



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 / № 6

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

Ответственный редактор

Панкова А.Р.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

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

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07

Верстка

Игнащенко Ф.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Кравченко А.А., Сладков Д.Г.

Адрес редакции

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

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

E-mail: pedpharm@spr-journal.ru

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

Индексируется в базе данных Scopus с 2024 г.

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.

Налётов А.В. (Донецк), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

Пашков А.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Поп Т. (Клуж-Напока, Румыния), проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

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

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

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

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

Сомех Э. (Холон, Израиль), проф.

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

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

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.

Хавкин А.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

Хой Х. (Дублин, Ирландия), проф.

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

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

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 28.12.2024
Тираж 3000 экземпляров.
Подписной индекс в каталоге ООО «Урал-Пресс Округ» — 88005. Свободная цена.



ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 21 / № 6 / 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

480 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

481 У.Ш. Ашрафова, А.М. Мамедьяров, Е.К. Кармазина, О.А. Клочкова, О.С. Куприянова
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РУЧНОГО ТРЕНАЖЕРА HANDTUTOR И СТАБИЛОМЕТРИЧЕСКОГО ПОСТУРАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

492 А.Х. Ибишева, М.Р. Шахгиреева, Л.В.-М. Джабраилова, А.Б. Хильдихароева, Л.С. Успанова, К.А.-Р. Гетаева
КОЖНАЯ ФОРМА МАСТОЦИТОЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

496 А.Х. Ибишева, М.Р. Шахгиреева, Л.В.-М. Джабраилова, А.Б. Хильдихароева, Л.С. Успанова, К.А.-Р. Гетаева
ХРОНИЧЕСКАЯ СПОНТАННАЯ КРАПИВНИЦА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

503 Е.Е. Бессонов, А.Н. Сурков, А.Л. Аракелян, С.Д. Гетманов, Н.В. Журкова, Л.С. Намазова-Баранова
ТЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО ДИСКЕРАТОЗА ПОД МАСКОЙ БОЛЕЗНИ КРОНА У РЕБЕНКА МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

510 А.А. Джумагазиев, Д.А. Безрукова, Н.М. Шилина, Н.Ю. Отто, Е.В. Сосиновская, А.В. Филипчук
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОСТОГО ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

516 М.В. Федосеенко, Т.А. Калюжная, Ф.Ч. Шахтактинская, С.В. Толстова, А.М. Сельвян
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

525 А.А. Косова, А.В. Фаянс, А.Э. Ибадуллаева, К.С. Гусев, А.Н. Николаева, Д.Г. Байбурдян, Д.В. Калинин, Э.Ю. Иванова, М.И. Корнилова, С.Г. Серобян, И.Р. Фомина, З.Ш. Бухсаев
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДУПИЛУМАБА У ДЕТЕЙ

534 А.И. Хавкин, А.В. Налетов
КУРКУМИН — НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

539 А.И. Хавкин, К.М. Николайчук, А.С. Веремеенко, И.Д. Левченко, П.Я. Платонова, М.Ф. Новикова, А.С. Тумас, Е.Е. Вергунова, Д.А. Лукичев, Д.А. Сергеев, Е.В. Шрайнер
СОВРЕМЕННЫЙ ОПЫТ ФАРМАКОТЕРАПИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

551 И.В. Анисимова, Г.В. Байдакова, А.А. Баранов, Н.Д. Вашакмадзе, Е.А. Вишнева, О.С. Гундобина, Е.А. Добрынина, Е.Ю. Захарова, Е.В. Кайтукова, Е.В. Комарова, С.И. Куцев, А.Е. Лаврова, С.В. Михайлова, Г.Б. Мовсисян, Л.П. Назаренко, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Николаева, Т.М. Первунина, Н.Л. Печатникова, Н.С. Погосян, А.С. Потапов, А.А. Пушков, С.А. Репина, К.В. Савостьянов, Л.Р. Селимзянова, О.Я. Смирнова, Н.С. Сметанина, Т.В. Строкова, А.Н. Сурков, М.В. Федосеенко, Т.Т. Батышева, О.В. Быкова, Ю.А. Климов, С.В. Тихонов
СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ

НОВОСТИ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

569 FDA ОДОБРИЛО НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙКЕМИИ

569 НОВЫЙ ПРЕПАРАТ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

569 ЕМА ОДОБРИЛО ДУПИЛУМАБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭЗОФАГИТА У ДЕТЕЙ ОТ ГОДА

Pediatric Pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

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

www.pedpharma.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,
PhD, professor, 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

Pretro E.R.

Translator

Kravchenko A.A., Sladkov D.G.

Correspondence address

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

Moscow, Russian Federation

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

+7 (916) 650-07-42

pedpharm@spr-journal.ru

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

**publishing the results
of doctorate theses.**

**The journal is indexed in Scopus
since 2024**

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

Khavkin A.I. (Moscow), 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sibirskaya E. (Moscow), MD, PhD, professor

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

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

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

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

Surkov A.N. (Moscow), PhD

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

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

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

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

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

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

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

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

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

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

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

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

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 surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

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

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

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

Signed for printing 28.12.2024

Circulation 3000 copies.

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



PEDIATRIC PHARMACOLOGY. 2024;21(6)

CONTENT

EDITOR'S NOTE

- 480 Leyla S. Namazova-Baranova

ORIGINAL ARTICLES

- 481 Ulviya Sh. Ashrafova, Ayaz M. Mamedyarov, Elena K. Karmazina, Olga A. Klochkova, Olga S. Kuprianova
THE EFFECTIVENESS OF USING THE HANDTUTOR HAND SIMULATOR AND STABILOMETRIC POSTURAL CONTROL USING THE BIOFEEDBACK TEAR IN PRESCHOOL AND PRIMARY SCHOOL CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

CLINICAL CASE

- 492 Aset Kh. Ibisheva, Madina R. Shakhgireeva, Linda V.-M. Dzhabrailova, Asya B. Khildikharoeva, Linda S. Uspanova, Kamila A.-R. Getaeva
CUTANEOUS MASTOCYTOSIS: CLINICAL CASE
- 496 Aset Kh. Ibisheva, Madina R. Shakhgireeva, Linda V.-M. Dzhabrailova, Asya B. Khildikharoeva, Linda S. Uspanova, Kamila A.-R. Getaeva
CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA AFTER NEW CORONAVIRUS INFECTION: CLINICAL CASES
- 503 Evgeniy E. Bessonov, Andrey N. Surkov, Anna L. Arakelyan, Stanislav D. Getmanov, Natalia V. Zhurkova, Leyla S. Namazova-Baranova
THE COURSE OF DYSKERATOSIS CONGENITA MASKED BY CROHN'S DISEASE IN A PRIMARY SCHOOL-AGE CHILD: CASE REPORT

REVIEW

- 510 Anvar A. Dzhumagaziev, Dina A. Bezrukova, Natalia M. Shilina, Natalia Yu. Otto, Ekaterina V. Sosinovskaya, Anatoly V. Filipchuk
GENETIC AND EPIGENETIC RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF SIMPLE OBESITY IN CHILDREN: A LITERATURE REVIEW
- 516 Marina V. Fedoseenko, Tatiana A. Kaliuzhnaia, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya, Svetlana V. Tolstova, Arevaluis M. Selvyan
MODERN FEATURES AND PARTICULAR ISSUES OF ROTAVIRUS PREVENTIVE VACCINATION
- 525 Anna A. Kosova, Anastasiya V. Fayans, Aishan E. Ibadullaeva, Kirill S. Gusev, Anastaiya N. Nikovaeva, Dayana G. Bayburdyan, Dmitriy V. Kalinin, Eleonora Yu. Ivanova, Marina I. Kornilova, Saak G. Serobyany, Irina R. Fomina, Ziki Sh. Bukhsaev
MODERN POSSIBILITIES OF USAGE DUPILUMAB IN CHILDREN
- 534 Anatoly I. Khavkin, Andrew V. Nalyotov
CURCUMIN AS A NOVEL TREND IN ADJUNCTIVE THERAPY FOR ULCERATIVE COLITIS
- 539 Anatoly I. Khavkin, Kirill M. Nikolaychuk, Anastasia S. Veremenko, Irina D. Levchenko, Polina Ya. Platonova, Maria F. Novikova, Artem S. Tumas, Ekaterina E. Vergunova, Dmitriy A. Lukichev, Danil A. Sergeev, Evgenia V. Shrayner
MODERN EXPERIENCE IN PHARMACOTHERAPY OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN CHILDREN

CLINICAL RECOMMENDATIONS

- 551 Inga V. Anisimova, Galina V. Baydakova, Aleksander A. Baranov, Nato D. Vashakmadze, Elena A. Vishneva, Olga S. Gundobina, Elena A. Dobrynina, Ekaterina Yu. Zaharova, Elena V. Kaytukova, Elena V. Komarova, Sergey I. Kutsev, Alla E. Lavrova, Svetlana V. Mihaylova, Goar B. Movsisyan, Lyudmila P. Nazarenko, Leyla S. Namazova-Baranova, Ekaterina A. Nikolaeva, Tatiana M. Pervunina, Natalia L. Pechatnikova, Nelya S. Pogosyan, Aleksander S. Potapov, Aleksander A. Pushkov, Svetlana A. Repina, Kirill V. Savostyanov, Liliya R. Selimzyanova, Olga Ya. Smirnova, Natalia S. Smetanina, Tatiana V. Strokova, Andrey N. Surkov, Marina V. Fedoseenko, Tatiana T. Batysheva, Olga V. Bykova, Yuriy A. Klimov, Sergey V. Tihonov
MODERN CLINICAL GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH GAUCHER DISEASE

NEWS OF PEDIATRIC PHARMACOLOGY

- 569 **THE FDA HAS APPROVED A NEW DRUG FOR THE TREATMENT OF LEUKEMIA**
- 569 **A NEW DRUG IN THE TREATMENT OF ACUTE LEUKEMIA**
- 569 **THE EMA HAS APPROVED DUPILUMAB FOR THE TREATMENT OF ESOPHAGITIS IN CHILDREN FROM ONE YEAR OLD**



Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!

Совсем скоро мы проводим с вами старый, 2024-й и с радостью будем встречать новый, 2025 год! Но пока еще не накрыт праздничный стол и не зажглись новогодние огоньки на елке, есть время оглянуться назад и вспомнить все то хорошее, что сделано, обсудить планы на будущее, а может, и загадать что-то совсем особенное...

Завершающийся год был сложным, но продуктивным! Мы вместе писали клинические рекомендации и осваивали их, планировали и выполняли очень важные, во многом прорывные научные исследования и транслировали их в клиническую практику, а главное — мы лечили детей и помогали их семьям обрести здоровье и душевное спокойствие!

Большие победы всегда складываются из маленьких, а каждый вылеченный ребенок, каждая улыбка мамы, каждое слово благодарности, обращенное к педиатру, — это и есть то, ради чего мы с вами живем и работаем, учимся у корифеев и вбираем весь лучший опыт старших поколений наставников, учим молодежь и передаем им свои знания, а еще продолжаем делиться лучшими практиками с зарубежными коллегами и демонстрируем им несомненные преимущества нашей отечественной системы организации педиатрической помощи детям и подготовки детских врачей.

Пусть новый год принесет нашим семьям здоровье и благополучие, радостный детский смех и реализацию самых грандиозных планов, новые смелые идеи и их непременно воплощение!

С Новым годом, друзья! С новым счастьем!

С уважением,

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

**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 friends!

Very soon we will be spending the old 2024 with you and we will be happy to welcome the new year 2025! But until the festive table is set and the New Year lights on the tree are lit, there is time to look back and remember all the good things that have been done, discuss plans for the future, and maybe make a wish for something very special...

The year ending has been difficult, but productive! Together we wrote clinical guidelines and mastered them, planned and carried out very important, in many ways breakthrough scientific research and translated them into clinical practice, and most importantly — we treated children and helped their families to find health and peace of mind!

Big victories always come from small ones, and every cured child, every mom's smile, every word of gratitude addressed to the pediatrician is what we live and work for, learn from luminaries and absorb all the best experiences of older generations of mentors, teach young people and pass on our knowledge to them, and more — we continue to share best practices with foreign colleagues and demonstrate to them the undoubted advantages of our domestic system of organizing pediatric care for children and training pediatricians.

May the New Year bring health and well-being to our families, joyful children's laughter and the realization of the most ambitious plans, new bold ideas and their indispensable embodiment!

Happy New Year, friends! With New Happiness!

Sincerely Yours,

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

У.Ш. Ашрафова, А.М. Мамедьяров, Е.К. Кармазина, О.А. Клочкова, О.С. Куприянова

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

Эффективность применения ручного тренажера HandTutor и стабилметрического постурального контроля с использованием метода биологической обратной связи у детей дошкольного и младшего школьного возраста с церебральным параличом

Автор, ответственный за переписку:

Ашрафова Ульяна Шахиновна, младший научный сотрудник отдела разработки научных подходов к ведению детей с двигательными нарушениями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1., тел.: +7 (968) 492-44-56, e-mail: doc.ashrafova@gmail.com

Обоснование. В настоящее время механотерапия широко применяется в реабилитации преимущественно взрослых пациентов и подростков. Возможности применения этой методики у детей раннего, дошкольного и младшего школьного возраста ограничены вследствие минимальной представленности специализированных аппаратов.

Цель исследования — оценка эффективности комплексной реабилитационной программы с включением ручного тренажера HandTutor и стабилметрического постурального контроля с использованием метода биологической обратной связи у детей дошкольного и младшего школьного возраста, страдающих детским церебральным параличом (ДЦП). **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 40 детей в возрасте от 3 до 7 лет с диагнозом ДЦП и двигательными нарушениями. Эффективность проведенной программы оценивалась с применением шкал и данных аппаратных измерений (HandTutor, «Амблиотрон»). **Результаты.** Согласно гониометрическим изменениям и данным по шкале Эшворта, после реабилитации пациенты демонстрируют достоверно большую амплитуду движений, чем до лечения ($p < 0,05$). Статистически значимо улучшились показатели площади центра давления и его колебания в виде улучшения устойчивости ($p \leq 0,01$), рисунка вертикальной позы, ходьбы и постурального контроля в целом. **Заключение.** После лечения у пациентов наблюдались заметное снижение степени мышечной спастичности пораженной конечности, увеличение мышечной силы, улучшение мелкой и крупной моторики рук, мануальных навыков. Таким образом, результаты исследования демонстрируют высокую эффективность биомеханических методов воздействия, а именно HandTutor и «Амблиотрон», на двигательную сферу пациентов с выраженными моторными нарушениями.

Ключевые слова: роботизированная механотерапия, детская реабилитация, детский церебральный паралич, спастичность, двигательные нарушения

Для цитирования: Ашрафова У.Ш., Мамедьяров А.М., Кармазина Е.К., Клочкова О.А., Куприянова О.С. Эффективность применения ручного тренажера HandTutor и стабилметрического постурального контроля с использованием метода биологической обратной связи у детей дошкольного и младшего школьного возраста с церебральным параличом. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(6):481–491. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2839>

ОБОСНОВАНИЕ

Сегодня механотерапия является одним из важных направлений в реабилитации, в основу которого заложено выполнение дозированных упражнений (в основном для отдельных сегментов конечностей), совершаемых с помощью специальных медицинских аппаратов, облегчающих движения или, наоборот, требующих дополнительных усилий для их осуществления [1].

Возможности современной реабилитации расширились благодаря появлению лечебных тренажеров [2].

За последнее десятилетие получен значительный объем доказательств, подтверждающих эффективность реабилитационных воздействий с использова-

нием роботизированной механотерапии у подростков [3, 4], однако крайне мало публикаций о применении данной методики у детей раннего и дошкольного возраста. В то же время именно максимально раннее вмешательство повышает шансы в решении важной медико-социальной проблемы — осуществлении эффективной абилитации и реабилитации детей с двигательными нарушениями.

Несомненно, ключевым моментом служит проведение активной двигательной и когнитивной реабилитации [5]. Одновременно с этим существуют серьезные разногласия по поводу относительной эффективности различных подходов к восстановлению нарушенных функций.

Во всем мире непрерывно проводятся исследования, посвященные применению метода биологической обратной связи (БОС) в области восстановительной медицины, что говорит о значимости метода [6].

Использование БОС, в частности в детской реабилитации, имеет особую актуальность в наше время [7]. При совершении повторяющихся двигательных актов с использованием зрительной и звуковой информации о совершении движения в режиме реального времени при помощи компьютерных игр ребенок получает возможность сознательно корректировать выполняемое действие [7].

Большинство авторов отмечают целесообразность использования БОС-методик в комплексной реабилитации пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [8–10].

Для коррекции двигательных функций рук детей с детским церебральным параличом (ДЦП) разработан целый ряд роботизированных устройств. Один из таких аппаратов с БОС — ручной тренажер HandTutor, предназначенный для оценки сохранности и развития сенсорных, моторных и когнитивных функций. Аппарат применяется для восстановления функций кисти и пальцев, нарушенных вследствие различных неврологических заболеваний.

В педиатрической практике использование БОС-терапии является приоритетным направлением восстановительной медицины, которая позволяет естественным, безмедикаментозным способом оптимизировать и скорректировать нарушенные физиологические функции пациента.

Таким образом, научное обоснование и разработка персонализированных алгоритмов с применением механотерапии в комплексной реабилитации детей-инвалидов дошкольного и младшего школьного возраста с задержкой формирования моторных навыков и двигательными нарушениями является актуальной темой.

Цель исследования

Оценить эффективность комплексной реабилитационной программы с включением ручного тренажера HandTutor и стабилометрического постурального контроля с использованием метода БОС у детей дошкольного и младшего школьного возраста с ДЦП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлены промежуточные результаты научно-исследовательской работы «Разработка технологии применения роботизированной механотерапии у детей-инвалидов дошкольного и младшего школьного возраста для формирования правильного паттерна самостоятельных движений. FURG-2023-0076», выполняемой в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Дизайн исследования

Выполнено проспективное наблюдательное исследование 40 детей, из которых 54% ($n = 22$) составляли мальчики, 46% ($n = 18$) — девочки, с двигательными нарушениями со следующими формами ДЦП: 1-я группа — со спастической диплегией (87,5%; $n = 35$), 2-я группа — со спастической гемиплегией (7,5%; $n = 3$), 3-я группа — со спастико-гиперкинетической формой (5%; $n = 2$).

Средний возраст пациентов составил $5,6 \pm 1,88$ года.

Госпитализация осуществлялась в отделение детской психоневрологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», где детям проводилось восстановительное лечение в течение 10 дней.

Все пациенты, включенные в исследование, находились под наблюдением мультидисциплинарной команды, состоявшей из педиатра, невролога, ортопеда, врача лечебной физической культуры (ЛФК) и физиотерапевта, активно взаимодействовавших между собой с первых дней и до завершения курса реабилитации. Длительность каждой процедуры составляла около 30 мин, длитель-

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

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

The Effectiveness of Using the HandTutor Hand Simulator and Stabilometric Postural Control Using the Biofeedback Tear in Preschool and Primary School Children with Cerebral Palsy

Background. Currently, mechanotherapy is widely used in the rehabilitation of mainly adult patients and adolescents. The possibilities of using this technique in children of early, preschool and primary school age are limited due to the minimal presence of specialized devices. **The aim of the study is** the assessment of the effectiveness of a comprehensive rehabilitation program with the inclusion of a HandTutor hand simulator and stabilometrical postural control using the biofeedback method in preschool and primary school age children suffering from infantile cerebral palsy (ICP). **Materials and methods.** 40 children aged 3 to 7 years with motor disorders with a diagnosis of ICP were under observation. The effectiveness of the program was evaluated using scales and hardware measurement data (HandTutor, "Amblyotron"). **Results.** According to goniometric changes and data on the Ashworth scale, after rehabilitation, patients demonstrate a greater range of movements than before treatment ($p < 0.05$). The indicators of the area of the pressure center and its fluctuations have significantly improved in the form of improved stability ($p \leq 0.01$), the pattern of vertical posture, walking and postural control in general. **Conclusion.** After treatment, patients showed a marked decrease in the degree of muscle spasticity of the affected limb, an increase in muscle strength, an improvement in fine and large hand motor skills, and manual skills. Thus, the results of the study demonstrate the high effectiveness of biomechanical methods of influence, namely HandTutor and "Amblyotron", on the motor sphere of patients with severe motor disorders.

Keywords: robotic mechanotherapy, children's rehabilitation, infantile cerebral palsy, spasticity, motor disorders

For citation: Ashrafova Ulviya Sh., Mamedyarov Ayaz M., Karmazina Elena K., Klochkova Olga A., Kuprianova Olga S. The Effectiveness of Using the HandTutor Hand Simulator and Stabilometric Postural Control Using the Biofeedback Tear in Preschool and Primary School Children with Cerebral Palsy. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(6):481–491. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2839>

ность курса — 10 дней. В 1-й день врачи оценивали реабилитационный потенциал пациента, а на 10-е сут — эффективность реабилитации, используя современные шкалы, тесты, данные аппаратно-программного обеспечения, позволяющие оценить изменения биомеханических показателей и показателей работоспособности той или иной группы мышц.

У всех пациентов выясняли анамнез, оценивали основные антропометрические показатели (рост, масса), проводился неврологический и ортопедический осмотр. На основании параметров пациента осуществляли выбор индивидуальных реабилитационных мероприятий: механотерапию, кинезиотейпирование, коррекцию нарушений двигательной функции при помощи БОС (HandTutor, «Амблиотрон», тредмил), общий массаж, лечебную физкультуру с применением пассивных упражнений с инструктором ЛФК по индивидуальной программе, коррекцию нарушения двигательной функции с использованием компьютерных технологий (HandTutor), сухие иммерсионные ванны (кровать «Сатурн»), электрофорез синусоидальными модулированными токами (СМТ-форез; 2 поля).

Критерии соответствия

В исследование были включены 40 пациентов.

Критерии включения:

- диагноз ДЦП;
- возраст от 3 лет 1 мес до 7 лет 11 мес;
- наличие двигательных нарушений уровня I–II согласно классификации Gross Motor Function Classification System (GMFCS) [11].

Критерии не включения:

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

Критерии исключения:

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

Учитывая клиническую картину детей с ДЦП в виде сниженных интеллектуальных способностей и тяжелых

двигательных нарушений, в том числе с костно-суставными изменениями и невозможностью выполнения того или иного упражнения, в работу были включены интеллектуально сохраненные дети, способные передвигаться в пространстве без или с минимальной поддержкой.

Методы оценки целевых показателей

Оценку мышечного тонуса проводили с применением модифицированной шкалы Эшворта. Данный тест широко используется для определения спастичности у пациентов с церебральными параличами и другими состояниями, сопровождающимися повышением мышечного тонуса [12, 13]. Модифицированная шкала Эшворта (табл. 1) включает следующие градации: 0, 1, 1+, 2, 3 и 4 (оценку осуществляют соответственно в баллах от 0 — «мышечный тонус не повышен» до 4 — «пораженный(е) сегмент(ы) неподвижны при сгибании или разгибании»). Указанная система оценок может представлять некоторую сложность, так как значение «1+» затруднительно интерпретировать, особенно при анализе данных. Авторы шкалы позиционируют шкалу как порядковую [12], и, таким образом, выраженность симптоматики каждой последующей градации возрастает линейно, поэтому градация «1+» может быть закодирована как «1,5», что позволяет полностью решить какие-либо трудности при анализе результатов [13].

Оценка объема движений в суставах осуществлялась с помощью гониометрии. Метод дает представление не только и не столько о пространственном соотношении костных структур, сколько о вовлечении различных групп мышц в ограничение подвижности различных сегментов тела, формирование патологической позы и двигательного стереотипа, а также о степени истинной спастичности. Выраженность истинной спастичности определяют, сравнивая объем движений, совершаемых во время пассивного движения, при медленном и быстром тестировании.

Гониометрия верхних конечностей оценивалась при применении ручного тренажера HandTutor.

Для оценки статической функции (способность удерживать тело в пространстве) с целью определения качественного и количественного анализа основных позометрических параметров (симметричность движения, сила, координация, антиципация, равновесие) использовалась балансовая стабиллоплатформа («Амблиотрон»).

Таблица 1. Модифицированная шкала спастичности Эшворта

Table 1. Modified Ashworth Scale

Степень	Описание
0	Мышечный тонус не повышен
1	Незначительное повышение тонуса мышц, характеризующееся наличием симптома “catch” или минимальным сопротивлением в конце объема движения, при сгибании или разгибании сегмента конечности
1+	Незначительное повышение тонуса мышц, характеризующееся наличием симптома “catch” и следующим за ним минимальным сопротивлением на протяжении менее чем 1/2 объема движения
2	Более значительное увеличение тонуса мышц практически во всем объеме движения, но движение производится достаточно легко
3	Значительное увеличение мышечного тонуса, пассивные движения затруднены
4	Пораженные сегменты конечности ригидны при сгибании и разгибании

Примечание. <*> “catch” — феномен «схватывания»: внезапная остановка движения в суставе, возникающая при быстром растяжении мышцы вследствие патологического растормаживания работы рефлекса «на растяжение».

Note. <*> “catch” phenomenon — a sudden stop of movement in a joint that occurs when a muscle is rapidly stretched due to pathological disinhibition of the work of the “stretch” reflex.

Стабилометрия (компьютерная постурография, постуральная диагностика) — один из методов диагностики и тренировки функции равновесия с БОС.

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

Подографическое обследование включает в себя временные и пространственные параметры шага: в исследовании анализировали длину шага, ширину шага, время опоры на одну ногу, время переноса ноги во время шагового движения. В нашем исследовании использовалась компьютерная подография, встроенная в аппаратно-программный комплекс (АПК) тредмила. Оценка показателей проводилась с помощью встроенных в полотно тредмила специальных тензодатчиков (датчики давления).

Также анализировались биомеханические параметры походки по траекториям проекции цикла давления каждой конечности — по изображениям, выданным АПК в специальном режиме «Баттерфляй» (рис. 1). Такие данные подографии представляют собой изображения, где жирная линия показывает среднюю траекторию проекции центра давления, а светлые линии — индивидуальные циклы ходьбы. Данные результатов реализуются в виде кривых для каждой ноги, а также в виде суммарной результирующей циклической линии векторов давления в виде «бабочки».

Шкала клинического наблюдения походки (Observational Gait Scale; OGS) (табл. 2) — один из широко применяемых вариантов визуального анализа для пациентов с ДЦП [14]. Использование данного теста предполагает видеозапись (в стандартных клинических условиях, без специализированной лаборатории) ходьбы пациента с последующей оценкой параметров движения в пространстве. Максимальный возможный балл для каждой конечности по шкале составляет 22. Использование

данного теста позволяет акцентировать внимание врача на ключевых параметрах нарушения походки, а также количественно оценить результаты и эффективность реабилитационного лечения.

Статистический анализ

Полученные в ходе исследования данные проанализированы с использованием методов описательной статистики. Для обработки данных использовался пакет программ Microsoft Office Excel (США). Данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Для сравнительного анализа использован критерий Стьюдента для попарно связанных выборок для оценки эффективности проводимой реабилитации в динамике. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведенной реабилитации на фоне тренировок у всех пациентов (100%, $n = 40$) по данным гониометрии отмечалось увеличение объема движений в крупных суставах конечностей — локтевых (табл. 3), лучезапястных (табл. 4), тазобедренных (табл. 5), коленных (табл. 6) и голеностопных (табл. 7). По шкале Эшворта у 90% пациентов с 3 баллами до начала терапии после реабилитации отмечалось улучшение показателей в виде уменьшения патологического мышечного тонуса конечностей со снижением цифр до 50%. Динамика изменения составила улучшение в 1,8 раза.

Таким образом, можно сделать вывод об увеличении амплитуды движений в локтевых, лучезапястных, тазобедренных, коленных и голеностопных суставах на фоне проведенного полного курса реабилитации. Процент снижения общей амплитуды движения в суставах статистически достоверно отличался до и после реабилитации. Так, на момент обследования до начала лечения дефицит общей амплитуды движения в голе-

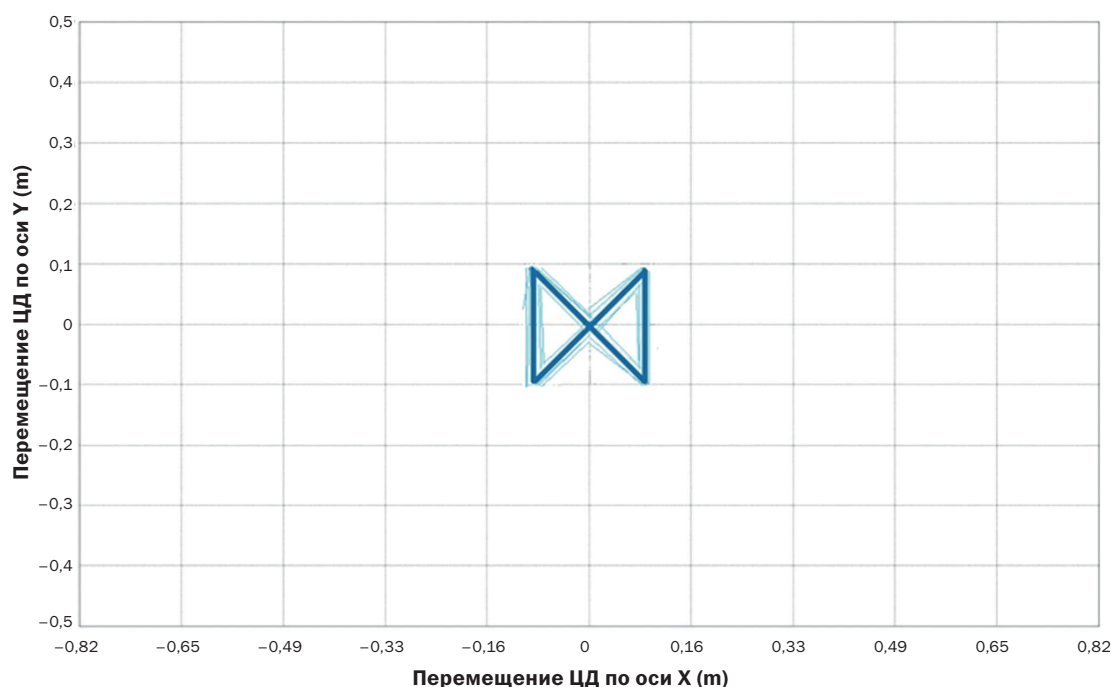


Рис. 1. Кривая здорового человека
Примечание. ЦД — центр давления.

Fig. 1. Healthy person tracing
Note. COP (ЦД) — center of pressure.

Таблица 2. Шкала клинического наблюдения походки (OGS)
Table 2. Observational Gait Scale (OGS)

Параметр оценки ходьбы	Определение		Правая нога	Левая нога
Положение колена в фазу опоры	“Crouch” (колени согнуто)	Тяжело: > 15°	0	0
		Выраженно: 10–15°	1	1
		Умеренно: < 10°	2	2
		Нейтральная позиция	3	3
	Рекурвация колена	Умеренно: < 5°	2	2
		Выраженно: 5–10°	1	1
		Тяжело: > 10°	0	0
Начальный контакт стопы с опорой	Пальцами стопы		0	0
	Передним отделом стопы		1	1
	Полной стопой		2	2
	Пяткой		3	3
Очередность контакта отделов стопы с опорой в фазу опоры	Пальцы стопы / пальцы стопы (эквинус)		–1	–1
	Полная стопа / ранний отрыв пятки		0	0
	Полная стопа / нет раннего отрыва пятки		1	1
	Периодически: опора на пятку / полную стопу		2	2
	Пятка / передний отдел стопы (нормальный «перекат»)		3	3
Время отрыва пятки от опоры	Контакт пятки с опорой отсутствует (фиксированный эквинус)		0	0
	Ранее 25% времени опоры (очень рано)		1	1
	Между 25–50% времени опоры (несколько раньше нормы)		2	2
	В конце фазы опоры		3	3
	Нет отрыва пятки (плоская стопа, “crouch”-походка)		0	0
Положение стопы в фазу опоры	Варусное		0	0
	Вальгусное		1	1
	Нейтральное		2	2
Площадь опоры	Отчетливый перекрест ног		0	0
	Узкая площадь опоры (минимальное расстояние между коленями)		1	1
	Увеличенная площадь опоры		2	2
	Нормальная площадь опоры (на ширине плеч)		3	3
Использование вспомогательных средств для ходьбы	Ходунки (задние/передние), с посторонней помощью		0	0
	Ходунки, без посторонней помощи		1	1
	Костыли, трости		2	2
	Без вспомогательных средств на расстоянии 10 м		3	3
Изменения, достигаемые с использованием вспомогательных средств для ходьбы	Становится хуже		–1	–1
	Без изменений		1	1
	Становится лучше		2	2

ноstopных суставах у пациентов составил 8,2°, а после курса реабилитации этот показатель улучшился и снизился до 6,4°.

