот в плазме. Стимуляция гликолиза ведет к увеличению синтеза глицерола и ацетил-КоА, субстратов и кофакторов синтеза триглицеридов в печени. Глюкагон также стимулирует метаболические пути, угнетающие β -окисление жирных кислот в митохондриях, что сопровождается дикарбоновой ацидурией. Поскольку скорость синтеза аполипопротеинов и образования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) отстает от ускоренного синтеза липидов, в гепатоцитах образуются капли жира, что формирует выраженную гепатомегалию (жировую трансформацию, стеатоз печени). Лактат является конкурентным ингибитором почечноканальцевой секреции уратов, что ведет к гиперурикемии и гипоурикозурии. Гиперурикемия является следствием не только снижения почечного клиренса, но и гиперпродукции мочевой кислоты в результате истощения внутрипеченочного фосфата и ускоренной деградации адениновых нуклеотидов [4, 5].

Механизмы формирования фокально-сегментарного гломерулосклероза при ГБ I окончательно не ясны. Предположительно, формирование фокально-сегментарного гломерулосклероза связано также с персистирующей гиперлипидемией — наподобие того, как это происходит при первичном нефротическом синдроме с неадекватным контролем частоты рецидивов и активности болезни. На роль других патогенетических факторов претендуют артериальная гипертензия, нередко возникающая при ГБ I, и гиперурикемия [6, 7].

Гликогеновая болезнь, тип Ib

Заболевание обусловлено мутациями гена *SLC17A4*, кодирующего микросомальный транспортный белок T_1 (транслоказу глюкозо-6-фосфатазы), что приводит к недостаточности этого фермента в печени, почках, слизистой оболочке кишечника. Ген картирован на длинном плече 11-й хромосомы в локусе *11q23.3*.

Расположение активного центра глюкозо-6-фосфатазы в просвете эндоплазматического ретикулума (ЭПР) обуславливает необходимость транспортировки всех субстратов и продуктов реакции, катализируемой ферментом, через мембрану ЭПР. Недостаточность белка T_1 сопровождается недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы [1]. Специфическим признаком ГБ Ib являются нейтропения и ухудшение функции нейтрофилов. У таких больных нарушена как двигательная способность нейтрофилов, так и их активность при респираторном взрыве. Кроме того, эти патологические изменения могут быть связаны с нарушением транспорта глюкозы через мембрану полиморфноядерных лейкоцитов. Согласно существующим предположениям, микросомальный транспорт глюкозо-6-фосфата играет определенную роль в антиоксидантной защите нейтрофилов, а генетическая поломка транслоказы глюкозо-6-фосфатазы ведет к нарушению клеточных функций, в частности апоптоза, что может служить объяснением нейтрофильной дисфункции у больных с ГБ Ib [8, 9].

Гликогеновая болезнь, тип III

Заболевание обусловлено мутациями гена *AGL*, кодирующего гликоген-деветвящий фермент, который представляет собой большой мономерный белок с молекулярной массой приблизительно 160 кД и имеет 2 каталитические единицы — амило-1,6-глюкозидазу и 4- α -глюканотрансферазу, способные функционировать независимо друг от друга, однако для нормального действия деветвящего фермента необходима активность обеих каталитических единиц. Подавляющее большинство больных имеют дефицит этого энзима как в печени, так и в поперечно-полосатых мышцах, включая сердечную (подтип IIIa), однако примерно у 15% пациентов он отмечается только в печени (подтип IIIb). Наличие указанных подтипов объясняется различной экспрессией фермента в тканях. В редких случаях селективное снижение активности либо амило-1,6-глюкозидазы, либо 4- α -глюканотрансферазы приводит к развитию подтипов IIIc и IIId болезни соответственно. Ген картирован на коротком плече 1-й хромосомы в локусе *1p21.2* [1].

Амило-1,6-глюкозидаза участвует в метаболизме гликогена в точках ветвления гликогенового «дерева». Фермент является бифункциональным, с одной стороны, превращая лимит-декстрин в гликоген с наружными цепями нормальной длины, с другой — освобождая глюкозу путем гидролиза α -1,6-глюкозидной связи. Недостаточность фермента влечет нарушение процесса гликогенолиза, приводя к накоплению в тканях (печень, мышцы) молекул гликогена аномальной формы с укороченными наружными цепями, который оказывает цитотоксическое действие, приводя к дисфункции соответствующих органов. Механизмы формирования гипогликемии и лактатацидоза сходны с таковыми при ГБ I [10, 11].

Гликогеновая болезнь, тип IV

Заболевание обусловлено мутациями в гене *GBE1*, кодирующем амило-1,4:1,6-глюканотрансферазу, что приводит к ее недостаточности в печени, мышцах, лейкоцитах, эритроцитах и фибробластах. Ген картирован на коротком плече 3-й хромосомы в локусе *3p12.2*.

Амило-1,4:1,6-глюканотрансфераза участвует в метаболизме гликогена при точках ветвления гликогенового «дерева». Недостаточность фермента обуславливает нарушение нормального синтеза гликогена, вследствие чего образуется аномальный полисахарид с амилопектиноподобной структурой (полигликозгликан), который, накапливаясь в различных тканях, включая печень и мышцы, повреждает их клетки [1, 12].

Гликогеновая болезнь, тип V

Заболевание обусловлено мутациями гена *PYGM*, кодирующего мышечную фосфорилазу. Ген картирован на длинном плече 11-й хромосомы в локусе *11q13.1*. Вследствие дефицита мышечной фосфорилазы нарушается расщепление гликогена до глюкозо-1-фосфата, в результате чего происходит накопление гликогена в мышцах.

Гликогеновая болезнь, тип VI

Заболевание возникает вследствие мутаций в гене *PYGL*, кодирующем фосфорилазу печени. Ген картирован на длинном плече 14-й хромосомы в локусе *14q21.1* [1].

Дефицит печеночной фосфорилазы, катализирующей первую реакцию распада гликогена, ведет к его избыточному накоплению в гепатоцитах [13, 14].

Гликогеновая болезнь, тип IXa1 и IXa2

Заболевание обусловлено мутациями в гене *PNKA2*, кодирующем α_2 -субъединицу печеночной киназы фосфорилазы, что приводит к ее недостаточности в печени и эритроцитах (подтип IXa1) или только в печени (подтип IXa2). Ген картирован на коротком плече X-хромосомы в локусе *Xp22.13* [1].

Гликогеновая болезнь, тип IXb

Заболевание обусловлено мутациями в гене *PNKB*, кодирующем β -субъединицу мышечной/печеночной киназы фосфорилазы. Ген картирован на длинном плече 16-й хромосомы в локусе *16q12.1*.

Гликогеновая болезнь, тип IXc

Заболевание обусловлено мутациями в гене *PNKG2*, кодирующем тестикулярную/печеночную изоформу γ -субъединицы киназы фосфорилазы. Ген картирован на коротком плече 16-й хромосомы в локусе *16p11.2*.

Гликогеновая болезнь, тип IXd

Заболевание обусловлено мутациями в гене *PNKA1*, кодирующем мышечную изоформу α -субъединицы киназы фосфорилазы. Ген картирован на длинном плече X-хромосомы в локусе *Xq13.1*.

Патогенез гликогеновых болезней, тип IX

Дефицит любой из субъединиц киназы фосфорилазы *b* нарушает процесс фосфоролиза печеночной фосфорилазы *b* в фосфорилазу *a*, что ведет к нарушению активации последней и в итоге — к невозможности расщепления гликогена. Фосфокиназа состоит из 4 разных субъединиц, каждую из которых кодируют различные гены, располагающиеся на различных хромосомах и по-разному экспрессирующиеся в различных тканях: α (*PNKA2*), β (*PNKAB*), γ (*PNKG2*), δ (*CALM1*). Субъединицы α и β выполняют регуляторные функции, γ — каталитическую функцию, а δ — функцию связывания ионов Ca^{2+} . Субъединица α имеет две изоформы — мышечную и печеночную, кодируемые двумя разными генами, располагающимися на X-хромосоме. Недостаточность киназы фосфорилазы, в зависимости от изоформы, приводит к накоплению гликогена в печени, в печени и мышцах, изолированно в мышцах, в сердце [15, 16].

Гликогеновая болезнь, тип X

Заболевание обусловлено мутациями в гене *PGAM2*, кодирующем мышечную фосфоглицератмутаза. Ген картирован на коротком плече 7-й хромосомы в локусе *7p13*. Недостаточность фермента приводит к нарушению превращения 3-фосфоглицерата в 2-фосфоглицерат, нарушению процессов гликолиза и накоплению гликогена в мышцах.

Гликогеновая болезнь, тип XI

Заболевание обусловлено мутациями в гене *LDHA*, кодирующем субъединицу A лактатдегидрогеназы. Ген картирован на коротком плече 11-й хромосомы в локусе *11p15*. Недостаточность фермента приводит к нарушению процессов гликолиза и накоплению гликогена в мышцах.

Синдром Фанкони – Бикеля

Заболевание обусловлено мутациями в гене *SLC2A2*, кодирующем транспортер глюкозы 2. Ген картирован

на длинном плече 3-й хромосомы в локусе 3q26.2. Недостаточность фермента приводит к нарушению транспорта глюкозы и галактозы через клеточную мембрану в гепатоцитах, эпителии кишечника и почечных канальцев, что приводит к накоплению гликогена в клетках.

Гликогеновая болезнь, тип 0

Заболевание обусловлено мутациями в генах *GYS2* и *GYS2*, кодирующих печеночную и мышечную гликогенсинтазу. Ген картирован на коротком плече 12-й хромосомы в локусе 12p12.1 (для печеночной формы) и на длинном плече 19-й хромосомы в локусе 19q13.33 (для мышечной). Недостаточность гликогенсинтазы приводит к невозможности синтеза гликогена и, соответственно, к выраженному снижению его содержания в печени или мышцах.

Болезнь накопления гликогена в сердце, врожденная, летальная

Заболевание обусловлено мутациями в гене *PRKAG2*, кодирующем γ_2 -субъединицу 5'-аденозинмонофосфатактивируемой протеинкиназы. Ген картирован на длинном плече 7-й хромосомы в локусе 7q36.1. Недостаточность фермента приводит к нарушению регуляции аденозинтрифосфата, нарушению метаболизма глюкозы и жирных кислот, отложению гликогена в кардиомиоцитах.

Эпидемиология

Частота встречаемости ГБ составляет от 1 на 20 тыс. до 1 на 40 тыс. новорожденных [17]. Наиболее часто встречаются ГБ I, III, VI и IX.

ГБ Ia встречается примерно у 80% пациентов среди всех больных ГБ I [18]. Частота встречаемости ГБ Ia в общей популяции составляет 1 на 100–300 тыс., среди евреев-ашкенази — 1 на 20 тыс. [2]. ГБ Ib встречается примерно у 20% пациентов всех больных ГБ I [2].

ГБ III встречается у 24% от всех пациентов с ГБ. Частота данного заболевания в Европе составляет 1 на 83 тыс. живых новорожденных, 1 на 5400 — в Израиле, на Фаройских островах (Северная Атлантика) — 1 на 3600 новорожденных, что связано с эффектом основателя [19].

ГБ VI встречается с частотой 1 на 100 тыс. новорожденных.

ГБ IX практически в 25% случаев обусловлена недостаточностью α_2 -субъединицы киназы фосфорилазы, соответственно ГБ IXa является наиболее распространенной среди ГБ этого типа [16, 20].

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

E74.0 Болезни накопления гликогена.

Классификация

В настоящее время принято использовать классификацию, предложенную Дж. Кори в 1954 г. и построенную по хронологическому принципу: типы ГБ обозначаются римскими цифрами и располагаются в порядке открытия синдромов и соответствующих ферментных дефектов. Приводимая рабочая классификация ГБ учитывает типы заболевания, фермент, недостаточность которого привела к развитию клинической картины, важнейшие клинико-лабораторные характеристики, особенности течения и прогноза этой патологии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Гликогеновая болезнь, тип Ia

Возраст начала болезни — неонатальный период, чаще 1-й год жизни (в 3–4 мес).

Основные клинические проявления заболевания: задержка физического развития, «кукольное» лицо, большой выступающий живот, гепатомегалия, диффузная мышечная гипотония, ксантомы на коже.

В большинстве случаев заболевание манифестирует остро: эпизоды слабости, вялости, вплоть до комы, обусловленные гипогликемией и лактацидозом. У части пациентов развивается судорожный синдром, обусловленный гипогликемией.

Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выявляются гепатомегалия, нарушение функции печени, печеночная недостаточность. Может развиваться аденоматоз печени, имеющий склонность к злокачественному перерождению (гепатома, гепатоцеллюлярная карцинома). Печеночные аденомы относятся к хорошо известным осложнениям ГБ I. Появление аденомы печени при ГБ возможно в любом возрасте, однако обычно они образуются между вторым и третьим десятилетиями жизни с частотой от 16 до 75%, которая не зависит от пола пациентов. На фоне гиперлипидемии может сформироваться хронический панкреатит.

Поражение почек включает в себя фокально-сегментарный гломерулосклероз, сопровождающийся протеинурией и снижением почечных функций, нефрокальциноз, амилоидоз, синдром Фанкони, дистальный почечно-тубулярный ацидоз с исходом в хроническую почечную недостаточность, требующую гемодиализа и/или трансплантации почек [18, 21]. В постпубертатный период на первый план выступает гиперурикемия с ее клиническими осложнениями [22, 23].

Также характерны носовые кровотечения, остеопения, остеопороз, склонность к переломам, гипогонадизм.

У некоторых пациентов развивается легочная гипертензия, прогрессирующая в хроническую сердечную недостаточность и приводящая к смерти в юношеском возрасте.

Поражение головного мозга возникает вследствие повторных тяжелых гипогликемических атак, нередко выявляется у пациентов с ГБ I [24].

Поражение мышц при ГБ Ia протекает с формированием миопатического синдрома и нарушением функции мышц. Симптомы болезни характеризуются наличием выраженной мышечной гипотонии с последующим нарастанием слабости и атрофии мышц проксимальных отделов рук и ног (амиотрофический симптомокомплекс) [25].

При лабораторном исследовании выявляются гипогликемия, лактацидоз, повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гиперурикемия, гиперлипидемия (значительное повышение уровня триглицеридов, умеренное повышение уровня фосфолипидов, липопротеинов, холестерина, ЛПНП, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)).

Гликогеновая болезнь, тип Ib

Возраст начала заболевания — неонатальный период и первый год жизни.

Основные клинические проявления заболевания: задержка физического развития, «кукольное» лицо, большой выступающий живот, фурункулез, периоральные и перианальные изъязвления, тяжелые рецидивы

рующие инфекции, отиты, воспалительные заболевания кишечника, что связано с наличием нейтропении и дисфункции нейтрофилов.

В большинстве случаев заболевание начинается остро, с эпизодов слабости, вялости, нарушения сознания, вплоть до комы в связи с гипогликемией и выраженным лактатацидозом, что обусловлено увеличением интервала между кормлениями. Поражение печени включает в себя гепатомегалию, нарушение функции печени вплоть до развития цирроза, аденоматоз печени, имеющий склонность к злокачественному перерождению (гепатома, гепатоцеллюлярная карцинома). У пациентов часто развиваются панкреатиты.

Поражение почек включает в себя протеинурию, гиперурикемию, фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефрокальциноз, амилоидоз, синдром Фанкони, дистальный почечно-тубулярный ацидоз с исходом в хроническую почечную недостаточность.

В данной группе пациентов повышена частота встречаемости аутоиммунных поражений щитовидной железы и гипотиреоза [26–29].

При лабораторном исследовании выявляются нейтропения, гипогликемия, лактатацидоз, повышение АСТ, АЛТ, гиперурикемия, гиперлипидемия (значительное повышение уровня триглицеридов, умеренное повышение уровня фосфолипидов, липопротеинов, холестерина, ЛПНП, низкий уровень ЛПВП).

Гликогеновая болезнь, тип III

Возраст начала заболевания — первый год жизни.

Основные клинические проявления заболевания: задержка физического развития; поражение печени — включает в себя гепатомегалию, нарушение функции печени, фиброз печени; со стороны сердечно-сосудистой системы — кардиомегалия, кардиомиопатия, при электрокардиографии (ЭКГ) — признаки гипертрофии левого желудочка.

Со стороны мышечной системы у пациентов выявляются диффузная мышечная гипотония, мышечная слабость, миопатия. С возрастом мышечная слабость нарастает, развивается гипотрофия мышц дистальных отделов конечностей, возникает ограничение подвижности позвоночника.

У части пациентов встречаются хронические отиты, синуситы, остеопороз, гипогонадизм. Некоторые больные с ГБ III попадают в группу высокого риска развития остеопороза, что, в свою очередь, может являться следствием лактатацидоза и гипогонадизма.

Поражение почек при ГБ III проявляется ренальным тубулярным ацидозом [10, 11, 30].

При лабораторном исследовании выявляются гипогликемия, у части детей — умеренный лактатацидоз, повышение АСТ, АЛТ, гиперлипидемия (повышение уровня триглицеридов, холестерина), увеличение показателей креатинфосфокиназы (КФК) и изоферментов креатинфосфокиназы (КФК-МВ) в крови.

У 15 % пациентов выявляется изолированное поражение печени.

Гликогеновая болезнь, тип IV

Различают 6 клинических форм данного заболевания: классическая печеночная, непрогрессирующая печеночная, фатальная перинатальная, врожденная нервно-мышечная, детская нервно-мышечная, взрослая нервно-мышечная с изолированной миопатией [31, 32].

Классическая печеночная форма ГБ IV характеризуется гепатомегалией, возникающей в возрасте 12–18 мес,

плохой прибавкой массы тела, быстро прогрессирующим поражением печени вплоть до развития цирроза. Печеночная недостаточность развивается в возрасте 3–5 лет и приводит к гибели пациента.

У больных непрогрессирующей печеночной формой выявляются гепатомегалия, гепатоспленомегалия и незначительное повышение печеночных трансаминаз в крови, которые с возрастом могут вернуться к нормальным значениям.

При перинатальной (фатальной) форме ГБ IV антенатально выявляется водянка внутриутробного ребенка и оболочек плодного пузыря, наблюдается снижение двигательной активности внутриутробного ребенка, в части случаев у матерей описаны кистозные гигромы в шейке матки. Основные клинические проявления заболевания: артрогрипоз, диффузная мышечная гипотония, мышечная слабость, гипорефлексия, кардиомиопатия, угнетение дыхания, умеренное поражение печени. Летальный исход в неонатальном периоде на фоне тяжелого поражения сердечно-сосудистой, дыхательной систем и прогрессирующего поражения мышц.

Врожденная и детская нервно-мышечные формы заболевания характеризуются прогрессирующей миопатией и кардиомиопатией [33]. Первые признаки — непереносимость физических нагрузок, одышка при физических нагрузках. С возрастом заболевание неуклонно прогрессирует, развивается мышечная слабость. В тяжелых случаях — застойная сердечная недостаточность. При лабораторных исследованиях выявляется повышение КФК.

Взрослая форма данного заболевания представляет собой изолированную миопатию или полиглюкозановую болезнь (болезнь Лафора).