По данным диагностических исследований на вышеописанных аппаратно-программных комплексах у пациентов также отмечалась положительная динамика в виде улучшения мелкой и крупной моторики. Спектр поло-

жительных динамических изменений представлен в виде гониометрических показателей, зафиксированных HandTutor (рис. 2). Результаты исследования показали более выраженную динамику по восстановлению объема движений в пальцах правой кисти. Этот факт может быть объяснен тем, что у большинства детей ведущей рукой является именно правая.

Таблица 3. Динамика показателей измерения амплитуды движений в локтевых суставах (угол, °) по гониометрии
Table 3. Indicators dynamics for measuring the amplitude of movements in the elbow joints (angle, °) by goniometry

Показатели		До лечения M ± SD	После лечения M ± SD	Значение P
Сгибание (норма 150–160°)	Левый	157 ± 2,90	160 ± 1,20	0,124
	Правый	155 ± 3,10	160 ± 1,40	0,042
Разгибание (норма 0–5°)	Левый	2 ± 0,40	4 ± 0,09	0,041
	Правый	3 ± 1,80	4 ± 0,08	0,279
Супинация (норма 90°)	Левый	45 ± 3,60	70 ± 4,35	0,053
	Правый	50 ± 2,80	70 ± 3,30	0,024
Пронация (норма 90°)	Левый	90 ± 3,90	90 ± 1,70	0,345
	Правый	90 ± 2,80	90 ± 2,40	0,420

Таблица 4. Динамика показателей измерения амплитуды движений в лучезапястных суставах (угол, °) по гониометрии
Table 4. Indicators dynamics for measuring the amplitude of movements in the wrist joints (angle, °) by goniometry

Показатели		До лечения M ± SD	После лечения M ± SD	Значение P
Сгибание (норма 80°)	Левый	80 ± 0,60	80 ± 0,565	0,276
	Правый	80 ± 0,77	80 ± 0,878	0,188
Разгибание (норма 70°)	Левый	38 ± 3,46	50 ± 3,34	0,070
	Правый	40 ± 4,68	50 ± 4,40	0,178
Отведение (норма 50–60°)	Левый	40 ± 2,20	45 ± 2,76	0,166
	Правый	38 ± 1,88	45 ± 1,56	0,058
Приведение (норма 30–40°)	Левый	20 ± 2,20	30 ± 2,34	0,045
	Правый	20 ± 2,30	30 ± 3,10	0,064

Таблица 5. Динамика показателей измерения амплитуды движений в тазобедренных суставах (угол, °) по гониометрии
Table 5. Indicators dynamics for measuring the amplitude of movements in the hip joints (angle, °) by goniometry

Показатели		До лечения M ± SD	После лечения M ± SD	Значение P
Отведение (норма 40–45°)	Левый	20 ± 2,6	35 ± 2,50	0,047
	Правый	20 ± 2,98	35 ± 3,23	0,098
Приведение (норма 20–30°)	Левый	25 ± 3,46	26 ± 2,98	0,198
	Правый	25 ± 4,68	27 ± 4,50	0,132
Сгибание (норма 120°)	Левый	80 ± 4,56	100 ± 5,20	0,026
	Правый	83 ± 2,54	102 ± 4,50	0,046
Разгибание (норма 30°)	Левый	0 ± 0,08	5 ± 3,600	0,038
	Правый	0 ± 0,04	5 ± 2,355	0,042
Ротация кнаружи (норма 45°)	Левый	28 ± 2,80	33 ± 2,00	0,140
	Правый	25 ± 3,00	35 ± 1,00	0,155
Ротация внутрь (норма 45°)	Левый	40 ± 2,80	40 ± 1,20	0,250
	Правый	40 ± 2,45	40 ± 3,20	0,332

Динамика статического баланса пациента также была положительной — среднее значение величины колебаний центра давления (в сагиттальной плоскости) до реабилитации составило $17,25 \pm 5,23$ мм, после 10-дневного курса лечебных мероприятий — $14,06 \pm 7,09$ мм. Изменение среднего значения смещения центра массы тела за период реабилитации было статистически значимым ($p \leq 0,01$), что свидетельствовало об уменьшении вариабельности перемещений тела

в пространстве, указывало на повышение устойчивости пациентов в вертикальном положении и увеличение площади опоры к окончанию курса лечения.

Изменения походки пациентов, зафиксированные по шкале клинического наблюдения походки (OGS), показали положительный двигательный паттерн (рис. 3). Правая и левая нижние конечности оценивались отдельно, среднее значение максимального балла одной нижней конечности до начала терапии составило 10,65 бал-

Таблица 6. Динамика показателей измерения амплитуды движений в коленных суставах (угол, °) по гониометрии
Table 6. Indicators dynamics for measuring the amplitude of movements in the knee joints (angle, °) by goniometry

Показатели		До лечения M ± SD	После лечения M ± SD	Значение P
Сгибание (норма 40–60°)	Левый	90 ± 4,40	50 ± 5,20	0,002
	Правый	95 ± 4,45	50 ± 4,34	0,001
Разгибание (норма 180–175°)	Левый	175 ± 2,70	180 ± 2,00	0,045
	Правый	175 ± 5,00	180 ± 1,00	0,056

Таблица 7. Динамика показателей измерения амплитуды движений в голеностопных суставах (угол, °) по гониометрии
Table 7. Indicators dynamics for measuring the amplitude of movements in the ankle joints (angle, °) by goniometry

Показатели		До лечения M ± SD	После лечения M ± SD	Значение P
Сгибание тыльное (норма 45°)	Левый	45 ± 2,65	45 ± 3,25	0,356
	Правый	45 ± 4,40	45 ± 4,60	0,392
Разгибание подошвенное (норма 20°)	Левый	3 ± 4,78	15 ± 3,63	< 0,001
	Правый	5 ± 3,24	15 ± 3,64	< 0,001
Супинация (норма 30°)	Левый	12 ± 3,62	18 ± 4,46	0,024
	Правый	10 ± 2,78	17 ± 2,05	0,012
Пронация (норма 20°)	Левый	20 ± 4,58	20 ± 4,46	0,298
	Правый	20 ± 3,84	20 ± 4,68	0,362

ла, через 10 дней — 11,69 балла. Динамика изменения составила 1,04 балла.
Полученные в ходе подографического исследования показатели, представленные ниже (табл. 8), свидетельствуют о статистически значимом улучшении походки в виде увеличения длины шага, уменьшении времени опоры на правую и левую ногу, уменьшении ширины шага и частоты шагов, также улучшилось

равновесие и уменьшилась асимметрия вертикальной позы и шага.
Также значимо улучшились графические результаты анализа походки по данным динамической подографии (рис. 4, 5).
На основании изменений в динамике показателей траектории центра давления (см. рис. 4, 5) в движении и улучшения баланса до и после реабилитации можно



Рис. 2. Анализ движений пальцев на каждой руке на аппарате HandTutor перед тренировочной сессией
Fig. 2. Analysis of finger movements on each hand on the HandTutor hand simulator before the training session

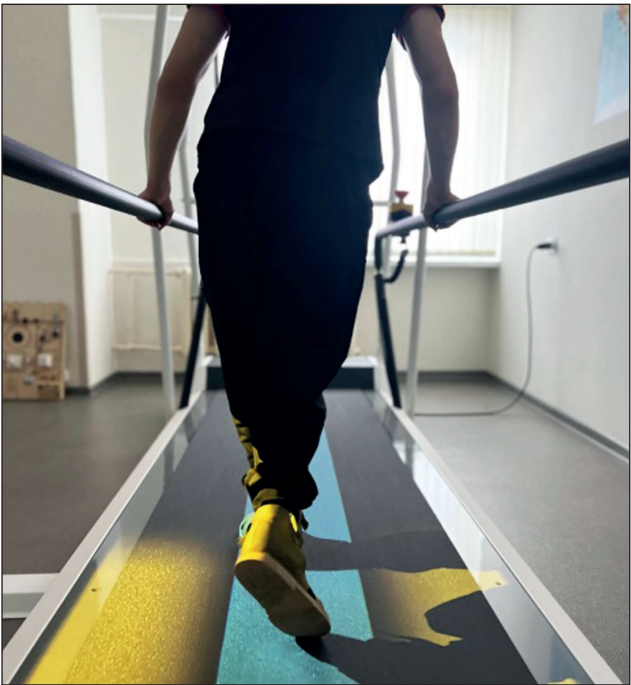


Рис. 3. Оценка походки по шкале OGS с использованием сенсорной беговой дорожки
Fig. 3. OGS gait assessment using a sensory treadmill

Таблица 8. Динамика показателей подографии
Table 8. Dynamics of podography indicators

Показатели		1-й день реабилитации	10-й день реабилитации	Динамика	Значение P
Длина шага, м	Левая	0,319 ± 0,05	0,357 ± 0,06	0,38	0,025
	Правая	0,315 ± 0,05	0,336 ± 0,04	0,21	0,017
Ширина шага, м		0,18 ± 0,03	0,16 ± 0,02	0,02	0,031
Время опоры, мин	Левая	1,36 ± 0,22	1,27 ± 0,15	0,09	0,053
	Правая	1,41 ± 0,04	1,33 ± 0,03	0,08	0,056
Дистанция, м		153 ± 1,24	164 ± 1,98	18	0,012
Распределение веса, %	Левая	86,6 ± 0,42	98,7 ± 0,56	12,1	0,055
	Правая	93,4 ± 0,48	99,8 ± 0,77	6,4	0,021
Частота шагов, в мин		81 ± 0,58	65,6 ± 0,78	15,4	0,007

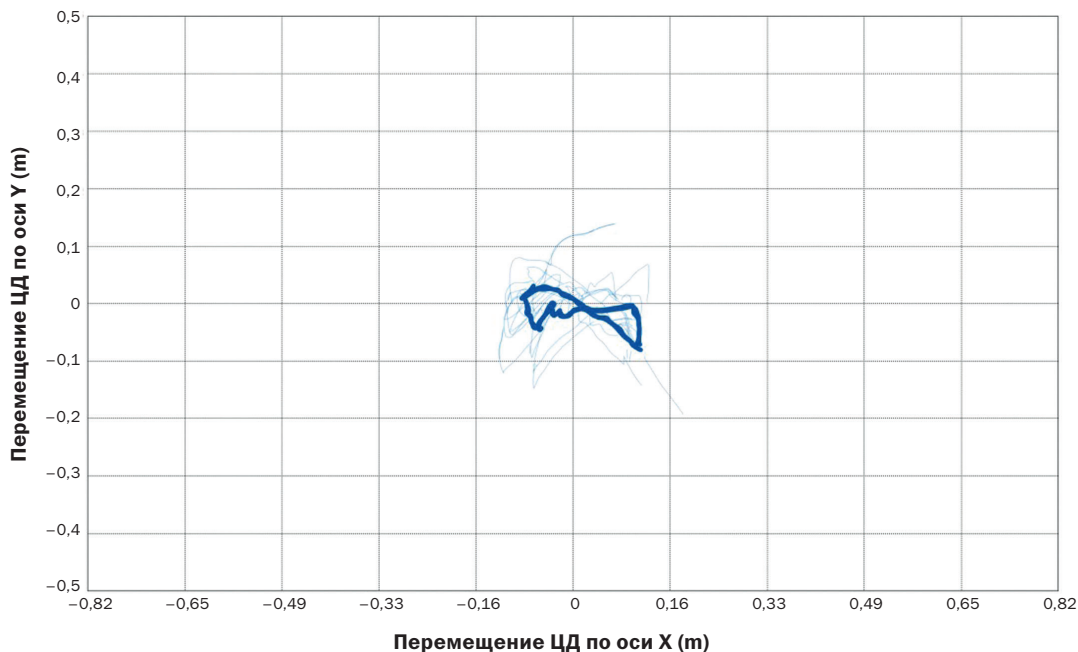


Рис. 4. Изображение траектории центра давления в режиме «Баттерфляй» на 1-й день реабилитации
Примечание. ЦД — центр давления.

Fig. 4. Image of the trajectory of the center of pressure in the “Butterfly” mode on the 1st day of rehabilitation
Note. COP (ЦД) — center of pressure.

сделать заключение и об улучшении постурального контроля.

ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего момента нет единого радикального способа лечения детей с ДЦП, по этой причине изучаются возможные преимущества комплексных программ. Персонализированная технология применения роботизированной механотерапии в различных ее вариантах может значительно расширить алгоритмы диагностических и реабилитационных мероприятий, направленных на стимуляцию, правильное формирование паттерна моторных навыков и обеспечение наилучшей социализации детей дошкольного и младшего школьного возраста с двигательными нарушениями, в том числе пациентов с ДЦП.

По результатам проведенного нами исследования отмечается улучшение динамических показателей движений в суставах конечностей. Согласно результатам исследования, у пациентов после курса реабилитацион-

ных мероприятий наблюдалось существенное ($p < 0,05$) увеличение объемов движений в лучезапястных, локтевых, тазобедренных, коленных и голеностопных суставах. Так, в проведенном исследовании прослеживалась тенденция к коррекции стереотипа ходьбы, что проявлялось улучшением скоростных и временных показателей шагового цикла при оценке по шкале OGS. При норме 62% от всей продолжительности цикла шага на стороне более значительного поражения можно обнаружить значительное сокращение периода опоры (до 40% и менее) и, соответственно, возрастание на другой стороне. При оценке данных подографического и стабилометрического исследований отмечалось статистически значимое улучшение походки в виде увеличения длины шага, уменьшения времени опоры на правую и левую ногу, уменьшения ширины шага и частоты шагов, улучшения равновесия за счет уменьшения асимметрии вертикальной позы и шага. К концу реабилитации наблюдалась положительная динами-

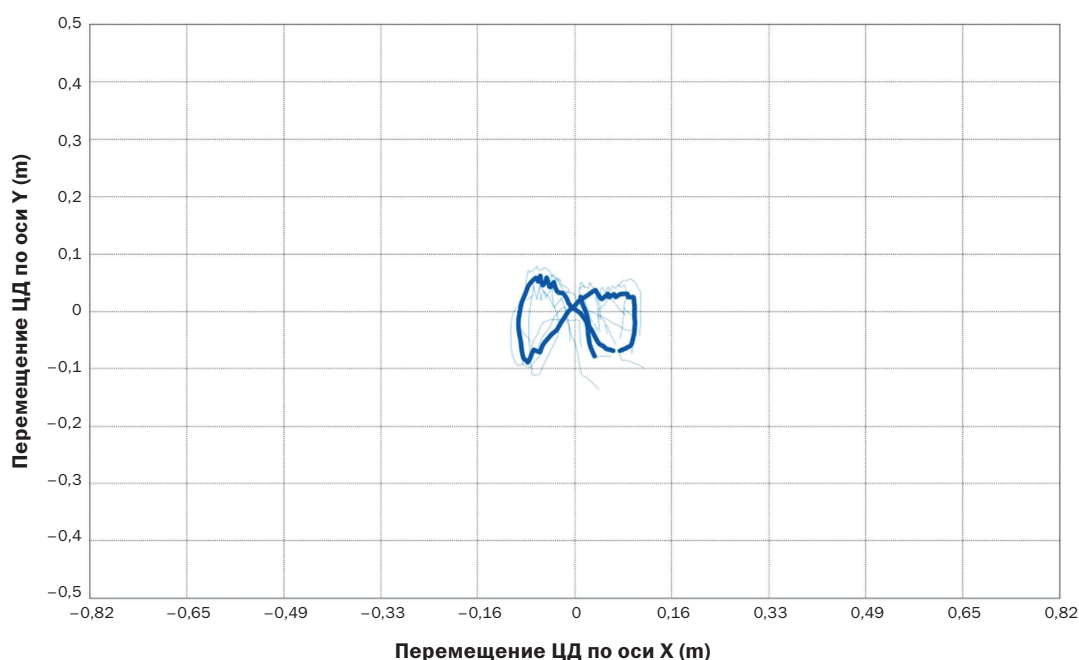


Рис. 5. Изображение траектории центра давления в режиме «Баттерфляй» на 10-й день реабилитации
Примечание. ЦД — центр давления.

Fig. 5. Image of the trajectory of the center of pressure in the “Butterfly” mode on the 10st day of rehabilitation
Note. COP (ЦД) — center of pressure.

ка баланса при вертикализации за счет повышения синхронизации функций нижних конечностей и более симметричного распределения нагрузки на них. Таким образом, у всех пациентов после локомоторного тренинга повысилась так называемая упорядоченность временных характеристик шагового цикла и произошли изменения устойчивости их вертикализации в положении стоя и в момент походки в сторону нормализации.

Анализ диагностических исследований на аппаратно-программном аппарате HandTutor позволил выявить положительные изменения, проявляющиеся в увеличении активного диапазона движений, амплитуды кривой движения запястья и пальцев, улучшения координации в связи с увеличением силы мышц пальцев, повышения точности движений.

Результаты проведенных зарубежными коллегами [15, 16] и нашими соотечественниками [17, 18] исследований показали высокую эффективность реабилитационной программы с использованием ручного тренажера HandTutor с увеличением мышечной силы и роста показателей кистевой динамометрии, в частности при логопедической коррекции детей старшего дошкольного возраста с дизартрией [19].

Следует отметить, что результаты применения комбинации методик реабилитационного лечения, включающей одновременную разработку мелкой и крупной моторики с использованием БОС, у детей раннего и дошкольного возраста с ДЦП в научной литературе не представлены.

Таким образом, анализ данных зарубежной и отечественной литературы показывает, что в настоящее время повышается интерес к применению роботизированных устройств в реабилитации детей с синдромом ДЦП [20].

Важной является выявленная прямая взаимосвязь психоэмоционального состояния ребенка с динамикой игры во время реабилитационных тренировок. Игровой подход, использованный в исследовании и персонали-

зированной мультидисциплинарной реабилитационной программе, положительно мотивировал пациентов детского возраста к роботизированному обучению: перспектива улучшения результатов игры способствовала достижению оптимального результата лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не существует единого стандарта для лечения двигательных нарушений у детей с ДЦП. Методы, которые обычно применяются для их лечения, сосредоточены на ранних вмешательствах, использующих преимущества нейропластичности мозга. Кроме того, двигательный тренинг, ориентированный на конкретные задачи и включающий в себя самопознание окружающей среды, повторяющиеся ежедневные упражнения для приобретения и совершенствования двигательных навыков и создания благоприятной среды для повышения интенсивности и разнообразия движений, также необходим и рекомендуется для данной группы детей. Важность последнего аспекта очевидна, поскольку лечение, разработанное в форме игры, гарантирует приверженность и непрерывность в силу особенностей данной популяции.

Обязательное включение механотерапии в комплекс реабилитационных мероприятий в настоящий момент не вызывает сомнения, так как может значительно повысить реабилитационный потенциал даже самых маленьких пациентов и значительно расширить двигательные возможности детей с различной неврологической патологией.

ВКЛАД АВТОРОВ

У.Ш. Ашрафова — концепция работы, написание статьи, редактирование.

А.М. Мамедьяров — изучение и анализ данных, итоговая переработка статьи.

Е.К. Кармазина — сбор данных, систематизация полученных результатов.

О.А. Ключкова — формулировка и развитие ключевых целей и задач, редактирование.

О.С. Куприянова — разработка дизайна, подготовка черновика рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ulviya Sh. Ashrafova — the concept and design of the study, writing, creating an illustration scheme, editing.

Ayaz M. Mamedyarov — data collection, editing.

Elena K. Karmazina — review and selection of publications on the topic of the article, creating an illustration scheme, systematization of the results obtained.

Olga A. Klochkova — formulation and development of key objectives and tasks, editing.

Olga S. Kuprianova — review and selection of publications on the topic of the article.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

У.Ш. Ашрафова

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

А.М. Мамедьяров

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

Е.К. Кармазина

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

О.А. Ключкова

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

О.С. Куприянова

<https://orcid.org/0000-0002-9816-6919>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ашрафова У.Ш., Куприянова О.С., Кармазина Е.К. и др. Персонализированный подход к применению методов роботизированной механотерапии у детей с церебральным параличом разных возрастных групп: обзор литературы // *Педиатрическая фармакология*. — 2023. — Т. 20. — № 6. — С. 588–596. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2668>. [Ashrafova USh, Kuprianova OS, Karmazina EK, et al. A personalized approach to application of robotic mechanotherapy methods in children with cerebral palsy of different age groups. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2023;20(6):588–596. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2668>]
2. Макарова М.Р., Лядов К.В., Кочетков А.В. Тренажерные аппараты и устройства в двигательной реабилитации неврологических больных // *Доктор.Ру*. — 2012. — № 10. — С. 54–62. [Makarova MR, Lyadov KV, Kochetkov AV. The role of exercise equipment and devices in motor rehabilitation of patients with neurological disorders. *Doctor.Ru*. 2012;(10):54–62. (In Russ).]
3. Meyer-Heim A, van Hedel HJ. Robot-assisted and computer-enhanced therapies for children with cerebral palsy: current state and clinical implementation. *Semin Pediatr Neurol*. 2013;20(2):139–145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2013.06.006>
4. Meyer-Heim A, Borggräfe I, Ammann-Reiffer C, et al. Feasibility of robotic-assisted locomotor training in children with central gait impairment. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(12):900–906. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.00900.x>
5. Суворова Т.Н., Грибова Н.П. Реабилитация пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Опыт применения стабилотренинга с биологической обратной связью // *РМЖ*. — 2024. — № 4. — С. 3–7. [Suvorova TN, Gribova NP. Patient rehabilitation in the early recovery timeline of ischemic stroke. Experience of biofeedback stabilization training. *RMJ*. 2024;(4):3–7. (In Russ).]
6. Zhuang M, Wu Q, Wan F, et al. State-of-the-art non-invasive brain — computer interface for neural rehabilitation: a review. *J Neurorestoratol*. 2020;8(1):12–25. doi: <https://doi.org/10.26599/JNR.2020.9040001>
7. Yoo JW, Lee DR, Cha YJ, You SH. Augmented effects of EMG biofeedback interfaced with virtual reality on neuromuscular control and movement coordination during reaching in children with cerebral palsy. *NeuroRehabilitation*. 2017;40(2):175–185. doi: <https://doi.org/10.3233/NRE-161402>
8. Liao WC, Lai CL, Hsu PS, et al. Different weight shift trainings can improve the balance performance of patients with a chronic stroke: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(45):132. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013207>
9. Najafi Z, Rezaeitab F, Yaghubi M, Manzari ZS. The Effect of Biofeedback on the Motor-Muscular Situation in Rehabilitation of Stroke Patients: a Randomized Controlled Trial. *J Caring Sci*. 2018;7(2):89–93. doi: <https://doi.org/10.15171/jcs.2018.014>
10. Saita K, Morishita T, Arima H, et al. Biofeedback effect of hybrid assistive limb in stroke rehabilitation: A proof of concept study using functional near infrared spectroscopy. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191361. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191361>
11. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(4):214–223. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x>
12. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987;67(2):206–207. doi: <https://doi.org/10.1093/ptj/67.2.206>
13. Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Ильина К.А. и др. Валидация Модифицированной шкалы Эшворта (Modified Ashworth Scale) в России // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2020. — Т. 14. — № 1. — С. 89–96. — doi: <https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.10> [Suponeva NA, Yusupova DG, Ilyina KA, et al. Validation of the Modified Ashworth scale in Russia. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2020;14(1):89–96. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.10>]
14. Araújo PA, Kirkwood RN, Figueiredo FM. Validity and intra- and inter-rater reliability of the Observational Gait Scale for children with spastic cerebral palsy. *Braz J Phys Ther*. 2009;13(13):267–273.
15. Bayındır O, Akyüz G, Sekban N. The effect of adding robot-assisted hand rehabilitation to conventional rehabilitation program following stroke: A randomized-controlled study. *Turk J Phys Med Rehab*. 2022;68(2):254–261. doi: <https://doi.org/10.5606/tftrd.2022.8705>
16. Carmeli E, Peleg S, Bartur G, et al. HandTutor™ enhanced hand rehabilitation after stroke—a pilot study. *Physiother Res Int*. 2011;16(4):191–200. doi: <https://doi.org/10.1002/pri.485>
17. Каладинова Т.И., Медетбекова Ж.А. Эффективность мотивации в реабилитации пациентов с двигательными нарушениями в кисти на тренажере Hand Tutor // *Kazakh Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. — 2019. — № 2. — С. 49–52. [Kaladinova TI, Medetbekova Zha. The effectiveness of motivation in the rehabilitation of patients with movement disorders in the hand on the simulator Hand Tutor. *Kazakh Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2019;(2):49–52. (In Russ).]
18. Аретинский В.Б., Телегина Е.В., Волкова Л.И. Восстановление двигательной функции кисти у больных с инсультом с использованием системы «Hand tutor» // *Уральский медицинский журнал*. — 2014. — № 9. — С. 46–49. [Aretinskij VB, Telegina EV, Volkova LI. Recovery of motor function of the hand of stroke patients using the “Hand tutor”. *Ural Medical Journal*. 2014;(9):46–49. (In Russ).]
19. Медведева Е.Ю., Ольхина Е.А. Использование аппарата Hand Tutor в логопедической работе с детьми с дизартрией // *Перспективы Науки и Образования*. — 2017. — № 6. — С. 92–96. [Medvedeva EY, Olkhina EA. Using the appliance Hand Tutor in speech therapy to children with dysarthria. *Perspectives of Science & Education*. 2017;(6):92–96. (In Russ).]

20. Ларина Н.В., Павленко В.Б., Корсунская Л.Л. и др. Возможности реабилитации детей с синдромом ДЦП с применением роботизированных устройств и биологической обратной связи // Бюллетень сибирской медицины. — 2020. — Т. 19. — № 3. — С. 156–165. — doi: [https://doi.org/10.20538/1682-](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-156-165)

0363-2020-3-156-165 [Larina NV, Pavlenko VB, Korsunskaya LL, et al. Rehabilitation possibilities for children with cerebral palsy through the use of robotic devices and biofeedback. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(3):156–165. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-156-165>]

Статья поступила: 04.09.2024, принята к печати: 16.12.2024
The article was submitted 04.09.2024, accepted for publication 16.12.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Ашрафова Ульвия Шахиновна [Ulviia Sh. Ashrafova, MD]; **адрес:** 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д 10, стр. 1. [address: 10, Fotievoy Str., building 1, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (968) 492-44-56; **e-mail:** doc.ashrafova@gmail.com; **e-Library SPIN:** 1711-8463

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

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

Клочкова Ольга Андреевна, к.м.н. [Olga A. Klochkova, MD, PhD]; **e-mail:** dc.klochkova@gmail.com; **e-Library SPIN:** 2999-4404

Куприянова Ольга Сергеевна [Olga S. Kuprianova, MD]; **e-mail:** makarenok-kuprik@yandex.ru; **e-Library SPIN:** 8919-1526

А.Х. Ибишева, М.Р. Шахгиреева, Л.В.-М. Джабраилова, А.Б. Хильдихароева,
Л.С. Успанова, К.А.-Р. Гетаева

Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки, Грозный, Российская Федерация

Кожная форма мастоцитоза: клинический случай

Автор, ответственный за переписку:

Ибишева Асет Хамидовна, врач-педиатр, аллерголог-иммунолог ГБУ «Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки» МЗ ЧР
Адрес: 364028, Грозный, ул. Бисултанова, д. 101, тел.: +7 (928) 129-16-13, e-mail: ibisheva18@mail.ru

В практике врача аллерголога-иммунолога часто встречается кожный синдром, требующий дифференциальной диагностики. Одним из редких кожных заболеваний у детей является мастоцитоз, который обусловлен избыточным накоплением тучных клеток в различных органах. Наиболее распространенной формой у детей является кожный мастоцитоз. Дебют заболевания возможен в любом возрасте. Патогномоничным признаком мастоцитоза считается положительный симптом Дарье. Представленный клинический случай демонстрирует классическую картину кожной формы мастоцитоза.

Ключевые слова: мастоцитоз, кожная форма, дети

Для цитирования: Ибишева А.Х., Шахгиреева М.Р., Джабраилова Л.В.-М., Хильдихароева А.Б., Успанова Л.С., Гетаева К.А.-Р. Кожная форма мастоцитоза: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(6):492–495. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2811>

ОБОСНОВАНИЕ

Мастоцитоз — миелопролиферативное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией тучных клеток, приводящее к местным или системным проявлениям [1]. Впервые мастоцитоз описан в 1869 г. J. Nettleship и W. Tay. В 1949 г. J. Ellis описал инфильтрацию тучных клеток в органах при вскрытии годовалого ребенка с этой патологией [2]. Этиология и патогенез мастоцитоза в настоящее время изучены не до конца. В развитии настоящего заболевания большее значение придается разнообразным мутациям в гене *KIT*, который отвечает за дифференцировку, выживание и накопление тучных клеток в различных органах. Мастоцитоз может встречаться как во взрослом, так и в детском возрасте [3, 4]. Последняя классификация заболевания обновлена в 2019 г. и включает себя [5]:

- 1) кожный мастоцитоз, который представлен тремя видами: макулопапулезным, мастоцитомой и диффузным кожным мастоцитозом;
- 2) индолентный системный мастоцитоз, не связанный с гематологическими опухолями;
- 3) системный мастоцитоз, связанный с гематологическими злокачественными новообразованиями;
- 4) тлеющий системный мастоцитоз;
- 5) системный мастоцитоз (агрессивная форма);

- 6) саркому тучных клеток;
- 7) лейкоз тучных клеток.

У детей в 90% случаев встречается кожная форма мастоцитоза, при этом поражаются все возрастные группы: < 2 лет — 50%, 2–15 лет — 10%, а у 15% встречается врожденная патология [3, 4, 6].

Клиническая картина мастоцитоза обусловлена высвобождением медиаторов тучных клеток и их местным или системным действием. Кожный патологический процесс при макулопапулезной форме может быть представлен пятнами, бляшками, узелками, диаметр которых составляет от нескольких мм до 1–2 см, локализован, как правило, на коже туловища и конечностей. Лицо, ладони и подошвы поражаются редко. Специфическим симптомом любых форм мастоцитоза является симптом Дарье — при растирании или поглаживании происходит дегрануляция тучных клеток, вызывающая волдырь, покраснение, зуд и отек кожи. Макулопапулезная форма представлена двумя вариантами, а именно монотропным и полиморфным. Монотропный вариант проявляется небольшими отдельными красно-коричневыми плоскими пятнисто-папулезными монотропными поражениями, преимущественно симметрично распределенными по телу. Полиморфный представлен большими коричнево-красными, неоднородными по размеру

Aset Kh. Ibisheva, Madina R. Shakhgireeva, Linda V.-M. Dzhabrailova, Asya B. Khildikharoeva,
Linda S. Uspanova, Kamila A.-R. Getaeva

Republican Children's Clinical Hospital named after E.P. Glinka, Grozny, Russian Federation

Cutaneous Mastocytosis: Clinical Case

Skin syndrome is common in the practice of allergologist-immunologist, and it requires differential diagnosis. One of the rare skin diseases among children is mastocytosis caused by excessive accumulation of mast cells in various organs. Cutaneous mastocytosis is the most common form in children. The disease onset may occur at any age. The pathognomonic symptom of mastocytosis is positive Darier sign. The presented clinical case demonstrates typical picture of cutaneous mastocytosis.

Keywords: mastocytosis, cutaneous form, children

For citation: Ibisheva Aset Kh., Shakhgireeva Madina R., Dzhabrailova Linda V.-M., Khildikharoeva Asya B., Uspanova Linda S., Getaeva Kamila A.-R. Cutaneous Mastocytosis: Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(6):492–495. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2811>

и с асимметричным распределением [3]. В исследование, проведенное в Греции, были включены 108 пациентов с мастоцитозом, 46 из которых — дети. 83,8% детей страдали полиморфным мастоцитозом, 13% — мономорфным, 19,6% — солитарной мастоцитомой. Дебют заболевания среди детей, за исключением одного ребенка, отмечен в первые два года жизни (97,8%), в то время как среди взрослых заболевание дебютировало в детском возрасте лишь у 9,7% [7].

Мастоцитомы составляют 10–30% кожного мастоцитоза, представляют собой одно или несколько пятен или узелков размерами 1–10 см, которые напоминают «апельсиновую корку» и локализуются чаще на туловище [8].

Диффузный мастоцитоз встречается у детей реже и составляет 1–3% кожного мастоцитоза. Клинически может проявляться буллами и волдырями, которые могут разрываться, оставляя эрозии и корки. Кроме того, для него характерно поражение внутренних органов. У детей с диффузным мастоцитозом симптом Дарье следует проверять с осторожностью, так как сильное механическое раздражение способно привести к массивной дегрануляции тучных клеток, которая может повлечь за собой в том числе артериальную гипотензию [9].

Диагностическими критериями мастоцитоза являются типичное поражение кожи, гистологическое подтверждение инфильтрации тучными клетками дермы и мутация в гене *KIT* [2]. Гистопатология характеризуется увеличением количества тучных клеток в сосочковом слое дермы, что может сопровождаться отеком дермы и эозинофильной инфильтрацией. Некоторые исследователи считают, что уровень триптазы коррелирует с количеством тучных клеток в коже и тяжестью течения заболевания [10]. Лечение кожного мастоцитоза является симптоматическим и включает в себя избегание триггеров, которыми могут быть механические и физические раздражители, перепады температуры, инфекции, аллергены, некоторые лекарственные препараты — нестероидные противовоспалительные средства, миорелаксанты, противокашлевые, способствующие высвобождению медиаторов тучных клеток, однако их применение не противопоказано. Антигистаминные препараты второго поколения и наружные кортикостероиды

могут быть использованы для облегчения зуда при ограниченных формах мастоцитоза. Хирургическое иссечение может рассматриваться при солитарной мастоцитоме. Некоторыми учеными доказана роль омализумаба в лечении настоящего заболевания [1, 5].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка, 1 год 1 мес. Со слов матери, кожный патологический процесс беспокоит с 4 мес, неоднократно обращались к дерматологу, аллергологу-иммунологу, проведено исследование пищевой сенсibilизации методом иммуноферментного анализа — чувствительность к пищевым аллергенам не выявлена, установлен диагноз «атопический дерматит», на фоне местной терапии кортикостероидами, антигистаминными препаратами первого и второго поколений кожный патологический процесс без динамики. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии аллергологом-иммунологом направлена в медицинскую организацию третьего уровня для решения вопроса о маршрутизации пациента в федеральный центр. Госпитализирована в отделение аллергологии и иммунологии с целью уточнения диагноза и решения вопроса о тактике дальнейшего ведения.

Из анамнеза жизни известно: ребенок от 4-й беременности (1-я беременность — девочка, 12 лет, здорова; 2-я беременность — мальчик, 9 лет, здоров; 3-я беременность — девочка, 5 лет, здорова), протекавшей на фоне артериальной гипертензии, 4-х родов на 39-й нед, оперативным путем. Оценка по шкале APGAR — 7/8 баллов. Масса тела при рождении — 3950 г. Длина тела — 52 см. К груди приложена сразу. Выписана на 6-е сут. Находилась на грудном вскармливании до 10 мес. Наследственный анамнез неотягощен. Вакцинальный анамнез: вакцинация по национальному календарю не проводится (отказ родителей).

Физикальная диагностика

Физикально обращал на себя внимания кожный патологический процесс, который был представлен пятнами, папулами светло-коричневого цвета, множественными расчесами, локализованными на коже туловища, верхних и нижних конечностей (см. рисунок). Симптом



Рисунок. Многочисленные высыпания на коже туловища и конечностей
Источник: Ибисева А.Х., 2022, 2024.

Figure. Multiple lesions on the skin of the body and limbs
Source: Ibisheva A.Kh., 2022, 2024.

Дарье — положительный. Субъективно беспокоил выраженный зуд. По остальным органам и системам — без особенностей.

Предварительный диагноз

По совокупности клинико-анамнестических данных был установлен предварительный диагноз: «Кожный мастоцитоз: макулопапулезная форма, полиморфный вариант».

Динамика и исходы

Лабораторное обследование пациентки: в гемограмме, биохимическом анализе крови воспалительной активности, цитопении, нарушений белково-синтетической функции печени не выявлено, система гемостаза без особенностей, уровень сывороточных иммуноглобулинов, витамина D находился в пределах референсных значений. Антитела к двуспиральной ДНК, миелопероксидазе, протеиназе в патологически значимых титрах обнаружены не были. Уровень сывороточной триптазы составил 36,10 (норма < 11). По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, почек, сердца патология не зарегистрирована. По результатам морфологического исследования кожи (материал направлен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) в дерме наблюдается выраженная инфильтрация крупными клетками с эозинофильной гранулярной цитоплазмой, овоидными базофильными ядрами с мелкозернистым хроматином. При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия инфильтратом CD117. Реакция с S100 на CD-117 негативна. Заключение: морфологическая картина мастоцитоза.

Таким образом, учитывая клинико-анамнестические, лабораторно-инструментальные данные, наличие кожного мастоцитоза у ребенка не вызывало сомнений.

Специальных методов лечения данного заболевания не разработано. Иницирована симптоматическая терапия антигистаминными препаратами второго поколения, наружными кортикостероидами коротким курсом, на фоне которой нивелированы следы расчесов, зуд кожных покровов. В настоящее время ребенок находится под наблюдением аллерголога-иммунолога. С момента установления диагноза 3–4 раза отмечалось усиление кожного патологического процесса на фоне ОРИ и однократного нарушения диеты — приема продукта, содержащего гистаминолибераторы. При хирургическом вмешательстве под общей анестезией нежелательных явлений не зарегистрировано. Однако от проведения вакцинации родители отказались.

Прогноз

Кожная форма мастоцитоза имеет благоприятное течение и тенденцию к самопроизвольному разрешению.

ОБСУЖДЕНИЕ

С. Мепі и соавт. наблюдали за 53 детьми с мастоцитозом. У всех детей была обнаружена мутация в гене *KIT*. У 83% (44) из них отмечался макулопапулезный кожный мастоцитоз, у 7,5% (4) — диффузный кожный мастоцитоз, у 5,7% (3) — мастоцитомы. Средняя продолжительность заболевания составила 12,1 года. Полный регресс был отмечен у 16 детей [11].

Индийскими учеными проведен ретроспективный анализ карт пациентов с подтвержденным детским мастоцитозом, поступивших в течение 11 лет в отделение дерматологии. Все случаи были подтверждены гистологически. Среди анализируемых детей у 89,4%

заболевание дебютировало до 2 лет, чаще всего встречался макулопапулезный кожный мастоцитоз — 66,7% (44), реже мастоцитомы — 28,8% (19) и диффузный кожный мастоцитоз — 3% (2). Положительный симптом Дарье зарегистрирован у 71,2% (47) пациентов. Лишь у 42,9% (9) пациентов было зафиксировано повышение уровня триптазы. Мутация в гене *KIT* обнаружена у 5% (3). Среди симптомов значительно преобладали зуд — 74,2%, боли в животе и диарея — 12,1%, респираторные симптомы — 6,1% [12].

По мнению некоторых авторов, повышение уровня триптазы > 20 нг/мл является одним из дополнительных критериев диагностики заболевания [13]. Другие ученые считают, что есть корреляция между степенью поражения и уровнем триптазы в сыворотке [14].

При изучении эпидемиологических особенностей мастоцитоза в России было показано, что у 84% детей зарегистрирован макулопапулезный мастоцитоз, у 10% — солитарная мастоцитомы и у 3% детей — диффузный кожный мастоцитоз. Пик заболевания у детей встречался в первые 6 мес жизни (61,6%), а у взрослых — в 19–30 лет (47,8%). При повторном анкетировании была отмечена тенденция к регрессу заболевания у 29,4% детей [15].

Актуальна вакцинация детей с мастоцитозом. Настоящее заболевание не является противопоказанием для проведения иммунизации. Важно отметить, что реакции гиперчувствительности на вакцины у этих детей легкие и преходящие, частота их не отличается от таковой в здоровой детской популяции [5, 16].

Не менее важным является то, что некоторые лекарственные препараты, необходимые для анестезии при проведении лечебных или диагностических процедур, могут приводить к дегрануляции тучных клеток. Исследователи считают, что терапевтические вмешательства возможны, если в анамнезе нет чувствительности к данной группе лекарственных препаратов, однако рекомендуют проведение кожной пробы и постепенное введение препарата [2]. Другие исследователи считают, что проведение премедикации перед общей или местной анестезией, проведение тестирования лекарственных препаратов у пациентов с мастоцитозом не доказали своей эффективности в крупных исследованиях, и требуют только тщательного сбора анамнеза, избегания триггеров, замены провоцирующих лекарственных препаратов [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мастоцитоз является малоизученным заболеванием, которое значительно снижает качество жизни пациентов и требует осведомленности практикующих врачей. Кожная форма мастоцитоза имеет доброкачественное течение и склонна к самопроизвольному разрешению. Перспективными являются изучение патогенетических аспектов заболевания и расширение терапевтических возможностей.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациентки получено информированное добровольное согласие на публикацию результатов ее обследования, лечения и предоставленных фотографий (согласие получено 30.08.2024).

INFORMED CONSENT

Patients' legal representatives have signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results and provided photos (signed on 30.08.2024).

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Х. Ибишева — клинико-диагностическое обследование, анализ полученной информации, поисково-аналитическая работа для написания рукописи, написание рукописи.

М.Р. Шахгериева — анализ полученной информации, поисково-аналитическая работа для написания рукописи.

Л.В.-М. Джабраилова — клинико-диагностическое обследование, анализ полученной информации.

Л.С. Успанова — анализ полученной информации, поисково-аналитическая работа для написания рукописи.

А.Б. Хильдихароева — анализ полученной информации, поисково-аналитическая работа для написания рукописи.

К.А.-Р. Гетаева — лабораторное обследование, анализ полученной информации.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Aset Kh. Ibisheva — clinical diagnostic examination, received data analysis, search and analytical work for manuscript writing, manuscript writing.

Madina R. Shakhgireeva — received data analysis, search and analytical work for manuscript writing.

Linda V.-M. Dzhabrailova — clinical diagnostic examination, received data analysis.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ahmed A, Jan A. Mastocytoma. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
2. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(4):259–270. doi: <https://doi.org/10.2165/11588890-000000000-00000>
3. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):35–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.034>
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–1228. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>
5. Swarnkar B, Sarkar R. Childhood Cutaneous Mastocytosis: Revisited. *Indian J Dermatol*. 2023;68(1):121. doi: https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_264_22
6. Markeson C, Metkowski A, Huang S, et al. Unusual presentation of maculopapular cutaneous mastocytosis in an infant with skin of color. *JAAD Case Rep*. 2023;38:105–107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2023.02.025>
7. Fokoloros C, Xepapadaki P, Papadavid E, et al. Mastocytosis in the Skin: Disease Heterogeneity among Children and Adults. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:adv00845. doi: <https://doi.org/10.2340/actadv.v103.4461>
8. Ługowska-Umer H, Czarny J, Rydz A, et al. Current Challenges in the Diagnosis of Pediatric Cutaneous Mastocytosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(23):3583. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13233583>
9. Rydz A, Lange M, Ługowska-Umer H, et al. Diffuse Cutaneous Mastocytosis: A Current Understanding of a Rare Disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1401. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25031401>

Linda S. Uspanova — received data analysis, search and analytical work for manuscript writing.

Asya B. Khildikharoeva — received data analysis, search and analytical work for manuscript writing.

Kamila A.-R. Getaeva — laboratory study, received data analysis.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.Х. Ибишева

<https://orcid.org/0000-0003-4732-4515>

10. Brockow K, Akin C, Huber M, et al. Levels of mast-cell growth factors in plasma and in suction skin blister fluid in adults with mastocytosis: correlation with dermal mast-cell numbers and mast-cell tryptase. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(1):82–88. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.120524>
11. Meni C, Georgin-Lavialle S, Le Saché de Peufeilhoux L, et al. Paediatric mastocytosis: long-term follow-up of 53 patients with whole sequencing of KIT. A prospective study. *Br J Dermatol*. 2018;179(4):925–932. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.16795>
12. Sathishkumar D, Balasundaram A, Mathew SM, et al. Clinicopathological Profile of Childhood Onset Cutaneous Mastocytosis from a Tertiary Care Center in South India. *Indian Dermatol Online J*. 2021;12(5):706–713. doi: https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_924_20
13. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, et al. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;128(2):136–141. doi: <https://doi.org/10.1159/000059404>
14. Lange M, Niedoszytko M, Renke J, et al. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):97–102. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04365.x>
15. Потапенко В.Г., Скорюкова К.А. Мастоцитоз у детей и взрослых. Результаты анализа Российской группы пациентов // *Клиническая патофизиология*. — 2017. — Т. 23. — № 3. — С. 54–60. [Potapenko VG, Skoryukova KA. Children's and adults' mastocytosis: results of the analysis of the Russian patients group. *Clinical pathophysiology*. 2017;23(3):54–60. (In Russ).]
16. Nemat K, Abraham S. Cutaneous mastocytosis in childhood. *Allergol Select*. 2022;6:1–10. doi: <https://doi.org/10.5414/ALX02304E>
17. Mori F, Crisafulli G, Bianchi A, et al. Drugs and Vaccines Hypersensitivity in Children with Mastocytosis. *J Clin Med*. 2022;11(11):3153. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11113153>

Статья поступила: 12.09.2024, принята к печати: 16.12.2024

The article was submitted 12.09.2024, accepted for publication 16.12.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Ибишева Асет Хамидовна [Aset Kh. Ibisheva, MD]; **адрес:** 364028, г. Грозный, ул. Бисултанова, д. 101 [address: 101, Bisultanova Str., Grozny, 364028, Russian Federation]; **телефон:** +7 (928) 129-16-13; **e-mail:** ibisheva18@mail.ru

Шахгиреева Мадина Руслановна [Madina R. Shakhgireeva, MD]; **eLibrary SPIN:** 2483-0744; **e-mail:** zlata-28@mail.ru

Джабраилова Линда Ваха-Мурадовна [Linda V.-M. Dzhabrailova, MD]; **e-mail:** djabrailova.linda@mail.ru

Хильдихароева Ася Багаудиновна [Asya B. Khildikharoeva, MD]; **e-mail:** asya.khildikharoeva@mai.ru

Успанова Линда Сулиймановна [Linda S. Uspanova, MD]; **e-mail:** linda.uspanova96@mail.ru

Гетаева Камила Абдул-Рахитовна [Kamila A.-R. Getaeva, MD]; **e-mail:** kamila.getaeva.93@mai.ru

А.Х. Ибишева, М.Р. Шахгиреева, Л.В.-М. Джабраилова, А.Б. Хильдихароева,
Л.С. Успанова, К.А.-Р. Гетаева

Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки, Грозный, Российская Федерация

Хроническая спонтанная крапивница после перенесенной новой коронавирусной инфекции: клинические случаи

Автор, ответственный за переписку:

Ибишева Асет Хамидовна, врач-педиатр, аллерголог-иммунолог ГБУ «Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки» МЗ ЧР
Адрес: 364028, Грозный, ул. Бисултанова, 101; тел.: +7 (928) 129-16-13; e-mail: ibisheva18@mail.ru

Обоснование. Неэффективность традиционных методов лечения хронической спонтанной крапивницы (ХСК) существенно снижает качество жизни пациентов. Данные о распространенности и течении ХСК у детей, триггером которой послужила новая коронавирусная инфекция, весьма ограничены. **Описание клинического случая.** Авторами приведено три клинических случая дебюта ХСК после перенесенной новой коронавирусной инфекции, оценены особенности течения и эффективности таргетной терапии. **Заключение.** Течение ХСК, триггером которой может быть SARS-CoV-2, имеет свои особенности и требует проведения более крупных исследований с изучением клинико-лабораторных особенностей, а также иммунологических механизмов, лежащих в основе заболевания, с выявлением биомаркеров, указывающих на тяжесть, течение и прогноз заболевания.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница, SARS-CoV-2, дети, омализумаб

Для цитирования: Ибишева А.Х., Шахгиреева М.Р., Джабраилова Л.В.-М., Хильдихароева А.Б., Успанова Л.С., Гетаева К.А.-Р. Хроническая спонтанная крапивница после перенесенной новой коронавирусной инфекции: клинические случаи. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(6):496–502. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2798>

ОБОСНОВАНИЕ

Уртикарии, сохраняющиеся в течение 6 нед или дольше без установленной причины, характеризуются как хроническая спонтанная крапивница (ХСК). У 40–50% пациентов ХСК сопровождается ангионевротическим отеком [1]. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность ХСК составляет 0,5–1% среди населения в целом. Несмотря на то, что некоторые авторы полагают, что распространенность хронической крапивницы одинакова среди взрослых и детей, в доступных литературных источниках имеется мало данных об эпидемиологии настоящего заболевания среди педиатрических пациентов [2, 3]. Исследования

последних лет показывают рост хронической крапивницы у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции [4, 5]. Описанные клинические случаи демонстрируют особенности течения ХСК у детей, триггером которой явилась новая коронавирусная инфекция.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

О пациенте

Девочка С., 9 лет, госпитализирована в отделение аллергологии и иммунологии с жалобами на высыпания и выраженный зуд кожных покровов. При сборе анамнеза заболевания стало известно, что вышеперечисленные жалобы беспокоят с декабря 2021 г., после пере-

Aset Kh. Ibisheva, Madina R. Shakhgireeva, Linda V.-M. Dzhabrailova, Asya B. Khildikharoeva,
Linda S. Uspanova, Kamila A.-R. Getaeva

Republican Children's Clinical Hospital named after E.P. Glinka, Grozny, Russian Federation

Chronic Spontaneous Urticaria After New Coronavirus Infection: Clinical Cases

Background. Inefficacy of conventional chronic spontaneous urticaria (CSU) treatments significantly reduces patients' quality of life. Data on CSU (triggered by new coronavirus infection) prevalence and course in children is very limited. **Clinical case description.** Authors have presented three clinical cases of CSU onset after the new coronavirus infection. Clinical features of disease and targeted therapy efficacy were evaluated. **Conclusion.** The course of CSU, potentially triggered by SARS-CoV-2, has its own features, and requires larger research with the study of clinical and laboratory aspects, as well as the immunological mechanisms underlying the disease, with revealing biomarkers indicating disease severity, course, and prognosis.

Keywords: chronic spontaneous urticaria, SARS-CoV-2, children, omalizumab

For citation: Ibisheva Aset Kh., Shakhgireeva Madina R., Dzhabrailova Linda V.-M., Khildikharoeva Asya B., Uspanova Linda S., Getaeva Kamila A.-R. Chronic Spontaneous Urticaria After New Coronavirus Infection: Clinical Cases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(6):496–502. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2798>

несенной новой коронавирусной инфекции. Лечились самостоятельно антигистаминными препаратами II поколения (АГП II) в возрастной дозировке в течение месяца, без положительной динамики. В марте 2022 г. находилась на стационарном обследовании и лечении в одной из стран СНГ.

Обследована: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма — без особенностей, копрограмма — без патологии, антитела к гельминтам не обнаружены, при исследовании сенсibilизации (бытовые, эпидермальные, пищевые, пыльцевые аллергены) чувствительность к аллергенам не выявлена. По данным инструментальных методов обследования верифицированы диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы, диффузно-очаговые изменения левой доли щитовидной железы, признаки поверхностного гастродуоденита.

Установлен диагноз: основной — «идиопатическая крапивница», сопутствующий — «гастродуоденит неуточненный».

В терапии АГП II в возрастной дозировке, препараты йода, кальция, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ферменты, ингибиторы протонной помпы, сеанс плазмафереза, системные глюкокортикостероиды (сГКС) в течение месяца с постепенной отменой. На фоне проводимой терапии сГКС отмечался регресс высыпаний, после отмены кожный патологический процесс возобновлялся. В дальнейшем проводилась неоднократная коррекция терапии — при двукратном подкожном применении экстракта из культуры термофильного штамма золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*, штамм С-2), также отмечалась кратковременная положительная динамика.

Из анамнеза жизни установлено, что ребенок от второй беременности, протекавшей без особенностей, вторых срочных физиологических родов. Неонатальный период протекал без особенностей. Грудное вскармливание — до 11 мес. Привита по календарю. На первом году жизни отмечались легкие проявления пищевой аллергии. У бабушки по отцовской линии есть сахарный диабет 2-го типа. Росла и развивалась соответственно возрасту.

Физикальная диагностика

Физикально обращал на себя внимание кожный патологический процесс, представленный уртикариями, локализованный на коже лица, туловища, конечностей (рис. 1). Субъективно — выраженный зуд. По остальным органам и системам — без особенностей. Оценка активности заболевания по индексу активности крапивницы (UAS) составила 37 баллов, тест контроля крапивницы (UCT) — 0.

Предварительный диагноз

По совокупности клинко-анамнестических данных установлен предварительный диагноз: «Хроническая спонтанная крапивница».

Динамика и исходы

При первичном лабораторном обследовании: в гемограмме — показатели компенсированы, в биохимическом анализе крови — воспалительной активности не зарегистрировано, белково-синтетическая функция печени, почек не страдает, гемостазиограмма, D-димер — без особенностей, при исследовании уровня сывороточных иммуноглобулинов показатели в пределах референсных значений, антитела к тиреоидной перокси-



Рис. 1. Многочисленные высыпания на коже лица и верхних конечностей

Источник: Ибишева А.Х., 2022.

Fig. 1. Multiple rashes on the face and upper limbs skin

Source: Ibisheva A.Kh., 2022.

дазе, тиреоглобулину не выявлены, уровень тиреотропного гормона, свободного тироксина — в норме.

При микроскопическом исследовании кала на яйца и личинки гельминтов паразиты и их яйца не обнаружены. Антитела к аскаридам, токсокарам, эхинококку, описторхису не обнаружены. Антитела к двуспиральной ДНК, миелопероксидазе, протеиназе в патологически значимых титрах не выявлены.

По данным ультразвукового исследования щитовидной железы — эхоструктура неоднородная, визуализируются образования размерами 6 × 4 мм, 5 × 2 мм, с четкими и ровными контурами, гипоехогенным ободком по периферии, с активным кровотоком.

При эзофагогастродуоденоскопии выявлены признаки поверхностного гастродуоденита. Дыхательный тест на *Helicobacter pylori* (HP) отрицательный.

Консультирована узкими специалистами. По совокупности клинко-анамнестических, лабораторно-инструментальных данных подтвержден диагноз «хроническая спонтанная крапивница», выявлены коморбидные состояния: «поверхностный гастродуоденит, HP-неассоциированный», «узел левой доли щитовидной железы, эутиреоз».

С учетом отсутствия эффекта от АГП II в возрастной дозировке в течение нескольких месяцев врачебной комиссией на момент госпитализации после получения информированного согласия законного представителя было принято решение удвоить дозу АГП II — левоцетиризин 10 мг/сут. На фоне данной терапии добиться контроля в течение недели не удалось (UAS — 36), врачебной комиссией повторно проведена коррекция терапии — доза АГП II увеличена четырехкратно, достигнута положительная динамика в виде улучшения общего состояния, регрессирования высыпаний, купирования зуда.

Пациентка выписана из отделения в удовлетворительном состоянии под наблюдением педиатра по месту жительства с рекомендациями продолжить терапию левоцетиризином по 2 таблетки 2 раза в сутки (20 мг/сут), однако после выписки кожный патологический процесс возобновился. Проводился короткий курс сГКС с кратковременным эффектом. Учитывая тяжесть течения заболевания, отсутствие эффекта от проводимой терапии,

врачебной комиссией принято решение инициировать биологическую терапию — омализумаб (Ксолар) 300 мг, подкожно, 1 раз в 4 нед. Достигнуть полного контроля на фоне таргетной терапии (UAS — 0; UST — 16) удалось через 28 нед. Учитывая тяжелое течение заболевания, поздний ответ на моноклональное антитело, биологическую терапию продолжали еще 12 мес, в течение которых появления новых элементов сыпи и нежелательных явлений не зарегистрировано. Через 2 мес после отмены омализумаба отмечено появление новых уртикарий, умеренного зуда кожных покровов. Возобновлена терапия антигистаминными препаратами, без достижения полного контроля над заболеванием, в связи с чем возобновлена терапия омализумабом в прежней дозе.

Прогноз

Хроническая крапивница характеризуется волнообразным течением, однако прогрессирующего ухудшения не отмечается.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

О пациенте

Мальчик М., 9 лет. Со слов законного представителя и по данным предоставленной медицинской документации, высыпания, зуд, отеки кожных покровов беспокоят с февраля 2020 г., после перенесенной новой коронавирусной инфекции. В течение года принимал АГП I и II в возрастной дозировке, с кратковременным эффектом.

Обследован амбулаторно в апреле 2021 г.: антистрептолизин О — 763 Ед/мл, антинейтрофильные цитоплазматические антитела — отрицательно, ДНК вируса Эпштейна — Барр, цитомегаловируса, вируса простого герпеса методом полимеразной цепной реакции крови не выявлено, при микробиологическом исследовании кала патологических штаммов не обнаружено, методом иммуноферментного анализа выявлены IgG к *H. pylori* — 13,8. Устанавливались различные диагнозы: «трихомоноз», «жиардиаз», «неинвазивный аспергиллез», «стрептококковая инфекция», «хроническая герпетическая инфекция», «крапивница неуточненная», «функциональная диспепсия, смешанная форма, *H. pylori*-позитивная».

В терапии гипоаллергенная диета, блокаторы лейкотриеновых рецепторов, гепатопротекторы, антибактериальные препараты, пробиотики, ферменты, сорбенты. Со слов матери, все рекомендации были соблюдены, однако без значительной динамики со стороны кожного патологического процесса. На фоне самостоятельного регулярного приема антигистаминных препаратов (цетиризин, хлоропирамин) в возрастной дозировке отмечалось регрессирование симптоматики с кратковременным эффектом.

Из анамнеза жизни установлено, что ребенок от третьей беременности, протекавшей без особенностей, третьих срочных физиологических родов. Неонатальный период протекал без особенностей. Грудное вскармливание — до 12 мес. Привит по календарю. На первом году жизни проявлений пищевой аллергии и атопического дерматита не было. Наследственный анамнез не отягощен. Рос и развивался соответственно возрасту.

Физикальная диагностика

Кожный патологический процесс носил распространенный характер, представлен уртикариями, локализован на коже туловища, верхних и нижних конечностей (рис. 2). Субъективно — интенсивный зуд. UAS составил 33 балла, UST — 4 балла. По остальным органам и системам — без особенностей.



Рис. 2. Многочисленные высыпания на коже туловища
Источник: Ибишева А.Х., 2022.

Fig. 2. Multiple rashes on the body skin
Source: Ibisheva A.Kh., 2022.

Предварительный диагноз

По совокупности клинко-анамнестических данных установлен предварительный диагноз: «Хроническая спонтанная крапивница; рецидивирующие ангиоотеки».

Динамика и исходы

При лабораторном обследовании (см. таблицу): гемограмма, биохимический анализ крови (аспартатамино-трансфераза, аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза в крови, общий билирубин, глюкоза, С-реактивный белок, креатинин, мочевины, электролиты), коагулограмма, D-димер — без особенностей, иммунологический анализ крови (уровень сывороточных иммуноглобулинов, тиреотропного гормона, свободного тироксина, антитела к тиреоидной пероксидазе, тиреоглобулину к двуспиральной ДНК, миелопероксидазе, протеиназе, аскаридам, токсокарам, эхинококку, описторхису) — показатели в допустимых значениях.

При микроскопическом исследовании кала на яйца и личинки гельминтов — без патологии.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости — признаки незначительной гепатомегалии, щитовидной железы — без эхографической патологии.

При эзофагогастродуоденоскопии выявлены признаки рефлюкс-эзофагита 2-й степени, функциональной недостаточности кардии, поверхностного гастрита. Экспресс-диагностика *H. pylori* — (–). По поводу патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) консультирован гастроэнтерологом.

По совокупности клинко-анамнестических, лабораторно-инструментальных данных установлен диагноз: основной — «хроническая спонтанная крапивница; рецидивирующий ангионевротический отек», сопутствующий — «гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь с эзофагитом; поверхностный гастродуоденит, НР-неассоциированный».

На фоне терапии АГП II в возрастной дозировке контроля над заболеванием достигнуть не удалось, в связи с чем врачебной комиссией после получения информированного согласия законного представителя постепенно увеличена доза АГП II — левоцетиризин 20 мг/сут. UAS — 34. В терапию добавлены сГКС коротким курсом

Таблица. Лабораторные показатели пациентов
Table. Patients' laboratory findings

Показатель	Пациентка С., 9 лет	Пациент М., 9 лет	Пациентка К., 16 лет
Лейкоциты, 10 ⁹	4,7 (3–15)	7,3 (3–15)	6,6 (3–15)
Эритроциты, 10 ⁹	4,09 (2,5–5,5)	5,03 (2,5–5,5)	3,7 (2,5–5,5)
Тромбоциты, 10 ⁹	259 (50–400)	382 (5–400)	237 (50–400)
Эозинофилы, %	0,2 (0,00–0,40)	0,1 (0,00–0,40)	0,5 (0,00–0,40)
Базофилы, %	0,4(0,0–1,0)	0,2 (0,0–1,0)	0,7 (0,0–1,0)
СОЭ, мм/ч	6 (0–10)	5 (0–10)	2 (0–10)
СРБ, мг/л	2,6 (0–5)	1,5 (0–5)	0 (0–5)
С3 комплемента, мг/дл	152,7 (90–180)	157 (90–180)	108 (90–180)
С4 комплемента, мг/дл	21,3 (10–40)	34 (10–40)	28 (10–40)
D-димер, мг/л	200 (0–250)	75 (0–250)	80 (0–250)
Общий IgE, МЕ/мл	2 (0–100)	18 (0–100)	177 (0–100)
Антитела к ТПО, Ед/мл	4,2 (0–30)	1 (0–30)	3,4 (0–30)
Антитела к ТГ, Ед/мл	2 (0–65)	7,5 (0–65)	6 (0–65)
ТТГ, мкМЕ/мл	0,7 (0,5–4,3)	2,79 (0,5–4,3)	1,4 (0,5–4,3)
Т4, пмоль/л	11,7 (10,0–23,2)	15,11 (10,0–23,2)	17,1 (10,0–23,2)
Иммуноглобулин М, г/л	1,2 (0,31–2,08)	0,8 (0,31–2,08)	0,6 (0,31–2,08)
Иммуноглобулин G, г/л	5,8 (5,3–16,5)	7,0 (5,3–16,5)	5,5 (5,3–16,5)
Иммуноглобулин А, г/л	0,3 (0,34–3,05)	0,8 (0,34–3,05)	0,25 (0,34–3,05)
Антитела к двуспиральной ДНК, Ед/мл	4,6 (0,0–20,0)	2,9 (0,0–20,0)	5 (0,0–20,0)
Антитела к миелопероксидазе, Ед/мл	< 1 (0–5)	2 (0–5)	< 1 (0–5)
Антитела к протеиназе, Ед/мл	< 1 (0–5)	< 1 (0–5)	< 1 (0–5)
Антитела к SARS-CoV-2	24 (0,00–0,800)	20 (0,00–0,800)	27 (0,00–0,800)

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; IgE — иммуноглобулин класса E; ТПО — тиреопероксидаза; ТГ — тиреоглобулин; ТТГ — тиреотропный гормон; Т4 — тироксин свободный.

Note. ESR (СОЭ) — erythrocyte sedimentation rate; CRP (СРБ) — C-reactive protein; IgE — immunoglobulin E; TPO (ТПО) — thyroperoxydase; TG (ТГ) — thyroglobulin; TSH (ТТГ) — thyroid-stimulating hormone; T4 — free thyroxine.

(3 дня) с разрешением кожного патологического процесса.

Пациент выписан из отделения в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра по месту жительства с рекомендациями продолжить иницированную терапию в том же объеме.