Гликогеновая болезнь, тип V

Заболевание возникает на первом-втором десятилетии жизни.

Основные клинические проявления: непереносимость физических нагрузок, мышечная слабость, боли в мышцах, судороги после физических нагрузок, рабдомиолиз. При лабораторном исследовании — увеличение уровня КФК крови, при физической нагрузке — увеличение лактата, мочевой кислоты крови, миоглобинурия.

Гликогеновая болезнь, тип VI

Возраст начала заболевания — первые годы жизни.

Основные клинические проявления: задержка роста в детском возрасте, гепатомегалия, нарушение функции печени. При лабораторном исследовании — умеренная гипогликемия, гиперлипидемия. Обычно заболевание протекает доброкачественно, с достижением стойкой ремиссии симптомов по мере роста ребенка. При некоторых мутациях сохраняется остаточная активность фермента, и у таких пациентов болезнь протекает с минимальной клинической симптоматикой [34].

Гликогеновая болезнь, тип IXa

Заболевание возникает в первые годы жизни.

Основные клинические проявления: задержка роста в детском возрасте, задержка моторного развития, гепатомегалия, нарушение функции печени. При лабораторном обследовании выявляют умеренную гипогликемию, небольшое повышение печеночных трансаминаз, холестерина, триглицеридов. Течение заболевания благоприятное. С возрастом клинические признаки и биохимические показатели постепенно нормализуются.

Гликогеновая болезнь, тип IXb

Возраст начала заболевания — первые годы жизни.

Основные клинические проявления: низкий рост, гепатомегалия, нарушение функции печени, диарея, диффузная мышечная гипотония в сочетании с легкой мышечной слабостью. При лабораторном исследовании выявляется увеличение АСТ, АЛТ, иногда — гипогликемия.

Гликогеновая болезнь, тип IXc

Возраст начала заболевания — первые годы жизни.

Основные клинические проявления: задержка роста в детском возрасте, гепатомегалия, фиброз печени, в ряде случаев — цирроз печени, пролиферация желчных протоков, спленомегалия, мышечная гипотония [34, 35]. При лабораторном обследовании выявляются гипогликемия (голод), лактацидоз, увеличение печеночных трансаминаз крови, гипертриглицеридемия, повышение уровня кетоновых тел при голодании.

Гликогеновая болезнь, тип IXd

Заболевание возникает на первом-втором десятилетии жизни.

Основные клинические проявления: непереносимость физических нагрузок, мышечная слабость, атрофии мышц конечностей, боли в мышцах при физических нагрузках, перенапряжение мышц, вызванное физическими нагрузками. При лабораторном исследовании выявляются увеличение КФК крови, миоглобинурия (после физических нагрузок).

Гликогеновая болезнь, тип X

Заболевание манифестирует в детском или подростковом возрасте.

Основные клинические проявления: непереносимость физических нагрузок, боли в мышцах, мышечная слабость, рабдомиолиз, у части пациентов развивается почечная недостаточность. Клиническая симптоматика провоцируется физическими нагрузками. При лабораторном исследовании — увеличение КФК крови, миоглобинурия, пигментурия.

Гликогеновая болезнь, тип XI

Заболевание манифестирует в детском возрасте, провоцируется физической нагрузкой.

Основные клинические проявления: непереносимость физических нагрузок, боли и спазмы в мышцах, мышечная ригидность, рабдомиолиз, эритематозное поражение кожи, иногда — поражение почек, почечная недостаточность. При лабораторном исследовании — увеличение КФК крови, увеличение лактата и пирувата крови, миоглобинурия.

Синдром Фанкони – Бикеля

Заболевание манифестирует в первые годы жизни.

Основные клинические проявления: задержка физического развития, низкий рост, большой выступающий живот, отсутствие рахитических изменений конечностей, характерных для гипофосфатемического рахита, остеопороз, нередко — переломы трубчатых костей, задержка прорезывания зубов, отставание полового развития, иногда — задержка психомоторного развития. Для заболевания характерно поражение почек, включающее в себя нефромегалию, дисфункцию проксимальных канальцев, тубулопатию. Со стороны ЖКТ — плохая прибавка массы тела, гепатомегалия, нарушение функции печени, мальабсорбция. Также характерна периодическая лихорадка.

При лабораторном исследовании выявляются гипогликемия натощак, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипоурикемия, увеличение щелочной фосфатазы в крови, гиперкальциурия, глюкозурия, протеинурия, гиперфосфатурия, гипераминоацидурия, кетонурия.

Гликогеновая болезнь, тип 0

Возраст начала заболевания — в период новорожденности или на первом году жизни.

Различают две клинические формы заболевания — печеночную и мышечную.

Основные клинические проявления печеночной формы ГБ 0: вялость, слабость, бледность кожных покровов, тошнота, рвота, гипогликемические судороги, гипогликемия натощак, гиперкетонемия, гипергликемия и лактацидоз после приема пищи. Клиническая симптоматика купируется приемом пищи. Важно отметить, что, несмотря на низкие показатели гликемии, у большинства детей не развивается поражение центральной нервной системы и не происходит нарушения функции печени.

Основные клинические проявления мышечной формы ГБ 0: гипертрофическая кардиомиопатия, увеличение левого предсердия, нарушение ритма сердца вплоть до синдрома внезапной смерти, быстрая утомляемость, мышечная слабость, непереносимость физических нагрузок, иногда — судорожный синдром.

Болезнь накопления гликогена в сердце, врожденная, летальная

Заболевание манифестирует внутриутробно — у ребенка отмечается брадикардия.

Основные клинические проявления: грубоватые черты лица, макроглоссия. Со стороны сердечно-сосудистой системы — кардиомегалия, гипертрофическая кардиомиопатия (бивентрикулярная гипертрофия), застойная сердечная недостаточность, тяжелые нарушения ритма сердца, синдром укороченного PR, снижение артериального давления. У пациентов также наблюдаются отек легких, асцит, реномегалия, гипогликемия. Летальный исход в неонатальном периоде.

Различают две более благоприятные клинические формы заболевания, также обусловленные мутациями в гене *PRKAG2*: гипертрофическая кардиомиопатия, тип 6 и синдром Вольфа – Паркинсона – Вайта.

ДИАГНОСТИКА**Жалобы и анамнез**

При сборе анамнеза рекомендовано обратить внимание на следующие жалобы.

При **неонатальных формах ГБ, протекающих с мультисистемным поражением**:

- вялость;
- бледность кожных покровов, цианоз;
- вялое сосание, отказ от еды;
- мышечная слабость;
- одышка, нарушения дыхания;
- отеки;
- в части случаев — артрогрипоз;
- резкое ухудшение состояния ребенка — вплоть до комы.

При **классических формах ГБ** с возрастом начала на первом-втором году жизни:

- слабость;
- повышенная утомляемость;
- бледность кожных покровов;
- повышенная потливость;
- «запах ацетона изо рта»;

- тремор конечностей;
- повышенное чувство голода;
- плач без причины, повышенная раздражительность натошак;
- трудности при пробуждении (особенно после ночного сна);
- эпизоды судорог при изменении режима питания (увеличении интервала между кормлениями);
- увеличение в размерах живота;
- носовые кровотечения;
- задержка физического развития;
- гепатомегалия;
- задержка полового развития.

При **формах ГБ, протекающих с преимущественным поражением печени и началом заболевания в детском возрасте:**

- задержка роста;
- выступающий живот;
- гепатомегалия;
- эпизоды слабости, вялости.

При **ГБ, протекающих с тяжелым поражением почек (синдром Фанкони – Бикеля):**

- рахитоподобные изменения скелета;
- низкий рост;
- задержка прорезывания зубов;
- частые переломы;
- задержка полового развития.

При **ГБ, протекающих с поражением мышечной системы:**

- мышечная слабость;
- непереносимость физических нагрузок;
- боли в мышцах;
- подергивания мышц, жесткость мышц в ответ на физические нагрузки;
- диффузная мышечная гипотония;
- темный цвет мочи, особенно при физических нагрузках;
- атрофия мышц конечностей.

Физикальное обследование

При физикальном осмотре следует обратить внимание на наличие следующих проявлений.

При **неонатальных формах ГБ, протекающих с мультисистемным поражением:**

- гипорефлексия;
- диффузная мышечная гипотония;
- кардиомегалия;
- кардиомиопатия;
- нарушение ритма сердца;
- сердечная недостаточность;
- нарушение дыхания;
- отеки лица, конечностей.

При **классических формах ГБ** с возрастом начала на первом-втором году жизни:

- задержка физического развития;
- большой выступающий живот с расширенной венозной сетью;
- локальное отложение подкожной жировой клетчатки, преимущественно на щеках («кукольное» лицо), груди, ягодицах, бедрах;
- кожные ксантомы на локтях, коленях, ягодицах, бедрах;
- выраженная гепатомегалия;
- нефромегалия;
- кардиомегалия, кардиомиопатия (при ГБ, протекающих с поражением сердца);
- гипогонадизм;

- диффузная мышечная гипотония;
- фурункулез, стоматиты, отиты, рецидивирующие инфекции (у пациентов с ГБ Ib);

При **формах ГБ, протекающих с преимущественным поражением печени и началом заболевания в детском возрасте:**

- задержка физического развития;
- гепатомегалия различной степени выраженности;
- иногда — задержка моторного развития.

При **ГБ, протекающих с поражением мышечной системы:**

- мышечная слабость, диффузная мышечная гипотония, усиливающаяся при физической нагрузке;
- снижение или отсутствие сухожильных рефлексов;
- при выраженной миоглобинурии и пигментурии — ультразвуковые признаки нарушения функции почек;
- при электронейромиографии (ЭНМГ) — первично-мышечный характер поражения.

При **ГБ, протекающих с поражением почек:**

- рахитоподобные деформации скелета, деформации нижних конечностей;
- задержка физического развития;
- нефромегалия, дисфункция проксимальных канальцев, тубулопатия;
- остеопения, остеопороз по данным денситометрии;
- синдром мальабсорбции.

Увеличение печени обусловлено как накоплением гликогена (не только в цитоплазме, но и в ядрах клеток), так и накоплением липидов (стеатоз печени). При этом селезенка обычно не увеличена в размерах — за исключением случаев, когда развивается цирроз печени. Подробнее — см. раздел «Клиническая картина».

Лабораторные диагностические исследования

Лабораторная диагностика гликогенозов включает в себя нижеперечисленные исследования.

Для всех типов ГБ:

- общий (клинический) анализ крови (развернутый);
- анализ крови биохимический общетерапевтический: глюкоза, АЛТ, АСТ, лактат, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий белок, альбумин, холестерин, триглицериды, мочевая кислота, билирубин; определение активности КФК в крови, исследование уровня/активности КФК-МВ в крови; лактатдегидрогеназа (ЛДГ), натрий, калий, хлор; исследование уровня общего кальция и ионизированного кальция в крови; исследование уровня свободного L-карнитина в крови; исследование уровня общего L-карнитина в крови [36, 37];
- липидограмма крови: определение холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов;
- кислотно-щелочное состояние (КЩС) крови (рН крови, стандартный бикарбонат — HCO₃, буферные основания (base excess; BE));
- коагулограмма крови;
- определение содержания альфа-фетопroteина в крови.

Дополнительно — **при ГБ с поражением мышечной системы:**

- исследование уровня/активности изоферментов КФК-МВ;
 - определение содержания миоглобина в моче.
- Дополнительно — **при синдроме Фанкони – Бикеля:**
- определение фосфатов в крови;
 - определение суточной протеинурии;
 - определение микроальбуминурии;

- биохимический анализ суточной мочи: определение экскреции кальция и фосфатов;
- соотношений фосфаты/креатинин в разовой порции мочи.

Рекомендовано при первичной диагностике всех типов гликогенозов проведение биохимического общетерапевтического анализа (глюкоза, АЛТ, АСТ, молочная кислота (лактат), ГГТ, ЩФ, общий белок, альбумин, холестерин, триглицериды; исследование уровня липопротеинов в крови; исследование уровня холестерина ЛПНП; исследование уровня холестерина ЛПВП; мочевой кислоты, билирубина; определение активности КФК в крови; исследование уровня/активности КФК-МВ в крови, ЛДГ, натрий, калий, хлор, исследование уровня общего кальция и ионизированного кальция в крови) [19, 23, 36, 37, 38]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Гипогликемия (0,6–3,0 ммоль/л), чаще бессимптомная или с судорогами, тяжелым лактацидозом (3,0–10,0 ммоль/л), возникает при малейшем голодании и при отсутствии своевременной верификации диагноза и лечения приводит к смерти в возрасте от 1 до 3 лет. Кроме того, в сыворотке крови отмечается повышение концентраций триглицеридов («хилезная» сыворотка), общего холестерина, а также ЛПОНП, ЛПНП, аполипопротеинов В, С и Е. Также отмечаются гиперурикемия, повышение сывороточных концентраций АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, ЛДГ [21, 37]. У детей с ГБ III с вовлечением в патологический процесс мышц кроме указанных изменений часто диагностируют повышение сывороточной концентрации КФК в покое [29]. У пациентов с ГБ VI и ГБ IX отмечаются аналогичные лабораторные изменения, выраженность которых значительно меньше и купируется с возрастом (обычно в пубертатном периоде) [34]. Концентрация глюкозы в сыворотке крови обычно нормальна при ГБ IV [32] и при мышечной форме ГБ О. При печеночной форме ГБ О отмечаются гипогликемия и гиперкетонемия натощак, но гипергликемия и лактацидоз после еды.

Исследования также проводятся при динамическом наблюдении, в среднем каждые 3 мес либо при ухудшении состояния пациента. Объем исследований определяется типом гликогеноза.

Необходимо проведение исследования крови на КЩС при диагностике и далее при динамическом наблюдении пациентам с ГБ I (дополнительно при обострении и интеркуррентных заболеваниях) с целью своевременного выявления и коррекции нарушений КЩС [36, 37]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Метаболический ацидоз (рН крови до 7,34 и ниже) ухудшает состояние пациента и приводит к декомпенсации с развитием респираторного дистресс-синдрома при заболеваниях верхних дыхательных путей. Кратность исследования — в среднем 1 раз в 3 мес. При ухудшении состояния — чаще.

У пациентов с ГБ Ib отмечаются абсолютная нейтропения (менее 1000 клеток/мл), а также анемия различной степени выраженности. У пациентов с ГБ VII — анемия, поэтому рекомендовано проведение общего (клинического) анализа крови развернутого при диагностике и далее при динамическом наблюдении всем пациентам с ГБ с целью контроля уровня нейтрофилов и своевременной диагностики анемии (дополнительно при хронической нейтропении и ее лечении) [23, 24, 27, 39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Кратность исследования — в среднем 1 раз в 3 мес.

Всем пациентам с подозрением на ГБ с поражением печени и с ГБ с поражениями печени при наличии кровотечений показано проведение исследования крови на гемостаз (коагулограмма) [23, 24, 27, 39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Исследование проводится далее в процессе динамического наблюдения не реже 1 раза в год. Объем исследования определяется индивидуально.

У пациентов с ГБ I с симптомами повышенной кровоточивости также может быть рассмотрено проведение исследования уровня антигена фактора Виллебранда.

Проведение 72-часового непрерывного мониторингирования глюкозы необходимо проводить 2 раза при первичной госпитализации (при поступлении и перед выпиской для оценки эффективности сырого кукурузного крахмала), далее — через 6 мес, затем — 1 раз в год всем пациентам с ГБ [36, 37]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Однократных хаотичных измерений концентрации глюкозы в крови с помощью глюкометра часто бывает недостаточно для выявления скрытых гипогликемий, особенно в ночное время, в связи с чем рекомендуется данный метод исследования [40].

С целью диагностики/контроля состояния углеводного обмена и своевременной коррекции терапевтических, в том числе диетологических, мероприятий рекомендовано определение гликемического профиля (при первичной госпитализации для верификации диагноза — с глюкозой, далее — с пищевой нагрузкой) [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Исследование с пищевой нагрузкой в динамическом наблюдении проводится с частотой не реже 1 раза в год.

С целью своевременного выявления дефицита витамина D и назначения терапии для профилактики/лечения остеопороза показано проведение исследования уровня 25-ОН витамина D в крови пациентам с ГБ I, III, VI, IX [19, 23, 38]. Исследование следует проводить не реже 1 раза в год, чаще — по необходимости.

Рекомендовано определение концентрации альфа-фетопротеина в сыворотке крови 1 раз в год всем пациентам с ГБ с поражением печени, при наличии аденом печени — 1 раз в 3–6 мес [36, 41]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Аденомы печени относятся к хорошо известным осложнениям ГБ I. Развитие аденом печени при ГБ возможно в любом возрасте и не зависит от пола пациентов, они могут быть единичными и множественными, нередко перерождаются в злокачественные [42, 22]. Данный метод исследования показан для исключения/подтверждения процесса малигнизации в печени. При этом следует отметить, что данный маркер не может считаться абсолютно надежным у пациентов с ГБ [43].

Прогрессирующее поражение почек при ГБ I проявляется возникновением микроальбуминурии с трансформацией ее в нарастающую протеинурию и параллельным снижением скорости клубочковой фильтрации вплоть до формирования хронической почечной недостаточности. На фоне развития нефролитиаза и нефрокальциноза могут отмечаться гематурия, инфекции мочевыводящих путей [25], которые требуют диагностики и терапии в рамках соответствующих клинических рекомендаций. Поражение почек при ГБ III проявляется ренальным тубулярным ацидозом [19]. Кетоновые тела повышаются при ГБ I, III, VI, IX. Рекомендовано проведение общего (клинического) анализа мочи при постановке диагно-

за и далее 1 раз в 3 мес (цвет, кетоновые тела, соли), анализа мочи по Аддису – Каковскому и Зимницкому пациентам с ГБ с поражением почек, в том числе с синдромом Фанкони – Бикеля, с целью своевременной диагностики/контроля поражения почек [19, 23, 36, 39]. Исследование проводится в среднем с частотой 1 раз в год, при необходимости — чаще. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

У пациентов с ГБ с поражением почек, в том числе с синдромом Фанкони – Бикеля, с целью диагностики/контроля состояния почечной функции рекомендовано проведение исследования функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга) [39, 44, 45]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Клиренс креатинина (скорость клубочковой фильтрации) следует рассчитывать по формуле (расчетная — по формуле Шварца, при повышенной массе тела — по формуле Кокрофта – Голта).

Необходимо проводить исследование суточной мочи на экскрецию солей (соотношения фосфаты/креатинин в разовой порции мочи) у пациентов с ГБ с поражением почек, в том числе с синдромом Фанкони – Бикеля, при диагностике и в динамическом наблюдении с целью предотвращения/контроля камнеобразования в почках [44, 45]. Исследования следует проводить не реже 1 раза в год. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Пациентам с ГБ с поражением почек, в том числе с синдромом Фанкони – Бикеля, следует определять уровень фосфора, паратиреоидного гормона в крови при диагностике и в процессе динамического наблюдения с целью предотвращения/контроля камнеобразования [39, 45, 46]. Исследования следует проводить не реже 1 раза в год. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано определение активности КФК в крови и/или исследование уровня/активности КФК-MB пациентам с ГБ с поражением мышечной ткани при диагностике и при динамическом наблюдении с целью своевременной диагностики такого поражения [39]. В динамическом наблюдении частота исследования в среднем 1 раз в год. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано определение содержания миоглобина в моче пациентам с ГБ с поражением мышечной ткани при диагностике и при динамическом наблюдении с целью контроля течения болезни [39]. В динамическом наблюдении частота исследования в среднем 1 раз в год. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Классификация, клинико-лабораторная и биохимическая характеристика ГБ даны в табл. 1.