Через 2 нед после выписки отмечен рецидив кожного синдрома. Согласно актуальным клиническим рекомендациям по лечению хронической крапивницы иницирована таргетная терапия — омализумаб (Ксолар) 300 мг, подкожно, 1 раз в 4 нед. Через 28 нед: UAS — 0; UST — 16. Терапия омализумабом продолжена в течение 12 мес после достижения полного контроля над заболеванием, однако через 4 нед после отмены зарегистрирован повторный рецидив, потребовавший возобновления терапии.

Прогноз

Хроническая крапивница характеризуется волнообразным течением, однако прогрессирующего ухудшения не отмечается.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 3

О пациенте

Девочка К., 16 лет, с 5 лет наблюдалась у педиатра по месту жительства с диагнозом «острая аллергическая

крапивница; ангионевротический отек». Получала периодически АГП II с положительной динамикой. Рецидивы 1 раз в 2–3 мес. За последние 2 года, после перенесенной новой коронавирусной инфекции высыпания, отек кожных покровов беспокоят ежедневно. За медицинской помощью не обращалась, в терапии АГП I и II в возрастной дозировке, без эффекта.

В марте 2022 г. обследована аллергологом-иммунологом, в ходе обследования заподозрено течение первичного иммунодефицита — наследственного ангионевротического отека: С1-ингибитор — 558,8 мкг/мл (норма 150–350), С3 — 6,2 (норма 0,55–1,2); С4 — 0,9 (норма 0,2–0,55).

Для дифференциации диагноза кровь на количественное и качественное содержание С1 комплемента направлена в ФБГУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева»: С1 (количественный) — 0,263 (норма 0,21–0,43), С1 (функциональный) — 102 (норма 70–130), врожденный дефект иммунитета исключен, проведено исследование функции щитовидной железы — без патологии, скрининг аутоиммунных заболеваний соединительной ткани — отрицательный, при исследовании сенсибилизации методом ImmunoCAP (Фадитоп) чувствительность к аллергенам не обнаружена, уровень общего IgE составил 177 МЕ/мл. Представление о диагнозе «хроническая крапивница; рецидивирующие ангиотеки». Рекомендовано: лево-

цетиризин 20 капель 1 раз в сутки, 10 дней, на фоне терапии. Со слов девочки, отмечались головокружение, сонливость. Периодически отмечает боли в эпигастральной области.

Из анамнеза жизни установлено, что ребенок от третьей беременности, протекавшей без особенностей, третьих срочных физиологических родов. Неонатальный период протекал без особенностей. Грудное вскармливание — до 12 мес. Привита по календарю. Росла и развивалась соответственно возрасту.

Физикальная диагностика

Физикально обращал на себя внимания кожный патологический процесс, представленный уртикариями, локализованный на коже лица, туловища, конечностей. В периорбитальной области отмечается симметричный отек, безболезненный при пальпации, кожа над ним не изменена. Субъективно — интенсивный зуд. UAS — 34 балла, UST — 5 баллов. По остальным органам и системам — без особенностей.

Предварительный диагноз

По совокупности клинико-анамнестических данных установлен предварительный диагноз: «Хроническая спонтанная крапивница; рецидивирующий ангионевротический отек».

Динамика и исходы

При лабораторном обследовании: в гемограмме показатели компенсированы, биохимический анализ крови, коагулограмма, D-димер — без особенностей, уровень сывороточных иммуноглобулинов — в пределах референсных значений, антитела к тиреоидной пероксидазе, тиреоглобулину не выявлены, уровень тиреотропного гормона, свободного тироксина — в норме, яйца гельминтов, IgG к аскаридам, токсокарам, эхинококку, описторхису не выявлены. Антитела к двуспиральной ДНК, миелопероксидазе, протеиназе не обнаружены.

По данным ультразвукового исследования щитовидной железы — кистозные образования обеих долей щитовидной железы.

При эзофагогастродуоденоскопии выявлены признаки поверхностного гастрита. Экспресс-диагностика *H. pylori* — (–).

Консультирована смежными специалистами.

По совокупности клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных данных установлен диагноз: основной — «хроническая спонтанная крапивница; рецидивирующий ангионевротический отек», сопутствующий — «поверхностный гастрит, *HP*-неассоциированный».

На фоне терапии АГП II в возрастной дозировке эффекта достигнуть не удалось, в связи с чем врачебной комиссией после получения информированного согласия законного представителя постепенно увеличена доза АГП II — левоцетиризин по 20 мг/сут, с нивелированием кожного синдрома.

Пациентка выписана из отделения в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра по месту жительства с рекомендациями продолжить терапию в том же объеме.

Через неделю после выписки отмечен рецидив высыпаний, ангионевротического отека. Иницирована таргетная терапия — омализумаб (Ксолар) 300 мг, подкожно, 1 раз в 4 нед. Через 20 нед: UAS — 0; UST — 16. Терапия омализумабом продолжена в течение 12 мес

после достижения полного контроля над заболеванием. За последние 5 мес после отмены омализумаба высыпаний, отека не зарегистрировано, однако в период поллинозиса 2024 г. начал беспокоить риноконъюнктивальный синдром. При исследовании сенсibilизации методом ImmunoCAP выявлена чувствительность к аллергенам тимотефевки луговой, амброзии полынно-листной. Подобрана базисная терапия, рекомендована аллерген-специфическая терапия.

Прогноз

Хроническая крапивница характеризуется волнообразным течением, однако прогрессирующего ухудшения не отмечается.

ОБСУЖДЕНИЕ

ХСК является заболеванием, снижающим качество жизни пациентов [6]. Первой линией терапии ХСК, согласно клиническим рекомендациям, являются АГП II в стандартной дозировке. В случае отсутствия адекватного контроля над заболеванием рекомендуется увеличение АГП неседативного действия до четырехкратной дозы [6].

В представленных клинических случаях продемонстрировано необоснованное назначение ферментов, сорбентов, пробиотиков, гепатопротекторов, препаратов йода, кальция, антибактериальных препаратов, проведение плазмафереза, длительное использование СГКС в лечении хронической крапивницы. Наблюдаемые пациенты также не достигли желаемого контроля на фоне препаратов, блокирующих гистамин. Согласно официальным документам, регламентирующим добавление при отсутствии эффекта от АГП II дополнительной терапии омализумабом, нами была инициирована биологическая терапия, несмотря на возрастные ограничения у двоих пациентов, после принятия решения врачебной комиссией.

Эффективность и безопасность омализумаба у детей с хронической крапивницей до 12 лет сегодня изучена недостаточно, однако тяжесть течения настоящего заболевания не оставила выбора другой терапевтической опции. Минимальная длительность таргетной терапии при хронической крапивнице сегодня определена — 6 мес [6]. Однако пациенты были так называемыми «поздними ответчиками». Обусловлено ли это перенесенной новой коронавирусной инфекцией, ответить однозначно пока не представляется возможным.

Данные литературы говорят о том, что ХСК часто сопровождается сопутствующими заболеваниями [7]. Наблюдаемые пациенты не явились исключением. У двух из них была верифицирована патология ЖКТ и щитовидной железы, у одного — только ЖКТ. Наиболее распространенными коморбидными заболеваниями ХСК, по данным систематического обзора, являются аутоиммунные заболевания щитовидной железы и витилиго [7]. Исследователи считают, что высокий уровень общего IgE может использоваться в качестве предиктора ответа на омализумаб [4].

Мы зарегистрировали, что у пациентов 9 лет уровень данного показателя был ниже 30 МЕ/мл, а у девочки 16 лет составил 177 МЕ/мл. Пациентка с более высоким уровнем общего IgE достигла ремиссии через 5 мес, в то время как остальные — через 7 мес. Еще одним контролируемым показателем был D-димер. У наблюдаемых детей его уровень был в пределах референсных значений. Однако некоторыми учеными высказано пред-

положение, что уровень D-димера также является биомаркером тяжести ХСК [8].

Другим клеточным биомаркером при ХСК, по мнению исследователей, является эозинопения, связанная с высокой активностью заболевания и плохим ответом на лечение [9].

В представленных клинических случаях ни у одного пациента цитопения выявлена не была. Минимальная длительность применения настоящего препарата при хронической крапивнице, согласно актуальным клиническим рекомендациям, определена, однако оптимальная продолжительность у «поздних ответчиков», а также после перенесенной новой коронавирусной инфекции остается дискуссионным вопросом.

Рецидивы после прекращения терапии, по данным некоторых исследователей, представляются обычным явлением, требующим углубленного изучения механизмов развития заболевания [10]. У наблюдаемых детей младшего возраста через 2 мес после отмены терапии был отмечен рецидив.

Сегодня в арсенале врача аллерголога-иммунолога при лечении ХСК у детей имеются АГП II и омализумаб. Однако в настоящее время исследуются новые препараты (анти-IL-5, анти-IL-1, анти-IL-17 и анти-CD20), применение которых в лечении ХСК внушает исследователям большой оптимизм [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной работе продемонстрированы полипрагмазия в лечении ХСК, особенности течения настоящего заболевания у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Приведенные клинические случаи подчеркивают необходимость расширения терапевтических возможностей при ХСК, а также проведения масштабных исследований среди детской популяции с ХСК.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациентов получено информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования, лечения и предоставленных фотографий (согласие получено 26.06.2024).

INFORMED CONSENT

Patients' legal representatives have signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results and provided photos (signed on 26.06.2024).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hon KL, Leung AKC, Ng WGG, Loo SK. Chronic Urticaria: An Overview of Treatment and Recent Patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(1):27–37. doi: <https://doi.org/10.2174/1872213X13666190328164931>
2. Barzilai A, Baum A, Ben-Shoshan M, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of Adult and Pediatric Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *J Clin Med.* 2023;12(23):7482. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12237482>
3. Ревякина В.А., Кувшинова Е.Д., Ларькова И.А. и др. Хроническая крапивница у ребенка 2,5 лет: первый отечественный опыт применения омализумаба // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2016. — Т. 95. — № 5. — С. 158–161. [Revyakina VA, Kuvshinova ED, Larkova IA, et al. Chronic urticaria in a 2.5 year old child: the first domestic experience of using omalizumab. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2016;95(5):158–161. (In Russ).]
4. Шаталова О.В., Пономарева А.В., Разваляева О.В. Возможные предикторы эффективности терапии Омализумабом тяжелой хронической спонтанной крапивницы // *Лекарственный вестник.* — 2021. — Т. 15. — № 4. — С. 48–52. [Shatalova OV, Ponomareva AV, Razvalyayeva OV. Vozmozhnye prediktory effektivnosti terapii

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Х. Ибишева — клинико-диагностическое обследование, анализ полученной информации, поисково-аналитическая работа для написания рукописи, написание рукописи.

М.Р. Шахгериева — анализ полученной информации, поисково-аналитическая работа для написания рукописи.

Л.В.-М. Джабраилова — клинико-диагностическое обследование, анализ полученной информации.

Л.С. Успанова — анализ полученной информации, поисково-аналитическая работа для написания рукописи.

А.Б. Хильдихароева — анализ полученной информации, поисково-аналитическая работа для написания рукописи.

К.А.-Р. Гетаева — лабораторное обследование, анализ полученной информации.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Aset Kh. Ibisheva — clinical diagnostic examination, received data analysis, search and analytical work for manuscript writing, manuscript writing.

Madina R. Shakhgireeva — received data analysis, search and analytical work for manuscript writing.

Linda V.-M. Dzhabrailova — clinical diagnostic examination, received data analysis.

Linda S. Uspanova — received data analysis, search and analytical work for manuscript writing.

Asya B. Khildikharoeva — received data analysis, search and analytical work for manuscript writing.

Kamila A.-R. Getaeva — laboratory study, received data analysis.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.Х. Ибишева

<https://orcid.org/0000-0003-4732-4515>

Omalizumabom tyazheloi khronicheskoi spontannoi krapivnitsy. *Lekarstvennyi vestnik.* 2021;15(4):48–52. (In Russ).]

5. Akca HM, Tuncer Kara K. Evaluation of urticaria patients before and during the period of the COVID-19 pandemic: A retrospective study. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14800. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.14800>

6. Крапивница: клинические рекомендации. — Минздрав России; 2023. [*Krapivnitsa: Clinical guidelines.* Ministry of Health of Russian Federation; 2023. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/25_2. Ссылка активна на 26.06.2024.

7. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, et al. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy.* 2017;72(10):1440–1460. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13182>

8. Ghazanfar MN, Thomsen SF. D-dimer as a potential blood biomarker for disease activity and treatment response in chronic urticaria: a focused review. *Eur J Dermatol.* 2018;28(6):731–735. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3443>

9. Licari A, Manti S, Leonardi S, et al. Biologic drugs in chronic spontaneous urticaria. *Acta Biomed.* 2021;92(S7):e2021527. doi: <https://doi.org/10.23750/abm.v92iS7.12415>

10. Mustari AP, Bishnoi A, Kumaran MS. Biologicals in Treatment of Chronic Urticaria: A Narrative Review. *Indian Dermatol Online J.* 2022;14(1):9–20. doi: https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_145_22

11. Manti S, Giallongo A, Papale M, et al. Monoclonal Antibodies in Treating Chronic Spontaneous Urticaria: New Drugs for an Old Disease. *J Clin Med.* 2022;11(15):4453. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11154453>

Статья поступила: 17.08.2024, принята к печати: 16.10.2024

The article was submitted 17.08.2024, accepted for publication 16.10.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Ибишева Асет Хамидовна [**Aset Kh. Ibisheva**, MD]; **адрес:** 364028, г. Грозный, ул. Бисултанова, 101
[**address:** 101, Bisultanova Str., Grozny, 364028, Russian Federation]; **телефон:** +7 928) 129-16-13;
e-mail: ibisheva18@mail.ru

Шахгиреева Мадина Руслановна [**Madina R. Shakhgireeva**, MD]; **eLibrary SPIN:** 2483-0744;
e-mail: zlata-28@mail.ru

Джабраилова Линда Ваха-Мурадовна [**Linda V.-M. Dzhabrailova**, MD]; **e-mail:** djabrailova.linda@mail.ru

Хильдихароева Ася Багаудиновна [**Asya B. Khildikharoeva**, MD]; **e-mail:** asya.khildikharoeva@mail.ru

Успанова Линда Сулеймановна [**Linda S. Uspanova**, MD]; **e-mail:** linda.uspanova96@mail.ru

Гетаева Камила Абдул-Рахитовна [**Kamila A.-R. Getaeva**, MD]; **e-mail:** kamila.getaeva.93@mail.ru

Е.Е. Бессонов¹, А.Н. Сурков^{1, 2}, А.Л. Аракелян¹, С.Д. Гетманов²,
Н.В. Журкова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

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 (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

Течение врожденного дискератоза под маской болезни Крона у ребенка младшего школьного возраста (клиническое наблюдение)

Автор, ответственный за переписку:

Бессонов Евгений Евгеньевич, врач-гастроэнтеролог, педиатр, младший научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: Москва, Литовский бульвар, д. 1А, тел.: +7 (926) 792-12-05, e-mail: bessonov@gastrockb.ru

Обоснование. Врожденный дискератоз (ВДК) — крайне редкий генетически детерминированный синдром, связанный с формированием депрессии костного мозга и клинически проявляющийся аномальной пигментацией кожных покровов, ониходистрофией, лейкоплакией языка, поражением желудочно-кишечного тракта, легких и др. Патология может протекать под маской других, более распространенных заболеваний, что приводит к поздней верификации диагноза и влияет на прогноз. **Описание клинического случая.** Мальчик Д., возраст 7 лет, госпитализирован с жалобами на дисфагию, изменение формы ногтей, язвенное поражение языка, недостаточную прибавку массо-ростовых показателей, разжиженный стул. Лабораторно: снижение гемоглобина, панцитопения, низкая концентрация IgG в сыворотке крови. По данным эзофагогастродуоденоскопии — стеноз пищевода. Заподозрена болезнь Крона, однако на фоне анти-TNF-терапии отмечалось ухудшение состояния. По результатам полноэкзомного секвенирования выявлен патогенный вариант с.1058C>T (chrX:154001427C>T; NM_001363.3; p.A353V) в гене DKC1 в гомозиготном состоянии, на основании чего был подтвержден ВДК. **Заключение.** Практикующим врачам следует иметь настороженность в отношении ВДК, поскольку его проявления часто могут имитировать другие, более распространенные патологические состояния, в частности воспалительные заболевания кишечника. Верная трактовка совокупности клинических, лабораторных и инструментальных изменений может помочь приблизиться к верному диагнозу еще до получения результатов молекулярно-генетического исследования и определить терапевтическую тактику.

Ключевые слова: врожденный дискератоз, воспалительные заболевания кишечника, стеноз пищевода, язва языка, ониходистрофия

Для цитирования: Бессонов Е.Е., Сурков А.Н., Аракелян А.Л., Гетманов С.Д., Журкова Н.В., Намазова-Баранова Л.С. Течение врожденного дискератоза под маской болезни Крона у ребенка младшего школьного возраста (клиническое наблюдение). *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(6):503–509. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2835>

ОБОСНОВАНИЕ

Весьма сложной задачей в педиатрической практике является своевременная диагностика редких болезней, которые часто характеризуются мультисистемным поражением, имеют различные клинические фенотипы и могут маскироваться под другие, более распространенные патологические состояния.

Это в полной мере относится к врожденному дискератозу (ВДК), который представляет собой крайне редкий генетически детерминированный синдром, связанный с формированием депрессии костного мозга и клинически проявляющийся аномальной пигментацией кожных покровов, ониходистрофией, лейкоплакией языка, поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), легких и др. [1, 2]. ВДК имеет множество синонимов (синдром Цинссера – Коула – Энгмана, теломеропатия, синдром коротких теломер, синдром Хойераала – Хрейдарссона, синдром Ревеша и др.) [1–4].

ВДК может наследоваться как по X-сцепленному рецессивному, так и по аутосомно-доминантному

или аутосомно-рецессивному типам. За его развитие отвечают более чем 20 генов, из них пятая часть патогенных аллелей обнаружена в гене DKC1, кодирующем дискерин и картированном в локусе Xq28. Частота встречаемости заболевания составляет примерно 1 на 1 млн новорожденных с преобладанием лиц мужского пола в соотношении 13 : 1 [3, 4]. В литературе описано всего около 200 случаев ВДК [5].

Известно, что связующим звеном всех изменений при ВДК является нарушение длины теломер. Открытие патологических вариантов гена дискерина на X-хромосоме, приводящих к снижению активности теломеразы и образованию коротких теломер, стало первой связью между биологией теломер и болезнями человека [6, 7]. Теломеры — области на концах хромосомы, защищающие ее от повреждений и характеризующиеся отсутствием способности к соединению с другими хромосомами или их фрагментами [6]. Дискерин — белок, обеспечивающий нормальное связывание и работу комплекса теломеразы TERT-TERC

(TERT — telomerase reverse transcriptase, теломеразная обратная транскриптаза, TERC — telomerase RNA component, РНК-компонент теломеразы), а также участвующий в биосинтезе рибосом [8].

У больных с ВДК теломеры значительно укорочены, что проявляется неустойчивостью генома и дисфункцией рибосом, что, с одной стороны, вызывает апоптоз клеток-предшественниц гемопоэза, истощая пул стволовых клеток, с другой — приводит к незащищенности концов ДНК, деградации ядра и агрегации хроматина. Такие хромосомы подвержены дополнительным поломкам во время митотического цикла, что приводит к развитию опухолевого процесса [7–9].

Первое описание классической триады симптомов (ониходистрофия, лейкоплакия слизистой оболочки ротовой полости, аномальная пигментация кожи), входящих в структуру ВДК, сделано в начале XX в. немецким дерматологом F. Zinsser, который наблюдал двух братьев с ониходистрофией, лейкоплакией слизистой оболочки ротовой полости и аномальной пигментацией кожи. Позже сведения о заболевании были дополнены американскими учеными M. Engman и H. Cole, а впоследствии описаны другие «недерматологические» симптомы, вследствие чего сформировалось представление о ВДК как о мультисистемном заболевании, проявления которого обобщены в таблице [1, 2, 4].

Патология может дебютировать как с рождения, так и у людей среднего и пожилого возраста, хотя чаще всего начальные признаки ВДК встречаются в возрасте от 2 до 15 лет, при этом симптоматика раскрывается постепенно, большая часть пациентов в дебюте разворачивают картину апластической анемии. Также могут быть выявлены снижение сывороточной концентрации гамма-глобулинов, панцитопения, макроцитоз. Диагноз устанавливают на основании совокупности клинических и лабораторных данных, а для окончательного его подтверждения проводят молекулярно-генетическое исследование [1, 2, 4].

Таблица. Клинические проявления врожденного дискератоза
Table. Clinical manifestations of dyskeratosis congenita

Клинические проявления	% пациентов
Депрессия костного мозга	50–90
Сетчатая гиперпигментация, пигментация кожи с характерной локализацией (лицо, шея, верхняя часть грудной клетки)	90
Ониходистрофия	88
Лейкоплакия (чаще ротовой полости)	80
Эпифора вследствие обструкции слезно-носовых протоков (конъюнктивит, блефарит)	30
Умственная отсталость	25
Болезни легких (чаще пневмофиброз)	20
Низкорослость	19
Стеноз пищевода	17
Потеря волос / поседение / редкие ресницы	16
Злокачественные опухоли	10
Задержка внутриутробного развития	7
Атаксия / гипоплазия мозжечка	7
Гипогонадизм/крипторхизм	6
Микроцефалия	6
Стриктура уретры / фимоз	5
Остеопороз / асептический некроз / сколиоз	5

В ряде случаев клиническая картина ВДК может имитировать течение болезни Крона (БК) — хронического рецидивирующего заболевания неясной этиологии, характеризующегося трансмуральным сегментарным воспалением стенки тонкой и/или толстой кишки

Evgeniy E. Bessonov¹, Andrey N. Surkov^{1, 2}, Anna L. Arakelyan¹, Stanislav D. Getmanov², Natalia V. Zhurkova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}

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

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

The Course of Dyskeratosis Congenita Masked by Crohn’s Disease in a Primary School-Age Child: Case Report

Background. Dyskeratosis congenita (DC) is an extremely rare genetically determined syndrome associated with the formation of bone marrow depression and clinically manifested by abnormal pigmentation of the skin, onychodystrophy, cobble-stone tongue, damage to the gastrointestinal tract, lungs, etc. Pathology may occur under the guise of other, more common diseases, which leads to late verification of the diagnosis and affects the prognosis. **Case report.** The boy D., aged 7 years, was hospitalized with complaints of dysphagia, a change in the shape of nails, ulcerative lesions of the tongue, insufficient weight gain, thin stool. Laboratory: decrease in hemoglobin, pancytopenia, low concentration of IgG in blood serum. According to esophagogastroduodenoscopy— esophageal stenosis. Crohn’s disease was suspected, but the condition worsened against the background of anti-TNF therapy. According to the results of full-exome sequencing, a pathogenic variant c.1058C>T (chrX:154001427C>T; NM_001363.3; p.A353V) was detected in the DKC1 gene in a hemizygous state, on the basis of which DC was confirmed. **Conclusion.** Practitioners should be wary of DC, since its manifestations can often mimic other, more common pathological conditions, in particular inflammatory bowel diseases. The correct interpretation of the combination of clinical, laboratory and instrumental changes can help to get closer to the correct diagnosis even before receiving the results of a molecular genetic study and determine therapeutic tactics.

Keywords: dyskeratosis congenita, inflammatory bowel disease, esophageal stenosis, dental ulcer, onychodystrophy

For citation: Bessonov Evgeniy E., Surkov Andrey N., Arakelyan Anna L., Getmanov Stanislav D., Zhurkova Natalia V., Namazova-Baranova Leyla S. The Course of Dyskeratosis Congenita Masked by Crohn’s Disease in a Primary School-Age Child: Case Report. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(6):503–509. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2835>

или всего ЖКТ с развитием местных и системных осложнений [9]. В частности, для БК также характерно поражение слизистых оболочек в виде лейкоплакии, эрозивно-язвенных дефектов ротовой полости или пищевода, где могут формироваться стриктуры, вызывая явления дисфагии, как и при ВДК [10, 11].

Таким образом, своевременная диагностика ВДК чрезвычайно важна, в связи с чем необходимо способствовать формированию настороженности практикующих врачей в отношении этого заболевания.

Представленный ниже случай демонстрирует течение ВДК под маской БК у ребенка.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик Д., возраст 7 лет, госпитализирован с жалобами на дисфагию, изменение формы ногтей, язвенное поражение языка, недостаточную прибавку массовых показателей, разжиженный стул.

Анамнез жизни

Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне анемии, хронической плацентарной недостаточности, первых срочных самостоятельных родов. Масса тела при рождении — 2530 г, длина — 49 см, оценка по шкале APGAR — 7/7 баллов. После рождения наблюдался с диагнозом: «Церебральная ишемия, перинатальное поражение центральной нервной системы». С рождения находился на искусственном вскармливании. Перенесенные заболевания: частые острые респираторные инфекции — до 8 раз в год, острые бронхиты ежегодно, перибронхит, правосторонняя полисегментарная пневмония, пупочная грыжа.

Анамнез болезней

Со слов матери, у ребенка с рождения отмечались явления дисфагии, что создавало трудности при кормлении, обследования и терапии не проводилось. Также с раннего возраста — эпизоды энтероколита с диареей до 30 раз за сутки. Наблюдался педиатром по месту жительства, получал метронидазол и пробиотики, на фоне чего кишечный синдром частично купировался.

В возрасте 6 лет появились симптомы стоматита с возникновением на теле языка малой афты, прогрессивно увеличивавшейся в размерах и трансформировавшейся в язву. Местная терапия (метронидазол, антисептики) — без эффекта. Также сохранялись жалобы на затруднение глотания и разжижение стула, в связи с чем стационарно обследован по месту жительства. При осмотре впервые выявлена ониходистрофия ногтевых пластин пальцев верхних и нижних конечностей. Лабораторно: лейкопения $3,2 \times 10^9/\text{л}$ (норма $5,0\text{--}12,0 \times 10^9/\text{л}$), снижение концентрации IgG до 5,1 г/л (норма 5,4–18,2 г/л). Проведена рентгенография пищевода — в области 1-го физиологического сужения определяется постоянное сужение диаметром до 3 мм и протяженностью 3 мм. По результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) — на расстоянии 15 см от резцов определяется рубцовое сужение, аппарат диаметром 7,8 мм провести невозможно. Колоноскопия — катаральный колит, анальная трещина. По результатам морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки кишки признаков колита не выявлено.

В возрасте 7 лет ухудшение состояния в виде обострения стоматита, субфебрилитета, нарушения стула, недостаточной прибавки массы тела, задержки роста. Ребенок повторно госпитализирован по месту житель-

ства. Лабораторно: снижение гемоглобина до 103 г/л (норма 110–145 г/л), нормоцитоз, нормохромия, лейкопения $3,5 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 55 мм/ч (норма 4–12 мм/ч). По данным УЗИ выявлено уменьшение размеров тимуса и наличие конгломератов лимфатических узлов шейно-подчелюстной области с обеих сторон. По результатам ЭГДС — компенсированный высокий стеноз пищевода II ст. Колоноскопия — патологии не выявлено. По результатам морфологического исследования в биоптате слизистой оболочки из восходящего отдела толстой кишки отмечается умеренный отек собственной пластинки слизистой оболочки с очаговой воспалительной инфильтрацией и единичным крипт-абсцессом.

Проведена пункция костного мозга — гранулоцитарный росток с дегенеративными изменениями в виде ярко выраженной токсогенной зернистости, в части клеток — с образованием палочек Ауэра, плазматизацией цитоплазмы и вакуолизацией в ней. Индекс нейтрофилов 0,4, что характерно при задержке выхода зрелых нейтрофилов в периферическую кровь.

С учетом частых бронхитов и пневмонии в анамнезе был исключен муковисцидоз, в том числе на основании молекулярно-генетического исследования (мутаций в гене *CFTF* не выявлено). Таким образом, по совокупности результатов проведенного обследования было заподозрено течение БК и назначена противовоспалительная терапия (глюкокортикостероиды и салицилаты). Спустя месяц после начала лечения отмечалось нарастание выраженности эрозивно-язвенного стоматита.

Физикальная диагностика

Впервые в федеральный центр ребенок поступил в возрасте 7 лет. При осмотре масса тела — 20 кг, рост — 122 см. ИМТ — 13,6. Физическое развитие ниже среднего, состояние питания понижено (WAZ –1,41; HAZ –0,57; BAZ –1,67).

При осмотре (рис. 1) кожные покровы с бледным оттенком, в области левой половины лица (рис. 2) и паховых складок отмечались признаки сетчатой гиперпигментации. Ониходистрофия ногтевых пластин пальцев верхних и нижних конечностей (рис. 3А, Б), гиперэластичность кожной складки. В ротовой полости на теле языка с переходом на левый бок обширная (5 × 6 см) язва, лейкоплакия, множественный кариес (рис. 4). Блефарит ОУ. Подкожная жировая клетчатка развита слабо, распределена равномерно. Отмечается увеличение шейных лимфатических узлов с обеих сторон. Гипермобильность суставов. Костно-мышечная система и сердечно-легоч-



Рис. 1. Внешний вид пациента в возрасте 7 лет

Fig. 1. The appearance of the patient at the age of 7 years



Рис. 2. Внешний вид больного. Сетчатая гиперпигментация кожи слева

Fig. 2. The appearance of the patient. Reticulated hyperpigmentation of the skin on the left

ная деятельность без особенностей. Живот не вздут, при пальпации безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не увеличены. Стул разжиженный, 2–3 раза в сутки, без примесей. Дизурических явлений нет. Обращает на себя внимание выраженная инфантильность ребенка — психологическое развитие на 3–4 года.

Лабораторные исследования

Лабораторно отмечалось снижение уровня гемоглобина до 102 г/л (норма 110–145 г/л), количества эритроцитов — $3,1 \times 10^{12}/л$ (норма $4,0–5,2 \times 10^{12}/л$), лейкоцитов — $3,3 \times 10^9/л$, тромбоцитов — $152 \times 10^9/л$ (норма $160–390 \times 10^9/л$), а также сывороточной концентрации IgG — до 2,6 г/л.

Инструментальные исследования

По результатам оценки пассажа рентгеноконтрастного вещества по верхним отделам ЖКТ выявлена картина стеноза верхней трети пищевода, гастроэзофагеального рефлюкса I степени. По данным ЭГДС — стеноз (рубцо-



Рис. 3. Ониходистрофия ногтевых пластин пальцев верхних (А) и нижних конечностей (Б)

Fig. 3. Onychodystrophy of the nail plates of the fingers of the upper (A) and lower extremities (B)

вый?) верхней трети пищевода, непроходимый для эндоскопа 7,8 мм (рис. 5).

Проведена биопсия языка, по результатам морфологического исследования — фрагмент тканей языка с язвенным дефектом и замещением нормальной структуры слизистой оболочки грануляционной тканью с пролиферацией полнокровных капилляров и диффузной полиморфноклеточной инфильтрацией, подлежащий мышечный слой — без признаков выраженных патологических изменений.

Предварительный диагноз

Был проведен консилиум специалистов, по результатам которого установлен диагноз: «БК ротовой полости и пищевода». С учетом формы БК специфического лечения назначено не было, проводился курс гастропротекторной (эзомепразол, тримебутин) и местной терапии (метронидазол). Также заподозрено течение первичного иммунодефицитного состояния, назначено секвенирование клинического экзозема.