Молекулярно-генетическая диагностика

Всем пациентам с клиническими признаками ГБ показано проведение молекулярно-генетического исследования: определение вариантов генов в образце биологического материала другим или неуточненным, не классифицированных в других рубриках, методом секвенирования по Сенгеру, и/или определение структурных вариантов генов в образце биологического материала другим или неуточненным, не классифицированных в других рубриках, методом множественной лигазно-зависимой амплификации зондов, и/или

определение вариантов генов в образце биологического материала другим или неуточненным, не классифицированных в других рубриках, методом таргетного высокопроизводительного секвенирования, и/или определение вариантов генов в образце биологического материала другим или неуточненным, не классифицированных в других рубриках, методом высокопроизводительного секвенирования с целью верификации диагноза [2, 10, 13]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Гликогеновая болезнь, тип Ia

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене G6PC, кодирующем глюкозо-6-фосфатазу.

Гликогеновая болезнь, тип Ib

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене SLC17A4, кодирующем микросомальный транспортный белок T₁.

Гликогеновая болезнь, тип III

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене AGL, кодирующем гликоген-деветящий фермент.

Гликогеновая болезнь, тип IV

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене GBE1, кодирующем амило-1,4:1,6-глюкантрансферазу.

Гликогеновая болезнь, тип V

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене PYGM, кодирующем мышечную фосфоорилазу.

Гликогеновая болезнь, тип VI

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене PYGL, кодирующем фосфоорилазу печени.

Гликогеновая болезнь, тип IXa1 и IXa2

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене PPKA2, кодирующем α₂-субъединицу печеночной киназы фосфоорилазы.

Гликогеновая болезнь, тип IXb

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене PPKB, кодирующем β-субъединицу мышечной/печеночной киназы фосфоорилазы.

Гликогеновая болезнь, тип IXc

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене PPKG2, кодирующем тестикулярную/печеночную изоформу γ-субъединицы киназы фосфоорилазы.

Гликогеновая болезнь, тип IXd

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене PPKA1, кодирующем мышечную изоформу α-субъединицы киназы фосфоорилазы.

Гликогеновая болезнь, тип X

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене PGAM2, кодирующем мышечную фосфоглицератмутаза.

Таблица 1. Классификация, клинико-лабораторная и биохимическая характеристика гликогеновой болезни [47]
Table 1. Classification, clinical, laboratory and biochemical characteristics of glycogen storage disease [47]

Тип гликогеновой болезни	Фермент	Структура и особенности накопления гликогена	Ткани или клетки, в которых выявляется недостаточность фермента						Лабораторные изменения		Другие симптомы, течение, прогноз
			Печень	Мышцы	Эритроциты	Лейкоциты	Фибробласты	Гипогликемия	Гиперлипидемия		
Ia (болезнь Гирке)	Глюкозо-6-фосфатаза	Нормальная структура, повышенное содержание	+	-	-	-	-	-	+	+	Задержка роста и полового развития, лактацидоз, гиперурикемия, подагра, аденомы печени, гепатоцеллюлярные карциномы, нефромегалия, нефролитиаз/нефрокальциноз, фокально-сегментарный гломерулосклероз, почечная недостаточность, кроноподобные воспалительные заболевания кишечника
Ib	Транслоказа глюкозо-6-фосфатазы (микросомальный транспортный белок T ₁)	Нормальная структура, повышенное содержание	+	-	-	-	-	-	+	+	Аналогичны при типе Ia + нейтропения
Ic	Микросомальный транспортный белок T ₂	Нормальная структура, повышенное содержание	+	-	-	-	-	-	+	+	Аналогичны при типе Ia
II, болезнь Помпе	α-1,4-глюкозидаза (кислая мальтаза)	Нормальная структура, повышенное содержание, гликоген накапливается в лизосомах	+	+	-	±	+	+	-	+	Мышечная слабость, сердечная недостаточность, смерть в возрасте около 2 лет (младенческий вариант)
III, болезнь Кори – Форбса (IIIa, b, c, d)	Амило-1,6-глюкозидаза и/или 4-α-D-глюканотрансфераза (гликоген-ветвящийся фермент)	Короткие боковые цепи, повышенное содержание	+	+	+	+	+	+	+	+	Миопатия, фиброз или цирроз печени либо улучшение состояния с уменьшением степени выраженности симптоматики
IV, болезнь Андерсен	Амило-1,4:1,6-глюкантрансфераза (гликоген-ветвящийся фермент)	Удлиненные боковые цепи, нормальное содержание	+	+	+	+	+	+	-	-	Отставание в развитии, цирроз, смерть в возрасте около 5 лет от печеночной недостаточности без трансплантации печени, реже — отсутствие прогрессирования заболевания
V, болезнь Мак-Арда	Мышечная фосфорилаза	Нормальная структура, умеренно повышенное содержание	-	+	-	-	-	-	-	-	Физическая нагрузка провоцирует судороги, рабдомиолиз, миоглобинурия, почечная недостаточность

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Тип гликогеновой болезни	Фермент	Структура и особенности накопления гликогена	Ткани или клетки, в которых выявляется недостаточность фермента						Лабораторные изменения		Другие симптомы, течение, прогноз
			Печень	Мышцы	Эритроциты	Лейкоциты	Фибробласты	Гипогликемия	Гиперлипидемия		
VI, болезнь Херса	Печеночная фосфорилаза	Нормальная структура, повышенное содержание	+	-	+	+	+	-	+	-	Отставание в росте, регрессирование симптоматики с возрастом
VII, болезнь Таури	Мышечная фосфофруктокиназа	Нормальная структура, повышенное содержание	-	+	+	+	+	+	-	-	Физические нагрузки провоцируют слабость мышц и судороги, гемолитическая анемия, задержка роста
IXa1	α ₂ -Субъединица печеночной киназы фосфорилазы	Нормальная структура, повышенное содержание	+	-	+	-	-	-	-	-	Задержка моторного развития и роста, регрессирование симптоматики с возрастом
IXa2	То же	Нормальная структура, повышенное содержание	+	-	-	-	-	-	+	+	Отставание в росте, регрессирование симптоматики с возрастом
IXb	β-Субъединица печеночной / мышечной киназы фосфорилазы	Нормальная структура, повышенное содержание	+	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	Отставание в росте, диарея, мышечная гипотония
IXc	γ-Субъединица тестикулярной/ печеночной киназы фосфорилазы	Нормальная структура, повышенное содержание	+	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	Отставание в росте, мышечная гипотония
IXd	α-Субъединица мышечной киназы фосфорилазы		-	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	Мышечная гипотония, мышечная атрофия, боли в мышцах при физической нагрузке
X	Мышечная фосфоглицератмутаза-2		-	+	н/д	н/д	н/д	н/д	-	-	При выраженных физических нагрузках мышечные спазмы, миалгии, рабдомиолиз
Синдром Фанкони – Бикеля	Транспортер глюкозы (GLUT2)		+	-	-	-	-	-	+	-	Задержка психомоторного развития, тугоухость, мальабсорбция

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Тип гликогеновой болезни	Фермент	Структура и особенности накопления гликогена	Ткани или клетки, в которых выявляется недостаточность фермента						Лабораторные изменения		Другие симптомы, течение, прогноз
			Печень	Мышцы	Эритроциты	Лейкоциты	Фибробласты	Гипогликемия	Гиперлипидемия		
XI	Лактатдегидрогеназа A		–	+	–	–	–	–	–	–	Работомиолиз, почечная недостаточность
XII	Альдолаза A		н/д	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	Непереносимость физических нагрузок, судороги
XIII	Енолаза 3		н/д	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	Непереносимость физических нагрузок, судороги, усиление выраженности миалгий с возрастом
XIV	Фосфоглюкомутаза-1		–	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	Мышечные спазмы, непереносимость физических нагрузок, рабдомиолиз, слабость мышц тазового дна
XV	Гликогенин		–	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	Мышечная слабость, нарушение ритма сердца
O	Печеночная и мышечная гликогенсинтаза	Нормальная структура, пониженное содержание	+	+	–	–	–	–	+	–	Мышечные спазмы, непереносимость физических нагрузок, гипертрофическая кардиомиопатия, нарушение ритма сердца вплоть до остановки
Болезнь накопления гликогена в сердце	Киназа фосфорилазы сердца	Нормальная структура, повышенное содержание в миокарде	–	–	–	–	–	–	+	–	Резкая брадикардия, выявляемая антенатально, кардиомегалия, кардиомиопатия, бивентрикулярная гипертрофия, застойная сердечная недостаточность, отек легких, асцит, нефромегалия, диффузная мышечная гипотония, миопатия

Примечание. н/д — нет данных.
Note. NA — not available.

Гликогеновая болезнь, тип XI

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *LDHA*, кодирующем субъединицу А лактатдегидрогеназы.

Синдром Фанкони – Бикеля

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *SLC2A2*, кодирующем транспортер глюкозы 2.

Гликогеновая болезнь, тип O

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в генах *GYS2* и *GYS3*, кодирующих печеночную и мышечную гликогенсинтазу.

Болезнь накопления гликогена в сердце, врожденная, летальная

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *PRKAG2*, кодирующем γ_2 -субъединицу 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы.

Инструментальные диагностические исследования

Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости при постановке диагноза и далее 1 раз в год пациентам с ГБ с поражением печени с целью оценки состояния паренхимы печени, контроля размеров печени, выявления аденом печени, оценки состояния поджелудочной железы [36, 39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** При УЗИ у всех больных отмечается значительное увеличение обеих долей печени, в особенности левой. Паренхима печени гиперэхогенна, структура ее характеризуется диффузной неоднородностью за счет множественных мелких гиперэхогенных эхосигналов с равномерным распределением по всему объему паренхимы. Отмечается также ослабление прохождения ультразвука в виде снижения четкости изображения дистальных участков паренхимы от 1/4 до 1/2 по глубине органа. Эта особенность эхографической картины обычно наиболее выражена при ГБ I по сравнению с ГБ III, VI, IX. Одновременно имеет место обеднение сосудистого рисунка печени: визуализируются единичные тонкие, горизонтально направленные печеночные вены с ровным контуром; практически отсутствует рисунок мелких ветвей воротной вены. В редких случаях визуализируются аденомы печени (единичные или множественные), отличающиеся структурным разнообразием — гипозоногенные с гиперэхогенным ободком или гиперэхогенные с анэхогенным ободком. Иногда отмечается небольшое увеличение размеров селезенки без изменений ее паренхимы и сосудистого рисунка. При наличии цирроза печени визуализируются неровный ее контур, множественные узлы различной эхогенности в паренхиме органа, расширение диаметров стволов воротной и селезеночной вен.

Также имеют место различные аномалии формы желчного пузыря (чаще — перегибы в области дна), увеличение его размеров, нарушение сократительной функции, утолщение стенок. Визуализируется диффузное увеличение поджелудочной железы, паренхима ее гипопластична, иногда неоднородна [48].

УЗИ почек рекомендовано проводить при постановке диагноза и далее при динамическом наблюдении пациентам с ГБ с поражением почек с целью определения размеров почек, диагностики структурных нарушений, контроля камнеобразования [36, 39, 44]. **Уровень**

убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5). При ГБ I, синдроме Фанкони – Бикеля отмечаются увеличение размеров почек, утолщение паренхимы и повышение эхогенности коркового слоя. Собирательная система почек без особенностей [6, 48]. Исследование проводят в среднем не реже 1 раза в год, с возраста 10 лет — обязательно.

Эхокардиография (ЭхоКГ) и ЭКГ проводятся при постановке диагноза ГБ III и IV и далее — при ежегодном обследовании с целью своевременного выявления и терапии кардиомиопатии [36, 49]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** У пациентов с ГБ III и IV поражаются органы сердечно-сосудистой системы — от ЭКГ-признаков желудочковой гипертрофии до выраженной кардиомегалии, кардиофиброза и сердечной недостаточности [19, 32, 33].

Рекомендовано проведение неинвазивной транзитной эластографии печени (ТЭП) (эластометрия печени) для оценки состояния структуры печени у детей с ГБ с поражением печени [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** У пациентов с ГБ отмечаются фибротические изменения различной степени выраженности вплоть до формирования цирроза печени. Важно отметить, что ТЭП позволяет выявить структурные изменения печени даже при отсутствии лабораторных изменений. Исследование проводится в среднем 1 раз в год.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости (при необходимости — МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием) или компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием рекомендовано проводить при подозрении на наличие новообразований с целью их диагностики, а также для контроля состояния аденом печени при их наличии [38, 39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Детям до 16 лет с данной целью чаще проводят УЗИ брюшной полости (комплексное), после 16 лет — МРТ- или КТ-исследование с контрастированием каждые 6–12 мес для выявления аденоматоза печени. При выявлении аденоматоза печени — УЗИ брюшной полости (комплексное), или МРТ органов брюшной полости, или КТ органов брюшной полости в зависимости от возраста и возможностей пациента, при наличии/отсутствии противопоказаний.

Рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии пациентам с ГБ и признаками цирроза печени для оценки состояния вен пищевода [38, 39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано проведение рентгенографии кистей с целью оценки костного возраста пациентам с ГБ [36, 39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** У подавляющего числа детей с ГБ отмечается отставание костного возраста от паспортного. Исследование проводится с частотой в среднем 1 раз в 2 года/год.

Рекомендовано проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника пациентам с ГБ I, III, VI, IX с целью оценки состояния минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [19, 23, 36, 38, 46, 50]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** У детей с ГБ часто отмечается снижение МПКТ вплоть до развития остеопороза, в связи

с чем необходим регулярный контроль на фоне строгого соблюдения диетотерапии для проведения своевременных мероприятий с целью предотвращения повышения костной резорбции. Исследование проводится в среднем 1 раз в год детям старше 5 лет.

Пациентам с ГБ, протекающими с поражением мышечной системы, показано проведение ЭНМГ при первичной диагностике и в динамическом наблюдении для своевременной диагностики и контроля поражения мышц [39, 51–53]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано пациентам с ГБ, протекающими с поражением мышечной системы, проведение МРТ мышц нижних конечностей (при необходимости — для визуализации дегенеративных изменений, жирового замещения мышц, наличия отека и воспалительных изменений скелетной мускулатуры) [39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано пациентам с ГБ, протекающими с поражением скелетной мускулатуры, проводить исследования функции внешнего дыхания с целью контроля легочной функции, которая может быть нарушена вследствие поражения дыхательной мускулатуры [39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Иные диагностические исследования

Рекомендовано проведение пункционной биопсии печени с морфологическим исследованием биоптата при обследовании дополнительно по показаниям с целью дифференциальной диагностики и уточнения стадии фиброза в сомнительных случаях [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Особенностью морфологической картины печени при ГБ Ia является типичное изменение гепатоцитов: они имеют вид «растительных» клеток, границы их четкие, имеют штампованный вид, оптически пустую цитоплазму, часто вакуолизированное и смещенное к периферии ядро. В цитоплазме гепатоцитов наблюдается глыбчатое распределение гликогена, часто скапливающегося в больших количествах. Гликоген выявляется нередко и в вакуолизированных ядрах гепатоцитов. Наряду с этим отмечается выраженная белковая (вплоть до вакуольной), а также мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов с их некробиозом и некрозом. Ретикулиновые и коллагеновые волокна, разрастаясь на месте гибели гепатоцитов, образуют ограниченные фиброзные очажки в дольках; наблюдается «капилляризация» синусоидов с последующей облитерацией их просвета. Воспалительные изменения либо отсутствуют, либо отмечаются незначительная, преимущественно моноклеарная, инфильтрация портальных трактов, их фибрирование с разрастанием соединительной ткани и внедрением септ в паренхиму органа, что ведет к перестройке его архитектоники. Возможно развитие цирроза с формированием «ложных» печеночных долек.

При ГБ III морфологические изменения печени в целом сходны с таковыми при ГБ I, однако выраженная белковая дистрофия клеток преобладает над жировой. Обычно имеется перипортальный и/или септальный фиброз, а иногда и микронодулярный цирроз печени, что, возможно, связано с накоплением аномального короткоцепочечного гликогена.

При ГБ IV характерным морфологическим признаком является наличие в цитоплазме гепатоцитов светло-

эозинофильных включений округлой, овальной и бобовидной формы с оптически пустым ободком по периферии, PAS-позитивных, устойчивых к амилазе (так называемые гликогеновые тельца). При этом наиболее часто отмечается цирротическая трансформация печени. При электронной микроскопии обнаруживают накопление амилопектиноподобного вещества как в нейронах, так и в мышечных волокнах.

При ГБ VI и IX гистопатологическая картина печени в целом сходна с таковой при I и III типе заболевания. Однако белковая дистрофия гепатоцитов преобладает над жировой, а степень их выраженности невысокая. Зафиксированы случаи интенсивной портальной и внутридольковой инфильтрации межучасточной ткани печени преимущественно лимфоидными элементами. Фиброз обычно умеренный, но описаны случаи цирроза печени, особенно при ГБ IXc [52, 54].

Рекомендовано проведение медико-генетического консультирования (консультация врача-генетика) при диагностике и ведении пациента с ГБ, а также при планировании последующих деторождений в отягощенных семьях. При необходимости — проведение пренатальной диагностики или преимплантационной генетической диагностики [38, 39, 50, 52].

Консультации специалистов

Пациенты с ГБ должны быть консультированы мультидисциплинарной командой, включающей специалистов в соответствии с клиническими проявлениями заболевания при первичной диагностике и динамическом наблюдении при наличии показаний: врача-педиатра/врача-терапевта, генетика, гастроэнтеролога, невролога, нефролога, диетолога, медицинского психолога, кардиолога/детского кардиолога, пульмонолога, аллерголога-иммунолога, а также врача общей практики (семейного врача) [36, 38, 39, 50, 52]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

ЛЕЧЕНИЕ

Специфическое лечение ГБ до настоящего времени не разработано. Основным видом патогенетической терапии являются режим питания и диета, направленные на предупреждение и борьбу с гипогликемией, метаболическим ацидозом, кетозом, гиперлипидемией, коррекцию нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы и ЖКТ.

Консервативное лечение

При условии адекватной диетотерапии возможно минимизировать метаболические нарушения, связанные с течением болезни, а также снизить риск развития отсроченных осложнений. Соотношение основных пищевых веществ в питании больных с различными типами гликогеноза отлично от такового у здоровых детей из-за повышения содержания углеводов и белка и снижения доли животного жира.

Диетотерапия при гликогеновой болезни, тип I, III, VI и IX

В связи со склонностью пациентов с гликогенозами к развитию ацидоза и гиперлактатемии рекомендовано ограничивать или полностью исключать из рациона сахарозу (пищевой сахар), фруктозу и галактозу, так как эти сахара у пациентов с ГБ обмениваются не до глюкозы, как у здоровых, а до лактата, что может усугублять лактатацидоз [19, 23, 38, 55, 56]. **Уровень убедительности**

рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5). Содержание легкоусвояемых углеводов составляет 5–20% от общего суточного количества углеводов пищи, преимущественно за счет глюкозы — в среднем 40–80 г глюкозы в сутки.

Ввиду особенностей метаболизма при различных видах ГБ рекомендовано преимущественное увеличение потребления углеводов (ГБ I) или животного белка (ГБ III, VI и IX) [19, 23, 38, 55, 57]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Снижение содержания жира в лечебных диетах направлено на коррекцию имеющихся нарушений липидного обмена.

К сожалению, эффективность диетотерапии зачастую снижается из-за того, что пациенты часто нарушают ее [40].

Рекомендована, особенно для пациентов с ГБ I, организация дробного питания с исключением пищевого сахара (сахарозы), ограничением галактозы и фруктозы, с равномерным распределением легкорастворимых углеводов в течение суток с целью поддержания нормогликемии [23, 55, 57]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** С этой целью количество приемов пищи увеличивают до 6–8 раз в день (включая ранний завтрак в 6:00–7:00 и поздний ужин в 22:00), что позволяет поддерживать нормогликемию.

При концентрации глюкозы ниже 2,5 ммоль/л дополнительно вводят 1–2 ночных кормления.

Рекомендовано назначение сырого кукурузного крахмала, имеющего свойство медленно и непрерывно расщепляться под действием панкреатической амилазы до глюкозы, что позволяет обойтись без частого круглосуточного кормления, достичь и поддерживать удовлетворительную концентрацию глюкозы в крови [23, 55]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** В свя-

зи с особенностями молекулярного строения усвоение глюкозы из кукурузного крахмала выше, чем из картофельного. Первые попытки использования сырого кукурузного крахмала предпринимают к концу первого года жизни ребенка. Крахмал смешивают с водой, безлактозными/бессахарозными смесями, соевым молоком или с другими напитками, не содержащими сахара, которые получает ребенок. Для младенцев и детей раннего возраста целевая доза кукурузного крахмала составляет порядка 1,6 г/кг (каждые 3–4 ч, включая ночной прием), а для пациентов, достигших школьного возраста, она возрастает до 1,7–2,5 г/кг (каждые 4–6 ч) [55, 56].

Применение крахмала позволяет достичь и поддерживать удовлетворительную концентрацию глюкозы в крови в среднем на протяжении 4,25 ч (диапазон — от 2,5 до 6 ч). При осуществлении регулярного контроля гликемии может снизиться степень вовлеченности почек в патологический процесс.

При диетотерапии гликогенозов рекомендовано соблюдение определенного режима питания с регулярными приемами пищи с целью поддержания уровня глюкозы на достаточном уровне и предупреждения гипогликемии [23, 55]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Первый прием пищи, как правило, назначают на 5:00–6:00, он может состоять из каши, отварной вермишели, чая с глюкозой, далее следуют основной и второй завтрак, обед, полдник, ужин. Последний прием пищи приходится на 22:00–23:00, состоит главным образом из кефира и обезжиренного творога. В 24:00 и при необходимости ночью дают кукурузный крахмал.

Среднесуточные нормы потребности в пищевых веществах и энергии детей с часто встречающимися типами ГБ представлены в табл. 2.

В связи с выраженными нарушениями функции печени и желчеотделения пациентам с ГБ рекомендовано назначать индивидуальную диету, лишенную экстрак-

Таблица 2. Потребность в основных пищевых веществах и энергии детей с гликогеновой болезнью [55]

Table 2. The need for macronutrients and energy in children with glycogen storage disease [55]

Ингредиенты	Возраст, годы							% от суточной калорийности
	1–3	4–6	7–10	11–13		14–17		
				Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	
Гликогеновая болезнь, тип I								
Белки, г	64	82	98	114	104	124	108	17
Жиры, г	28	36	43	50	46	55	48	17
Углеводы, г	248	317	378	443	402	483	419	66
Калорийность, ккал	1540	1971	2351	2749	2502	3000	2607	100
Гликогеновая болезнь, тип III, VI и IX								
Белки, г	75	96	115	134	122	146	127	20
Жиры, г	41	53	63	74	67	81	70	25
Углеводы, г	207	261	315	368	337	402	349	55
Калорийность, ккал	1538	1957	2349	2746	2505	3000	2603	100
Физиологическая норма								
Белки, г	53	68	77	90	82	98	90	14
Жиры, г	53	68	79	92	84	100	90	31
Углеводы, г	212	272	335	390	335	425	360	55
Калорийность, ккал	1540	1970	2350	2750	2500	3000	2600	100

тивных веществ, продуктов, богатых эфирными маслами и органическими кислотами, жирных, острых и пряных блюд, приправ [19, 23, 38, 55]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано исключить жировые продукты (сливочное и топленое масло, сметану, сливки), богатый холестерином яичный белок, кондитерские изделия с кремом, мягкую сдобную выпечку [19, 23, 38, 55, 56]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано ограничивать или исключать продукты, содержащие фруктозу и галактозу: пищевой сахар, цельное молоко и его производные, содержащие молочный сахар (лактозу), фрукты (свежие и сушеные), корнеплоды, шпинат, щавель, все сладкие кондитерские изделия, плодовоовощные концентрированные соки, фруктовые воды, мед, варенье, сиропы, конфеты, а также некоторые медикаменты, содержащие сахар [19, 23, 38, 55, 56]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Для предупреждения развития кетоацидоза пациентам с ГБ рекомендовано исключить продукты, богатые среднецепочечными триглицеридами (кокосовое масло, некоторые специализированные смеси для энтерального питания) [19, 23, 38, 55]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Пациентам с ГБ показаны нежирные сорта мяса и рыбы, все крупы, макаронные изделия, яичный белок, молоко, кефир, несладкие йогурты жирностью не более 1,5%, обезжиренный творог, неострый сыр жирностью 5–10%, подсушенный пшеничный хлеб, сухие несладкие галеты, сладости, приготовленные на глюкозе, фрукты и овощи, содержащие сравнительно небольшое количество фруктозы (лимон, зеленые яблоки, клюква, земляника, облепиха, картофель), все виды капусты (белокочанная — умеренно), огурцы, томаты (ограниченно), тыква, кабачок, патиссоны, баклажаны, лук-порей, огородная зелень (ограниченно), фруктовые соки, разбавленные на 1/2 кипяченой водой, некрепкий чай, отвары и морсы, приготовленные из разрешенных фруктов и ягод с добавлением глюкозы, растительное масло (подсолнечное, кукурузное, льняное, соевое, рапсовое, тыквенное) в количестве 3–4 чайные ложки в день (добавлять непосредственно в блюда) [19, 23, 38, 55, 56]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Детям с ГБ I рекомендовано применение низко- и безлактозных смесей для питания детей первого года жизни на молочной и соевой основе, смесей для энтерального питания, лишенных лактозы и не содержащих среднецепочечных триглицеридов, с целью поддержания уровня глюкозы на достаточном уровне и предупреждения кетоацидоза [23, 55, 56]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Принципы лечебного питания при ГБ III рекомендованы такие же, как при ГБ I, но поскольку тенденция к гипогликемии менее выражена, то для поддержания нормального содержания глюкозы в крови в ночное время достаточно использования сырого кукурузного крахмала [19, 55, 57]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Таким образом, диета при ГБ III менее рестриктивна, и ограничения сахара при ней зачастую не требуется.

Разрешается также применение в рационе питания грудного молока, стандартных его заменителей или смесей с повышенным содержанием белка. Поскольку пищевые белки служат источником аминокислот, являющихся субстратом глюконеогенеза, их потребление способствует уменьшению углеводной нагрузки (потенциально приводящей к развитию гипогликемии и лактатацидоза), а при ГБ III — и к улучшению мышечного обмена белка.

Постоянное интрагастральное питание при тяжелом течении заболевания и нестабильной нормогликемии рекомендовано осуществлять путем зондового введения питательных смесей в ночное время, с аналогичной целью могут использоваться растворы декстрозы (при условии медленного и контролируемого поступления в организм) [19, 23, 38, 40, 55]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Интенсивность поступления питательной смеси определяется скоростью физиологической продукции глюкозы печенью: в младенческом возрасте она составляет примерно 8–10 мг глюкозы/кг/мин.

Медикаментозная терапия

Рекомендовано применение витаминов, минеральных веществ и витаминно-минеральных комплексов, обусловленное преимущественно дефицитностью рестриктивных диет по ряду микронутриентов (особенно при ГБ I), с целью восполнения дефицита и поддержания адекватного нутритивного статуса [19, 23, 37, 55]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Целесообразность применения тех или иных витаминных препаратов, пищевых добавок с содержанием минеральных веществ или витаминно-минеральных комплексов определяется лечащим врачом.

Пациентам с ГБ I, III назначаются колекальциферол, эргокальциферол, препараты кальция (кальция глицерофосфат, кальция глюконат и др.) или комбинированные препараты (колекальциферол + кальция карбонат).

Пациентам с ГБ Ib и нейтропенией назначение витамина E (детям с 5 лет — 600 мг/сут, взрослым — 900 мг/сут) в течение одного года способствует повышению уровня нейтрофилов и уменьшению частоты инфекционных заболеваний [58].

Пациентам с ГБ I и при необходимости — с ГБ III могут быть назначены витаминно-минеральные комплексы (поливитамин, поливитамин + минералы) [19, 23].

Пациентам с ГБ с рестриктивными диетами (например, при ГБ I) может потребоваться назначение препаратов железа, и/или цианокобаламина, и/или фолиевой кислоты.

Пациентам с вариантами ГБ, протекающими с поражением мышечной ткани (V, VI, VII, IX) назначается пиридоксин [59].

При других формах ГБ решение о назначении витаминов и минералов принимается в индивидуальном порядке.

В комплексном лечении обменных нарушений при ГБ с печеночной недостаточностью рекомендовано введение кокарбоксилазы с целью способствования образованию ацил-КоА, регуляции углеводного обмена и уменьшения лактат-ацидоза [37, 55]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

При дефиците карнитина пациентам с ГБ рекомендована заместительная терапия левокарнитином с лечебной целью [60]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

При вторичных осложнениях ГБ (вторичные тубулопатии, печеночные и билиарные дисфункции и др.) рекомендованы коррекция тубулярных расстройств, остеопороза, устранение застойных явлений в желчном пузыре (рекомендовано применение желчегонных препаратов, повышение эвакуаторной функции желчного пузыря), назначение гепатопротекторов, липотропных веществ [37, 56]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

При возникновении метаболического ацидоза рекомендовано внутривенное введение щелочных растворов натрия гидрокарбоната с целью коррекции метаболических нарушений [61]. В случае развития ацидоза необходимо введение раствора натрия гидрокарбоната (1–2 ммоль/кг/сут в 4 приема) или цитрата калия (5–10 МЕд каждые 8–12 ч).

С антипротеинурической целью и для предотвращения ухудшения функции почек пациентам с ГБ с поражением почек рекомендовано использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (например, каптоприл, рамиприл и др.) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (например, валсартан и др.) [6, 23, 39, 45, 62–64]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

При развитии гиперурикемии рекомендовано применение аллопуринола с целью коррекции данного состояния (10 мг/кг/сут в 3 приема) [6]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Если концентрация триглицеридов в сыворотке крови сохраняется выше 10 ммоль/л, несмотря на диетотерапию, рекомендовано назначение препаратов, снижающих их уровень: гиполипидемические препараты (например, никотиновая кислота, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), фибраты), чтобы уменьшить риск развития холелитиаза и панкреатита [36, 37, 56]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Выбор препаратов осуществляется в соответствии с возрастом пациента.

При нейтропении рекомендовано назначение рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека (Г-КСФ) с целью коррекции данного проявления (до уровня выше $0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{л}$) и связанных с ним состояний [26, 27, 65, 66]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Использование Г-КСФ при ГБ Ib позволяет восстановить функции красного костного мозга, скорректировать нейтропению, снизить степень тяжести бактериальных инфекций, воспалительных изменений кишечника и метаболических нарушений, улучшив тем самым прогноз заболевания. Начальная доза — 1 мкг/кг/сут через день. Длительная терапия Г-КСФ проводится в дозе 5 мкг/кг массы тела на инъекцию до 2–3 введений в неделю [26, 27]. Дозу следует повышать постепенно, приблизительно с 2-недельными интервалами, до достижения целевого значения абсолютного числа нейтрофилов от более 500 до $1 \times 10^9/\text{л}$ [49].

Лечение следует проводить под тщательным наблюдением. У пациентов с ГБ Ib описаны редкие случаи миелодиспластического синдрома или острого миелоидного лейкоза, не связанные с применением Г-КСФ, что диктует необходимость контроля и, при необходимости, дифференциальной диагностики при нейтропении.

Пациентам, получающим лечение Г-КСФ, рекомендованы тщательный мониторинг размера селезенки (спле-

номегалия), клинических параметров крови (тромбоцитопения) и плотности костей (остеопороз), а также регулярное наблюдение у гематолога и детского онколога-гематолога / онколога (карцинома почек) [17, 66, 67]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано назначение препаратов группы «аминосалициловая кислота и аналогичные препараты» (аминосалициловая кислота) при лечении воспалительных заболеваний кишечника [65, 68]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** При лечении воспалительных заболеваний кишечника часто эффективна комбинация Г-КСФ и производных аминосалициловой кислоты [68]. Однако в некоторых случаях такое лечение не имеет успеха, что требует других терапевтических подходов.

Глюкокортикоидная терапия при лечении воспалительных заболеваний кишечника на фоне ГБ не рекомендована, учитывая стероид-индуцируемый гликогенолиз, возможность усугубления лактатацидоза и гиперлипидемии [69]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Применение иммуносупрессантов при лечении воспалительных заболеваний кишечника на фоне ГБ (метотрексат, азатиоприн и меркаптопурин) не рекомендовано, так как сопровождается риском избыточной иммуносупрессии и усиления нейтропении у пациентов с ГБ Ib [65]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Описан единичный случай успешного лечения подострого с ГБ Ib с помощью инфликсимаба [70].

Лечение адалимумабом (рекомбинантное человеческое антитело к фактору некроза опухоли) при лечении воспалительных заболеваний кишечника на фоне ГБ не рекомендовано. Было проведено у одного больного с ГБ Ib, имевшего воспалительное заболевание кишечника, рефрактерное к стандартной лекарственной терапии, и аллергические реакции на инфликсимаб, и оказалось эффективным [71]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Хирургическое лечение

Чрезвычайно важен вопрос подготовки пациентов с ГБ к оперативным вмешательствам. Перед проведением каких-либо хирургических манипуляций у таких пациентов необходимо нормализовать показатели свертываемости крови (скорость агрегации тромбоцитов) посредством продолжительного питания через назогастральный зонд (непрерывно в течение 1 нед) или посредством внутривенной инфузии глюкозы в течение 24–48 ч. В до- и послеоперационном периоде крайне важен регулярный контроль уровня глюкозы и лактата в крови. В ряде случаев при тяжелых поражениях печени (цирроз с осложнениями) рекомендована ортотопическая трансплантация печени (ОТП) [72, 73]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Являясь единственным эффективным способом радикального лечения тяжелых фатальных заболеваний печени, успешно применяется в педиатрической практике. При гликогенозах показания к ОТП устанавливают при наличии цирроза печени и его осложнений, наиболее часто возникающих при ГБ III и IV. В настоящее время опыт выполнения ОТП у детей с гликогенозами весьма ограничен, поэтому результаты хирургического лечения неоднозначны. Тем не менее, трансплантация

печени при ГБ позволяет скорректировать все биохимические нарушения, включая гипогликемию, связанные с поражением органа, однако до сих пор неясно, способно ли такое оперативное вмешательство обратить или предотвратить поражение почек. При этом ОТП обычно никак не влияет на персистенцию нейтропении или приводит лишь к временной ее коррекции. Остается недоказанной возможность предотвращения прогрессирования поражения печени, которое может даже усиливаться на фоне иммуносупрессивной терапии после ОТП. Среди описанных осложнений возможны хроническое отторжение трансплантата, посттрансфузионный гепатит С, почечная недостаточность, подагрический артрит и тромбоз воротной вены, требующий повторной ОТП. Кроме того, имеются сведения о том, что у пациентов с гликогенозами могут быть достигнуты удовлетворительные среднесрочные исходы. Существует также мнение, что перед проведением ОТП важна тщательная оценка риска и пользы, она целесообразна лишь при высоких рисках развития гепатоцеллюлярной карциномы или дисфункции печени. При наличии показаний к трансплантации рассматривается вариант сочетанной трансплантации печени и почек в случае одновременного нарушения функций этих органов; в литературных источниках сообщалось о нескольких подобных успешных случаях [73, 74].

При лечении аденом печени у пациентов с ГБ рекомендован персонализированный подход к каждому конкретному пациенту в зависимости от риска малигнизации с целью выбора наиболее оптимального лечения [52]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Лечение аденом остается эмпирическим. Могут быть применены выжидательная тактика или хирургическое вмешательство. У пациентов с ГБ Ib может возникнуть необходимость в проведении трансплантации печени для предотвращения малигнизации печеночных аденом, а также в случае возникновения тяжелой, рефрактерной к лечению гипогликемии [52].

Необходимо рассмотреть проведение трансплантации почек при хронической почечной недостаточности у пациентов с ГБ при наличии показаний согласно общим подходам к проведению данного вмешательства [6, 7]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** При хронической почечной недостаточности трансплантация почек позволяет скорректировать только нарушения функции почек, не влияя на гипогликемию.

Рекомендованы чрескожная ударно-волновая литотрипсия или хирургическое лечение при нефрокальцинозе и нефролитиазе [6, 7]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Профилактика с целью предупреждения рождения ребенка с наследственной патологией — ГБ или с целью раннего начала лечения пациента с ГБ подразумевает следующие рекомендации.

Необходимо проведение медико-генетического консультирования пар с отягощенным семейным анамнезом по ГБ, планирующих беременность, с обследованием на носительство семейных патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие ГБ, с целью принятия решения семьей о проведении преимплантаци-

онной или пренатальной диагностики [75]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Гликогенозы наследуются преимущественно по аутосомно-рецессивному типу (за исключением ГБ IX и врожденной летальной болезни накопления гликогена в сердце). При наличии в семье ребенка с гликогенозом вероятность повторного рождения ребенка с данным заболеванием составляет 25%. При желании семьи возможно проведение обследования — преимплантационной диагностики с поиском семейных патогенных вариантов в клетках эмбриона либо пренатальной диагностики (аспирация ворсин хориона в 10–14 нед / амниоцентез в 16–20 нед) с поиском семейных патогенных вариантов в клетках хориона / околоплодных вод).

При ГБ IX, наследующейся по X-сцепленному рецессивному типу, вероятность повторения заболевания у потомства составляет 50% для мальчиков. Все девочки будут здоровы, 50% из них унаследуют семейный патогенный вариант.

Вероятность повторения врожденной летальной болезни накопления гликогена, наследующейся по аутосомно-доминантному типу, близка к общепопуляционной. Однако нельзя исключать вероятность герминального мозаицизма, в связи с чем рекомендуется проведение пренатальной диагностики (аспирация ворсин хориона в 10–14 нед / амниоцентез в 16–20 нед) с поиском патогенного варианта в клетках хориона / околоплодных вод).