Рис. 4. Лейкоплакия и язва языка

Fig. 4. Cobble-stone tongue and dental ulcer

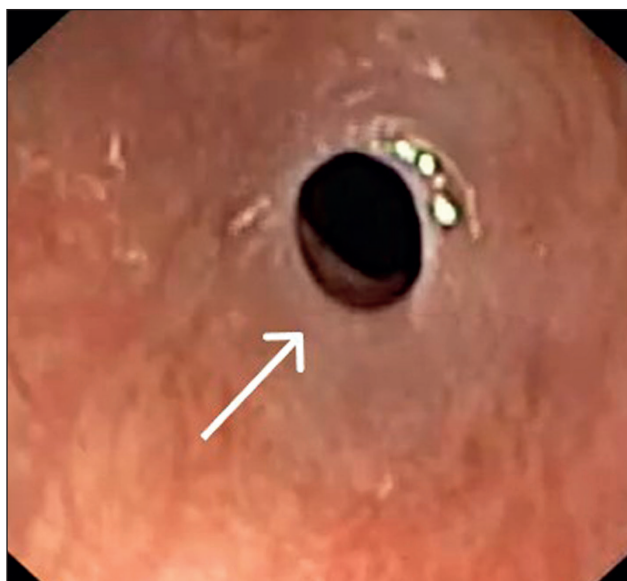


Рис. 5. Результаты ЭГДС. Стеноз верхней трети пищевода

Fig. 5. The results of the EGC. Stenosis of the upper third of the esophagus

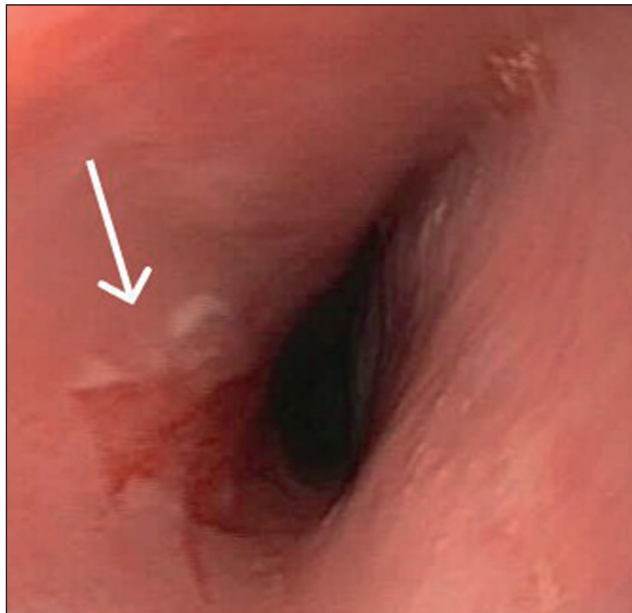


Рис. 6. Результаты ЭГДС. Язва средней трети пищевода
Fig. 6. The results of the EGC. Ulcer of the middle third of the esophagus

Динамика и исходы

По рекомендации торакального хирурга неоднократно проводилось бужирование пищевода, на фоне чего явления дисфагии были купированы. Однако в течение последующих 6 мес у ребенка отмечалось прогрессирование заболевания в виде появления новых афтозных элементов на слизистой оболочке ротовой полости, нарастания выраженной панцитопении: эритроциты — $2,8 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $3,05 \times 10^9/л$, нейтрофилы — $0,76 \times 10^9/л$ (норма $1,5-6,1 \times 10^9/л$), тромбоциты — $132 \times 10^9/л$ (норма $160-390 \times 10^9/л$). Также отмечено снижение концентраций гемоглобина до 100 г/л (макроцитоз), IgG — до 2,81 г/л (норма 5,4–18,2 г/л), ухудшение эндоскопической картины — появление новой зоны сужения и деформации просвета средней трети пищевода, развитие язвы средней трети пищевода (рис. 6). Колоноскопия — катаральный ограниченный проктит, постъязвенный рубец в области ректосигмоидного перехода.

Таким образом, несмотря на наличие признаков, свидетельствующих о течении недифференцированного иммунодефицитного состояния (результаты исследования клинического экзоза еще не были получены), были определены жизненные показания для начала анти-TNF-терапии адалимумабом 40 мг каждые 2 нед. Однако в течение 4 мес лечения у ребенка отмечались нарастание цитопении, усиление кожного синдрома, в связи с чем препарат был отменен.

Окончательный диагноз

Через 5 мес с момента первого поступления в федеральный центр были получены результаты секвенирования клинического экзоза: в экзоне 11 гена *DKC1* (OMIM *300126) выявлен нуклеотидный вариант *c.1058C>T* (*chrX:154001427C>T*; *NM_001363.3*; *rs121912288*) в гемизиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.A353V*, описанный в контрольной выборке gnomAD, v.2.1.1, с частотой 0%. Нуклеотидный вариант описан в международной базе HGMD professional, версия 2021.1 [CM990482], у пациентов с врожденным дискератозом [12, 13]. В соответствии с российским

руководством по интерпретации данных последовательности ДНК человека выявленный нуклеотидный вариант следует расценивать как патогенный. Согласно базе данных OMIM, мутации в гене *DKC1* описаны у пациентов с врожденным дискератозом (OMIM #305000), наследуемым по X-сцепленному рецессивному типу. Ребенок был направлен на дообследование и назначение специфической терапии в условиях профильного гематологического отделения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует важность комплексного подхода к диагностике ВДК с участием междисциплинарной команды специалистов. ВДК может скрываться под маской многих заболеваний, в частности БК, как это было продемонстрировано в нашем клиническом наблюдении, в связи с чем верификация диагноза может занять длительное время и, соответственно, привести к недостаточной эффективности специфической терапии. Безусловно, генетическое тестирование как валидатор диагностических предположений незаменимо в клинической практике врача, однако нельзя забывать про объективные критерии оценки состояния пациентов — часто именно в них кроется ответ, который может позволить еще до получения результатов подготовить больного к предстоящим терапевтическим вмешательствам и снизить риск развития осложнений.

Недостаточность костного мозга и/или иммунодефицит являются основными причинами ранней смерти. Для пациентов со значительной периферической цитопенией важна поддерживающая терапия в виде переливаний компонентов крови. При возникновении пирексии также необходимо быстрое назначение противомикробных препаратов [1, 14].

У пациентов со значительными периферическими цитопениями в качестве первой линии медикаментозной терапии часто используют анаболический стероид оксиметолон. У многих пациентов на фоне его применения можно наблюдать трехлинейный гематологический ответ. В некоторых случаях улучшение кроветворения при применении оксиметолонa может длиться годами. Недавно было показано, что другой препарат из этой же группы — даназол — также может вызывать трехлинейные гематологические реакции примерно в 70% случаев ВДК и связанных с ним осложнений. Поскольку даназол обладает меньшим потенциалом вирилизации и, как правило, имеет лучший профиль токсичности, в настоящее время его все чаще начинают использовать вместо оксиметолонa [14, 15].

Лечение пациентов с ВДК при тяжелой форме депрессии костного мозга включает в себя проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в специальных режимах, что, однако, сопряжено с высокой долей риска. Описана значительная смертность, связанная с ТГСК, для пациентов с ВДК по сравнению с другими синдромами недостаточности костного мозга. Одной из основных причин этого является высокий уровень легочных/сосудистых осложнений и злокачественных новообразований, которые возникают у таких пациентов [14]. Для лечения дерматологических проявлений используют топическую терапию с рибофлавином, ретинолом, ароматическими ретиноидами, цинком [1–3].

Прогноз в целом неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни при ВДК составляет от 10 до 50 лет [1, 2, 4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практикующим педиатрам и гастроэнтерологам следует иметь настороженность в отношении ВДК, поскольку его проявления часто могут имитировать другие, более распространенные патологические состояния, в частности воспалительные заболевания кишечника. Неверная трактовка клинических, лабораторных и инструментальных изменений может привести к поздней верификации диагноза, что влияет на прогноз и исходы.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациента (родителей) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования и лечения ребенка, а также его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 21.12.2021).

INFORMED CONSENT

The child's legal representatives (parents) have signed written informed voluntary consent on publication of results of child's examination and treatment, as well as his images in the medical journal, including its electronic version (signed on 21.12.2021).

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.Е. Бессонов — концепция исследования, сбор и обработка данных, написание текста статьи, редактирование.

А.Н. Сурков — концепция исследования, написание текста статьи, редактирование.

А.Л. Аракелян — сбор и обработка данных, написание текста статьи.

С.Д. Гетманов — сбор и обработка данных, написание текста статьи.

Н.В. Журкова — написание текста статьи, редактирование.

Л.С. Намазова-Баранова — концепция исследования, итоговое редактирование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Uria-Oficialdegui ML, Navarro S, Murillo-Sanjuan L, et al. Dyskeratosis congenita: natural history of the disease through the study of a cohort of patients diagnosed in childhood. *Front Pediatr*. 2023;11:1182476. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1182476>
2. Callea M, Martinelli D, Cammarata-Scalisi F, et al. Multisystemic Manifestations in Rare Diseases: The Experience of Dyskeratosis Congenita. *Genes (Basel)*. 2022;13(3):496. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13030496>
3. Savage SA. Dyskeratosis congenita and telomere biology disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022(1):637–648. doi: <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000394>
4. AlSabbagh MM. Dyskeratosis congenita: a literature review. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(9):943–967. doi: <https://doi.org/10.1111/ddg.14268>
5. Khat tab S, Nasser H, Al-Janabi MH, Hasan F. Dyskeratosis congenita: a rare case report. *Oxf Med Case Reports*. 2024;2024(5):omae049. doi: <https://doi.org/10.1093/omae/049>
6. Rolles B, Tometten M, Meyer R, et al. Inherited Telomere Biology Disorders: Pathophysiology, Clinical Presentation, Diagnostics, and Treatment. *Transfus Med Hemother*. 2024;51(5):292–309. doi: <https://doi.org/10.1159/000540109>
7. Roka K, Solomou E, Kattamis A, Stiakaki E. Telomere biology disorders: from dyskeratosis congenita and beyond. *Postgrad Med J*. 2024;100(1190):879–889. doi: <https://doi.org/10.1093/postmj/qgae102>

AUTHORS' CONTRIBUTION

Evgeniy E. Bessonov — concept of research, data collection and processing, writing, editing.

Andrey N. Surkov — concept of the study, writing, editing.

Anna L. Arakelyan — data collection and processing, writing.

Stanislav D. Getmanov — data collection and processing, writing.

Natalia V. Zhurkova — writing, editing.

Leyla S. Namazova-Baranova — the concept of the study, final 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.Е. Бессонов

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

А.Н. Сурков

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

А.Л. Аракелян

<https://orcid.org/0000-0002-6837-9753>

С.Д. Гетманов

<https://orcid.org/0009-0004-1751-1293>

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Л.С. Намазова-Баранова

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

8. Garus A, Autexier C. Dyskerin: an essential pseudouridine synthase with multifaceted roles in ribosome biogenesis, splicing, and telomere maintenance. *RNA*. 2021;27(12):1441–1458. doi: <https://doi.org/10.1261/rna.078953.121>
9. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые // *Колопроктология*. — 2023. — Т. 22. — № 3. — С. 10–49. — doi: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49> [Shelygin YA, Ivashkin VT, Achkasov SI, et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10–49. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49>]
10. Бекин А.С., Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н. и др. Болезнь Крона у детей: современное состояние проблемы // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2021. — Т. 100. — № 6. — С. 78–85. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-6-78-85> [Bekin AS, Dyakonova EYu, Surkov AN, et al. Crohn's Disease In Children: The Current State Of The Problem. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2021;100(6):78–85. doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-6-78-85>]
11. Lee J, Cheeseman E, Matheus M, Kasi N. A Primary Gastrointestinal Presentation and Novel Genetic Variant of Dyskeratosis Congenita in a Pediatric Patient. *JPGN Rep*. 2022;3(3):e242. doi: <https://doi.org/10.1097/PJG9.0000000000000242>
12. Knight SW, Heiss NS, Vulliamy TJ, et al. Unexplained aplastic anaemia, immunodeficiency, and cerebellar hypoplasia (Hoyeraal-Hreidarsson syndrome) due to mutations in the dyskeratosis congenita gene, DKC1. *Br J Haematol*. 1999;107(2):335–339. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01690.x>

13. Yaghmai R, Kimyai-Asadi A, Rostamiani K, et al. Overlap of dyskeratosis congenita with the Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *J Pediatr*. 2000;136(3):390–393. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2000>.
14. Tummala H, Walne A, Dokal I. The biology and management of dyskeratosis congenita and related disorders of telomeres. *Expert*

Rev Hematol. 2022;15(8):685–696. doi: <https://doi.org/10.1080/17474086.2022.2108784>

15. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, et al. Danazol treatment for telomere diseases. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1922–1931. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515319>

Статья поступила: 22.10.2024, принята к печати: 16.12.2024
The article was submitted 22.10.2024, accepted for publication 16.12.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Бессонов Евгений Евгеньевич [Evgeny E. Bessonov, MD]; **адрес:** 117593, г. Москва, Литовский бульвар, д. 1А [address: 1A, Litovskii Blvd., Moscow, 117593, Russian Federation]; **телефон:** +7 (926) 792-12-05; **e-mail:** bessonov@gastrockb.ru; **eLibrary SPIN:** 2463-1374

Сурков Андрей Николаевич, д.м.н. [Andrey N. Surkov, MD, PhD]; **e-mail:** surkov@gastrockb.ru; **eLibrary SPIN:** 4363-0200

Аракелян Анна Леоновна [Anna L. Arakelyan, MD]; **e-mail:** a.silonyan@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4218-7060

Гетманов Станислав Дмитриевич [Stanislav D. Getmanov, MD]; **e-mail:** stas.getmanoff@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 5681-3650

Журкова Наталья Вячеславовна, к.м.н. [Natalia V. Zhurkova, MD, PhD]; **e-mail:** n1972z@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 4768-6310

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

А.А. Джумагазиев¹, Д.А. Безрукова¹, Н.М. Шилина², Н.Ю. Отто¹,
Е.В. Сосиновская¹, А.В. Филипчук¹

¹ Астраханский ГМУ, Астрахань, Российская Федерация

² ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

Генетические и эпигенетические факторы риска развития простого ожирения у детей: обзор литературы

Автор, ответственный за переписку:

Джумагазиев Анвар Абдрашитович, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России

Адрес: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7 (961) 652-59-50, e-mail: anver_d@mail.ru

Ожирение в детском возрасте со значительной долей вероятности сохраняется во взрослой жизни. Истоки развития ожирения у детей многогранны и продолжают интенсивно изучаться. Его массовое распространение за последние десятилетия связано прежде всего с нарушением баланса между поступающей и расходуемой энергией. Сочетание генетических и эпигенетических факторов, способных влиять на формирование ожирения, является интересной и развивающейся областью исследований. Проведен систематический обзор литературы за 2013–2023 гг. с использованием eLibrary и PubMed. Обнаружено, что рост распространенности детского ожирения за последние десятилетия связан с изменениями образа жизни человека, которые приводят к эпигенетическим изменениям генома. Расшифровка взаимодействия генов с окружающей средой наряду с индивидуальным генотипом позволит персонализированно прогнозировать ожирение, связанное с конкретным геномом, эпигеномом и образом жизни, разработать целенаправленные профилактические мероприятия начиная с антенатального возраста.

Ключевые слова: дети, избыточная масса тела, ожирение, риски, генетические факторы, эпигенетические факторы

Для цитирования: Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Шилина Н.М., Отто Н.Ю., Сосиновская Е.В., Филипчук А.В. Генетические и эпигенетические факторы риска развития простого ожирения у детей: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(6):510–515. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2828>

Согласно одному из последних актуальных определений, ожирение — это «хроническая, прогрессирующая, рецидивирующая и поддающаяся лечению многофакторная болезнь, при которой увеличение жировых отложений в организме способствует дисфункции жировой ткани, что приводит к неблагоприятным метаболическим, биомеханическим и психосоциальным последствиям для здоровья» [1]. Наиболее часто встречается простое (конституционально-экзо-

генное) ожирение, связанное с избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенности [2].

В 2013 г. ожирение было признано сложной, требующей медицинской помощи хронической болезнью [3], последствия которой со временем нарастают, поэтому подход к выявлению и лечению на протяжении всей жизни должен начинаться как можно раньше и продолжаться в течение всего детства [4].

Anvar A. Dzhumagaziev¹, Dina A. Bezrukova¹, Natalia M. Shilina², Natalia Yu. Otto¹,
Ekaterina V. Sosinovskaya¹, Anatoly V. Filipchuk¹

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

² Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

Genetic and Epigenetic Risk Factors for the Development of Simple Obesity in Children: a Literature Review

Childhood obesity can be persisted into adulthood with a significant degree of probability. The origins of childhood obesity are multifaceted and continue to be intensively studied. Its massive spread over the past decades is primarily due to a violation of the balance between incoming and outgoing energy. The combination of genetic and epigenetic factors that can influence the formation of obesity is an interesting and developing area of research. A systematic review of the literature for 2013–2023 was conducted using eLibrary and PubMed. It has been found that the increase in the prevalence of childhood obesity in recent decades is associated with changes in human lifestyle, which lead to epigenetic changes in the genome. Decoding the interaction of genes with the environment, along with an individual genotype, will allow personalized prediction of obesity associated with a specific genome, epigenome and lifestyle, and the development of targeted preventive measures starting from the antenatal age.

Keywords: children, overweight, obesity, risks, genetic factors, epigenetic factors

For citation: Dzhumagaziev Anvar A., Bezrukova Dina A., Shilina Natalia M., Otto Natalia Yu., Sosinovskaya Ekaterina V., Filipchuk Anatoly V. Genetic and Epigenetic Risk Factors for the Development of Simple Obesity in Children: a Literature Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(6):510–515. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2828>

Развитие и сохранение ожирения во многом объясняется сложной составляющей, в которой биологическая предрасположенность и факторы окружающей среды, в том числе социально-экономические, взаимодействуя, способствуют отложению и пролиферации жировой ткани [5].

Считается, что ожирение возникает, когда «сочетание генетических и эпигенетических факторов, моделей поведенческого риска и более широких экологических и социокультурных влияний воздействует на две системы регуляции массы тела: энергетический гомеостаз, включая сигналы лептина и желудочно-кишечного тракта, действующие преимущественно на бессознательном уровне, и когнитивно-эмоциональный контроль, который регулируется высшими мозговыми центрами, действующими на сознательном уровне» [6].

Особую тревогу вызывает детское ожирение, которое во многих случаях сохраняется у взрослых. Ожирение, сформированное в детском возрасте, которое переходит во взрослую жизнь, характеризуется более тяжелым течением, наличием коморбидных состояний и худшим прогнозом. Последствия ожирения связаны прежде всего с кардиометаболическими и психосоциальными сопутствующими заболеваниями, а также с преждевременной смертью среди взрослых [7].

Не случайно Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) создала Комиссию по ликвидации детского ожирения, и, по всей видимости, ей придется напряженно работать еще многие годы. Эпидемия детского ожирения продолжает набирать обороты и остается важной проблемой в сфере здравоохранения и экономики. До пандемии COVID-19 распространенность ожирения среди детей и подростков во многих странах с высоким уровнем дохода стабилизировалась. Однако в странах с низким и средним уровнем дохода распространенность ожирения возросла [5].

Ожирение у детей, имея долгосрочный характер, несет стойкие негативные последствия для здоровья, ухудшая качество жизни ребенка [8].

В исследовании, опубликованном в журнале The Lancet в преддверии Всемирного дня борьбы с ожирением (11 октября 2017 г.), проанализированы показатели массы тела и роста почти 130 млн человек — это самое большое эпидемиологическое исследование по числу участников. Среди детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет распространенность избыточной массы тела и ожирения резко возросла с 4% в 1975 г. до более 18% в 2016 г., достигнув значения 340 млн человек [9].

Согласно данным Всемирного атласа ожирения за 2023 г. [10], в 2020 г. около 988 млн человек (в возрасте > 5 лет) во всем мире страдали ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²), которое, по оценкам, резко увеличится к 2035 г. — до 1,914 млрд.

В связи со «Всемирным днем борьбы с ожирением — 2023» Европейское бюро ВОЗ приводит данные исследования по эпиднадзору за детским ожирением (COSI), которое с 2018 по 2020 г. охватило почти 411 тыс. детей в 33 странах Европы, где отмечает, что избыточная масса тела или ожирение имеются почти у каждого третьего ребенка (29%) младшего школьного возраста [11].

В Российской Федерации избыточная масса тела и ожирение встречаются в среднем у 25,3% детского населения. За последние 15 лет число детей с этими состояниями в России имеет тенденцию к увеличению, причем рост обусловлен преимущественно увеличением доли детей раннего и дошкольного возраста [12].

Истоки ожирения закладываются в детском возрасте, нередко с антенатального периода. Воздействуя на возможные управляемые факторы риска ожирения, которые могут быть в детском возрасте, возможно предотвращение развития заболевания. В то же время данные по современным факторам риска ожирения у детей противоречивы [13, 14]. До сих пор большинство подходов были сосредоточены на изменении поведения людей в отношении диеты и физических упражнений. Однако представляется, что эти стратегии мало повлияли на растущую эпидемию ожирения. Трудно снизить избыточную массу тела после стабилизации веса. Поэтому детей следует рассматривать как приоритетную группу населения для стратегий вмешательства с самого раннего возраста для выявления риска ожирения.

Истоки развития ожирения у детей многогранны и продолжают интенсивно изучаться. Это побудило авторов провести систематический обзор литературы, преимущественно за 2013–2023 гг., с использованием eLibrary и PubMed, выделяя источники с соблюдением следующих условий поиска: дети, ожирение, избыточная масса тела, факторы риска.

С генетических позиций различают полигенные причины ожирения, которые являются наиболее распространенными, и дефекты отдельных генов, с которыми связаны более редкие причины этого состояния.

Моногенное ожирение — это ожирение, возникшее вследствие мутации в отдельных генах, например лептина, рецептора лептина, рецепторов меланокортинов 3-го и 4-го типа, проопиомеланокортина, проконвертазы 1-го типа, рецептора нейротрофического фактора (тропомиозин-связанной киназы).

Выделяют также синдромальное ожирение, которое развивается при хромосомных и генетических заболеваниях: синдроме Прадера – Вилли, хрупкой X-хромосомы, Альстрема, Кохена, Дауна, при псевдогипопаратиреозе [13].

Примерно у 95% людей развивается самое распространенное по форме простое (полигенное) ожирение, которое хоть и называется простым, на самом деле является многофакторным, и оценка наследуемости этого простого ожирения по-прежнему остается одной из основных проблем, несмотря на последние достижения в области генетики. Стратегии, включающие исследования связей и общегеномных ассоциаций (genome-wide association studies; GWAS), имеют первостепенное значение для обнаружения новых генов, участвующих в сложной этиологии ожирения человека.

Прогресс в генетике полигенных признаков, особенно представленный исследованиями ассоциаций по всему геному, привел к открытию сотен генетических вариантов, связанных с ожирением, что позволяет строить оценки полигенного риска (PGS). Одновременно с этим исследования ассоциаций в масштабах всего эпигенома помогли выявить новые мишени и сайты метилирования, которые важны в патофизиологии ожирения и необходимы для получения оценок риска метилирования (MRS). Несмотря на огромный потенциал для прогнозирования индивидуального риска ожирения, использование PGS и MRS в практике остается сложной задачей.

Генетика играет значительную роль в персонализации прогноза, определении индивидуальной предрасположенности к ожирению. Генетическая предрасположенность к развитию ожирения подтверждается благодаря сравнительным исследованиям родных детей в ядерных (нуклеарных) семьях с близнецами и приемных детей. Вероятность наследования составляет от 16 до 85%

по отношению к ИМТ, от 37 до 81% — для окружности талии, от 35 до 63% — для общего количества жировой ткани [15]. Генетические причины ожирения включают как распространенные, так и редкие генетические варианты, которые связаны с нарушением экспрессии или функции генов. Генетическая составляющая является определяющей для моногенных и синдромальных форм ожирения [16].

За последние 10–15 лет по мере исследования наследуемости и генетической составляющей ожирения меняется представление об их значимости в ожирении. Ранее исследования общегеномных ассоциаций выявляли только 32 локуса, имеющих значение для предрасположенности к ожирению [13]. Отмечалось, что «несмотря на то, что ожирение в высокой степени наследуется, но его основные генетические факторы остаются в значительной степени неуловимыми» [17], и одновременно предполагалось, что генетический вклад в ИМТ меняется с возрастом и «может оказывать большее влияние в детстве, чем во взрослой жизни» [18].

Со временем стала появляться информация об эпигенетических изменениях, влияющих на реализацию генетической предрасположенности к ожирению, которые происходят в ответ на диеты, обогащенные жиром, наличие физических упражнений; обсуждается потенциал вмешательств, направленных на обращение вспять эпигенетических изменений [19]. В настоящее время уже идентифицировано более 1100 независимых генетических локусов, связанных с признаками ожирения, и существует большой интерес к расшифровке их биологических функций и взаимодействия генов с окружающей средой [20]. Однако следует отметить, что одни из последних результатов GWAS показывают, что даже при наличии такого большого числа локусов, связанных с ожирением, идентифицированных на сегодняшний день, они объясняют лишь около 6% вариаций ИМТ [21].

Одновременно с этим генетический механизм детского ожирения остается неясным. Сводная статистика ИМТ в детском возрасте GWAS была получена консорциумом генетиков, в котором были рассмотрены 35 668 детей из 20 исследований и идентифицированы 15 генов-кандидатов для определения ИМТ в детском возрасте [22].

Полиморфизмы генов, связанных с детским и подростковым ожирением, могут иметь особенности, связанные с популяцией [23]. В частности, в наиболее изученных генах, связанных с ожирением, подтверждена ассоциация полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с избыточной массой тела и ожирением у женщин, проживающих в двух разных по этносу и географическому положению регионах России — Астрахани и Якутске, которая усиливается с возрастом [24]. Выявлена взаимосвязь полиморфизма генов, ассоциированных с ожирением (rs9939609 гена *FTO*, rs4994 гена *ADRB3* и rs1801123 гена *MTHFR*), с уровнем гормонов в грудном молоке женщин Астрахани [25]. Оценка риска избыточной массы тела у детей в зависимости от полиморфизма rs9939609 гена *FTO* оценивалась у детей Байкальского региона, где аллель А полиморфизма rs9939609 гена *FTO*, ассоциированного с риском ожирения, выявлен в 40,71% случаев [26].

Результаты исследования ИМТ в подростковом и взрослом возрасте среди 66 963 человек, участвовавших в исследовании HUNT в Норвегии с 1963 по 2019 г., показали, что генетические факторы, лежащие в основе детского ожирения, отличаются от факторов, вызывающих ожирение у взрослых, и эти изменения происходят в подростковом возрасте [27]. Будущие исследования

позволят обнаружить больше локусов, вовлеченных в развитие ожирения, и способствовать лучшему пониманию сложной этиологии ожирения человека [28].

Патогенез простого (полигенного) ожирения у детей является многофакторным и обусловлен взаимодействием генетических, эпигенетических факторов и условий окружающей среды. Такое заключение сделано при оценке качественного анализа, в который были включены 27 исследований с участием 7928 детей и подростков с избыточной массой тела / ожирением на разных стадиях пубертатного развития, проходивших мультидисциплинарное лечение. Было оценено влияние полиморфизмов в 92 различных генах и выявлены SNP (single nucleotide polymorphism) — изменения одного нуклеотида (A, T, G или C) в определенной точке молекулы ДНК в 24 генетических локусах, значительно ассоциированных с ИМТ и/или изменением состава тела, которые способствуют сложному метаболическому дисбалансу ожирения, включая регуляцию аппетита и энергетического баланса, гомеостаз глюкозы, липидов и жировой ткани, а также их взаимодействие [20].

Отмечается, что «эпигенетический код» появился как новый инструмент в диагностике, прогнозировании и лечении ожирения и связанных с ним сопутствующих заболеваний. Высокопроизводительные технологии, внедренные для панелей генетических тестов, могут привести к созданию панелей эпигенетических тестов на ожирение. Тем не менее, отмечается, что эпигенетика является модифицируемым фактором риска, и различные схемы питания или другое влияние окружающей среды на разных этапах жизни могут привести к изменению эпигенетического профиля [29].

Имеются доказательства того, что воздействие окружающей среды в раннем возрасте может вызывать стойкие изменения в эпигеноме, что может привести к повышенному риску ожирения в дальнейшей жизни. Систематический обзор исследований, изучающих связь между ожирением и общегеномным метилированием ДНК, идентифицировал первые потенциальные эпигенетические маркеры ожирения, которые могут быть обнаружены при рождении, и стало ясно, что некоторые эпигенетические признаки поддаются модификации путем изменения воздействия внутриутробно. Считается, таким образом, что одним из критических периодов в формировании эпигенома является период антенатального развития [30].

Эпигенетическим изменениям генома, т.е. преобразованиям, связанным с модификацией структуры ДНК, но не затрагивающим последовательность нуклеотидов в первичной структуре ДНК, в настоящее время придается особое значение в развитии генетически обусловленного ожирения. Эпигеном характеризуется как митотически или мейотически наследуемые изменения в функции генов. Следовательно, всестороннее понимание эпигенетической регуляции энергетического обмена может выявить новые молекулярные мишени для коррекции массы тела [31].

Первичные эпигенетические механизмы включают в себя метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующие молекулы РНК. Эпигенетические изменения вызваны химическими модификациями молекулы ДНК или связанных с ней белков. Эти механизмы работают согласованно, регулируя экспрессию генов, делая определенные гены более или менее доступными для клеточного механизма, ответственного за транскрипцию генов. Исследования показали, что эпигеном может быть особенно чувствителен к опыту ранней жизни

ни, включая пренатальный период. Воздействие во время беременности окружающей среды, способствующей ожирению (например, диета с высоким содержанием жиров или ожирение матери), может привести к эпигенетическим изменениям у развивающегося внутриутробного ребенка, которые повышают риск ожирения в дальнейшей жизни. Это явление часто называют «внутриутробным программированием» [32].

В 2019 г. C. Ling и T. Rönn, анализируя темпы популяционного роста ожирения, высказали эпигенетическую гипотезу о механизмах депонирования жира под влиянием таких факторов, как модификация привычек питания. В частности, речь идет об изменении активности генов вследствие метилирования молекулы ДНК в скелетных мышцах и островках поджелудочной железы под действием отдельных пищевых факторов. Это прослеживается при значительном содержании в пище насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, поскольку гены человека запрограммированы для хранения жира как источника энергии, которая в таком случае в избытке поступает в организм с калорийной пищей. Эпигенетические модификации играют значительную роль в развитии ожирения и связанных с ним метаболических нарушений. Подчеркивается, что обратимый характер эпигенетических модификаций открывает перспективы для будущих профилактических стратегий при ожирении и сахарном диабете 2-го типа [33].

На эти модификации могут влиять различные факторы окружающей среды, включая диету, физическую активность и воздействие токсинов, что делает их потенциальными посредниками взаимодействия генов и окружающей среды, которые способствуют риску ожирения [30].

На эпигенетические изменения при метаболических заболеваниях, в частности при ожирении, влияет воздействие химических веществ в окружающей среде, включая 5 парабенов, 3 бисфенола и 13 метаболитов фталатов, разрушающих эндокринную систему (EDC) и изменяющих экспрессию генов [34].

Особенностью эпигенетических изменений является то, что они оставляют на ДНК специфические маркеры, определяющие момент и характер экспрессии определенных генов, но, в отличие от генетической информации, эпигенетические изменения могут воспроизводиться в течение не более 3–4 поколений, затем, при отсутствии индуцировавшего их стимула, исчезают. Эпигеном может неправильно регулировать гены, вызывая ожирение. Однако остается вопрос относительно направления взаимодействий. Это гены, которые влияют на эпигеном, или эпигеном, который влияет на гены? Или скорее модель, в которой геном и эпигеном взаимодействуют в результате этих эпигенетических изменений, заполняя пробел в необъяснимой наследуемости ожирения.

Предрасположенность к набору массы тела может быть заложена в молекулярных процессах клеток человека. На это указывает исследование, в котором приняли участие 22 близнеца, когда было обнаружено, что эпигенетическая сигнатура в буккальных клетках появляется только у близнецов, страдающих ожирением, по сравнению с их более худыми братьями и сестрами. Результаты дополнительных исследований могут привести к простому тестированию мазка со щеки на наличие биомаркера ожирения, что позволит использовать методы более ранней профилактики ожирения [35].

Генетическая предрасположенность к ожирению представляет собой парадокс: каким образом генетические варианты, оказывающие пагубное воздействие

на здоровье человека, сохраняются на протяжении эволюции? Ряд гипотез, например гипотеза «бережливого гено типа», пытаются объяснить это явление, но не могут оправдать современную эпидемию ожирения. Генетический дрейф, действующий как форма «слепого правосудия», может случайным образом влиять на частоты аллелей в разных поколениях, в то время как плеiotропия генов и адаптация к различным условиям могут объяснить рост и последующий отбор аллелей риска ожирения. В качестве адаптивной реакции эпигенетическая регуляция экспрессии генов может влиять на проявление генетической предрасположенности к ожирению [36].