Вакцинация пациентов с ГБ исключительна важна, так как при болезнях накопления гликогена нередки иммунодефицитные состояния, поэтому проведение вакцинации в рамках национального календаря показано всем пациентам с ГБ с целью предотвращения / облегчения течения вакциноуправляемых инфекций [76]. Важна вакцинация против сезонного гриппа, пневмококковой инфекции [23, 38].

Имеются публикации о недостаточности вакцинации среди пациентов с метаболическими нарушениями и необходимости образовательных программ по иммунизации в данной группе [77].

Диспансерное наблюдение пациентов с гликогеновой болезнью

Информация о диспансерном наблюдении и контроле за адекватностью лечения представлена в табл. 3.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) проведение диагностики и лечения, требующих продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей;
 - 2) необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях (в том числе оформление заключения федерального консилиума / врачебной комиссии).
- Показания для экстренной/неотложной госпитализации в медицинскую организацию:
- 1) острые, угрожающие жизни состояния с риском развития осложнений, требующие неотложного лечения, в том числе интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

Таблица 3. План ведения пациента с гликогеновой болезнью
Table 3. A management plan for a patient with glycogen storage disease

Обследование	Частота проведения
<i>Обязательное при каждом диспансерном приеме</i>	
Антропометрия (рост, масса, расчет массо-ростового соотношения)	1 раз в 3 мес
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1 раз в 3 мес (дополнительно при хронической нейтропении и ее лечении Г-КСФ)
Общий (клинический) анализ мочи	1 раз в 3 мес
Контроль гликемии (исследование уровня глюкозы в крови)	1 раз в 3 мес (дополнительно при обострении, на фоне интеркуррентных заболеваний)
Контроль кислотно-основного состояния (исследование уровня буферных веществ в крови, исследование уровня водородных ионов (pH) крови, исследование уровня бикарбонатов в крови, исследование парциального давления кислорода, исследование парциального давления углекислого газа, исследование стандартного бикарбоната, исследование стандартного избытка оснований, исследование избытка оснований)	1 раз в 3 мес (дополнительно при обострении, на фоне интеркуррентных заболеваний)
Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, лактат, общий белок, холестерин, триглицериды, мочевая кислота, билирубин, исследование уровня/активности КФК-MB в крови, ЛДГ, натрий, калий, ионизированный кальций)	1 раз в 3 мес (дополнительно при обострении, на фоне интеркуррентных заболеваний)
<i>Обязательное ежегодное в стационаре</i>	
Коагулограмма (исследование протромбинового индекса, исследование тромбинового времени, исследование международного нормализованного отношения, исследование активированного частичного тромбопластинового времени, исследование концентрации фибриногена в крови)	1 раз в год
72-часовое непрерывное мониторирование глюкозы в межклеточной жидкости	1 раз в год
Определение содержания альфа-фетопротеина в сыворотке крови	1 раз в год (при наличии аденом печени — 1 раз в 3–6 мес)
Исследование суточной экскреции солей с мочой, кальций-креатининовый коэффициент	1 раз в год
Анализ мочи по Аддис – Каковскому	1 раз в год
Анализ мочи по Зимницкому	1 раз в год
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердца	1 раз в год
Неинвазивная транзиентная эластография печени (ТЭП) (эластометрия печени)	1 раз в год
Компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости (по показаниям)	1 раз в год (при наличии аденом печени — 1 раз в 3–6 мес)
Эзофагогастродуоденоскопия (по показаниям)	1 раз в год
Рентгенография кистей с целью оценки костного возраста	1 раз в 2 года/год
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (рентгеноденситометрия) поясничного отдела позвоночника	1 раз в год
Электронейромиография (ЭНМГ) (ЭНМГ игольчатыми электродами (один нерв))	1 раз в год
Исследование функции внешнего дыхания (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков)	1 раз в год
Электрокардиограмма	1 раз в год

Таблица 3. Окончание
Table 3. Ending

Обследование	Частота проведения
Пункционная биопсия печени с морфологическим исследованием биоптата	1 раз при первичной диагностике заболевания
Медико-генетическое консультирование (консультация врача-генетика)	1 раз при первичной диагностике заболевания

При ежегодном обследовании в отделении выполняют все исследования, осуществляемые при каждом амбулаторном приеме. Кроме того, дополнительно, по показаниям, проводят рентгенологическое исследование органов грудной клетки, груднопоясничного отдела позвоночника, костей кистей, электроэнцефалограмму, МРТ головного мозга, пункционную биопсию печени с морфологическим исследованием биоптата, проводят консультации различными специалистами (врач-диетолог, врач-кардиолог / врач-кардиолог детский, врач-нефролог, врач-гематолог, врач-невролог, врач-хирург / врач-хирург детский, врач-оториноларинголог, врач-травматолог-ортопед, врач-эндокринолог / врач-эндокринолог детский, врач-аллерголог-иммунолог, врач-стоматолог, медицинский психолог, социальный работник) и др.

Примечание. АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; КФК-MB — изоферменты креатинфосфокиназы; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Note. AAT (ACT)— aspartate aminotransferase; ALT (АЛТ)— alanine aminotransferase; GGT (ГГТ)— gamma glutamine transferase; AP (ЩФ) — alkaline phosphatase; CPK-MB (КФК-MB) — creatine phosphokinase-MB; LDH (ЛДГ) — lactate dehydrogenase; G-CSF (Г-КСФ) — granulocyte colony-stimulating factor.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения, по завершении диагностических мероприятий;
- 2) стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание);
- 3) выполнен план обследования и лечения пациента, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению;
- 4) необходимость перевода пациента в другое медицинское учреждение или учреждение социального обеспечения.

Принципы организации медицинской помощи пациентам с гликогеновой болезнью

Учитывая специфику метаболических нарушений, клинические и лабораторные признаки заболевания, нередко протекающего с неудовлетворительным прогнозом, диагностика и лечение пациентов с ГБ должны осуществляться на 3 уровнях:

- I уровень — медицинские организации, оказывающие преимущественно первичную медико-санитарную, в том числе первичную специализированную, медицинскую помощь;
 - II уровень — медицинские организации, оказывающие преимущественно специализированную медицинскую помощь, имеющие в своей структуре специализированные межмуниципальные отделения и/или межмуниципальные центры, а также районные и городские диспансеры, многопрофильные городские больницы;
 - III уровень — федеральный — научный центр здоровья детей, медицинские организации, оказывающие специализированную медицинскую помощь, а также медицинские учреждения, оказывающие высокотехнологическую медицинскую помощь.
- Задачи I уровня:

- 1) заподозрить заболевание по клиническим признакам (бледность кожных покровов, увеличение размеров живота, гепатомегалия, судороги, трудные про-

буждения, беспокойство ребенка при длительных периодах между кормлениями, наличие ГБ у сибсов и др.);

- 2) если возможно, провести исследование гликемических кривых при нагрузке глюкозой;
- 3) направить на консультацию в медицинское учреждение II уровня.

Задачи II уровня:

- 1) подтверждается (или исключается) диагноз ГБ;
- 2) диспансерное наблюдение — используя рекомендации, проводить дополнительную клинико-функциональную диагностику и лечение.

Задачи III уровня:

- 1) детальное обследование пациента с ГБ не реже 1 раза в год с выдачей заключения о дальнейшей тактике лечения;
- 2) ДНК-диагностика, пренатальная диагностика ГБ;
- 3) плановое лечение.

После постановки диагноза «гликогеновая болезнь» желательно, чтобы именно лечащий врач сообщил родителям о заболевании их ребенка. Весьма вероятно, что во время первой беседы родители в связи с шоковой реакцией на сообщение о диагнозе и непривычностью медицинской терминологии не смогут усвоить всю необходимую для них информацию. Поэтому важно, чтобы объяснения врача были достаточно просты и понятны людям, не имеющим медицинского образования. С родителями следует провести повторную встречу через 1–2 дня и ответить на вопросы, которые могут у них возникнуть. Другим сотрудникам центра (медицинским сестрам, психологам, социальным работникам, диетологу и др.), участвующим в лечении ребенка с ГБ, также следует уделить время родителям ребенка, объясняя или акцентируя их внимание на наиболее важных аспектах лечения. Как известно, далеко не все родители способны адекватно оценить некоторые ключевые факты, касающиеся ГБ, поэтому в качестве источника информации необходимо использовать соответствующую литературу, которая всегда должна быть доступна.

Наибольшее количество типов ГБ относятся к неизлечимым заболеваниям, в связи с чем пациенты нуждаются в активном диспансерном наблюдении и непрерывной терапии в течение всей жизни.

Лечение пациентов с ГБ необходимо проводить в специализированных центрах. Терапия не ограничивается рамками медикаментозного лечения: таким больным требуется комплексная медицинская помощь при активном участии не только врачей, но и медицинских сестер, диетологов, психологов и социальных работников. Следует активно вовлекать в процесс лечения обоих родителей пациента и обучать их необходимым навыкам помощи больному ребенку. В ряде случаев необходима генетическая консультация родителей и других близких родственников больного гликогенозом.

Пациенты с ГБ нуждаются в частых повторных обследованиях с целью своевременного выявления возможных осложнений заболевания и своевременной терапевтической их коррекции, позволяющей предотвратить необратимые последствия.

В условиях федерального центра рекомендуется регулярное амбулаторное наблюдение за пациентами (амбулаторно-поликлинический прием или дневной стационар) с госпитализацией в специализированную клинику (круглосуточный стационар) в случае развития осложнений заболевания.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Доказано, что ранний и эффективный перевод на специализированную диету способствует снижению показателей смертности и заболеваемости пациентов с ГБ I, что позволяет большинству больных вести обычную жизнь. При достижении нормогликемии метаболические отклонения и клинические параметры улучшаются у большинства пациентов, несмотря на сохранение гиперлипидемии. Частота развития адекватно снижается, однако не представляется возможным полностью предотвратить поражение почек, даже у пациентов с хорошим ответом на проводимую диетотерапию и медикаментозное лечение. Некоторые больные не достигают удовлетворительного ответа достаточной продолжительности, в связи с чем для них может быть рассмотрен вариант сочетанной трансплантации почек/печени. При ГБ Ib достижение удовлетворительного метаболического контроля может быть более проблематичным в связи с тяжелыми рецидивирующими инфекциями и воспалительными заболеваниями кишечника. При ГБ III возможно как уменьшение выраженности клинко-лабораторной симптоматики, так и ее прогрессирование с развитием тяжелого фиброза печени вплоть до цирроза, требующего ОТП. ГБ IV наиболее часто заканчивается цирротической трансформацией печени и нарушением функции органа. Без соответствующего хирургического лечения такие дети умирают в возрасте до 5 лет. ГБ VI и IX характеризуются более благоприятным течением, симптомы заболевания обычно купируются у взрослых.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ellingwood SS, Cheng A. Biochemical and Clinical Aspects of Glycogen Storage Diseases. *J Endocrinol.* 2018;238(3):131–141. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0120>
2. Lei KJ, Chen YT, Chen H, et al. Genetic basis of glycogen storage disease type 1a: prevalent mutations at the glucose-6-phosphatase locus. *Am J Hum Genet.* 1995;57(4):766–771.
3. Chen YT. Glycogen storage diseases. In: *The Metabolic Bases of Inherited Disease*. 8th edn. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. New York: McGraw-Hill; 2000. pp. 1521–1551.
4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Ч. 2. Основы патохимии: учебное пособие для студентов медицинских вузов. — СПб.: ЭЛБИ; 2000. — 688 с. [Zaichik A.Sh., Churilov L.P. *Osnovy obshchei patologii. Part 2. Osnovy patokhimii:*

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Н.Д. Вашакмадзе

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

Е.А. Вишнева

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

О.С. Гундобина

<https://orcid.org/0000-0001-6381-0367>

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Е.В. Кайтукова

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

Е.В. Комарова

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

Т.В. Маргиева

<https://orcid.org/0000-0002-2395-1322>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.Е. Петрайкина

<https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>

М.М. Платонова

<https://orcid.org/0000-0002-6164-0074>

О.Я. Смирнова

<https://orcid.org/0000-0002-3720-8046>

А.Н. Сурков

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

М.В. Федосеенко

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

В.В. Свиридова

<https://orcid.org/0009-0000-9224-4181>

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

Е.А. Яблокова

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

Г.В. Волынец

<https://orcid.org/0000-0002-5413-9599>

И.В. Садовникова

<https://orcid.org/0000-0001-9137-9535>

Е.Л. Туманова

<https://orcid.org/0000-0003-1149-4061>

a textbook for medical students. St. Petersburg: ELBI; 2000. 688 p. (In Russ.)]

5. Brody LC, Abel KJ, Castilla LH, et al. Construction of a transcription map surrounding the BRCA1 locus of human chromosome 17. *Genomics.* 1995;25(1):238–247. doi: [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(95\)80131-5](https://doi.org/10.1016/0888-7543(95)80131-5)

6. Цыгин А.Н. Сочетанные заболевания печени и почек у детей // *Клиническая нефрология*. — 2009. — № 3. — С. 47–51. [Tsigin AN. Associated Kidney and Liver Diseases in Children. *Clinical Nephrology.* 2009;(3):47–51. (In Russ.)]

7. Chen YT. Type I glycogen storage disease: kidney involvement, pathogenesis and its treatment. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(1):71–76. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00852851>

8. Ueno N, Tomita M, Ariga T, et al. Impaired monocyte function in glycogen storage disease type Ib. *Eur J Pediatr*. 1986;145(4):312–314. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00439409>
9. Leuzzi R, Banhegyi G, Kardon T, et al. Inhibition of microsomal glucose-6-phosphate transport in human neutrophils results in apoptosis: a potential explanation for neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib. *Blood*. 2003;101(6):2381–2387. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-08-2576>
10. Shen J, Bao Y, Liu HM, et al. Mutations in exon 3 of the glycogen debranching enzyme gene are associated with glycogen storage disease type III that is differentially expressed in liver and muscle. *J Clin Invest*. 1996;98(2):352–357. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI118799>
11. Li XH, Gong QM, Ling Y, et al. Inherent lipid metabolic dysfunction in glycogen storage disease IIIa. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;455(1-2):90–97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.10.096>
12. Moses SW, Parvari R. The variable presentations of glycogen storage disease type IV: a review of clinical, enzymatic and molecular studies. *Curr Mol Med*. 2002;2(2):177–188. doi: <https://doi.org/10.2174/1566524024605815>
13. Burwinkel B, Bakker HD, Herschkovitz E, et al. Mutations in the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL) underlying glycogenosis type VI (Hers disease). *Am J Hum Genet*. 1998;62(4):785–791. doi: <https://doi.org/10.1086/301790>
14. Chang S, Rosenberg MJ, Morton H, et al. Identification of a mutation in liver glycogen phosphorylase in glycogen storage disease type VI. *Hum Molec Genet*. 1998;7(5):865–870. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/7.5.865>
15. Hug G, Schubert WK, Chuck G. Deficient activity of dephosphophosphorylase kinase and accumulation of glycogene in the liver. *J Clin Invest*. 1969;48(4):704–715. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI106028>
16. Lerner A, Iancu TC, Bashan N, et al. A new variant of glycogen storage disease. Type IXc. *Am J Dis Child*. 1982;136(5):406–410. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1982.03970410024004>
17. Stone WL, Basit H, Adil A. Glycogen Storage Disease. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459277>. Accessed on June 01, 2024.
18. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol*. 2007;13(18):2541–2553. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i18.2541>
19. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med*. 2010;12(7):446–463. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181e655b6>
20. Hendrickx J, Willems PJ. Genetic deficiencies of the glycogen phosphorylase system. *Hum Genet*. 1996;97(5):551–556. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02281858>
21. Краснополская К.Д. *Наследственные болезни обмена веществ: справочное пособие для врачей*. — М.: РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат»; 2005. — 364 с. [Krasnopol'skaya KD. *Nasledstvennyye bolezni obmena veshchestv*: a reference guide for doctors. Moscow: Regional public organization "Center for Social Adaptation and Rehabilitation of Children "Fohat"; 2005. 364 p. (In Russ).]
22. Rake JP, Visser G, Labrune P, et al. 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 1):S112–S119. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1016-7>
23. 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. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2014.128>
24. Humbert M, Labrune P, Simonneau G. Severe pulmonary arterial hypertension in type1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr*. 2002;161(Suppl 1):S93–S96. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1012-y>
25. Лобзин В.С., Сайкова Л.А., Шиман А.Г. *Нервно-мышечные болезни*. — СПб.: Гиппократ; 1998. — 224 с. [Lobzin VS, Saikova LA, Shiman AG. *Nervno-myshechnyye bolezni*. St. Petersburg: Gippokrat; 1998. 224 p. (In Russ).]
26. Visser G, Rake JP, 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 1):S120–S123. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1017-6>
27. Visser G, Rake JP, 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>
28. Kure S, Hou DC, Suzuki Y, et al. Glycogen storage disease type Ib without neutropenia. *J Pediatr*. 2000;137(2):253–256. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.107472>
29. Melis D, Fulceri R, Parenti G, et al. Genotype/phenotype correlation in glycogen storage disease type 1b: a multicentre study and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2005;164(8):501–508. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-005-1657-4>
30. Shen JJ, Chen YT. Molecular characterization of glycogen storage disease type III. *Curr Mol Med*. 2002;2(2):167–175. doi: <https://doi.org/10.2174/1566524024605752>
31. L'Herminé-Coulomb A, Beuzen F, Bouvier R, et al. Fetal type IV glycogen storage disease: clinical, enzymatic, and genetic data of a pure muscular form with variable and early antenatal manifestations in the same family. *Am J Med Genet*. 2005;139A(2):118–122. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30945>
32. Szymańska E, Szymańska S, Truszkowska G, et al. Variable clinical presentation of glycogen storage disease type IV: from severe hepatosplenomegaly to cardiac insufficiency. Some discrepancies in genetic and biochemical abnormalities. *Arch Med Sci*. 2018;14(1):237–247. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.72246>
33. Malfatti E, Barnérias C, Hedberg-Oldfors C, et al. A novel neuromuscular form of glycogen storage disease type IV with arthrogryposis, spinal stiffness and rare polyglucosan bodies in muscle. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(10):681–687. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.07.005>
34. Roscher A, Patel J, Hewson S, et al. The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol Genet Metab*. 2014;113(3):171–176. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.09.005>
35. Hodax JK, Uysal S, Quintos JB, Phornphutkul C. Glycogen storage disease type IX and growth hormone deficiency presenting as severe ketotic hypoglycemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(2):247–251. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0342>
36. Сурков А.Н. *Гликогенная болезнь у детей: новые аспекты патогенеза, современные подходы к диагностике, оптимизация ведения пациентов*: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2019. — 47 с. [Surkov AN. *Glikogenovaya bolezni' u detei: novye aspekty patogeneza, sovremennyye podkhody k diagnostike, optimizatsiya vedeniya patsientov*. [dissertation]. Moscow; 2019. 47 p. (In Russ).]
37. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н. и др. *Гликогенная болезнь у детей: учебное пособие / Союз педиатров России*. — М.: ПедиатрЪ; 2012. — 128 с. — (Болезни детского возраста от А до Я). [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Surkov AN, et al. *Glikogenovaya bolezni' u detei*: Tutorial. Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Peditr'; 2012. 128 p. (Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya). (In Russ).]
38. Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, et al. Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2019;21(4):772–789. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0364-2>
39. Anastasopoulou C. Glycogen Storage Diseases Types I–VII. In: *Medscape*. Updated: Dec 01, 2022. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>. Accessed on June 01, 2024.
40. Steunenberg TAH, Peeks F, Hoogeveen IJ, et al. Safety issues associated with dietary management in patients with hepatic glycogen storage disease. *Mol Genet Metab*. 2018;125(Issues 1-2):79–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.07.004>
41. Ng K, Mogul DB. Pediatric Liver Tumors. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):753–772. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.008>
42. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, et al. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology*. 2008;48:808–818. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.22417>