M.J. Concepción-Zavaleta и соавт. (2023) считают, что лептино-меланокортиновый путь отвечает главным образом за регуляцию аппетита и массы тела. Однако несколько важных аспектов патофизиологии ожирения остаются неизвестными. Технологии генетических исследований находятся в постоянном развитии, но говорить о персонализированном подходе к генетическим причинам ожирения еще рано. Авторы считают, что в клинике генетические причины ожирения должны оцениваться у детей с морбидным ожирением в возрасте до 5 лет, гиперфагией или семейным анамнезом ожирения. Для этой цели рекомендуют проводить исследование на микрочипах, анализ мутаций гена рецептора меланокортина 4-го типа и уровней лептина [37].

Однако вариабельность ИМТ, обусловленная генетическими и эпигенетическими вариациями, все еще недостаточно объяснима. Признание множества эпигенетических факторов и окружающей среды, которые усугубляют проблему ожирения, является важным аргументом снижения стигматизации (навешивания ярлыка) по поводу лишнего веса [38].

Эпигенетический анализ в последние годы значительно ускорился, и в этой области доминируют исследования ассоциаций в масштабах эпигенома (EWAS). Были идентифицированы многочисленные гены и новые сайты CpG (цитозин и гуанин, разделенные фосфатом, связывающим эти два нуклеотида вместе в ДНК), приводящие к изменениям профилей метилирования при ожирении [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ожирение является заболеванием, характерным для современного общества. Роль избыточного питания и гиподинамии следует рассматривать не изолированно, а в совокупности с другими факторами внешней среды, а также с генетическими и эпигенетическими факторами. Знание и понимание роли различных экзо- и эндогенных факторов риска развития ожирения необходимо для выработки адекватных методов его профилактики.

Рост ожирения за последние десятилетия связан не только с изменениями образа жизни человека, но и, вероятно, с последующими эпигенетическими изменениями. Эпигенетическое наследование риска ожирения — увлекательная и сложная область исследований, которая бросает вызов нашему традиционному пониманию генетики и наследственности. Хотя окончательные выводы делать еще рано, появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что эпигенетические модификации могут влиять на предрасположенность человека к ожирению и связанные с ним метаболические нарушения и что эти эпигенетические признаки могут передаваться из поколения в поколение.

Дальнейшие исследования, вероятно, выявят новые локусы генома и изменения в эпигеноме, связанные

с развитием ожирения у детей, которые будут способствовать лучшему пониманию сложной этиологии такого простого, как можно было бы заключить по названию, заболевания. Конечной целью с клинической точки зрения будет получение надежных с позиций доказательной медицины данных, позволяющих клиницистам персонализированно прогнозировать ожирение, связанное с конкретным геномом, эпигеномом и образом жизни.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Джумагазиев — разработка концепции статьи, сбор материала, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Д.А. Безрукова — редактирование текста статьи.

Н.М. Шилина — редактирование текста статьи.

Н.Ю. Отто — сбор материала, участие в написании текста статьи.

Е.В. Сосиновская — сбор материала.

А.В. Филипчук — сбор материала.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anvar A. Dzhumagaziev — developing the concept of the article, collecting material, writing and editing, checking and approving the text of the article.

Dina A. Bezrukova — editing.

Natalia M. Shilina — editing.

Natalia Yu. Otto — collecting material, writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060641. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2022-060641>
2. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В. и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — № 5. — С. 67–83. — doi: <https://doi.org/10.14341/probl12802> [Peterkova VA, Bezlepina OB, Bolotova NV, et al. Clinical guidelines "Obesity in children". *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):67–83. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/probl12802>]
3. Kyle TK, Dhurandhar EJ, Allison DB. Regarding obesity as a disease: evolving policies and their implications. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(3):511–520. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.04.004>
4. Ward ZJ, Long MW, Resch SC, et al. Simulation of growth trajectories of childhood obesity into adulthood. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2145–2153. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703860>
5. Jebeile H, Kelly A. S, O'Malley G, et al. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(5):351–365. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00047-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00047-X) [10.1056/NEJMoa1703860]
6. Lister NB, Baur LA, Felix JF, et al. Child and adolescent obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):24. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00435-4>
7. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков // *Проблемы Эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — № 2. — С. 39–44. — doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561239-44> [Peterkova VA, Vasyukova OV. About the new classification of obesity in the children and adolescents. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):39–44. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561239-44>]
8. Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Богданьянц М.В. и др. Проблема ожирения у детей в современном мире: реалии и возможные пути решения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 3. — С. 250–256. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1561> [Dzhumagaziev AA, Bezrukova DA, Bogdanyants MV, et al. Obesity in Children in the Modern World: Realities and Possible Solutions. *Voprosy sovremennoy pediatrii* —

Ekaterina V. Sosinovskaya — collection of material.

Anatoly V. Filipchuk — collection of material.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.А. Джумагазиев

<https://orcid.org/0000-0002-7202-5501>

Д.А. Безрукова

<https://orcid.org/0000-0001-6819-5797>

Н.М. Шилина

<https://orcid.org/0000-0002-2784-2852>

Н.Ю. Отто

<https://orcid.org/0000-0003-4249-2226>

Е.В. Сосиновская

<https://orcid.org/0009-0003-5526-5444>

А.В. Филипчук

<https://orcid.org/0000-0003-1081-5687>

Current Pediatrics. 2015;15(3):250–256. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1561>

9. Let's Talk About Obesity and... Available online: <https://www.obesityday.worldobesity.org/> Accessed on March 4, 2024.

10. Report of the commission on ending childhood obesity. World Obesity. Atlas 2023. Available online: <https://www.worldobesityday.org/resources/entry/world-obesity-atlas-2023>. Accessed on November 18, 2024.

11. Детское ожирение: пять фактов о ситуации в Европейском регионе ВОЗ: пресс-релиз. 3 марта 2023 г. // *Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт*. [Childhood obesity: five facts about the WHO European Region: News release. Marth 3, 2023. In: *World Health Organization: Official website*. (In Russ).] Доступно по: <https://www.who.int/europe/news/item/03-03-2023-childhood-obesity-five-facts-about-the-who-european-region>. Ссылка активна на 18.11.2024.

12. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период) // *Вопросы практической педиатрии*. — 2022. — Т. 17. — № 2. — С. 126–135. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-126-135>. [Gritinskaya VL, Novikova VP, Khavkin AI. Epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of publications over a 15-year period). *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(2):126–135. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-126-135>].

13. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. — М.: Практика; 2015. — 136 с. [Rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike ozhireniya u detei i podrostkov. Moscow: Praktika; 2015. 136 p. (In Russ).]

14. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of childhood obesity in the United States. 2021. Available online: <https://www.cdc.gov/obesity/data/childhood.html>. Accessed on: October 5, 2022.

15. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины // *Ожирение и метаболизм*. — 2011. — Т. 8. — № 1. — С. 5–19. — doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5186> [Romantsova TI. Epidemiya ozhireniya: ochevidnye i veroyatnye prichiny. *Obesity and metabolism*. 2011;8(1):5–19. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5186>]

16. Петеркова В.А., Васюкова О.В. Редкие формы ожирения у детей // *Лечащий врач*. — 2008. — № 3. — С. 29–33. [Peterkova VA, Vasyukova OV. Redkie formy ozhireniya u detei. *Lechashchii vrach*. 2008;(3):29–33. (In Russ).]
17. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal eighteen new loci associated with body mass index. *Nat Genet*. 2010;42(11):937–948. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.686>
18. Elks CE, den Hoed M, Zhao JH, et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:29. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00029>
19. Ouni M, Schürmann A. Epigenetic contribution to obesity. *Mamm Genome*. 2020;31(5-6):134–145. doi: <https://doi.org/10.1007/s00335-020-09835-3>
20. Vourdoumpa A, Paltoglou G, Charmandari E. The Genetic Basis of Childhood Obesity: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023;15(6):1416. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15061416>
21. Yengo L, Sidorenko J, Kemper KE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet*. 2018;27(20):3641–3649. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy271>
22. Yao S, Wu H, Ding JM, et al. Transcriptome-wide association study identifies multiple genes associated with childhood body mass index. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(5):1105–1113. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00780-y>
23. Costa-Urrutia P, Colistro V, Jiménez-Orsorio AS, et al. Genome-wide association study of body mass index and body fat in Mexican-Mestizo Children. *Genes (Basel)*. 2019;10(11):945. doi: <https://doi.org/10.3390/genes10110945>
24. Шилина Н.М., Сорокина Е.Ю., Джумагазиев А.А. и др. Фенотипические проявления полиморфизма rs 9939609 гена FTO в диате мать-дети // *Вопросы детской диетологии*. — 2017. — Т. 15. — № 4. — С. 14–20. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2017-4-14-20> [Shilina NM, Sorokina EYu, Dzhumagaziev AA, et al. Phenotypic manifestations of FTO genetic polymorphism rs 9939609 in the mother-child dyad. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition*. 2017;15(4):14–20. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2017-4-14-20> (In Russ).]
25. Shilina N, Sorokina E, Dzhumagaziev AA, et al. The study of the relationship of polymorphisms of genes associated with nutrition — related diseases with the level of hormones in breast milk of women in Astrakhan. In: *4th International Conference on Nutrition & Growth*. Kenes International; 2017. p. 307.
26. Богданова О.Г., Тармаева И.Ю., Сорокина Е.Ю. и др. Оценка риска избыточной массы тела у детей в зависимости от полиморфизма rs9939609 гена FTO // *Анализ риска здоровью*. — 2023. — № 1. — С. 55–62. — doi: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.1.06> [Bogdanova OG, Tarmaeva IYu, Sorokina EYu, et al. Assessment of health risks caused by overweight in children depending on the fto gene rs9939609 polymorphism. *Health Risk Analysis*. 2023;(1):55–62. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.1.06>]
27. Brandkvist M, Bjørngaard JH, Ødegård RA, et al. Separating the genetics of childhood and adult obesity: a validation study of genetic scores for body mass index in adolescence and adulthood in the HUNT Study. *Human Molecular Genetics*. 2021;29(24):3966–3973. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa256>
28. Keller M, Svensson SIA, Rohde-Zimmermann K, et al. Genetics and Epigenetics in Obesity: What Do We Know so Far? *Curr Obes Rep*. 2023;12(4):482–501. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00526-z>
29. Cordero P, Li J, Oben JA. Epigenetics of obesity: beyond the genome sequence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(4):361–366. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000179>
30. van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H, et al. Epigenetics and human obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(1):85–97. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.34>
31. Gao W, Liu J-L, Lu X, Yang Q. Epigenetic regulation of energy metabolism in obesity. *J Mol Cell Biol*. 2021;13(7):480–499. doi: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjab043>
32. John W. Epigenetic inheritance of obesity risk: The genetic legacy. *Insights Nutr Metab*. 2023;7(5):169.
33. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2019;29(5):1028–1044. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.03.009>
34. Lu X, Fraszczek E, van der Meer TP, et al. An epigenome-wide association study identifies multiple DNA methylation markers of exposure to endocrine disruptors. *Environ Int*. 2020;144:106016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106016>
35. Duncan GE, Avery A, Maamar MB, et al. Epigenome-wide association study of systemic effects of obesity susceptibility in human twins. *Epigenetics*. 2023;18(1):2268834. doi: <https://doi.org/10.1080/15592294.2023.2268834>
36. Qasim A, Turcotte M, de Souza RJ, et al. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. *Obes Rev*. 2018;19(2):121–149. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12625>
37. Concepción-Zavaleta MJ, Quiroz-Aldave JE, Durand-Vásquez MDC, et al. A comprehensive review of genetic causes of obesity. *World J Pediatr*. 2024;20(1):26–39. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00757-z>
38. Palad CJ, Yarlagadda S, Stanford FC. Weight stigma and its impact on paediatric care. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(1):19–24. doi: [10.1097/MED.0000000000000453](https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000453)
39. Battram T, Yousefi P, Crawford G, et al. The EWAS Catalog: a database of epigenome-wide association studies. *Wellcome Open Res*. 2022;7:41. doi: [10.12688/wellcomeopenres.17598.2](https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.17598.2)

Статья поступила: 31.01.2024, принята к печати: 16.12.2024
The article was submitted 31.01.2024, accepted for publication 16.12.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Джумагазиев Анвар Абдрашитович, д.м.н., профессор [Anvar A. Dzhumagaziev, MD, PhD, Professor];
адрес: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121 [address: 121, Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000,
Russian Federation]; телефон: +7 (961) 652-59-50; e-mail: anver_d@mail.ru; eLibrary SPIN: 2302-9460

Безрукова Дина Анваровна, д.м.н., профессор [Dina A. Bezrukova, MD, PhD, Professor];
e-mail: dina-bezrukova@mail.ru; eLibrary SPIN: 4310-2452

Шилина Наталия Михайловна, д.б.н. [Natalia M. Shilina, MD, PhD]; e-mail: n_shilina@ion.ru;
eLibrary SPIN: 8972-6743

Отто Наталья Юрьевна, к.м.н. [Natalia Yu. Otto, MD]; e-mail: natalia.otto@yandex.ru; eLibrary SPIN: 8158-8614

Сосиновская Екатерина Валерьевна [Ekaterina V. Sosinovskaya, MD]; e-mail: kati_mayu@mail.ru;
eLibrary SPIN: 7932-4645

Филипчук Анатолий Владиславович [Anatoly V. Filipchuk, MD]; e-mail: filipchuk777797@mail.ru;
eLibrary SPIN: 8860-0823

М.В. Федосеенко^{1, 2}, Т.А. Калюжная^{1, 2}, Ф.Ч. Шахтактинская^{1, 2}, С.В. Толстова¹, А.М. Сельвян¹

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 (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

Современные возможности и частные вопросы вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции

Автор, ответственный за переписку:

Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)

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

Ротавирус признается одним из наиболее распространенных в мире возбудителей острого гастроэнтерита среди детей первых 5 лет жизни и оказывает существенное влияние на детскую заболеваемость и смертность. Рекомендованная ВОЗ к рутинному применению вакцинация младенцев против ротавирусной инфекции привела к значительному сокращению уровня заболеваемости, госпитализации и расходов, связанных с последствиями ротавирусной инфекции, в странах, достигших высокого охвата ротавирусными прививками. Однако следует знать о существовании ряда особенностей практического применения ротавирусных вакцин, от которых зависит их безопасность и эффективность. Несмотря на отсутствие ротавирусной вакцинации в рамках национального календаря прививок в России и крайне низкий охват проводимой иммунизацией против ротавирусной инфекции, авторы получают множество вопросов от практикующих педиатров, касающихся частных случаев ротавирусной вакцинации. В представленной статье содержатся полноценные ответы на самые актуальные из них, возникающие в процессе практического использования ротавирусных вакцин.

Ключевые слова: ротавирус, вакцинация, дети, профилактика, эффективность

Для цитирования: Федосеенко М.В., Калюжная Т.А., Шахтактинская Ф.Ч., Толстова С.В., Сельвян А.М. Современные возможности и частные вопросы вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(6):516–524. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2829>

ОБОСНОВАНИЕ

Ротавирус является основной причиной возникновения тяжелого гастроэнтерита у детей до 5-летнего возраста. Каждый год во всем мире ротавирусная инфекция (РВИ) вызывает примерно 258 млн случа-

ев заболевания острым ротавирусным гастроэнтеритом (ОРВГЭ) и становится причиной 2 млн случаев госпитализаций [1]. Глобальная смертность от РВИ в первой половине XXI в. снизилась примерно с 527 тыс. в 2004 г. до 128 тыс. в 2016 г. [2–4]. Поскольку улучшение водо-

Marina V. Fedoseenko^{1, 2}, Tatiana A. Kaliuzhnaia^{1, 2}, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya^{1, 2}, Svetlana V. Tolstova¹, Arevaluis M. Selvyan¹

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

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

Modern Features and Particular Issues of Rotavirus Preventive Vaccination

Rotavirus is recognized as one of the world's most common pathogens of acute gastroenteritis among children (up to 5 years of age) and has significant impact on childhood morbidity and mortality. The recommended by WHO routine vaccination of infants against rotavirus infection has led to notable reduction in incidence, hospitalization and costs associated with rotavirus infection outcomes in countries that have achieved high vaccination coverage. However, we should be aware of several features of rotavirus vaccines implementation as their safety and efficacy depend on it. Despite the absence of rotavirus vaccination within the National Immunization Schedule in Russian Federation and extremely low coverage of rotavirus preventive vaccination, the authors receive many questions from practicing pediatricians regarding cases of rotavirus vaccination. This article includes complete answers for most relevant of them that arise during practical use of rotavirus vaccines.

Keywords: rotavirus, vaccination, children, preventive care, efficacy

For citation: Fedoseenko Marina V., Kaliuzhnaia Tatiana A., Shakhtakhtinskaya Firuza Ch., Tolstova Svetlana V., Selvyan Arevaluis M. Modern Features and Particular Issues of Rotavirus Preventive Vaccination. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(6):516–524. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2829>

снабжения, санитарии и гигиены существенно не повлияло на частоту заболеваний ОРВГЭ, вакцинация признается одним из наиболее эффективных мероприятий по снижению заболеваемости и смертности от РВИ [1].

РВИ — антропонозное высококонтагиозное острое инфекционное заболевание, проявляющееся повторяющейся диареей, рвотой, повышением температуры тела, а также такими редко возникающими неврологическими симптомами, как судороги, энцефалит или энцефалопатия. Возможно возникновение и отдаленных последствий РВИ, таких как, например, сахарный диабет 1-го типа, целиакия, атопия и другие проявления. Наиболее частые симптомы инфекции, диарея и рвота, становятся причиной существенной дегидратации, что может привести к госпитализации ребенка, а при отсутствии должного лечения — к летальному исходу [5].

Возбудитель РВИ был открыт при исследовании биоптатов и фекалий людей с острой диареей в 1973 г. История глобального применения живых аттенуированных ротавирусных вакцин насчитывает уже более 25 лет. Несмотря на доступность вакцин для профилактики РВИ, инфекция продолжает уносить более 180 тыс. жизней в год во всем мире [6]. У детей в странах с низким и средним уровнем доходов РВИ наиболее часто протекает в раннем возрасте, высок риск реализации тяжелого течения заболевания и летального исхода в связи с ограниченным доступом к неотложной помощи. Отметим, что на 4 страны (Конго, Индия, Нигерия, Пакистан) приходится практически 50% летальных исходов, обусловленных РВИ.

По данным Государственного доклада о заболеваемости в Российской Федерации, в 2023 г. доля лабораторно подтвержденной ротавирусной этиологии составила 44,6% от всех случаев острых кишечных инфекций установленной этиологии [7]. Широкая распространенность заболевания обуславливает высокий уровень экономической значимости РВИ среди инфекционных заболеваний, который за последние годы не теряет своей актуальности. Значительное падение заболеваемости в 2020 г., связанное с введением ограничительных мер по причине инфекции, вызванной SARS-CoV-2, постепенно сменяется неуклонным ростом. Наиболее высокие показатели заболеваемости в Российской Федерации зарегистрированы среди детей в возрасте 1–2 лет (1058,76 на 100 тыс. населения, среднемноголетние показатели (СМП) — 1275,76) и до 1 года (721,30, СМП — 1127,27). Удельный вес детей первого года жизни в возрастной структуре заболевших детей дошкольного возраста в 2023 г. составил 14,59%, что выше показателя 2022 г. (13,79%).

Охват вакцинацией целевой когорты детей в целом по стране в 2021 г. (6,23%), в 2022 г. (7,15%), а также в 2023 г. (12,07%) остается крайне низким для оказания влияния на заболеваемость, несмотря на доступность вакцин для профилактики РВИ [7]. Следует отметить, что достоверный популяционный эффект проявляется при охвате иммунизацией против РВИ не менее 60%, а критерием адекватной вакцинации является охват не менее 80% целевой когорты населения при доле лиц с неполным курсом иммунизации не более 10%. При этом в отдельных субъектах страны удалось достичь более высокого уровня вакцинации детей первого года жизни. Наибольшие показатели охвата детей данной возрастной группы были достигнуты в Сахалинской области — более 80%, более 50% — в Ямало-Ненецком автономном округе, Республике Бурятия, Ханты-Мансийском автономном округе — Югре [7].

В развитых странах, где профилактика РВИ включена в национальные программы вакцинации, заболевание встречается значительно реже, чем в развивающихся странах, где инфекция является причиной серьезной, жизнеугрожающей диареи у детей до 5 лет. В частности, по данным опубликованного систематического обзора, ротавирусная вакцинация, проводимая в европейских странах с 2006 г., привела к существенному сокращению числа госпитализаций по причине РВИ, особенно среди детей младше 5 лет [8]. Коллективная защита формируется у детей и в старших возрастных группах в странах с высоким уровнем охвата среди младенцев, что является свидетельством того, что потенциал вакцинации может приносить большую пользу общественному здоровью по мере того, как программы становятся более устоявшимися.

Учитывая высокую распространенность и контагиозность РВИ и принимая во внимание эффективность и безопасность ротавирусных вакцин, экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2009 г. было вынесено заключение о **приоритетности включения ротавирусных вакцин в национальные программы иммунизации всех стран** независимо от уровня социального и экономического развития [9]. При этом внедрение ротавирусной вакцинации должно сопровождаться мерами по **обеспечению высокого охвата прививками и своевременным введением каждой дозы** [10].

По данным на ноябрь 2024 г., 126 стран мира, как экономически развитые, так и развивающиеся государства, включили ротавирусные вакцины в национальные графики иммунизации и календари по эпидемическим показателям [11]. В Таиланде, Российской Федерации и Италии иммунизация против РВИ используется в рамках региональных календарей, в Судане и Чили — детям из групп риска [12].

В настоящее время для защиты против РВИ во всем мире широко используются 6 ротавирусных вакцин, вводимых перорально, а на территории Российской Федерации ранее были зарегистрированы 2 пентавалентные живые реассортантные ротавирусные вакцины — производства Merck Sharp & Dohme (США) под торговым наименованием RotaТек и производства Serum Institute of India (Индия) под торговым наименованием Rota-V-Эйд [13]. В ноябре 2024 г. было принято решение об отмене государственной регистрации лекарственного препарата RotaТек и исключении его из государственного реестра лекарственных средств на основании отзыва производителем регистрационного удостоверения.

В июле 2021 г. Министерством здравоохранения Российской Федерации была одобрена пентавалентная живая ротавирусная вакцина Rota-V-Эйд, которая показала свою безопасность и доказала эффективность в предотвращении случаев тяжелого ОРВГЭ (39,5%) и крайне тяжелого ОРВГЭ (54,7%) [14]. Серьезные нежелательные явления (как, например, инвагинация кишечника) при использовании вакцины Rota-V-Эйд как в основной группе пациентов, получивших препарат, так и в группе плацебо встречались с одинаковой частотой и не имели статистически значимых различий.

Установлено, что вакцина Rota-V-Эйд безопасна для использования при сроке недоношенности 25 нед начиная с 6-недельного возраста [15].

Рекомендуемая схема применения в рамках регионального календаря профилактических прививок — трехкратная вакцинация в декретированные сроки (2 мес, 3 мес и 4,5 мес) одновременно с вакцинами,

назначаемыми в соответствии с национальным календарем профилактических прививок [15]. При нарушении сроков введения вакцины, согласно внесенным изменениям в инструкцию по применению, последующие дозы можно выполнять вплоть до 24 мес жизни, что будет способствовать расширению возможности завершения схемы вакцинации. При этом важно понимать, что с учетом возрастного бремени заболеваемости и смертности от РВИ, риска инвагинации, комплаентности традиционного графика рутинного календаря иммунизации, ВОЗ рекомендует вводить первую дозу ротавирусной вакцины как можно скорее после достижения 6-недельного возраста с целью формирования иммунологической защиты к периоду наибольшей уязвимости младенца [10].

ИНВАГИНАЦИЯ КИШЕЧНИКА И ВАКЦИНАЦИЯ

Приемлемый профиль безопасности лекарственного средства и особенно вакцин крайне важен для успешного применения у людей. Один из часто задаваемых практикующему врачу-педиатру вопросов касается риска возникновения инвагинации кишечника вследствие вакцинации. Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо заглянуть в историю создания ротавирусных вакцин и изучения инвагинации кишечника, связанной с вакцинацией.

Инвагинация кишечника чаще возникает у детей, чем у взрослых, она обычно развивается в возрасте от 6 до 18 мес, чаще у мальчиков, чем у девочек. Причины возникновения инвагинации кишечника точно неизвестны, они могут включать инфекции, анатомические факторы и нарушения моторики кишечника [16].

Первая вакцина для профилактики РВИ (Роташилд, четырехвалентная реассортантная вакцина производства компании Уайет (Wyeth)) была одобрена к применению в США в 1998 г. и уже год спустя отозвана с рынка после получения результатов постмаркетингового изучения данных о безопасности, которые выявили десятикратное увеличение (aOR: 10,6, 95% ДИ: 5,7–19,6) риска развития инвагинации кишечника после вакцинации, а именно 1 дополнительный случай инвагинации кишечника на 10 тыс. вакцинированных детей [17]. Крупномасштабные клинические исследования вакцин следующего поколения — пентавалентной реассортантной вакцины (РотаТек) и моновалентной вакцины (Ротарикс) — не выявили повышенного риска возникновения инвагинации кишечника после вакцинации [18–20]. После публикации данных клинических исследований и регистрации вакцин в 2006 г. работа в этой области продолжилась, и незначительное увеличение риска возникновения инвагинации кишечника было показано в результатах постмаркетингового изучения данных о безопасности, особенно в первые 7 дней после вакцинации [18–20]. Опубликованный в 2015 г. метаанализ доступных данных применения вакцин в Австралии, Бразилии, Англии, Мексике, Сингапуре и США выявил повышенные шансы риска возникновения инвагинации кишечника в течение первого 21 дня после первой дозы (OR: 2,4, 95% ДИ: 1,5–3,8) и второй дозы (OR: 1,8, 95% ДИ: 1,3–2,4) моновалентной вакцины, что приблизительно составляет 1,9 и 1,5 дополнительных случая инвагинации кишечника на 100 тыс. вакцинированных детей соответственно. Анализ риска возникновения инвагинации кишечника после вакцинации пентавалентной реассортантной вакциной в Австралии и США показал такой же уровень риска после введения первой и второй доз вакцины. При этом ретроспективный анализ данных, про-

веденный в Южной Корее, не выявил связи инвагинации кишечника и вакцинации [21]. Более того, проведенный в Южной Корее сравнительный анализ частоты встречаемости инвагинации кишечника до начала применения ротавирусных вакцин и после внедрения как моновалентной, так и пентавалентной реассортантной ротавирусных вакцин выявил снижение частоты возникновения инвагинации кишечника у детей [22].

Более чем за пятнадцать лет с момента регистрации ротавирусных вакцин второго поколения было продемонстрировано, что польза от их применения значительно перевешивает риск. Это нашло отражение и в рекомендациях Экспертной позиции ВОЗ по схеме применения ротавирусных вакцин. Изначально в 2009 г. ВОЗ рекомендовала введение первой дозы ротавирусных вакцин младенцам в возрасте от 6 до 15 нед для минимизации риска возникновения инвагинации кишечника, поскольку данные, полученные после применения ротавирусной вакцины первого поколения, свидетельствовали о том, что риск инвагинации был выше у детей старше 15 нед жизни, когда возникают случаи инвагинации среди популяции непривитых детей. Завершение схемы вакцинации рекомендовано было провести до достижения ребенком возраста 32 нед [23]. **Последующий анализ моделирования показал, что можно предотвратить 44 случая смерти от ОРВГЗ на 1 потенциальный случай инвагинации кишечника, если будет возможно вакцинировать детей до возраста 1 года [23].**

В дальнейшем, основываясь на анализе математического моделирования, показывающем, что дополнительные жизни, спасенные за счет снятия возрастных ограничений для вакцинации против РВИ, превысят число смертельных исходов, ассоциированных с вакциной, эксперты ВОЗ расширили возрастные ограничения применения ротавирусных вакцин [10, 20, 24]. Обновленная в 2021 г. Позиция ВОЗ дополнительно содержала рекомендации в отношении двух ротавирусных вакцин, прошедших преквалификацию ВОЗ в 2018 г., — *Ротавак* (Bharat Biotech International Ltd., Индия) и *Ротасил* (Serum Institute of India, Индия; в России зарегистрирована под торговым названием Рота-В-Эйд) [10]. Кроме того, был расширен возрастной период завершения схемы ротавирусной вакцинации вплоть до 24 мес жизни. Таким образом, экспертным мнением ВОЗ подчеркивалась безопасность и эффективность 4 преквалифицированных ротавирусных вакцин, 1 из которых разрешена к применению на территории Российской Федерации в настоящее время. Выбор вакцины для использования в стране должен основываться на особенностях национальной программы иммунизации, доступности и стоимости вакцин.

Понимание эволюции рекомендаций ВОЗ и знание сути самих рекомендаций очень важно для ориентирования специалиста в текущей клинической ситуации, однако стоит отметить, что при выборе и назначении любых лекарственных препаратов, в том числе иммунобиологических, врач должен руководствоваться прежде всего инструкцией по медицинскому применению вакцины. До ноября 2024 г. зарегистрированные в России пентавалентные живые реассортантные ротавирусные вакцины (производства Merck Sharp & Dohme, США под торговым наименованием РотаТек и Serum Institute of India, Индия под торговым наименованием Рота-В-Эйд), согласно инструкции по медицинскому применению, назначались детям в возрасте от 6 до 32 нед жизни. При этом у препаратов есть отличие в отношении сроков

введения первой дозы. А именно: первую вакцинацию РотаТек в соответствии с инструкцией по применению разрешено было проводить до достижения ребенком возраста 12 нед жизни, тогда как у вакцины Рота-V-Эйд, разработанной и одобренной к применению позже, такого ограничения не было и нет в настоящее время [15, 25]. Кроме того, учитывая изменения, внесенные в инструкцию по применению, завершение полного курса вакцинации, состоящего из 3 доз препарата Рота-V-Эйд, теперь возможно до достижения ребенком возраста 24 мес.

Обзор исследований позволил смоделировать и оценить число смертельных случаев от РВИ и инвагинации кишечника для различных графиков педиатрической вакцинации. Полноценная схема ротавирусной иммунизации одновременно с введением АКДС-вакцины может предотвратить около 74 тыс. (95% интервал неопределенности: 59 000–100 000) смертей от ОРВГЭ (снижение на 38%), но при этом может стать причиной 201 (77–550) дополнительной смерти от инвагинации кишечника (увеличение на 1,4%) по сравнению с отсутствием вакцинации, что приведет к соотношению пользы и риска 369 : 1 (160 : 1 — 895 : 1) [26]. Причем было установлено, что последовательность графика педиатрической иммунизации, включающая первую вакцинацию BCG, а в последующем введение вакцины АКДС, способствует наименьшему количеству смертей от избыточной инвагинации кишечника и наиболее благоприятному соотношению пользы и риска ротавирусной вакцинации.

ВАКЦИНАЦИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРОТИВ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Недоношенные дети вследствие уязвимости к инфекционным заболеваниям особо нуждаются в своевременной и эффективной специфической иммунопрофилактике [27]. Недоношенные младенцы имеют более высокий риск развития осложнений и госпитализации в случае возникновения ОРВГЭ в сравнении с детьми, рожденными в срок [28]. Несмотря на уязвимость недоношенных детей к инфекционным заболеваниям, существует много мифов о вакцинопрофилактике таких детей (например, о сниженном иммунном ответе, невозможности сформировать адекватный иммунный ответ на вакцинные антигены), что приводит к сомнениям у практикующих врачей и служит почвой для большого количества необоснованных медицинских отводов от вакцинации [29, 30].

Согласно инструкциям зарегистрированных в Российской Федерации ротавирусных вакцин и рекомендациям ВОЗ, пентавалентные вакцины для профилактики РВИ можно применять у недоношенных детей, согласно их хронологическому возрасту, начиная с 6 нед жизни [10, 15, 25]. Соответствующий подход применяется во многих странах мира, например в США, Австралии, Канаде, странах Европы; а в Новой Зеландии даже рекомендована вакцинопрофилактика РВИ у недоношенных детей, которые вынуждены получать кортикостероидную терапию [31–36].