43. Khanna R, Verma SK. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2018;24(35):3980–3999. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.3980>
44. Bali DS, Chen YT, Austin S, Goldstein JL. Glycogen Storage Disease Type I. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312>. Accessed on June 01, 2024.
45. Sharari S, Abou-Alloul M, Hussain K, Ahmad Khan F. Fanconi-Bickel Syndrome: A Review of the Mechanisms That Lead to Dysglycaemia. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):628. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21176286>
46. Gupta N, Nambam B, Weinstein DA, Shoemaker LR. Late Diagnosis of Fanconi-Bickel Syndrome: Challenges With the Diagnosis and Literature Review. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2016;4:1–6. doi: <https://doi.org/10.1177/2326409816679430>
47. Cori GT. Glycogen structure and enzyme deficiencies in Glycogen Storage Disease. *Harvey Lect*. 1954;48:145–171.
48. Дворяковская Г.М., Уварова Е.В., Дворяковский И.В. и др. Роль ультразвуковой диагностики при обследовании детей с печеночной формой гликогенозов // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2002. — № 4. — С. 53–59. [Dvoryakovskaya GM, Uvarova EV, Dvoryakovsky IV, et al. The Role of Ultrasound Diagnostics at the Examination of the Children with the Hepatic Form of Glycogenosis. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2002;(4):53–59. (In Russ).]
49. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1130–1148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.016>
50. Schreuder AB, Rossi A, Grünert SC, Derks TGJ. Glycogen Storage Disease Type III. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372>. Accessed on June 01, 2024.
51. Mogahed EA, Girgis MY, Sobhy R, et al. Skeletal and cardiac muscle involvement in children with glycogen storage disease type III. *Eur J Pediatr*. 2015;174(11):1545–1548. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2546-0>
52. Magoulas PL, El-Hattab AW. Glycogen Storage Disease Type IV. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115333>. Accessed on June 01, 2024.
53. Попович Ю.Г., Чибисов И.В., Потапова-Виноградова И.Н. и др. Клинико-биохимические и морфологические особенности печеночной формы гликогенозов у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 1988. — № 1. — С. 35–39. [Popovich YuG, Chibisov IV, Potapova-Vinogradova IN, et al. Kliniko-biokhimicheskie i morfologicheskie osobennosti pechenochnoi formy glikogenozov u detei. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky*. 1988;(1):35–39. (In Russ).]
54. *Pathology of the liver*. MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, et al., eds. 4th edn. London: Churchill Livingstone; 2001. 982 p.
55. Клиническая диетология детского возраста: руководство для врачей / под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2008. — 614 с. [Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta: a guide for doctors. Borovik TE, Ladodo KS, eds. Moscow: ООО “Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo”; 2008. 614 p. (In Russ).]
56. Уварова Е.В. Течение гликогеновой болезни печени у детей в условиях комплексной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2005. — 28 с. [Uvarova EV. Tchenie glikogenovoi bolezni pecheni u detei v usloviyakh kompleksnoi terapii. [dissertation]. Moscow; 2005. 28 p. (In Russ).]
57. Heller S, Worona L, Consuelo A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(Suppl 1):15–21. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181818ea5>
58. Melis D, Della Casa R, Parini R, et al. Vitamin E supplementation improves neutropenia and reduces the frequency of infections in patients with glycogen storage disease type 1b. *Eur J Pediatr*. 2009;168(9):1069–1074. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0889-5>
59. Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastruct Pathol*. 2011;35(5):183–196. doi: <https://doi.org/10.3109/01913123.2011.601404>
60. Adeva-Andany MM, Calvo-Castro I, Fernández-Fernández C, et al. Significance of L-carnitine for human health. *IUBMB Life*. 2017;69(8):578–559. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.1646>
61. Parikh NS, Ahlawat R. Glycogen Storage Disease Type I. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534196>. Accessed on June 06, 2024.
62. Ozen H, Ciliv G, Koçak N, et al. Short-term effect of captopril on microalbuminuria in children with glycogen storage disease type Ia. *J Inher Metab Dis*. 2000;23(5):459–463. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1005608113270>
63. Quinlivan R, Martinuzzi A, Schoser B. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD003458. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003458.pub5>
64. Martinuzzi A, Liava A, Trevisi E, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial of ramipril in McArdle's disease. *Muscle Nerve*. 2008;37(3):350–357. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.20937>
65. 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>
66. Visser G, Rake JP, Labruno 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 1):S83–S87. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1010-0>
67. Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol*. 2019;26(1):16–21. doi: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000474>
68. 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>
69. Melis D, Della Casa R, Balivo F, et al. Involvement of endocrine system in a patient affected by glycogen storage disease 1b: speculation on the role of autoimmunity. *Ital J Pediatr*. 2014;40(1):30. doi: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-40-30>
70. Gong YZ, Zhong XM, Zou JZ. Infliximab treatment of glycogenosis Ib with Crohn's-like enterocolitis: A case report. *World J Clin Cases*. 2021;9(19):5280–5286. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i19.5280>
71. Davis MK, Rufo PA, Polyak SF, Weinstein DA. Adalimumab for the treatment of Crohn-like colitis and enteritis in glycogen storage disease type Ib. *J Inher Metab Dis*. 2008;31(Suppl 3):505–509. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0774-9>
72. Готье С.В., Цирульников О.М., Мнацакян Д.С. и др. Трансплантация печени у детей с болезнями накопления гликогена: оценка риска и необходимость ее проведения // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2013. — Т. 15. — № 1. — С. 67–74. — doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-1-67-74> [Gautier SV, Tsiurulnikova OM, Mnatsakanyan DS, et al. Liver Transplantation in Children with Glycogen Storage Diseases: Risk Assessment and Necessity of this Procedure. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2013;15(1):67–74. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-1-67-74>]
73. Филин А.В., Семенов А.В., Коротева Н.А. и др. Родственная пересадка фрагментов печени при гликогенозах I типа: первый российский опыт // *Трансплантология*. — 2011. — № 2–3. — С. 24–28. — doi: <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2011-0-2-3-24-28> [Filin AV, Semenov AV, Koroteyeva NA, et al. Related liver fragment transplantation for type 1 glycogenosis: the first Russian experience. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2011;(2-3):24–28. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2011-0-2-3-24-28>]
74. Boers SJ, Visser G, Smit PG, Fuchs SA. Liver transplantation in glycogen storage disease type I. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:47. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-47>

75. Oshita A, Itamoto T, Amano H, et al. Perioperative management of benign hepatic tumors in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15(2):200–203. doi: <https://doi.org/10.1007/s00534-007-1244-3>
76. Brady MT. Immunization recommendations for children with metabolic disorders: more data would help. *Pediatrics.* 2006;118(2):810–813. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0846>

77. Cerutti M, De Lonlay P, Menni F, et al. Vaccination coverage of patients with inborn errors of metabolism and the attitudes of their parents towards vaccines. *Vaccine.* 2015;33(48):6520–6524. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.073>

Приложение

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Клинические рекомендации созданы на основании современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных с гликогеновой болезнью.

Гликогеновая болезнь относится к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований, и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций

1. Врачи-гастроэнтерологи.
2. Врачи-педиатры.
3. Врачи-терапевты.
4. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи).
5. Врачи-диетологи.
6. Врачи-генетики.
7. Врачи-кардиологи / кардиологи детские.
8. Врачи-нефрологи.
9. Врачи ультразвуковой диагностики.
10. Врачи-лаборанты.
11. Врачи-патоморфологи.
12. Медицинские психологи.
13. Студенты медицинских вузов.
14. Обучающиеся в ординатуре.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска — 8 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов.
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств

- Обзоры опубликованных метаанализов.
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследо-

вании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

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 прежде всего попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (педиатров, гастроэнтерологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых прежде всего попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

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.

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.

Е.В. Сибирская^{1, 2, 3, 4}, И.В. Караченцова¹, В.В. Наумова¹, М.Ю. Чернышева¹,
М.А. Наумов¹, А.В. Карелин¹, Д.В. Фадеева¹, И.И. Бихерт¹

¹ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² Центр охраны репродуктивного здоровья подростков Московской области, Московская область, Российская Федерация

³ РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Расстройства пищевого поведения у девочек-подростков: взгляд гинеколога

Автор, ответственный за переписку:

Караченцова Ирина Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.М. Савельевой ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный специалист гинеколог детского и юношеского возраста Департамента здравоохранения города Москвы

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, e-mail: 5053104@list.ru

В обзоре представлен анализ данных литературы, исследующих влияние расстройств пищевого поведения на здоровье девочки-подростка, особенности их диагностики и возможную тактику врача акушера-гинеколога, за последние 10 лет (2012–2022 гг.). Самым распространенным предиктором восстановления менструальной функции у девочек с данной группой патологических состояний является изменение индекса массы тела, но не во всех случаях нормализация массы тела способствует достижению ремиссии расстройств пищевого поведения, более эффективной является оценка процентного содержания жира, инсулиноподобного фактора роста и лептина. Дальнейшие исследования целесообразно направить на изучение более эффективных методов коррекции нарушений репродуктивной функции и разработку мультидисциплинарных клинических рекомендаций для своевременной диагностики и лечения расстройств пищевого поведения и гинекологических осложнений.

Ключевые слова: расстройства пищевого поведения, нервная анорексия, ожирение, менструальный цикл, аменорея, дисфункциональные маточные нарушения, подростки

Для цитирования: Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Наумова В.В., Чернышева М.Ю., Наумов М.А., Карелин А.В., Фадеева Д.В., Бихерт И.И. Расстройства пищевого поведения у девочек-подростков: взгляд гинеколога. Педиатрическая фармакология. 2024;21(3):289–294. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2760>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Расстройства пищевого поведения (РПП) — группа психических патологических состояний, основными формами которых являются нервная анорексия (НА), нервная булимия и патологическое переедание. За последние 10 лет отмечено увеличение распространенности данного заболевания в 2 раза [1]. На текущий момент РПП остаются стигматизирующими, что еще больше затрудняет

диагностику и лечение в связи с низкой обращаемостью пациентов за медицинской помощью. В большинстве случаев гинеколог является первым специалистом, диагностирующим РПП, что подтверждает важность владения компетентными знаниями в этой области. Получение более точных статистических данных затруднено вследствие обращения части пациентов с более легкими формами заболевания в частные клиники.

Elena V. Sibirskaya^{1, 2, 3, 4}, Irina V. Karachentsova¹, Viktoriya V. Naumova¹, Mariya Yu. Chernysheva¹,
Maksim A. Naumov¹, Akim V. Karelin¹, Daria V. Fadeeva¹, Iliya I. Bikhert¹

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

² Center for Adolescent Reproductive Health of the Moscow Region, Moscow Region, Russian Federation

³ Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

Eating Disorders in Adolescent Girls. Gynecologist's Point of View

This review presents an analysis of the literature data for the last 10 years (2012–2022) investigating the effect of eating disorders on the health of adolescent girl, its diagnosis, and possible tactics of gynecologist. The most common predictor of restoring menstrual function in girls with this pathology is body mass index change, however normalization of weight does not lead to remission in all cases. Thus, estimation of fat percentage, insulin-like growth factor, and leptin is more effective. We suggest directing further research on the study of more effective methods of reproductive disorders correction and the development of multidisciplinary clinical guidelines for the effective diagnosis and management of eating disorders and any gynecological complications.

Keywords: eating disorders, anorexia nervosa, obesity, menstrual cycle, amenorrhea, dysfunctional uterine disorders, adolescents

For citation: Sibirskaya Elena V., Karachentsova Irina V., Naumova Viktoriya V., Chernysheva Mariya Yu., Naumov Maksim A., Karelin Akim V., Fadeeva Daria V., Bikhert Iliya I. Eating Disorders in Adolescent Girls. Gynecologist's Point of View. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(3):289–294. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2760>

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования является анализ литературных данных, изучающих влияние РПП на здоровье девочки-подростка и возможную тактику врача-гинеколога.

СТРАТЕГИЯ ПОИСКА

Был проведен обзор англо- и русскоязычных публикаций в базах данных PubMed, Cyberleninka и eLibrary.

Критериями включения являлись: глубина литературного поиска 10 лет (2012–2022 гг.); клинические исследования, рандомизированные контролируемые исследования, систематические и литературные обзоры, клинические рекомендации; объекты исследования в возрасте 12–17 лет.

Критерии исключения: книги, лекции, отчеты о слушаниях.

Для поиска были использованы запросы: «eating disorders AND menstrual cycle», «eating disorders AND amenorrhea», «eating disorders AND menstrual disturbance», «anorexia nervosa AND menstrual cycle», «bulimia nervosa AND menstrual issues», «расстройство пищевого поведения, менструальный цикл, подростки», «расстройство пищевого поведения, аменорея, подростки», «аменорея, менструальный цикл, подростки», «булимия, менструальный цикл, подростки», «ожирение, аномальные маточные кровотечения, подростки».

В результате поиска с учетом критериев включения и исключения было найдено 14 англоязычных и 13 русскоязычных статей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

РПП в настоящий момент остаются труднодиагностируемой группой заболеваний с возможным развитием летального исхода в 15–20% случаев [2]. Родители подростков обнаруживают изменение массы тела, фигуры и характера питания в среднем за 12,7, 13,3 и 9,7 мес соответственно до обращения к специалисту [3]. По данным Санкт-Петербургского центра охраны репродуктивного здоровья за 2022 г., у 82% обратившихся к гинекологу с жалобами на задержку менструации РПП было выявлено впервые [4]. Особенную сложность представляет собой атипичная НА, для которой отсутствие менструаций нехарактерно, что снижает шансы выявления данной патологии при гинекологическом осмотре [2].

Дефицит прогестерона, вызванный РПП, приводит к нарушению секреции и отторжению эндометрия и, как следствие, к длительным и обильным менструальным кровотечениям [5, 6]. У 10% пациенток с дисфункциональными маточными кровотечениями наблюдается выраженное ожирение (индекс массы тела (ИМТ) > 35) [7]. По данным исследования Национального медицинского университета им. В.А. Алмазова, у девочек с более тяжелыми степенями ожирения (3-й и 4-й) дисфункциональные маточные кровотечения встречаются реже, чем при более легких формах [8].

У 34% пациенток с РПП выявляются расстройства цикла, из них у 33% развиваются нарушения менструального цикла, у 67% — вторичная аменорея [9]. Наиболее частым видом РПП, влияющим на репродуктивную систему, выступает НА.

НА, кроме нарушений менструального цикла, в 8% является причиной развития полового инфантилизма у девочек-подростков [10, 11]. Также для девочек со сниженной массой тела характерно более позднее появление вторичных половых признаков, с избыточной — более ранее [12].

В диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го издания (DSM-5) аменорея не включена в критерии НА, однако восстановление менструального цикла по-прежнему остается важным показателем достижения ремиссии РПП [13]. Наиболее распространенным предиктором возобновления менструального цикла является изменение ИМТ. В результате рандомизированного контролируемого исследования, в котором после 3-недельного стационарного лечения в течение 12 мес наблюдались 172 пациентки-подростки, получены следующие данные. Средний ИМТ у пациенток с восстановленной менструальной функцией — 19, ИМТ — между 15-м и 25-м перцентилями. У 53% лечение было неэффективно, из них около 31% исследуемых находились в пременоархальном периоде, что свидетельствует о более тяжелом прогнозе для данной категории подростков [13].

Еще одним фактором, требующим внимания при планировании лечения и целевых показателей, является преморбидная масса тела, так как девочкам, страдающим НА, с избыточной массой тела в анамнезе необходим более высокий ИМТ для восстановления менструальной функции [14].

Исследователем S. Pitts и соавт. было обнаружено, что более высокий процент содержания жира в организме, оцененный с помощью метода рентгеновской абсорбциометрии, был связан с нормализацией менструального цикла, и среднее процентное содержание жира у лиц с восстановленной менструальной функцией составляло 23,1%, у лиц с сохраняющейся аменореей — 18,1% [15]. Важно учитывать, что объектами исследования являлись не только подростки, но и лица от 18 до 27 лет.

По результатам систематического обзора, который включал в себя данные 366 подростков, были получены схожие выводы. Также было отмечено более высокое процентное содержание жира у пациенток с восстановленной менструальной функцией, и присутствуют данные о том, что увеличение процентного содержания жира на 1% увеличивает шансы возобновления менструаций на 15–20% [16].

По данным 5-летнего проспективного исследования, общий процент жира, необходимый для нормализации менструального цикла, — 21,2%, что согласуется с результатами предыдущих исследований [17]. В данном случае для оценки показателя применялся биоимпедансный анализ, преимущества которого заключаются в отсутствии лучевой нагрузки и возможности сопоставления мышечной, жировой и костной массы, что имеет значение для находящихся в непрерывном росте подростков.

Диагностическое значение имеет гормон лептин, снижающий аппетит и увеличивающий энергетические затраты [18]. В исследовании В.О. Андреевой был разработан способ прогнозирования восстановления менструации с помощью определения уровня лептина. В результате было установлено, что показатели лептина выше 23,5 нг/мл, индекса лептин/ИМТ выше 0,8 свидетельствуют о нормальном течении реабилитационного периода и благоприятном прогнозе нормализации менструального цикла [19].

Группу риска по возникновению менструальной дисфункции составляют не только подростки с РПП, что требует дифференциальной диагностики и определения верной тактики гинеколога. Около 25% девушек-спортсменок страдают нарушением менструального цикла [20]. F. Dominé и соавт. предлагают для определения

Таблица. Сравнительная характеристика девушек с нервной анорексией и девушек-спортсменок со схожим ИМТ
Table. Comparative characteristics of girls with anorexia nervosa and female athletes with comparable BMI

Показатель	Девушки с НА, занимающиеся спортом	Девушки-спортсменки
Физическая активность	Навязчивая, беспокойная, постоянная	Запрограммированное обучение
Потребление энергии	Ограниченное	Недостаточное в сравнении с энергетическими затратами
Фактор внешнего влияния	Сверстники, модели	Тренеры, сверстники
Потеря массы тела	Быстрая	Прогрессирующая с повышением интенсивности активности
Аменорея	Может предшествовать потере массы тела; восстановление нерегулярных менструаций после коррекции массы тела	Следует за потерей массы тела и возобновляется после набора массы тела
Признаки нарушения со стороны CCC	Снижение ЧСС, АД, скорости периферического кровотока	Нормальные ЧСС, АД и скорость периферического кровотока
Представление о себе	Искаженное	Реалистичное
Эффекты эстрогенов / оральных контрацептивов	Отсутствие существенных изменений в общем самочувствии и плотности костной ткани	Улучшение общего самочувствия и плотности костной ткани

Примечание. НА — нервная анорексия; CCC — сердечно-сосудистая система; ЧСС — частота сердечных сокращений; АД — артериальное давление.
Note. AN (HA) — anorexia nervosa; CVS (CCC) — cardiovascular system; HR (ЧСС) — heart rate; ABP (АД) — arterial blood pressure.