В отдельных странах, как, например, в Испании, вакцинация против РВИ включена в универсальную программу с государственным обеспечением только для уязвимых младенцев, к которым относятся именно недоношенные дети [8]. На основании опубликованных результатов опыта эффективного и безопасного применения ротавирусной вакцинации прививка против РВИ была включена в рутинную программу иммунизации в Швеции для детей высокого риска. Практика вакцинации недоношенных младенцев в условиях пребывания

в стационаре используется в Ирландии [37]. Клинические исследования подтверждают, что польза от вакцинации этой группы риска в подходящее время намного перевешивает любой потенциальный риск передачи высокоаттенуированного вакцинного ротавируса. При этом младенцу, родившемуся на сроке беременности менее 28 нед, который находится на выхаживании в стационаре, первые 2 дозы ротавирусной вакцины рекомендуется вводить под кардиореспираторным мониторингом в течение 48 ч, поскольку у этих детей может наблюдаться увеличение частоты случаев брадикардии и/или эпизодов апноэ. Такие эпизоды не повторяются в ходе последующей иммунизации по схеме и не регистрируются у недоношенных детей, получивших вакцину после выписки. Кроме того, и в Положении ВОЗ, регламентирующей практику применения прошедших преквалификацию ротавирусных вакцин, иммунизация недоношенных младенцев должна проводиться в соответствии с хронологическим возрастом, включая детей, находящихся в стационаре [10].

Отечественные методические рекомендации указывают на необходимость вакцинации против РВИ детей с гестационным сроком не менее 25 нед. Рекомендованный курс вакцинации состоит из 3 доз пентавалентной ротавирусной вакцины. Причем первую дозу вакцины следует вводить не ранее чем через 6 нед после рождения. Детям, которым в течение последних 42 дней осуществлялась гемотрансфузия или вводились иммуноглобулины, вакцинацию проводят с осторожностью [38]. В ситуации необходимости проведения вакцинации глубоко недоношенных младенцев их рекомендовано прививать от РВИ в стационаре 2-го этапа выхаживания ввиду возможного усиления апноэ и необходимости кардиореспираторного мониторинга в первые 48–72 ч поствакцинального периода, что требует врачебного наблюдения и, при необходимости, оказания специализированной медицинской помощи. Поскольку на этапе стационарного лечения нельзя использовать такие живые аттенуированные вакцины, как оральная полиомиелитная и ротавирусная, вследствие возможной контаминации непривитых младенцев и передачи вакцинного вируса, обычно прививка против РВИ выполняется в день выписки из стационара [31, 38].

Однако в последнее время появляется все больше публикаций, демонстрирующих опыт безопасного применения ротавирусной вакцинации младенцам, находящимся в условиях стационарного лечения [39]. Последние данные из США и других стран продемонстрировали, что ожидаемого распространения вакцинных штаммов ротавируса в учреждениях, использующих стандартные методы инфекционного контроля, не произошло. Полученные данные также свидетельствуют о том, что отсрочка ротавирусной вакцинации до выписки из больницы может привести к тому, что возможности иммунизации будут упущены. Кроме того, было показано, что распространение аттенуированных штаммов ротавирусной вакцины даже в условиях семейных контактов является редкостью.

НАРУШЕНИЕ СХЕМЫ ВВЕДЕНИЯ ВАКЦИН ПРОТИВ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Нарушение схемы введения, к сожалению, нередкая ситуация в практике врача. В данной статье рассмотрены некоторые вопросы, касающиеся этой проблемы.

Один из часто возникающих в практике педиатра вопросов: «**Каковы должны быть действия врача, если введена неполная доза вакцины?**»

Мнения ученых из разных стран разделились: часть рекомендаций говорят о том, что дополнительную дозу вводить не нужно, — так считают коллеги из Канады, например. В то же время в Новой Зеландии и Австралии рекомендация чуть более полная: если ребенок срыгнул или его вырвало во время или после введения вакцины неполной дозой препарата, то вводить замещающую дозу не нужно, поскольку вакцина попала в желудочно-кишечный тракт. Если же ребенок сразу выплюнул всю дозу вакцины, то необходимо ввести замещающую дозу [33, 34]. При этом в рекомендациях Национального комитета по иммунизации Королевской коллегии врачей Ирландии приведен совет, как уменьшить вероятность срыгивания или рвоты во время введения вакцины. Ротавирусную вакцину рекомендовано вводить в начале визита, до введения инъекций, когда ребенок еще не расстроен и не плачет, поскольку ротавирусные вакцины содержат сахарозу, которая способствует уменьшению болевых ощущений от последующих инъекций [37]. Обращаясь к инструкциям по медицинскому применению разных ротавирусных вакцин, необходимо отметить, что по этому вопросу есть разночтения. В инструкции по медицинскому применению вакцины РотаТек было указано, что дополнительную дозу вводить не нужно. В то же время в инструкции по медицинскому применению вакцины Рота-V-Эйд указано, что принятие решения остается на усмотрение врача, потому можно ввести замещающую дозу в тот же визит [15, 25]. При этом все авторы сошлись во мнении, что последующие дозы ротавирусной вакцины следует вводить согласно схеме вакцинации [15, 25, 33, 34].

Другой не менее важный вопрос, возникающий у практикующих педиатров: **«Как быть, если не успели ввести все три дозы до достижения ребенком возраста 32 недель?»**

Действительно, еще недавно действовало нормативное ограничение возрастного применения ротавирусных вакцин [10]. Рекомендации ВОЗ о начале вакцинации против РВИ до 15-недельного возраста и завершении к 32-недельному возрасту были обоснованы потенциальным риском инвагинации кишечника. Однако, учитывая накопленный опыт безопасного применения ротавирусных вакцин, а также основываясь на анализе моделирования, показывающем, что дополнительные жизни, спасенные за счет снятия возрастных ограничений для вакцинации против РВИ, превысят число смертельных исходов, ассоциированных с вакциной, в 2013 г. ВОЗ расширила свои рекомендации, указав, что дозы ротавирусной вакцины могут вводиться детям в возрасте до 24 мес. В том числе и в России на основании, обновленной в ноябре 2024 г. инструкции по медицинскому применению препарата Рота-V-Эйд, в настоящее время возможно использование пентавалентной ротавирусной вакцины до достижения ребенком возраста 24 мес [15].

Если по каким-либо причинам не удалось завершить полный курс иммунизации к этому возрасту, следует убедить родителей, что проведение ротавирусной вакцинации даже по неполной схеме способствует предотвращению тяжелых форм ОРВГЭ и может защитить ребенка от госпитализации по поводу ротавирусной диареи [40].

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ РОТАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ ИЛИ ОСТРУЮ КИШЕЧНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Рекомендации по вакцинации некоторых стран, например, США, Канады, Новой Зеландии, стран Европы

содержат единодушное одобрение необходимости начала или продолжения вакцинации детям, у которых эпизод ОРВГЭ возник до завершения полного курса иммунизации от РВИ, поскольку после натуральной РВИ появляется частичная защита от последующих случаев инфекции [31–33, 35, 37].

Этиология острого инфекционного гастроэнтерита не всегда подтверждена лабораторным путем, тем более не уточнен штамм возбудителя, потому важно вакцинировать против РВИ каждого вероятно неиммунного ребенка [10].

Кроме того, следует учесть, что постинфекционный иммунитет против РВИ не является стерильным и гомологичным. По этой причине младенец может перенести ОРВГЭ еще неоднократно [31, 41]. В свою очередь, ротавирусная вакцинация способствует формированию поствакцинального иммунного ответа, в том числе в отношении тяжелых форм РВИ, осложнений и госпитализации по причине ротавирусной диареи [10, 31, 41].

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ ОСОБЫХ ГРУПП (ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ, ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫЕ)

Тяжелый иммунодефицит является противопоказанием к введению живых вакцин из-за риска развития инфекционного заболевания, и в данном случае аттенуированные вакцины для профилактики РВИ не являются исключением [15, 25, 31, 32]. Однако, согласно Позиции ВОЗ, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) дети могут быть привиты ротавирусной вакциной в соответствии со стандартным календарем прививок, кроме того, исследование с целью выявления ВИЧ-инфекции не является обязательным условием для проведения вакцинации [10].

На основании результатов научных данных, проанализированных CDC, не подтверждена разница в профиле безопасности ротавирусных вакцин у ВИЧ-инфицированных детей или детей, рожденных от ВИЧ-инфицированной матери, в сравнении со здоровыми детьми. Одновременно с этим регуляторный орган, определяющий практику иммунопрофилактики в США, рекомендует принимать решение о вакцинации с учетом следующих утверждений: диагноз ВИЧ-инфекции у ребенка, рожденного от ВИЧ-инфицированной матери, может быть не установлен к моменту введения первой дозы ротавирусной вакцины (в США только 1,5–3% детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, впоследствии имеют диагноз ВИЧ-инфекции); вакцинные штаммы ротавируса достаточно ослаблены и потому не могут стать причиной вакциноассоциированной патологии [30].

Стоит отметить, что в Ирландии рекомендована вакцинация ВИЧ-инфицированных детей, однако отдельно указано, что живые вакцины, такие как вакцина для профилактики ветряной оспы, ротавируса и комбинированная вакцина для кори, краснухи и паротита, могут быть назначены только тем детям, у которых уровень клеток CD4 $\geq$ 15% [37].

Хочется также обратить внимание и на обратную ситуацию: вакцинный штамм в редких случаях может обнаруживаться в стуле ребенка до 28 дней после введения первой дозы вакцины и до 15 дней после введения второй. В связи с этим иммунокомпрометированные члены семьи вакцинированного ротавирусной вакциной ребенка, к которым относят, например, пациентов со злокачественными новообразованиями или получающих препараты иммуносупрессивного действия, должны тщательно соблюдать правила гигиены при смене под-

гузника и белья привитого младенца для минимизации риска инфицирования или избегать непосредственного контакта с калом привитого в указанные выше сроки после вакцинации [15].

ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ РОТАВИРУСНЫХ ВАКЦИН

Учитывая текущую ситуацию с поставками лекарственных препаратов, есть необходимость в ответе на еще один очень важный вопрос: **«Являются ли вакцины для профилактики РВИ взаимозаменяемыми?»**

По определению ВОЗ, взаимозаменяемым является лекарственный препарат, который эквивалентен, т.е. совпадает по эффективности и безопасности при сопоставлении с препаратом сравнения и на который препарат сравнения можно заменить в клинической практике.

В Российской Федерации порядок определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов установлен на основании процедуры и характеристик, предусмотренных ст. 27.1 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 30.01.2024) «Об обращении лекарственных средств». В 2022 г., в соответствии с п. 2 ст. 3 Федерального закона от 27.12.2019 № 475-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», **в обновленный (дополненный) перечень взаимозаменяемых препаратов были включены пентавалентные ротавирусные вакцины РотаТек и Рота-В-Эйд** [42]. В настоящее время ротавирусные вакцины исключены из данного списка ввиду отмены государственной регистрации вакцины РотаТек.

В отношении ротавирусной вакцинации ВОЗ рекомендует все же по возможности придерживаться преимущественного завершения схемы вакцинации с использованием одной и той же вакцины против РВИ. Однако если препарат, используемый для предыдущей дозы, недоступен или неизвестен, серию следует завершить любым доступным лицензированным препаратом. При этом повторное начало серии не рекомендуется. Если серия включает несколько вакцин или вакцины неизвестны, необходимо ввести в общей сложности 3 дозы ротавирусной вакцины для завершения полной серии вакцинации. Если страна переходит от использования одной вакцины к другой, в течение переходного периода основное внимание должно уделяться завершению серий вакцинации одним и тем же вакцинным препаратом для каждого отдельного ребенка. Когда это невозможно из-за программных трудностей, дети с неполной серией должны завершить серию другим препаратом [10]. В США, Канаде, Австралии и многих других странах регуляторная практика придерживается такого же принципа: схема вакцинации против РВИ должна быть проведена одним и тем же препаратом, когда это возможно. Однако если вакцина, используемая для предыдущей дозы, недоступна или неизвестна, серию следует завершить любым доступным лицензированным препаратом [31, 32, 34].

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ ОТ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Эффективность живых аттенуированных ротавирусных вакцин быстрее снижается в регионах с высоким бременем и высокой смертностью от РВИ, чем в промышленно развитых странах с низким бременем и низкой заболеваемостью ОРВГЭ [43]. Так, по результатам метарегрессионного анализа установлено, что эффективность живых пероральных ротавирусных вакцин сни-

жалась быстрее в условиях высокой смертности, где совокупная эффективность через 12 мес составила всего 44%. Напротив, в условиях низкой и средней смертности соответствующий показатель составил 77–94% [43]. Некоторые исследования эффективности, проведенные в странах с низким бременем и низкой смертностью от РВИ, продемонстрировали поддержание эффективности защиты от тяжелых форм РВИ даже после трех лет первичной вакцинации [44–46].

В систематическом обзоре, демонстрирующем опыт ротавирусной вакцинации в европейских странах, приводятся результаты исследований, в которых изучался уровень госпитализации по поводу ОРВГЭ у лиц в возрасте от 5 до 65 лет, во всех из которых сообщалось о его снижении после введения практики рутинной ротавирусной вакцинации [8]. В частности, в исследовании, проведенном в Австрии в период с 2002 по 2009 г., продемонстрировано 100,0% снижение случаев внутрибольничного ОРВГЭ среди детей в возрасте от 6 до 10 и от 11 до 18 лет одновременно с высоким показателем эффективности вакцинации в отношении госпитализации по причине ОРВГЭ — от 72 до 87% [47]. Исследователи из Австралии установили умеренное снижение эффективности моновалентной ротавирусной вакцины в отношении выявления лабораторно подтвержденных случаев РВИ с 88,4% (у детей в возрасте 6 мес сразу после вакцинации) до 77% (через 5–10 лет после вакцинации) [48]. В то же время результаты исследования длительности иммунного ответа моновалентной и пентавалентной ротавирусных вакцин в Тайване подтвердили длительную защиту в отношении госпитализации по причине ОРВГЭ, которая незначительно снижалась у детей старше 3 лет — чуть менее 80% [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время РВИ представляет собой высококонтагиозное широко распространенное и управляемое с помощью вакцинации заболевание, характеризующееся значительным бременем общественного здравоохранения, в том числе экономическим, особенно в когорте детского населения.

Многолетний опыт массовых программ ротавирусной вакцинации в странах разного уровня экономического развития демонстрирует быстрое и существенное снижение числа ротавирусной заболеваемости, госпитализаций, обращаемости за медицинской помощью и смертности [50].

В частности, обзор воздействия на здоровье детей программы ротавирусной вакцинации, проводимой в Австралии с 2006 по 2021 г., позволил продемонстрировать быстрое сокращение уровня госпитализации по поводу РВИ среди детей младше 5 лет в результате высокого охвата вакцинацией, достигнутого за короткое время [51].

Дополнительные преимущества ротавирусной вакцинации включают в себя эффект коллективной защиты от ОРВГЭ, снижение уровня заболеваемости внутрибольничными кишечными инфекциями и рост экономической выгоды. Результаты действия вакцинации против РВИ могут быть дополнительно улучшены и будут еще более заметны с расширением глобального охвата.

В данной статье авторы постарались дать ответы на наиболее часто возникающие у медицинских специалистов вопросы, касающиеся вакцинопрофилактики РВИ, и надеются, что это поможет практикующим педиатрам принимать решение о необходимости ротавирусной вакцинации, в том числе с учетом индивидуальных особенностей пациента, таким образом способствуя

увеличению охвата ротавирусной вакцинацией детей нашей страны.

В целом следует подчеркнуть, что, несмотря на приведенный в статье общемировой опыт вакцинации против РВИ, демонстрирующий, в частности, разнородность применения ротавирусных вакцин в особых группах риска, а также в более старшем возрасте, ротавирусную вакцинацию необходимо проводить с использованием лицензированных на территории Российской Федерации иммунобиологических препаратов, руководствуясь нормативно-правовыми документами, к которым в том числе относится инструкция по применению препарата.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена при поддержке компании ООО ФАРМ ЭЙД ЛТД.

FINANCING SOURCE

The article has been prepared with the support of Pharm Aid LLC.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

М.В. Федосеенко — разработка концепции, формирование идеи, анализ литературы, подготовка и написание, окончательное редактирование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Wang J, Zhang H, Zhang H, Fang H. Public health impact and cost-effectiveness of rotavirus vaccination in China: Comparison between private market provision and national immunization programs. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(7):2090162. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2090162>
2. WHO. Rotavirus. In: *World Health Organization: Official website.* Available online: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards/vaccines-quality/rotavirus>. Accessed on November 15, 2024.
3. Troeger C, Khalil IA, Rao PC, et al. Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea Among Children Younger Than 5 Years. *JAMA Pediatr.* 2018;172(10):958–965. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1960>
4. Clark A, Black R, Tate J, et al. Estimating global, regional and national rotavirus deaths in children aged <5 years: Current approaches, new analyses and proposed improvements. *PLoS One.* 2017;12(9):e0183392. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183392>
5. LeClair CE, McConnell KA. Rotavirus. [Updated 2023 Jan 2]. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
6. Skansberg A, Sauer M, Tan M, et al. Product review of the rotavirus vaccines ROTASII, ROTAVAC, and Rotavin-M1. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(4):1223–1234. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1804245>
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2024. — 364 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2023 godu: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Behavior; 364 p. (In Russ).]
8. Bencina G, Costantino C, Mameli C, et al. Real-world impact of rotavirus vaccination in European healthcare settings: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines.* 2022;21(8):1121–1136. doi: <https://doi.org/10.1080/14760584.2022.2075851>
9. Agoti CN, Curran MD, Murunga N, et al. Differences in epidemiology of enteropathogens in children pre- and post-rotavirus

T.A. Калужная — подготовка и создание, написание, оценка и редактирование текста, оформление списка литературы.

Ф.Ч. Шахтахтинская — подготовка и создание, написание статьи.

С.В. Толстова — сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

А.М. Сельвян — сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Marina V. Fedoseenko — concept and idea development, literature analysis, preparation and creation, final editing.

Tatiana A. Kaliuzhnaia — preparation and creation, manuscript writing, evaluation, and editing, reference list preparation.

Firuzha Ch. Shakhtakhtinskaya — preparation and creation, manuscript writing.

Svetlana V. Tolstova — data collection and analysis, manuscript writing.

Arevaluis M. Selvyan — data collection and analysis, manuscript writing.

ORCID

М.В. Федосеенко

<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

Т.А. Калужная

<https://orcid.org/0000-0003-1453-4671>

Ф.Ч. Шахтахтинская

<https://orcid.org/0000-0002-3270-4374>

С.В. Толстова

<https://orcid.org/0000-0001-5808-1438>

vaccine introduction in Kilifi, coastal Kenya. *Gut Pathog.* 2022;14:32. doi: <https://doi.org/10.1186/s13099-022-00506-z>

10. Rotavirus vaccines: WHO position paper — July 2021. *Weekly Epidemiological Record.* 2021;96(28):301–219. Available online: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/342905/WER9628-301-319-eng-fre.pdf?sequence=1>. Accessed on November 16, 2024.

11. Vaccine Data Explorer: Rotavirus Vaccine (Rota). In: *VIEW-hub by IVAC.* Available online: <https://view-hub.org/vaccine/rota>. Accessed on November 16, 2024.

12. Ротавирусная инфекция: руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой; Союз педиатров России. — 3-е изд., испр. и доп. — Москва: ПедиатрЪ; 2023. — 56 с. [Rotavirusnaya infektsiya: A guide for doctors. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, eds; Union of Pediatricians of Russia. 3rd edn., rev. and add. Moscow: Peditr; 2023. 56 p. (In Russ).]

13. Коровкин А.С., Игнатъев Г.М. Результаты и перспективы вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции в Российской Федерации // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* — 2023. — Т. 23. — № 4. — С. 499–512. — doi: <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-4-499-512> [Korovkin AS, Ignatyev GM. Results and prospects of rotavirus immunisation in the Russian Federation. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2023;23(4):499–512. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-4-499-512>]

14. Kulkarni PS, Desai S, Tewari T, et al. A randomized Phase III clinical trial to assess the efficacy of a bovine-human reassortant pentavalent rotavirus vaccine in Indian infants. *Vaccine.* 2017;35(45):6228–6237. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.014>

15. Рота-В-Эйд: инструкция по применению. Регистрационное удостоверение № ЛП-23514. Дата регистрации: 24.10.2024 // Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC Ссылка активна на 06.12.2024 [Rota-V-Eid: drug label. Registration certificate No. ЛП-23514. Registration date: June 21, 2021. In: State Register of Medicines: Official website. (In Russ).]

16. Jain S, Haydel MJ. Child Intussusception. 2023 Apr 10. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

17. Burnett E, Parashar U, Tate J. Rotavirus Vaccines: Effectiveness, Safety, and Future Directions. *Paediatr Drugs.* 2018;20(3):223–233. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0283-3>

18. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354(1):11–22. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052434>
19. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354(1):23–33. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052664>
20. Patel MM, Haber P, Baggs J, et al. Intussusception and rotavirus vaccination: a review of the available evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8(11):1555–1564. doi: <https://doi.org/10.1586/erv.09.106>
21. Kim KY, Kim DS. Relationship between Pentavalent Rotavirus Vaccine and Intussusception: A Retrospective Study at a Single Center in Korea. *Yonsei Med J*. 2017;58(3):631–636. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2017.58.3.631>
22. Cho HK, Hwang SH, Nam HN, et al. Incidence of intussusception before and after the introduction of rotavirus vaccine in Korea. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238185. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238185>
23. World Health Organization. Weekly Epidemiological Record, 2009, vol. 84, 23 [full issue]. *Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 2009;84(23):213–236. doi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/241346>
24. Rotavirus vaccines. WHO position paper — January 2013. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013;88(5):49–64.
25. РотаТек: инструкция по применению. Регистрационное удостоверение № ЛП-001865. Дата регистрации: 01.10.2012 // Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. [RotaTeq: drug label. Registration certificate No. ЛП-001865. Registration date: October 01, 2012. In: State Register of Medicines: Official website. (In Russ).] Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=20c71417-2e14-4301-8f0d-86adf899e2c5. Ссылка активна на 16.11.2024.
26. Clark A, Tate J, Parashar U, et al. Mortality reduction benefits and intussusception risks of rotavirus vaccination in 135 low-income and middle-income countries: a modelling analysis of current and alternative schedules. *Lancet Glob Health*. 2019;7(11):e1541–e1552. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30412-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30412-7)
27. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А. и др. Иммунопрофилактика инфекционных болезней у недоношенных детей // Педиатрическая фармакология. — 2018. — Т. 15. — № 5. — С. 376–389. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i5.1960> [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Belyaeva IA, et al. Immunoprophylaxis of infectious diseases in premature infants. *Pediatricheeskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018;15(5):376–389. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i5.1960>]
28. Roué JM, Nowak E, Le Gal G, et al. Impact of rotavirus vaccine on premature infants. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(10):1404–1409. doi: <https://doi.org/10.1128/CVI.00265-14>
29. Флоринская Е.Б., Кешишян Е.С. Вакцинация недоношенных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2021. — Т. 66. — № 6. — С. 6–16. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-6-16> [Florinskaya EB, Keshishyan ES. Immunization of preterm infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(6):6–16. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-6-16>]
30. Kroger A, Bahta L, Long S, Sanchez P. *General Best Practice Guidelines for Immunization*. Available online: www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf. Accessed on November 16, 2024.
31. Cortese MM, Haber P. Chapter 19: Rotavirus. In: *The Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases: Course Textbook*. 14th edn. 2021. Available online: <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-19-rotavirus.html>. Accessed on November 16, 2024.
32. Rotavirus vaccines: Canadian Immunization Guide. In: *Government in Canada*. Available online: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-19-rotavirus-vaccine.html#p4c18a5>. Accessed on November 16, 2024.
33. Rotavirus. In: *Immunisation Handbook-2024*. Version 6. Available online: [https://www.tewhatuora.govt.nz/for-health-](https://www.tewhatuora.govt.nz/for-health-professionals/clinical-guidance/immunisation-handbook/20-rotavirus)
- professionals/clinical-guidance/immunisation-handbook/20-rotavirus. Accessed on November 16, 2024.
34. Vaccination for preterm infants. Rotavirus vaccine. In: *The Australian Immunisation Handbook*. Available online: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccination-for-special-risk-groups/vaccination-for-preterm-infants#rotavirus-vaccine>. Accessed on November 16, 2024.
35. Rotaviren (RV). In: *Epidemiologisches Bulletin*. 2023;4(4):25. Available online: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/04_23.pdf?__blob=publicationFile. Accessed on November 16, 2024.
36. *Vaccination de L'enfant & de L'adolescent. Vaccination du prématuré. Révision 2013*. Available online: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19090255/Vaccination%20du%20pr%C3%A9matur%C3%A9%20-%20enfants%20et%20adolescents%20-%20r%C3%A9vision%202013.pdf. Accessed on November 16, 2024.
37. General immunization procedures. In: *NIAC Immunization Guidelines*. Royal College of Physicians of Ireland. Available online: <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcinfo/latentrant.pdf>. Accessed on November 16, 2024.
38. Иммунопрофилактика инфекционных болезней у недоношенных детей: методические рекомендации / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, И.А. Беляевой и др. — М.: ПедиатрЪ; 2019. — 51 с. [Immunoprofilaktika infektsionnykh boleznei u nedonoshennykh detei: Clinical guidelines. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Belyaeva IA, et al., eds. Moscow: PEDIATR; 2019. 52 p. (In Russ).]
39. Hofstetter AM, Lacombe K, Klein EJ, et al. Risk of Rotavirus Nosocomial Spread After Inpatient Pentavalent Rotavirus Vaccination. *Pediatrics*. 2018;141(1):e20171110. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1110>
40. Dennehy PH, Vesikari T, Matson DO, et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq (RV5), between doses of a 3-dose series and with less than 3 doses (incomplete regimen). *Hum Vaccin*. 2011;7(5):563–568. doi: <https://doi.org/10.4161/hv.7.5.15406>
41. Grimwood K, Lambert SB, Milne RJ. Rotavirus Infections and Vaccines. *Pediatr Drugs*. 2010;12(4):235–256. doi: <https://doi.org/10.2165/11537200-000000000-00000>
42. Взаимозаменяемые лекарственные препараты (п. 4 ч. 4 ст. 3 Федерального закона от 27.12.2019 № 475-ФЗ, п. 8 Постановления Правительства от 05.09.2020 № 1360). [Interchangeable medicinal products (clause 4, part 4, article 3 of the Federal Law of 27.12.2019 No. 475-ФЗ, clause 8 of the Government Resolution of 05.09.2020 No. 1360).] Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Forum/Files/243339/Perechen%20VZ%20\(25.05.2022\).xls](https://grls.rosminzdrav.ru/Forum/Files/243339/Perechen%20VZ%20(25.05.2022).xls). Ссылка активна на 15.11.2024.
43. Clark A, van Zandvoort K, Flasche S, et al. Efficacy of live oral rotavirus vaccines by duration of follow-up: a meta-regression of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(7):717–727. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30126-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30126-4)
44. Vashishtha VM, Kumar P. The durability of vaccine-induced protection: an overview. *Expert Rev Vaccines*. 2024;23(1):389–408. doi: <https://doi.org/10.1080/14760584.2024.2331065>
45. Phua KB, Lim FS, Lau YL, et al. Rotavirus vaccine RIX4414 efficacy sustained during the third year of life: a randomized clinical trial in an Asian population. *Vaccine*. 2012;30(30):4552–4557. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.03.030>
46. Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish extension study. *Eur J Pediatr*. 2010;169(11):1379–1386. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1242-3>
47. Zlamy M, Kofler S, Orth D, et al. The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections. *BMC Infect Dis*. 2013;13:112. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-112>
48. Maguire JE, Glasgow K, Glass K, et al. Rotavirus Epidemiology and Monovalent Rotavirus Vaccine Effectiveness in Australia: 2010–2017. *Pediatrics*. 2019;144(4):e20191024. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1024>

49. Huang YC, Wu FT, Huang YC, et al. Long-term effectiveness of pentavalent and monovalent rotavirus vaccines against hospitalization in Taiwan children. *Vaccine*. 2020;38(41):6435–6441. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.067>
50. Pereira P, Vetter V, Standaert B, Benninghoff B. Fifteen years of experience with the oral live-attenuated human rotavirus vaccine: reflections on lessons learned. *Expert Rev Vaccines*.

2020;19(8):755–769. doi: <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1800459>

51. Middleton BF, Danchin M, Fathima P, et al. Review of the health impact of the oral rotavirus vaccine program in children under 5 years in Australia: 2006–2021. *Vaccine*. 2023;41(3):636–648. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.12.008>

Статья поступила: 12.09.2024, принята к печати: 16.12.2024

The article was submitted 12.09.2024, accepted for publication 16.12.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Федосеенко Марина Владиславовна, к.м.н. [*Marina V. Fedoseenko*, MD, PhD]; **адрес:** 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [**address:** 10, Fotievoy Str., building 1, Moscow, 119333, Russian Federation];
e-mail: titovamarina@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6339-5386

Калюжная Татьяна Анатольевна, к.м.н. [*Tatiana A. Kaliuzhnaia*, MD, PhD]; **e-mail:** kaliuzhnaiatatiana83@gmail.com;
eLibrary SPIN: 5155-8995

Шахтактинская Фируза Чингизовна, к.м.н. [*Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya*, MD, PhD]; **e-mail:** doc.firuza@gmail.com;
eLibrary SPIN: 2550-3746

Толстова Светлана Васильевна [*Svetlana V. Tolstova*, MD]; **e-mail:** tolsto4eva@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1130-3833

Сельвян Аревалуис Месроповна [*Arevaluis M. Selvyan*, MD]; **e-mail:** arev.92@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 7288-6321

А.А. Косова¹, А.В. Фаянс², А.Э. Ибадуллаева³, К.С. Гусев², А.Н. Николаева⁴, Д.Г. Байбурдян³, Д.В. Калинин⁵, Э.Ю. Иванова⁶, М.И. Корнилова⁷, С.Г. Серобян², И.Р. Фомина⁸, З.Ш. Бухсаев⁷

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

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

³ СПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ НовГУ, Великий Новгород, Российская Федерация

⁵ Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

⁶ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

⁷ КГМУ, Курск, Российская Федерация

⁸ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Современные возможности применения дупилумаба у детей

Автор, ответственный за переписку:

Косова Анна Александровна, студентка ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, тел.: +7 (993) 044-86-94, e-mail: olofb@list.ru

Дупилумаб — это генно-инженерный иммунобиологический препарат, который в последние годы все чаще используется для лечения бронхиальной астмы (БА), атопического дерматита (АтД) и эозинофильного эзофагита (ЭЭ) у детей. **Цель исследования** — проанализировать современные литературные данные, посвященные применению дупилумаба в лечении БА, АтД и ЭЭ у детей. Несмотря на недолгую историю применения дупилумаба в педиатрической популяции, его использование показало многообещающие результаты при лечении множества состояний, в патогенезе которых лежит Т2-воспаление, в первую очередь БА, АтД и ЭЭ. Он продемонстрировал эффективность у пациентов с различными клиническими проявлениями, характеризующимися умеренным и тяжелым течением или рефрактерностью к лечению, и привел к улучшению качества жизни пациентов. С расширением применения дупилумаба появляется все больше данных о его полезности в лечении других заболеваний, опосредованных Т-клетками.