причины нарушений менструального цикла использовать показатели, представленные в таблице.

Недостаток потребления калорий у девочек с активными физическими нагрузками и РПП может быть причиной задержки роста и полового созревания [21].

Так как не во всех случаях нормализация массы тела приводит к разрешению нарушений цикла, есть необходимость в выделении еще одного предиктора восстановления менструального цикла — инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). L. Cominato и соавт. утверждают, что этот маркер является лучшим лабораторным показателем, и по данным проведенного ими исследования при нормализации менструального цикла он превышает 342,8 нг/мл, однако указанное исследование имеет несколько недостатков: маленькая выборка пациентов (n = 22) и отсутствие проведения ультразвукового исследования яичников [22].

Помимо коррекции нарушений менструального цикла, для части пациенток актуальным является вопрос о выборе метода контрацепции, так как, несмотря на гипоталамическую дисфункцию, вероятность беременности у девочек-подростков с НА повышена в 2 раза в связи с отсутствием предохранения [23]. Дефицит эстрогенов

при НА — причина снижения плотности костной ткани. По данным обзорной статьи G.S. Merki-Feld и J. Bitzer, в настоящий момент отсутствуют доказательства негативного влияния комбинированных оральных контрацептивов на минеральную плотность костной ткани у подростков с НА. У девочек, использующих указанный метод контрацепции, наблюдается такая же или еще большая прибавка массы тела [23]. Для подростков с ожирением препаратами выбора для контрацепции являются микро-дозированные комбинированные оральные контрацептивы с дроспиреноном в режиме 24 + 4 [24].

Для гинеколога диагностическое значение имеют следующие проявления: изменение массы тела и характера менструального цикла, выпадение волос, сухость кожи и признаки астении. При сочетании этих признаков с непереносимостью жары необходимо обратить внимание на тиреотоксикоз как на одну из возможных причин потери массы тела [25].

Опросники ESP и SCOFF рекомендованы к применению в рутинной амбулаторной практике и позволяют быстро выявить изменения в пищевом поведении [25]. Содержание данных опросников представлено на рис. 1 и 2.

1) Удовлетворены ли вы своим рационом питания? (ответ «нет» на этот вопрос классифицируется как ненормальный)

2) Ели ли вы когда-нибудь втайне? (ответ «да» на этот и следующие вопросы классифицируется как ненормальный)

3) Влияет ли ваш вес на то, как вы относитесь к себе?

4) Страдал ли кто-нибудь из членов вашей семьи расстройством пищевого поведения?

Рис. 1. Опросник ESP
Fig. 1. ESP questionnaire

1) Вызывает ли вас рвота, потому что чувствуете себя некомфортно сытым?

2) Беспокоитесь ли вы, что потеряли контроль над тем, сколько едите?

3) Похудели ли вы на 7,7 и более кг за последние 3 месяца?

4) Считаете ли вы себя полным, когда другие считают, что вы худой?

5) Можете ли вы сказать, что еда доминирует в вашей жизни?

Рис. 2. Опросник SCOFF
Fig. 2. SCOFF questionnaire

В свою очередь, девочки с нарушениями менструального цикла наиболее предрасположены к переизбытку и заниженной самооценке. И по мнению А.А. Пичикова и соавт., пациентки с любыми видами нарушений менструального цикла нуждаются в психотерапевтическом консультировании [26].

Еще одной нозологической формой, требующей от гинеколога обратить внимание на наличие или отсутствие РПП, является синдром поликистозных яичников, так как нарушения питания могут быть его клиническими проявлениями [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство исследований по данной теме направлены на выявление предикторов восстановления менструального цикла, но их общепринятые целевые значения на данный момент отсутствуют. Самым распространенным предиктором является изменение ИМТ в сторону нормализации (при анорексии — повышение, при булимии — понижение), но не во всех случаях нормализация данного показателя способствует выздоровлению; более эффективной является оценка процентного содержания жира, ИФР-1 и лептина. Целесообразно дальнейшие исследования направить на изучение более эффективных методов коррекции нарушений репродуктивной функции и разработку мультидисциплинарных клинических рекомендаций для диагностики и лечения РПП, направления пациенток, страдающих заболеваниями этой группы, к специалисту психиатрического профиля и профилактики гинекологических осложнений.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.В. Сибирская — написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

И.В. Караченцова — написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

В.В. Наумова — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

М.Ю. Чернышева — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

М.А. Наумов — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

А.В. Карелин — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

Д.В. Фадеева — работа со списком литературы, редактирование статьи.

И.И. Бихерт — работа со списком литературы, редактирование статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lantzouni E, Grady R. Eating Disorders in Children and Adolescents: A Practical Review and Update for Pediatric Gynecologists. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2021;34(3):281–287. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2021.01.010>
2. Мазаева Н.А. Нервная анорексия в подростковом возрасте // *Российский психиатрический журнал*. — 2012. — № 3. — С. 45–54. [Mazaeva NA. Anorexia nervosa in adolescents. *Russian Journal of Psychiatry*. 2012;(3):45–54. (In Russ).]
3. Rosello R, Gledhill J, Yi I, et al. Recognition and duration of illness in adolescent eating disorders: Parental perceptions of symptom onset. *Early Interv Psychiatry*. 2022;16(8):854–861. doi: <https://doi.org/10.1111/eip.13224>

AUTHORS' CONTRIBUTION

Elena V. Sibirskaya — manuscript writing, literature review on the manuscript topic, working with the reference list, manuscript editing.

Irina V. Karachentsova — manuscript writing, literature review on the manuscript topic, working with the reference list, manuscript editing.

Viktoriya V. Naumova — manuscript writing, literature review on the manuscript topic, working with the reference list, manuscript editing.

Mariya Yu. Chernysheva — manuscript writing, literature review on the manuscript topic, working with the reference list, manuscript editing.

Maksim A. Naumov — manuscript writing, literature review on the manuscript topic, working with the reference list, manuscript editing.

Akim V. Karelin — manuscript writing, literature review on the manuscript topic, working with the reference list, manuscript editing.

Daria V. Fadeeva — working with the reference list, manuscript editing.

Iliya I. Bikhert — working with the reference list, manuscript editing.

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.В. Сибирская

<https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>

И.В. Караченцова

<https://orcid.org/0000-0002-0254-690X>

В.В. Наумова

<https://orcid.org/0009-0006-1041-9528>

М.Ю. Чернышева

<https://orcid.org/0000-0002-6450-3905>

М.А. Наумов

<https://orcid.org/0009-0000-7643-7063>

А.В. Карелин

<https://orcid.org/0009-0000-6667-6407>

Д.В. Фадеева

<https://orcid.org/0009-0009-6607-6693>

И.И. Бихерт

<https://orcid.org/0009-0006-4818-6627>

4. Кульневич Е.О. Особенности протекания олиго/аменореи у несовершеннолетних с нервной анорексией // *Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья подростков и молодежи: сборник трудов VI научно-практической конференции*. — СПб.; 2022. — С. 150–151. [Kul'nevich EO. Osobennosti protekaniya oligo/amenorei u nesovershennoletnikh s nervnoi anoreksiei. *Sovremennye problemy podrostkovoï meditsiny i reproduktivnogo zdorov'ya podrostkov i molodezhi*: collection of proceedings of the VI scientific and practical conference. St. Petersburg; 2022. pp. 150–151. (In Russ).]
5. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунова И.Е. и др. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: диагностика и

- тактика лечения (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. — 2016. — Т. 22. — № 6. — С. 89–97. — doi: <https://doi.org/10.17116/repro201622689-97> [Adamyan LV, Sibirskaya EV, Koltunova IE, et al. Abnormal uterine bleeding in puberty: diagnosis and treatment. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(6):89–97. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/repro201622689-97>]
6. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Караченцова И.В. и др. Аномальные маточные кровотечения в пубертатном периоде // *Эффективная фармакотерапия*. — 2023. — Т. 19. — № 7. — С. 102–103. [Adamyan LV, Sibirskaya EV, Karachentsova IV, et al. Anomal'nye matochnye krvotocheniya v pubertatnom periode. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2023;19(7):102–103. (In Russ).]
7. Селихова М.С., Зверева Е.С. Аномальные маточные кровотечения у девочек. Что делать? // *ПМЖ. Мать и дитя*. — 2019. — Т. 2. — № 4. — С. 351–354. [Selikhova MS, Zvereva ES. Abnormal uterine bleeding in girls: tips and tools. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(4):351–354. (In Russ).]
8. Лискина А.С., Зазерская, И.Е., Антошина Т.И. и др. К вопросу о характеристике менструального цикла у девочек-подростков с ожирением // *Педиатрия. Consilium Medicum*. — 2022. — № 3. — С. 249–254. — doi: <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.3.201778> [Liskina AS, Zazerskaia IE, Antoshina TI, et al. On the question of the characteristics of the menstrual cycle in adolescent girls with obesity. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;(3):249–254. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.3.201778>]
9. Vale B, Brito S, Paulos L, Moleiro P. Menstruation disorders in adolescents with eating disorders — target body mass index percentiles for their resolution. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014;12(2):175–180. doi: <https://doi.org/10.1590/s1679-45082014ao2942>
10. Гасанлы Г.Г., Алиева Э.М., Мустафаева И.Р. и др. Причины и распространенность инфантилизма у девочек-подростков и девушек в раннем репродуктивном возрасте // *Медицинские новости*. — 2021. — № 3. — С. 76–78. [Hasanli GG, Aliyeva EM, Mustafayeva IR, et al. Causes, frequency of occurrence of general and genital infantilism in adolescents and young girls in the early reproductive period. *Meditinskie novosti*. 2021;(3):76–78. (In Russ).]
11. Neale J, Pais SMA, Nicholls D, et al. What Are the Effects of Restrictive Eating Disorders on Growth and Puberty and Are Effects Permanent? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Adolesc Health*. 2020;66(2):144–156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2019.08>.
12. Крылова О.Б. Особенности прохождения стадий пубертата девочками с различной массой тела // *Вестник проблем биологии и медицины*. — 2015. — Т. 2. — Вып. 4. — С. 163–167. [Krylova O. Special features of passing the puberty stages by girls with various body weight. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2015;2(4):163–167. (In Russ).]
13. Dempfle A, Herpertz-Dahlmann B, Timmesfeld N, et al. Predictors of the resumption of menses in adolescent anorexia nervosa. *BMC Psychiatry*. 2013;13:308. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-244x-13-308>
14. Seetharaman S, Golden NH, Halpern-Felsher B, et al. Effect of a Prior History of Overweight on Return of Menses in Adolescents With Eating Disorders. *J Adolesc Health*. 2017;60(4):469–471. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.10.019>
15. Pitts S, Blood E, Divasta A, Gordon CM. Percentage Body Fat by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Is Associated With Menstrual Recovery in Adolescents With Anorexia Nervosa. *J Adolesc Health*. 2014;54(6):739–741. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2013.12.033>
16. Traboulsi S, Itani L, Tannir H, et al. Is body fat percentage a good predictor of menstrual recovery in females with anorexia nervosa after weight restoration? A systematic review and exploratory and selective meta-analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2019;26(2):e25–e37. doi: <https://doi.org/10.15586/jptcp.v26i2.601>
17. Tokatly Latzer I, Kidron-Levy H, Stein D, et al. Predicting Menstrual Recovery in Adolescents With Anorexia Nervosa Using Body Fat Percent Estimated by Bioimpedance Analysis. *J Adolesc Health*. 2019;64(4):454–460. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2018.10.008>
18. Ткаченко Н.В., Андреева В.О., Заика В.Г. и др. Нейроэндокринные сдвиги у девочек-подростков с избыточной массой тела и овариальной дисфункцией в зависимости от типа нарушения пищевого поведения // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2015. — № 5. — С. 73–85. [Tkachenko NV, Andreeva VO, Zaika VG, et al. Neuroendocrine shifts in overweight adolescent girls with ovarian dysfunction depending on eating disorders. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2015;(5):73–85. (In Russ).]
19. Андреева В.О. Прогноз восстановления менструаций у пациенток с нервной анорексией // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2016. — № 6. — С. 12–19. [Andreeva VO. Prognosis of menstrual cycle recovery in patients with anorexia nervosa. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2016;(6):12–19. (In Russ).]
20. Dominé F, Dadoumont C, Bourguignon JP. Eating Disorders throughout Female Adolescence. *Endocr Dev*. 2012;22:271–286. doi: <https://doi.org/10.1159/000326697>
21. Muñoz-Calvo MT, Argente J. Nutritional and Pubertal Disorders. *Endocr Dev*. 2016;29:153–173. doi: <https://doi.org/10.1159/000438884>
22. Cominato L, da Silva MMX, Steinmetz L, et al. Menstrual Cycle Recovery in Patients with Anorexia Nervosa: The Importance of Insulin-Like Growth Factor 1. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(5):319–323. doi: <https://doi.org/10.1159/000367895>
23. Merki-Feld GS, Bitzer J. Contraception in adolescents with anorexia nervosa. Is there evidence for a negative impact of combined hormonal contraceptives on bone mineral density and the course of the disease? *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(3):213–220. doi: <https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1743826>
24. Кузнецова И.В., Набиева П.А. Особенности контрацептивного выбора у подростков с избыточной массой тела // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2014. — № 2. — С. 59–67. [Kuznetsova IV, Nabieva PA. Features of contraceptive choice for teenagers with excess body weight. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2014;(2):59–67. (In Russ).]
25. Sieke EH, Rome ES. Eating disorders in children and adolescents: what does the gynecologist need to know? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(5):381–392. doi: <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000317>
26. Пичиков А.А., Волкова Е.В., Попов Ю.В., Яковлева Ю.А. Факторы риска нарушений пищевого поведения у девушек-подростков с дисрегуляцией менструального цикла // *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. — 2020. — № 4. — С. 50–64. — doi: <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-4-50-64> [Pichikov AA, Volkova EV, Popov YV, Yakovleva YA. Risk factors for eating disturbance in adolescent girls with dysregulation of the menstrual cycle. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2020;(4):50–64. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-4-50-64>]
27. Белова И.С., Хашченко Е.П., Уварова Е.В., Андреева В.О. Психосоциальный статус и нарушения пищевого поведения в генезе развития синдрома поликистозных яичников в подростковом возрасте // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2021. — Т. 17. — № 3. — С. 82–93. — doi: <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-3-82-93> [Belova IS, Khashchenko EP, Uvarova EV, Andreeva VO. Psychoemotional status and eating disorders in the polycystic ovary syndrome pathogenesis among adolescence. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2021;17(3):82–93. (In Russ). doi: <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-3-82-93>]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Караченцова Ирина Васильевна, к.м.н. [*Irina V. Karachentsova*, MD, PhD]; **адрес:** 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7 [**address:** 1, Ostrovityanova Str., building 7, Moscow, 117997, Russian Federation]; **e-mail:** 5053104@list.ru; **eLibrary SPIN:** 6520-9747

Сибирская Елена Викторовна, д.м.н. [*Elena V. Sibirskaya*, MD, PhD]; **e-mail:** elsibirskaya@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1356-9252

Наумова Виктория Владиславовна [*Viktorii V. Naumova*]; **e-mail:** vik_naumova@mail.ru

Чернышева Мария Юрьевна [*Mariia Yu. Chernysheva*]; **e-mail:** mariiachernysheva21@gmail.com

Наумов Максим Андреевич [*Maksim A. Naumov*]; **e-mail:** kvantag2001@mail.ru

Карелин Аким Владимирович [*Akim V. Karelin*]; **e-mail:** akimkarelin404@yandex.ru

Фадеева Дарья Владимировна [*Daria V. Fadeeva*]; **e-mail:** fadeevadarya@list.ru

Бихерт Илья Игоревич [*Ilia I. Bikhert*]; **e-mail:** robobih11@gmail.com



«Круг добра» будет закупать препарат для лечения детей с синдромом Ларона

18 апреля экспертный совет государственного благотворительного фонда «Круг добра» рассмотрел внесение синдрома Ларона в перечень заболеваний фонда.

Синдром Ларона — наследственное заболевание, характеризующееся низким ростом, обусловленное дефектами гена рецептора соматотропного гормона (ген *GHR*), приводящими к нечувствительности периферических тканей к действию гормона роста. Для лечения синдрома Ларона назначается препарат Инкрелекс (мекасермин) — рекомбинантный инсулиноподобный

фактор роста 1. Введение мекасермина ускоряет темп роста в течение года в среднем на 8 см, позволяет уменьшить в крови уровни липопротеинов и увеличить концентрацию андрогенов.

Эксперты одобрили категории детей и внесли лекарственный препарат мекасермин в перечень лекарственных препаратов, закупаемых фондом. После уточнения возможностей поставки новый перечень отправят на утверждение попечительскому совету.

Источник: <https://фондкругдобра.рф/эксперты-решили-внести-в-перечень-заб/>

FDA одобрило не относящийся к стимуляторам жидкий препарат от СДВГ

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат Onyda XR (клонидина гидрохлорид) для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), сообщает производитель препарата Tris Pharma. Это первый одобренный нестимулирующий препарат в виде суспензии для борьбы с этим заболеванием.

Суспензия с пролонгированным высвобождением действующего вещества, принимаемая один раз в день, может использоваться самостоятельно или в качестве дополнительной терапии к одобренным FDA стимулирующим препаратам у пациентов в возрасте от 6 лет.

«Людам с СДВГ требуется целый ряд терапевтических опций, разработанных с учетом их индивидуальных потребностей, поскольку не каждое лекарство или вид терапии подходит каждому пациенту. Одобрение Onyda XR, первого жидкого нестимулирующего препарата

для лечения СДВГ с ночной дозировкой, которая меняет профиль высвобождения, является удобным вариантом для пациентов, нуждающихся в лучшем контроле СДВГ», — заявила Энн Чайлдресс, доктор медицины, психиатр и президент Центра психиатрии и поведенческой медицины в Лас-Вегасе.

Onyda XR противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к клонидину. Препарат также может вызывать дозозависимое снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений. У пациентов, входящих в группу риска, следует часто контролировать показатели жизнедеятельности. В исследованиях таблеток с пролонгированным высвобождением отмечались сонливость и седативный эффект.

Источник: <https://gxpnews.net/2024/05/fda-odobrilo-ne-otnosyashhijsya-k-stimulyatoram-zhidkij-preparat-ot-sdvg/?amp=1>

FDA одобрило первую терапию нейроэндокринных опухолей у детей

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило радиолигандную терапию (Radioligand therapies; RLT) Lutathera (дотатат лютеция Lu 177; lutetium Lu 177 dotatate) для лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors; GEP-NET) у детей 12 лет и старше с диагнозом «позитивный рецептор соматостатина» (SSTR+). Это первая терапия, специально одобренная для детей с этим редким видом опухолей.

Решение принято на основании данных исследования NETTER-P, в которое были включены 11 пациентов в возрасте 12–18 лет с нейроэндокринными опухолями надпочечников и парасимпатических ганглиев (пара-

ганглиома). Компания не раскрыла подробные данные, но отметила, что профиль безопасности соответствовал результатам исследования, в котором изучались взрослые пациенты.

В компании также отметили, что «расчетная поглощаемая доза радиации у педиатрических пациентов находилась в пределах установленных органных порогов для внешнего пучкового облучения и была сопоставима с таковой у взрослых».

GEP-NET считаются орфанным заболеванием и обычно растут медленно, но часто могут быть агрессивными, и их трудно лечить, если не обнаружить на ранней стадии. Эти опухоли известны тем, что их диагностируют на поздних стадиях, что усложняет лечение. По послед-

ним данным, около 10–20% пациентов детского возраста уже имеют метастазы на момент постановки диагноза.

Lutathera — это пептид-рецепторная радионуклидная терапия, которая использует высокодозное излучение для поражения и уничтожения раковых клеток.

Радиолигандная терапия представляет собой передовой рубеж в лечении рака, сочетая целевые радиоактивные изотопы с молекулами, которые могут специфически связываться с опухолевыми клетками. Этот метод позво-

ляет напрямую доставлять радиацию к раковым клеткам, минимизируя повреждение окружающих здоровых тканей. Lutathera действует путем влияния на клетки, экспрессирующие рецепторы соматостатина, которые преобладают во многих GEP-NET. Связавшись с этими рецепторами, меченая радиоактивным изотопом молекула доставляет летальное излучение непосредственно к опухолевым клеткам.

Источник: <https://chemrar.ru/fda-odobrilo-pervuyu-terapiyu-nejroendokrinnyx-opuxolej-u-detej-ot-novartis/>

FDA одобрило первый препарат против редкого иммунного заболевания

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило пероральный препарат Xolremdi (мавориксафор) для пациентов в возрасте 12 лет и старше с синдромом WHIM. Это крайне редкое генетическое заболевание, при котором иммунная система организма не функционирует должным образом. Так, в частности, оно вызывает рецидивирующие инфекции легких и провоцирует появление бородавок, связанных с вирусом папилломы человека.

Название синдрома происходит от симптомокомплекса: W (warts) — бородавки, H (hypogammaglobulinemia) — гипогаммаглобулинемия, I (infections) — инфекции и M (myelokathexis) — миелокатексис.

При синдроме WHIM снижается количество зрелых нейтрофилов и лимфоцитов, циркулирующих в организме. Как утверждает производитель — американская биофармацевтическая компания X4 Pharmaceuticals, препарат работает за счет того, что увеличивает количество зрелых нейтрофилов и лимфоцитов.

«Хотя информация о симптомах разнится, считается, что пациенты с синдромом WHIM могут иметь рецидивирующие инфекции, включая пневмонию, синусит

и кожные инфекции. Также они подвержены риску опасных для жизни бактериальных и вирусных инфекций», — говорится на сайте FDA.

По данным агентства, WHIM встречается примерно у одного из 5 млн новорожденных. В медицинской литературе описано всего около 60 случаев заболевания.

Эффективность Xolremdi была оценена в 52-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором принял участие 31 человек. За этот период времени препарат снизил количество инфекций на 40% по сравнению с плацебо, однако не справился с бородавками.

Среди побочных реакций наблюдались тромбоцитопения, сыпь, ринит, эпистаксис (кровотечение из носа), рвота и головокружение. Кроме того, известно, что препарат может нанести вред внутриутробному ребенку, поэтому женщинам с детородным потенциалом следует рекомендовать использовать эффективные средства контрацепции при лечении.

Источник: <https://gxpnews.net/2024/05/fda-odobrilo-pervyj-lp-protiv-redkogo-immunnogo-zabolevaniya-sindroma-whim/?amp=1>

FDA присвоило статус RMAT генной терапии синдрома Ретта

Американская компания Taysha Gene Therapies получила от Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) сертификат передовой терапии регенеративной медицины (RMAT) для своего генотерапевтического препарата TSHA-102, предназначенного для лечения синдрома Ретта.

TSHA-102 — это генная терапия, которая предполагает использование вируса AAV9 для доставки гена *MECP2* непосредственно в центральную нервную систему для лечения основной причины синдрома Ретта — редкого генетического заболевания, вызванного мутациями в гене *MECP2*, которые влияют на развитие мозга. Оно встречается преимущественно у девочек и приводит к тяжелым умственным и физическим недостаткам.

Программа присвоения статуса RMAT предназначена для ускорения разработки и рассмотрения регенеративных терапий, направленных на лечение, модификацию или полное излечение серьезных заболеваний. Решение FDA о присвоении RMAT препарату подкреплено первичными результатами клинических исследований у взрослых и детей.

В августе 2023 г. FDA присвоило разработке TSHA-102 статус Fast Track Designation. Эта программа способствует ускоренной разработке и рассмотрению новых лекарств или биологических препаратов, которые предназначены для лечения серьезных или жизнеугрожающих состояний и при этом демонстрируют потенциал.

Источник: <https://gxpnews.net/2024/05/fda-prisvoilo-status-rmat-gennoj-terapii-sindroma-retta-kompanii-taysha/?amp=1>

ЕМА одобрило препарат для свертывания крови при дефиците фактора VIII

Европейское агентство лекарственных средств (ЕМА) 25 апреля 2024 г. рекомендовало выдать регистрационное удостоверение на препарат Altuvost (эфанесоктоког альфа) для лечения и профилактики кровотечений у взрослых и детей с гемофилией А, вызванной дефицитом фактора VIII.

У пациентов с этим генетическим заболеванием в крови отсутствует специфический свертывающий белок. Тяжесть симптомов варьирует от легкой до тяжелой в зависимости от количества фактора VIII, присутствующего в крови, и его активности.

Активным веществом препарата является эфанесоктоког альфа — рекомбинантный человеческий фактор

VIII, который заменяет недостающий фактор свертывания крови VIII, необходимый для эффективного гемостаза.

Наиболее распространенными побочными явлениями в результате применения препарата являются головная боль, рвота, экзема, сыпь, крапивница, артралгия, боль в конечностях, боль в спине и пирексия.

Полным показанием к применению эфанесоктокога альфа являются лечение и профилактика кровотечений у больных гемофилией А (врожденный дефицит фактора VIII) всех возрастных групп.

Источник: <https://www.medscape.com/viewarticle/ema-approves-factor-viii-deficiency-clotting-drug-2024a100087e>

ВОЗ предупредила о растущей устойчивости бактерий к антибиотикам

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) обновила список приоритетных бактериальных патогенов (BPPL) и предупредила о растущей устойчивости болезнетворных организмов к противомикробным препаратам (УПП).

Как сообщила женевская штаб-квартира ВОЗ, этот перечень включает 15 семейств бактерий, выделенных в группы критического, высокого и среднего уровня приоритетности.

В организации пояснили, что УПП возникает в том случае, когда бактерии, вирусы, грибы и паразиты перестают реагировать на лекарства, что «увеличивает риск распространения болезней». Такая устойчивость «во многом обусловлена неправильным и избыточным использованием противомикробных препаратов». В новом списке ВОЗ «дана систематизированная оценка глобальному бремени, вызванному распространением лекарственно-устойчивых бактерий», как заявил исполняющий обязанности помощника генерального директора ВОЗ Юкио Накатани. По его словам, этот документ «имеет важное значение для определения направлений финансирования и преодоления кризиса в сфере производства и доступа к антибиотикам». Он пояснил, что с момента публикации

в 2017 г. первого списка приоритетных бактериальных патогенов «угроза устойчивости к противомикробным препаратам усилилась», и это привело к ослаблению действия многих антибиотиков, а также «поставило под угрозу многие достижения современной медицины».

ВОЗ констатировала, что патогены критического уровня приоритетности, такие как грамотрицательные бактерии, «представляют серьезную глобальную угрозу». Эти бактерии обладают естественной способностью «находить новые способы противостоять лечению».

Патогены высокого уровня приоритетности, такие как бактерии родов *Salmonella* и *Shigella*, становятся причиной «крайне высокого бремени в странах с низким и средним уровнем доходов». К патогенам среднего уровня приоритетности относятся стрептококки групп А и В, которые впервые внесены в список в 2024 г. Они требуют повышенного внимания среди уязвимых групп населения, включая детей и пожилых.

В ВОЗ подчеркнули необходимость комплексного подхода к решению проблемы УПП. В частности, требуется обеспечить «всеобщий доступ к качественным и доступным по цене средствам профилактики».

Источник: <https://tass.ru/obschestvo/20834533>

РЕЗОЛЮЦИЯ

XXV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» 1–3 марта 2024 года г. Москва

XXV Конгресс педиатров России, в котором приняли участие более 15 000 участников (в том числе свыше 3200 очных делегатов) из различных регионов Российской Федерации, среди которых педиатры, детские специалисты, организаторы детского здравоохранения, а также ученые, преподаватели высшей школы, студенты, ординаторы и аспиранты, обсудил актуальные проблемы охраны здоровья детей и принял следующую резолюцию.

1. Просить Государственную Думу Российской Федерации и Министерство здравоохранения Российской Федерации:

1.1. Разработать и принять закон «Об охране здоровья детей», предусмотрев в нем действенные меры государства по защите жизни и здоровья детей, а также условия, гарантирующие гармоничное физическое, нервно-психическое, репродуктивное и когнитивное развитие ребенка.

1.2. Внести изменения в Федеральный закон от 17 сентября 1988 г. № 157-ФЗ (ред. от 02 июля 2021 г.) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», предусмотрев в нем меры по усилению ответственности родителей (за отказ от прививок) и недобросовестных медицинских работников (выступающих против вакцинации или recommending необоснованный отвод от прививок).

1.3. Внести изменения в Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 19 декабря 2022 г.) «Об обращении лекарственных средств», предусмотрев в нем создание дополнительных условий для проведения клинических исследований лекарственных препаратов для детей.

2. Просить Правительство Российской Федерации:

2.1. При формировании бюджетов здравоохранения всех уровней предусмотреть финансирование службы охраны материнства и детства в объемах не менее 30% от консолидированного бюджета здравоохранения.

2.2. Принять меры к организации отечественного производства современных лекарственных препаратов для детей, включая иммунобиологические (в том числе комбинированные вакцины), а также специальных лекарственных форм для детей, в том числе в период новорожденности (витамин К и др.).

2.3. Включить в перечень индикаторов эффективности деятельности исполнительной власти субъектов Российской Федерации показатель смертности детей в возрасте до 5 лет и смертности детей всех возрастов от внешних и инфекционных причин, уровень инвалидности детского населения, уровень фактической привитости детского населения от вакцинопредотвратимых

болезней, а также уровень заболеваемости вакцино-предотвратимыми инфекционными болезнями среди детей.

2.4. Восстановить в здравоохранении вертикаль управления, обеспечив тем самым единые подходы в развитии здравоохранения и равные права детей на получение высококвалифицированной медицинской помощи независимо от региона проживания.

2.5. В целях решения проблемы повышения укомплектованности медицинскими кадрами педиатрической службы навести порядок в оплате труда медицинских кадров всех категорий. Внедрить справедливый принцип: за равный труд — равная заработная плата, не зависящая от уровня развития региона.

3. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации:

3.1. Продолжить работу по совершенствованию системы вакцинопрофилактики инфекционных болезней у детей в Российской Федерации: расширить национальный календарь профилактических прививок за счет введения вакцинации против инфекций, вызванных менингококком, ротавирусом, вирусом ветряной оспы, папилломавирусом, дополнительных ревакцинаций против коклюша в дошкольном и подростковом возрасте, а также прописать и иммунопрофилактику против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.

3.2. Повысить доступность и качество комплексной реабилитационной помощи детям с хронической патологией, детям с ограниченными возможностями здоровья и детям-инвалидам:

3.2.1. Обратиться в Правительство Российской Федерации с предложением разработать и принять программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам многопрофильной реабилитационной помощи после перенесенных острых и обострения хронических болезней.

3.2.2. Укомплектовать учреждения медицинской реабилитации страны современным реабилитационным оборудованием.

3.2.3. Разработать, согласовать и представить на утверждение в установленном порядке проект госу-

дарственной программы «Профилактика инвалидности среди детей в Российской Федерации».

3.3. В связи с сохраняющимися трудностями в осуществлении оперативного сбора сведений, необходимых для выполнения задач и функций главного внештатного специалиста (от главных внештатных специалистов субъектов, главных специалистов федеральных округов, от федеральных медицинских организаций по направлению), внести дополнения в Приказ Минздрава России «О главных внештатных специалистах Министерства здравоохранения Российской Федерации» (№ 444 от 25 октября 2012 г.), детально представив полномочия главного внештатного специалиста Минздрава России, главных специалистов субъектов, специалистов федеральных округов.

3.4. Провести ревизию номенклатуры специальностей приказа. Ввести в институт главных специалистов главного внештатного детского специалиста аллерголога-иммунолога, главного внештатного детского специалиста дерматовенеролога, главного внештатного детского специалиста сурдолога-оториноларинголога, главного внештатного детского специалиста по спортивной медицине, привести в соответствие перечень главных внештатных специалистов и номенклатуру специальностей в детском здравоохранении, гармонизировав детские специальности с уровнем заболеваемости детей.

3.5. Для улучшения состояния здоровья и повышения эффективности оказания медико-психолого-педагогической помощи подросткам репрофилировать центры здоровья страны в центры здоровья подростков, проработав функциональные обязанности сотрудников и маршрутизацию пациентов.

3.6. В связи с широким внедрением в практику вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включающих интенсивное применение эстрогенов в период подготовки с целью стимуляции овуляции, внести в статистическую форму № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам (форма № 32 (годовая))», утвержденную Приказом Росстата от 27 ноября 2015 г. (ред. от 24 декабря 2018 г.) «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации статистического наблюдения в сфере здравоохранения» отдельную отчетность по беременностям, наступившим естественным путем и с использованием ВРТ. Кроме этого, ввести графу «кратность проведенных процедур» с указанием исхода предыдущих.

3.7. Для предоставления сведений о численности пациентов с различными заболеваниями, необходимых для формирования проектов стандартов медицинской помощи, а также для расчетов потребностей в лекарственных препаратах, медицинских изделиях, используемых в том числе при реабилитации определенных категорий больных, в формах статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» указывать численность пациентов по конкретным кодам МКБ-10, без группировки.

3.8. В связи с глобальными проблемами антимикробной резистентности и необходимостью инфекционного контроля в формах статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных

у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» при наличии результатов этиологической диагностики инфекционного агента указывать код МКБ-10 с соответствующим инфекционным возбудителем.

3.9. В целях адекватной оценки обеспеченности врачами-специалистами детского населения Российской Федерации в подраздел 1 «Должности и физические лица медицинской организации» раздела II «Штаты медицинской организации» формы статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации» к врачебным специальностям, не имеющим отдельной специализации для пациентов детского возраста (например, аллергологи-иммунологи и др.), включать сведения о численности таких специалистов, оказывающих медицинскую помощь детям.

3.10. В связи с необходимостью регулярного анализа состояния системы оказания медицинской помощи детям не только в целом по стране, но и в конкретных регионах формы статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации» и № 47 «Сведения о сети и деятельности медицинских организаций» представлять не только в целом по Российской Федерации, но также предусмотреть расширенные варианты, включающие сведения по конкретным субъектам России.

4. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации и Федеральный фонд обязательного медицинского страхования:

4.1. В целях дальнейшего развития стационарозамещающих технологий пересмотреть тарифы финансирования пребывания детей в дневных стационарах и привести их в соответствие с фактическими затратами.

4.2. Предоставить детям право получать медицинскую помощь в любом федеральном учреждении в соответствии с профилем заболевания.

4.3. Создать диагностическую клинко-статистическую группу (КСГ) с коэффициентом относительной затратности оказания медицинской помощи (КЗ) больше 2 в группах КСГ st27.005 Гипертоническая болезнь в стадии обострения, КСГ st04.003 Болезни печени, невирусные (1-й уровень) и st04.004 Болезни печени, невирусные (2-й уровень) для проведения диагностического поиска с использованием дорогостоящих методов исследования пациентам детского возраста с целью верификации диагноза в федеральных учреждениях.

4.4. Перенести редкие генетические заболевания из групп КСГ st15.010 с КЗ 0,74 и st35.008 с КЗ 1,16 в группу КСГ st36.002 Редкие генетические заболевания с КЗ 3,50, так как, согласно стандартам оказания медицинской помощи и клиническим рекомендациям, объем необходимых клинко-лабораторных исследований в данной группе включает в себя дорогостоящие методы диагностики, которые не покрываются имеющимся тарифным планом в вышеуказанных группах КСГ с КЗ менее 2.

5. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации, Министерство науки и высшего образования, Академию наук Российской Федерации:

5.1. Увеличить финансирование научных исследований, направленных на выполнение национальных проектов «Здравоохранение», «Демография», «Наука», обратив особое внимание на проведение фундаментальных

и поисковых научных работ по профилактике инвалидности детей и по теме инфекционных болезней.

5.2. Продолжить совершенствование педиатрического образования и подготовки научных кадров по педиатрии, актуализировав фонд оценочных средств и профессиональные стандарты педиатров и детских специалистов.

5.3. Предусмотреть механизм выделения дополнительных финансовых средств для организации научных исследований по темам, имеющим urgentную актуальность (в случае возникновения пандемий, техногенных катастроф и т.д.), не входящим в государственное задание по науке текущего года.

6. Просить Министерство просвещения Российской Федерации:

6.1. Шире привлекать профессиональное медицинское сообщество к подготовке учебных программ по формированию здорового и безопасного образа жизни учащихся.

6.2. Продолжить работу по созданию школ здоровья, предусмотрев в них создание условий для сохранения и укрепления здоровья учащихся.

7. Рекомендовать органам управления здравоохранением субъектов Российской Федерации:

7.1. Создать условия для расширения сети и организации работы отделений медико-социальной помощи.

7.2. Принять меры по развитию в регионе реабилитационной помощи детям.

7.3. Провести работу по совершенствованию сестринской службы. Ввести в структуру органов управления здравоохранением должность главного специалиста по сестринскому делу.

8. Поручить президенту и Наблюдательному совету Союза педиатров России:

8.1. Обеспечить педиатрические факультеты медицинских вузов и классических университетов ежегодно обновляемым контентом для проведения в первую неделю сентября «Всероссийского часа памяти великих педиатров», юбилеи которых отмечаются в текущем году.

9. Рекомендовать ректорам медицинских и фармацевтических вузов и деканам медицинских факультетов классических университетов, в которых обучаются студенты по специальности «педиатрия», обеспечить проведение на первой неделе сентября каждого года «Всероссийского часа памяти великих педиатров», юбилеи которых празднуются в текущем году.

10. Рекомендовать Отделению медицинских наук РАН (секция клинической медицины) посвящать не менее одного заседания в год памяти великих российских педиатров.