Ключевые слова: дупилумаб, бронхиальная астма, атопический дерматит, эозинофильный эзофагит, дети

Для цитирования: Косова А.А., Фаянс А.В., Ибадуллаева А.Э., Гусев К.С., Николаева А.Н., Байбурдян Д.Г., Калинин Д.В., Иванова Э.Ю., Корнилова М.И., Серобян С.Г., Фомина И.Р., Бухсаев З.Ш. Современные возможности применения дупилумаба у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(6):525–533. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2827>

Anna A. Kosova¹, Anastasiya V. Fayans², Aishan E. Ibadullaeva³, Kirill S. Gusev², Anastaiya N. Nikovaeva⁴, Dayana G. Bayburdyan³, Dmitriy V. Kalinin⁵, Eleonora Yu. Ivanova⁶, Marina I. Kornilova⁷, Saak G. Serobyan², Irina R. Fomina⁸, Ziki Sh. Bukhsaev⁷

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

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

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

⁴ Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russian Federation

⁵ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁶ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

⁷ Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

⁸ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Modern Possibilities of Usage Dupilumab in Children

Dupilumab is a genetically engineered immunobiological drug that has been increasingly used in recent years to treat bronchial asthma (BA), atopic dermatitis (AD) and eosinophilic esophagitis (EE) in children. The aim of the study is to analyze current literature data on the use of dupilumab in the treatment of BA, AD and EE in children. Despite the short history of dupilumab use in the pediatric population, its usage has shown promising results in the treatment of many conditions whose pathogenesis is T2 inflammation, primarily BA, AD and EE. It has demonstrated efficacy in patients with various clinical manifestations characterized by moderate to severe course or refractory to treatment, and has led to an improvement in the quality of life of patients. With the expansion of the use of dupilumab, there is more and more evidence of its usefulness in the treatment of other T-cell-mediated diseases.

Keywords: dupilumab, bronchial asthma, atopic dermatitis, eosinophilic esophagitis, children

For citation: Kosova Anna A., Fayans Anastasiya V., Ibadullaeva Aishan E., Gusev Kirill S., Nikovaeva Anastaiya N., Bayburdyan Dayana G., Kalinin Dmitriy V., Ivanova Eleonora Yu., Kornilova Marina I., Serobyan Saak G., Fomina Irina R., Bukhsaev Ziki Sh. Modern Possibilities of Usage Dupilumab in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(6):525–533. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2827>

ОБОСНОВАНИЕ

Дупилумаб — это генно-инженерный иммунобиологический препарат, который в последние годы все чаще используется для лечения бронхиальной астмы (БА), атопического дерматита (АтД) и эозинофильного эзофагита (ЭЭ) [1, 2]. Это человеческое моноклональное антитело IgG4, которое связывается с альфа-субъединицей рецептора интерлейкина 4 (IL-4Rα) и ингибирует сигнальные каскады интерлейкина (IL) 4 и IL-13, опосредующих T2-ассоциированное воспаление [3]. Дупилумаб был впервые одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2017 г. для применения у взрослых с АтД средней и тяжелой степени течения, а затем получил одобрение для лечения БА, хронического риносинусита с полипозом носа, ЭЭ и узловатого пруриго у взрослых [4]. В 2019 г. FDA одобрило применение дупилумаба у педиатрических пациентов в возрасте от 12 лет и старше для лечения АтД средней и тяжелой степени; в 2020 г. это разрешение было распространено на детей в возрасте от 6 до 11 лет, а в 2022 г. — на детей в возрасте от 6 мес до 5 лет. Кроме того, дупилумаб был одобрен для лечения БА средней и тяжелой степени у пациентов в возрасте 12 лет и старше в 2018 г. и от 6 до 11 лет — в 2021 г. [4]. В 2024 г. дупилумаб был одобрен для лечения ЭЭ у детей [4].

Дупилумаб привлекателен по многим причинам. Несмотря на то, что он является биологическим препаратом, дупилумаб не оказывает иммунодепрессивного эффекта и, как правило, имеет благоприятный профиль побочных явлений, а также не требует проведения лабораторного мониторинга. Было показано, что дупилумаб оказывает относительно быстрое действие, что приводит к эффективному снижению выраженности симптомов [5].

Цель исследования

Проанализировать современные литературные данные, посвященные применению дупилумаба в лечении БА, АтД и ЭЭ в педиатрической популяции.

ДУПИЛУМАБ И АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

АтД — это хроническое ремиттирующе-рецидивирующее воспалительное заболевание, которым, по оценкам, страдают 2,7–20,1% детей во всем мире, причем у 90% пациентов оно проявляется в возрасте до 5 лет, а у 60% — в возрасте до 1 года [6]. Патофизиология АтД многофакторна и включает в себя генетическую предрасположенность и нарушение регуляции иммунной системы, что приводит к дисфункции эпидермального барьера [7]. АтД оказывает значительное влияние на качество жизни детей и лиц, осуществляющих уход за ними, поскольку сопровождается нарушениями сна и раздражительностью, связанной с зудом [8].

Блокируя передачу сигналов IL-4 и IL-13, дупилумаб влияет на активность Th2 и модулирует активность ряда генов, которые играют роль в патогенезе АтД [9]. В транскриптоме происходят множественные изменения, которые влияют на барьерную функцию кожи при АтД, включая снижение экспрессии генов, связанных с гиперплазией и пролиферацией эпидермиса [9]. Эффект дупилумаба при АтД может быть дозозависимым. J.D. Hamilton и соавт. в исследовании на взрослых пациентах сообщали, что экспрессия генов, активируемых при АтД, снижалась у больных, получавших дупилумаб, на 26% (95% ДИ 21–32%) и на 65% (95% ДИ 60–71%) при лечении 150 и 300 мг соответственно. Активность генов снижалась на 21% (95% ДИ 16–27%) и на 32%

(95% ДИ 26–37%) при приеме дупилумаба в дозировке 150 и 300 мг соответственно [10].

У педиатрических пациентов более высокие нагрузочные дозы дупилумаба могут привести к значительному улучшению течения АтД. У детей в возрасте до 6 лет с массой тела более 15 кг нагрузочная доза в 600 мг показала более значительное снижение зуда через 2 нед по сравнению со стандартной нагрузочной дозой в 300 мг [11]. Кроме того, нередко пациентам требуется увеличение дозы или частоты приема препарата. A. Blauvelt и соавт. сообщали, что среди детей в возрасте от 12 до 18 лет примерно 70% пациентов нуждались в увеличении частоты введения препарата с одного раза в 4 нед до одного раза в 2 нед, что позволяет предположить, что прием препарата каждые 2 нед может быть более целесообразным для подростков [12].

В нескольких исследованиях изучалась эффективность дупилумаба при лечении различных фенотипов АтД. A.D. Ferruci и соавт. сообщалось, что воспалительный и генерализованный лихеноидный фенотипы АтД быстрее реагируют на лечение дупилумабом по сравнению с нуммулярной экземой [13]. Однако несмотря на то, что нуммулярный фенотип сложнее поддается лечению, он по-прежнему демонстрирует хороший ответ на дупилумаб. Аналогично E.J. Kim и соавт. описали, что терапия дупилумабом при лечении АтД с нуммулярной экземой продемонстрировала клиническое улучшение у 86% детей [14]. Небольшая серия клинических случаев показала, что дупилумаб эффективен при лечении детской нуммулярной экземы и узловатого пруриго, при этом ответ наступает уже через 4 нед [15]. F. Gelato и соавт. описали отсутствие различий в эффективности дупилумаба относительно уменьшения зуда и улучшения качества жизни у пациентов старше 12 лет с внешним (аллергическим) АтД по сравнению с внутренним (неаллергическим) типом [16]. Н.Н. Муршакин и соавт. представили два клинических случая использования дупилумаба у детей для лечения АтД. Авторы показали, что препарат положительно влияет на течение болезни, помогая достичь ремиссии кожных проявлений, увеличить ее продолжительность и улучшить качество жизни пациентов. Кроме того, была продемонстрирована эффективность дупилумаба для лечения детей младшего возраста, особенно в случаях персистирующего АтД и атопических заболеваний, сопровождающихся несколькими сопутствующими состояниями [17].

Имеются сведения, что сывороточные биомаркеры у детей с АтД изменяются во время лечения дупилумабом. Было отмечено снижение уровня эотаксина-3, хемокина, который играет важную роль в привлечении эозинофилов, через 4 нед после начала терапии. Уровень эозинофилов в сыворотке крови также снизился в течение 16 нед лечения дупилумабом. Хотя данные ограничены, другие сывороточные биомаркеры, включая тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (thymus and activation-regulated chemokine; TARC), периостин и растворимый альфа-рецептор IL-2, были снижены у детей, получавших дупилумаб [18].

Клинические эффекты дупилумаба в отношении АтД были продемонстрированы в трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях фазы III, где оценивались безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте от 6 мес до < 6 лет, от 6 до < 11 лет и от 12 до < 18 лет. Во всех возрастных группах у большей части пациентов в сравнении с группой плацебо через 16 нед терапии отмечалось уменьшение симптомов эритемы, инфильтрации/папуляции,

эксфолиации и лихенификации как минимум на 75% по сравнению с исходным уровнем, что оценивалось с помощью индекса тяжести экземы по площади поражения (Eczema Area and Severity Index; EASI) [19–21]. У детей в возрасте от 6 мес до < 6 лет показатели EASI значительно улучшились во всех оцениваемых анатомических областях (голова и шея, туловище, верхние и нижние конечности) ко 2-й нед лечения [22]. У пациентов всех возрастных групп, получавших дупилумаб, также наблюдались клинически значимое улучшение самочувствия при зуде и нормализация сна. Кроме того, у пациентов в возрасте от 6 мес до < 6 лет отмечалось уменьшение болевых ощущений, а пациенты в возрасте от 6 до < 11 лет сообщали о снижении выраженности симптомов тревоги и депрессии [19–21]. Пациенты, получавшие дупилумаб, использовали значительно меньше вспомогательных препаратов, включая глюкокортикоиды местного действия [19–21]. Пациенты всех возрастов, которым не удалось достигнуть улучшения состояния кожи к концу 16-недельного периода исследования, все же добились клинически значимых улучшений показателей EASI, зуда, бессонницы, показателей качества жизни и снижения использования препаратов экстренной помощи [23–25].

У детей, получавших дупилумаб по поводу АтД, не наблюдалось клинически значимых изменений лабораторных показателей (общий анализ крови и мочи, а также биохимический анализ крови) [26–28]. В ходе двух 52-недельных исследований дупилумаб сохранял благоприятный профиль безопасности, что подтверждает безопасность его длительного применения у педиатрических пациентов в возрасте от 6 до 18 лет [12, 29]. По данным A.S. Paller и соавт., дупилумаб показал приемлемый долгосрочный профиль безопасности и устойчивую эффективность у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет с недостаточно контролируемым АтД средней и тяжелой степени [30].

Нежелательные явления у детей в возрасте от 6 мес до < 6 лет включали в себя обострение АтД, назофарингит, контактный дерматит, кариес зубов и конъюнктивит [13]. Среди пациентов в возрасте от 6 до 18 лет реакции в месте инъекции и конъюнктивит возникали чаще, в то время как частота кожных и герпетических инфекций была ниже [14, 15]. В ходе двух исследований продолжительностью 52 нед у пациентов в возрасте от 6 до < 11 лет и от 12 до < 18 лет наиболее частыми нежелательными явлениями в обеих возрастных группах были назофарингит и обострение АтД [12, 29].

ДУПИЛУМАБ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

БА — одно из самых распространенных хронических заболеваний. На сегодняшний день примерно 334 млн человек во всем мире живут с этим диагнозом, причем 14% из них — дети [31]. БА имеет высокую степень фенотипической и эндотипической гетерогенности и может быть классифицирована на основе атопии и различных типов Т2-воспаления, включая Т2-высокий (эозинофильный) и Т2-низкий (неэозинофильный), на основе наличия биомаркеров, таких как фракционный уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), общий и аллерген-специфический IgE, а также количество эозинофилов в крови или мокроте [32]. БА с высоким уровнем Т2 приводит к эозинофильному воспалению, вызванному Th2-клетками, которые продуцируют IL-4, IL-5 и IL-13, а также врожденными лимфоидными клетками 2-го типа, в то время как БА с низким уровнем Т2 приводит к нейтрофильному или малогранулоцитарному

воспалению, вызванному клетками Th1 или Th17 [33]. Распространенность фенотипов БА варьирует на протяжении всего периода детства, при этом БА с низким уровнем Т2 наиболее распространена среди детей в возрасте 0–5 лет, а БА с высоким уровнем Т2 — среди детей в возрасте 6–11 лет [34].

Дупилумаб нарушает Т2-воспалительную реакцию при БА, предотвращая связывание IL-4 и IL-13 с рецептором IL-4, тем самым подавляя сигнальный каскад, который приводит к дифференцировке Th2, хемотаксису эозинофилов, выработке IgE и ремоделированию дыхательных путей [35]. Гиперсекреция слизи в дыхательных путях уменьшается при лечении дупилумабом. Этот эффект был продемонстрирован с помощью рентгенологических данных, свидетельствующих об уменьшении толщины стенок дыхательных путей по результатам компьютерной томографии, а также опросников, показывающих улучшение показателей выделения мокроты и кашля [36].

Ремоделирование дыхательных путей — сложный процесс, характеризующийся множественными изменениями, включая дисфункцию эпителиального барьера и субэпителиальный фиброз. Хотя точный механизм до конца не выяснен, было высказано предположение, что ингибирование IL-4 и IL-13 вызывает различные побочные эффекты со стороны эозинофилов, бокаловидных клеток, эпителиальных и гладкомышечных клеток дыхательных путей [37, 38]. IL-13 играет важную роль в выработке слизи, пролиферации тучных клеток и сократительной способности гладкомышечных клеток дыхательных путей. Как IL-4, так и IL-13 участвуют в переключении на синтез изотипа IgE В-лимфоцитами (что приводит к выработке IgE), а также в миграции эозинофилов к очагам воспаления [39]. По сравнению с группой плацебо у пациентов, получавших дупилумаб, наблюдалось снижение уровня биомаркеров Т2-воспаления, включая общий IgE, периостин, эотаксин-3 и TARC [40]. Аналогичным образом при обследовании 408 детей в возрасте от 6 до 11 лет было отмечено снижение общего уровня IgE, TARC и FeNO [41]. Сообщалось, что высокий исходный уровень FeNO является предиктором лучшего ответа на терапию дупилумабом, таким образом, определение этого маркера может быть полезным для выявления потенциальных кандидатов на лечение [42].

Рекомендации по лечению БА у детей основаны на поэтапном подходе, при этом они различаются для пациентов в возрасте 0–4 лет, 5–11 лет и старше 12 лет [43, 44]. Медикаментозная терапия включает бета-агонисты короткого и длительного действия, мускариновые антагонисты длительного действия, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ингаляционные глюкокортикоиды и системные глюкокортикоиды [43, 44]. Согласно рекомендациям GINA 2024 в отношении генно-инженерных иммунобиологических препаратов при БА для детей 6–11 лет, омализумаб рекомендуется назначать при аллергической БА (уровень доказательности А), меполиумаб — при эозинофильной БА (уровень доказательности А) и дупилумаб — при эозинофильной и Т2-БА [45].

Безопасность и эффективность дупилумаба при лечении БА у детей была оценена в 5 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях фазы III, включая LIBERTY ASTHMA QUEST, LIBERTY ASTHMA VENTURE, LIBERTY ASTHMA VOYAGE, TRAVERSE и EXCURSION.

В исследовании QUEST оценивался прием дупилумаба в дозе 200 или 300 мг каждые 2 нед в качестве

дополнительной терапии у пациентов в возрасте 12 лет и старше с неконтролируемой БА средней и тяжелой степени в течение 52-недельного периода [40].

В исследовании VENTURE в течение 24-недельного периода оценивалась эффективность приема дупилумаба в дозе 300 мг каждые 2 нед в качестве дополнительной терапии у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой формой гормонозависимой БА [46].

В ходе исследования VOYAGE оценивалась эффективность приема дупилумаба в дозе 100 мг (масса тела ≤ 30 кг) или 200 мг (масса тела > 30 кг) каждые 2 нед у пациентов в возрасте от 6 до 11 лет с неконтролируемой БА средней и тяжелой степени в течение 52-недельного испытательного периода с участием детей, страдающих БА с высоким уровнем Т2, и детей с исходной эозинофилией крови (количество эозинофилов ≥ 300 клеток/мм³) [47].

В расширенном исследовании TRAVERSE приняли участие 89 подростков, которые ранее принимали участие в исследованиях QUEST и VENTURE [48].

В исследованиях QUEST и VENTURE применение дупилумаба привело к значительному снижению частоты тяжелых обострений БА в год и увеличению ОФВ₁ до применения бронходилататора (измеренного на 12-й нед в QUEST и на 2-й нед в VENTURE) [40, 46]. В обоих исследованиях наилучшие результаты отмечались у пациентов с повышенным исходным уровнем FeNO и эозинофилов в крови [40, 46].

У пациентов, участвовавших в расширенном исследовании TRAVERSE, улучшение сохранялось на 96-й нед применения дупилумаба [48].

Последующий анализ данных исследования QUEST выявил меньшее количество тяжелых обострений и улучшение функции легких в подгруппах участников, включая пациентов с аллергической БА [49], БА с высоким уровнем Т2 при приеме высоких доз глюкокортикоидов [50], исходной концентрацией эозинофилов в крови ≥ 500 клеток/мкл [51] и наличием или отсутствием повышенного исходного уровня нейтрофилов в крови [52].

Кроме того, у участников исследования VENTURE наблюдалось значительно большее снижение ежедневной дозы глюкокортикоидов, причем почти половина пациентов, получавших дупилумаб, полностью прекратила прием глюкокортикоидов к концу оцениваемого периода. Также было отмечено значительное снижение уровня FeNO, при этом у 84% пациентов, получавших дупилумаб, уровень FeNO был в пределах нормы к концу исследования [46]. Однако ни один последующий анализ не выявил изменений в ежедневном применении системных глюкокортикоидов или FeNO только у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

В исследовании VOYAGE у пациентов, получавших дупилумаб, значительно снизилась частота тяжелых обострений БА в год, при этом относительный риск был снижен на 54,2% у всех участников, в том числе на 59,3% у пациентов с Т2 БА-и на 64,7% у пациентов с исходным количеством эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мм³ [47]. Во всех группах пациентов, получавших дупилумаб, БА контролировалась лучше, что выражалось в более длительном промежутке до первого обострения и меньшем количестве курсов лечения системными глюкокортикоидами [47]. Дальнейшая оценка функции легких в подгруппе пациентов с Т2-БА показала, что по сравнению с группой плацебо у пациентов, получавших дупилумаб, наблюдалось значительное улучшение показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ

до и после приема бронхолитика, а также ЖЕЛ [53]. Согласно последующему анализу участников исследования с Т2-БА, дупилумаб значительно снижал ежегодную частоту обострений и улучшал показатели ОФВ₁ и ОФВ₁ в % от должного значения перед приемом бронходилататора независимо от наличия аллергической БА [54].

Дупилумаб приводит к клинически значимому улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, у детей и подростков, страдающих БА. В исследовании QUEST пациенты, получавшие дупилумаб, сообщали об уменьшении выраженности утренних и вечерних симптомов БА, оцениваемых с помощью опросника качества жизни при БА [40].

Показатели продолжали улучшаться на протяжении всей программы TRAVERSE. Более 75% пациентов, получавших дупилумаб, отметили клинически значимые улучшения после дополнительных 48 нед лечения [40, 48]. В исследовании VOYAGE дети, которых лечили дупилумабом, к 52-й нед продемонстрировали заметный прогресс по сравнению с исходными показателями во всех оцениваемых аспектах, включая симптомы, эмоциональное состояние и ограничение активности [55].

К 52-й нед у лиц, осуществлявших уход за детьми, страдающими БА и получающими дупилумаб, наблюдалось значительное улучшение общих показателей качества жизни и показателей эмоциональной функции и ограничения активности по конкретным предметным областям [55–57].

В исследовании QUEST показатели контроля заболевания (опросник контроля астмы; ACQ-5) улучшились у пациентов, получавших дупилумаб, уже на 2-й нед лечения [40]. Более чем у 85% участников исследования QUEST, включенных в дополнительное исследование TRAVERSE, клинически значимые улучшения в показателях ACQ-5 наблюдались после применения дупилумаба на протяжении 48 нед лечения [48]. В исследовании VENTURE пациенты, которым вводился дупилумаб, демонстрировали значительное улучшение показателей ACQ-5 по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с группой плацебо в конце 24-недельного периода исследования [46].

Исследование VOYAGE показало значительно лучший контроль БА в группах, получавших дупилумаб, включая пациентов с Т2-БА, исходным уровнем эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мм³ и аллергической БА, по сравнению с группой плацебо на 24-й и 52-й нед [47, 55].

Заметные нежелательные явления, о которых сообщалось у пациентов в возрасте 12 лет и старше, принимавших дупилумаб по поводу БА, включают реакцию в месте инъекции, которая наблюдалась у 18,4% пациентов опытной группы в исследовании QUEST [40, 46]. Также сообщалось о респираторных инфекциях, конъюнктивите и эозинофилии, причем эозинофилия наблюдалась у 14% пациентов, получавших дупилумаб, в исследовании VENTURE [40, 46].

Исследование TRAVERSE не выявило существенных изменений в профиле безопасности дупилумаба после дополнительных 96 нед лечения по сравнению с исходными исследованиями [48]. Аналогичным образом среди детей в возрасте от 6 до 11 лет наиболее часто регистрируемые побочные эффекты включают вирусную инфекцию верхних дыхательных путей, паразитарные заболевания и эозинофилию [47, 58]. Дупилумаб безопасен для применения у детей в возрасте от 6 лет и старше с инфекцией SARS-CoV-2 при легком течении [59].

ДУПИЛУМАБ И ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ

ЭЭ — это хроническое Т2-опосредованное заболевание пищевода. Оно проявляется в виде нарушения работы пищевода и скопления в его слизистой оболочке эозинофилов [60]. Заболеваемость ЭЭ быстро растет, особенно в развитых странах, и в настоящее время оценивается в 6,6 нового случая на 100 тыс. детей в год при общей распространенности 34 случая на 100 тыс. детей [61]. Развитие ЭЭ инициируется пищевыми продуктами и аэрогенными веществами и может сопровождаться целым спектром симптомов, включая дисфагию, застревание и непереносимость пищи, а также боль в животе [60, 62, 63]. Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации и Объединенной целевой группы по аллергологии и иммунологии (AGA JTF) 2020 г. по лечению ЭЭ как у взрослых, так и у детей рекомендуют применять ингибиторы протонной помпы (ИПП), глюкокортикоиды, используемые внутрь, включая будесонид в форме суспензии для приема внутрь и таблетки, ингаляционный флутиказона пропionate и диетотерапию в качестве первой линии лечения [64]. Руководство не содержит рекомендаций относительно биологических препаратов, включая терапию, направленную на рецепторы IL-4, и предполагает, что биологические препараты следует использовать только в контексте клинических исследований [64].

В ходе многочисленных исследований было показано, что дупилумаб улучшает гистологическую картину слизистой оболочки, уменьшает выраженность симптомов, снижает потребность в применении других препаратов и расширяет возможности диетического питания у педиатрических пациентов с ЭЭ [65–67].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном контрольном исследовании фазы III LIBERTY EoE TREET оценивалась роль дупилумаба в лечении ЭЭ у взрослых пациентов и подростков в возрасте 12 лет и старше. Подростки составляли примерно от четверти до трети участников экспериментальной группы. Исследование показало, что до 60% пациентов, еженедельно получавших дупилумаб, достигли гистологической ремиссии (≤ 6 эозинофилов в поле зрения) через 24 нед, и этот показатель увеличился до 85% через 52 нед в обеих группах исследования [68, 69].

M. Chehade и соавт. в плацебо-контролируемом исследовании фазы III изучали эффективность дупилумаба у детей в возрасте от 1 года до 11 лет с активным ЭЭ. Дупилумаб привел к гистологической ремиссии у значительно более высокого процента детей с ЭЭ, чем плацебо. Кроме того, режим лечения дупилумабом с более высокой дозой привел к улучшению показателей ключевых вторичных конечных точек по сравнению с плацебо [70].

У пациентов также наблюдались значительное уменьшение выраженности дисфагии и стабилизация эндоскопической картины и молекулярных маркеров Т2-воспаления на 24-й нед, при этом данные показатели сохранялись и на 52-й нед [69, 71]. Полученные результаты привели к тому, что в 2022 г. дупилумаб был одобрен FDA, а в 2023 г. — ЕМА в качестве первого препарата для лечения ЭЭ у детей в возрасте 12 лет и старше и массой тела не менее 40 кг.

Дупилумаб может улучшить качество жизни педиатрических пациентов. Особенности частоты приема препарата (еженедельно или раз в 2 нед) могут повысить приверженность лечению по сравнению с необходимостью ежедневного приема ИПП или глюкокортикоидов. Несмотря на отсутствие исследований о соблюдении тре-

бований терапии ЭЭ дупилумабом у детей, опыт работы показывает, что дискомфорт, связанный с инъекциями, является одной из основных причин прекращения приема препарата. В литературе отмечается, что наиболее частым нежелательным явлением, о котором сообщалось, была реакция в месте инъекции, которая наблюдалась у 22% участников. Другие нежелательные явления, встречающиеся у $\geq 10\%$ участников данной группы исследования, включают эозинофилию, эритему и отек в месте инъекции, назофарингит, головную боль, диарею, акне и сыпь [68, 69].

В исследовании LIBERTY EoE TREET также оценивалось влияние дупилумаба на показатели качества жизни, связанного со здоровьем, с использованием опросника влияния ЭЭ (Eosinophilic Esophagitis Impact Questionnaire; EoE-IQ), валидированного инструмента, оценивающего влияние ЭЭ на сон, социальные, эмоциональные и профессиональные функции [71]. В обеих группах исследования у пациентов, получавших дупилумаб, через 24 нед наблюдалось значительное снижение показателей EoE-IQ, что свидетельствует об улучшении качества их жизни [68, 69]. Через 52 нед пациенты в одной группе исследования сообщили о значительном снижении показателей EoE-IQ по сравнению с исходным уровнем, хотя не сообщалось, были ли эти показатели значительно ниже, чем полученные через 24 нед [68]. В другой части исследования также отмечалось снижение показателей EoE-IQ на 52-й нед по сравнению с исходным уровнем, но не сообщалось, были ли эти показатели значительно ниже, чем на исходной или на 24-й нед [69].

Несмотря на свои преимущества, дупилумаб, как правило, не используется в качестве препарата первой линии, но применяется при резистентном течении заболевания. В ретроспективном исследовании изучались практика назначения дупилумаба с мая 2022 по май 2023 г. и опыт применения дупилумаба у педиатрических пациентов [72]. С точки зрения врача, основными причинами назначения дупилумаба были отсутствие реакции на местные глюкокортикоиды (52%), несоблюдение режима приема (28%), побочные эффекты (10%) или необходимость лечения множественных атопических заболеваний (5%). Пациенты указали, что они начали прием дупилумаба из-за наличия множества сопутствующих заболеваний, неудовлетворительных результатов предыдущего лечения, а также из-за побочных эффектов и трудностей с соблюдением правил использования других методов лечения, в частности глюкокортикоидов местного действия [71].

Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять роль дупилумаба в лечении более широкого круга педиатрических пациентов с ЭЭ. Пациенты со стриктурами пищевода были исключены из исследования LIBERTY EoE TREET, однако дупилумаб может быть эффективным методом лечения в данной группе пациентов. G. Gangadharan Nambiar и соавт. описали случай 14-летнего мальчика с рефрактерным фиброзноэозом пищевода и множественными расширениями пищевода в анамнезе, у которого после начала лечения дупилумабом наблюдались улучшение симптомов и стойкое рассасывание стриктур [73]. Несмотря на отсутствие данных по педиатрическим пациентам, дупилумаб эффективен в лечении фиброзноэозов у взрослых. В когорте из 46 взрослых после терапии дупилумабом было отмечено увеличение диаметра просвета пищевода в среднем на 2,1 мм [74]. Учитывая потенци-

альную способность дупилумаба замедлять или даже обращать вспять процесс формирования стриктуры, следует рассмотреть возможность его применения в качестве препарата первой линии у пациентов, которым диагностируется фиброзноз при первичном исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на недолгую историю терапии дупилумабом в педиатрической популяции, его применение показало многообещающие результаты при лечении множества состояний, в патогенезе которых лежит Т2-воспаление, в первую очередь, БА, АтД и ЭЭ. Он продемонстрировал эффективность у пациентов с различными клиническими проявлениями, характеризующимися умеренным и тяжелым течением или рефрактерностью к лечению, и привел к улучшению качества жизни. С расширением применения дупилумаба появляется все больше данных о его полезности в лечении других заболеваний, опосредованных Т-клетками.

Остается много вопросов относительно краткосрочной и долгосрочной эффективности препарата. В настоящее время проводится исследование того, влияет ли дупилумаб на естественное течение БА, АтД и ЭЭ у детей. Необходимы дополнительные данные, чтобы лучше понять долгосрочную безопасность и эффективность применения дупилумаба на сроке более 148 нед. Кроме того, в настоящее время нет исследований, оценивающих иммуногенность дупилумаба у педиатрических пациентов. Необходимо дополнение клинических руководств по началу, мониторингу, продолжительности терапии и прекращению применения дупилумаба у детей. Также важно получить информацию о частоте, сроках и тяжести рецидива после прекращения лечения.

Наконец, важно лучше понять фармакокинетику дупилумаба у детей, учитывая одобрение FDA этого препарата в младших возрастных группах. Существует вариабельность в частоте дозирования, которая варьирует от 1 до 4 нед. Поскольку реакция в месте инъекции и дискомфорт являются распространенными причинами прекращения приема препарата у детей младшего возраста, необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности менее частого применения дупилумаба в борьбе с конкретными заболеваниями.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Косова — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи и утверждение окончательного варианта для публикации.

А.В. Фаянс — участие в редактировании рукописи, разработка дизайна исследования.

А.Э. Ибадуллаева — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы.

К.С. Гусев — разработка дизайна исследования, сбор данных.

А.Н. Николаева — участие в редактировании рукописи, анализ полученных данных.

Д.Г. Байбурдян — анализ и статистическая обработка данных.

Д.В. Калинин — сбор и проведение анализа данных, участие в редактировании рукописи.

Э.Ю. Иванова — написание и редактирование рукописи.

М.И. Корнилова — сбор данных, участие в написании рукописи.

С.Г. Серобян — оформление списка литературы, участие в написании рукописи.

И.Р. Фомина — анализ полученных данных.

З.Ш. Бухсаев — редактирование рукописи, участие в написании рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anna A. Kosova — data collection, review of scientific publications on the topic of the article, data analysis, writing, and approving the final version for publication.

Anastasiya V. Fayans — editing, research design development.

Aishan E. Ibadullaeva — review of scientific publications on the topic of the article, writing, working with the list of references.

Kirill S. Gusev — research design development, data collection.

Anastaiya N. Nikovaeva — editing, analysis of the data obtained.

Dayana G. Bayburdyan — data analysis and statistical processing.

Dmitriy V. Kalinin — data collection and analysis, editing.

Eleonora Yu. Ivanova — writing and editing.

Marina I. Kornilova — data collection, writing.

Saak G. Serobyan — registration of the list of references, writing.

Irina R. Fomina — analysis of the data obtained.

Ziki Sh. Bukhsaev — writing and 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

А.А. Косова

<https://orcid.org/0009-0008-6300-8989>

А.В. Фаянс

<https://orcid.org/0009-0009-5534-8243>

А.Э. Ибадуллаева

<https://orcid.org/0009-0006-0926-6579>

К.С. Гусев

<https://orcid.org/0009-0005-4807-9736>

А.Н. Николаева

<https://orcid.org/0009-0003-2090-5835>

Д.Г. Байбурдян

<https://orcid.org/0009-0002-8330-0414>

Д.В. Калинин

<https://orcid.org/0009-0005-7598-5515>

Э.Ю. Иванова

<https://orcid.org/0009-0006-9229-6962>

М.И. Корнилова

<https://orcid.org/0009-0000-1184-8734>

С.Г. Серобян

<https://orcid.org/0009-0007-2284-0608>

И.Р. Фомина

<https://orcid.org/0009-0008-5532-4332>

З.Ш. Бухсаев

<https://orcid.org/0009-0006-1307-7690>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Коннов П.Е., Арсеньева А.А. Эффективность и безопасность применения первого таргетного биологического препарата дупилумаб в терапии тяжелого непрерывно-рецидивирующего атопического дерматита // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2023. — Т. 99. — № 1. — С. 62–70. — doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1384> [Konnov PE, Arsenieva AA. Efficacy and safety of the first targeted biological drug dupilumab in the treatment of severe continuously relapsing atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(1):62–70. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1384>]
2. Чурюкина Э.В. Дупилумаб: аспекты применения при тяжелой бронхиальной астме в реальной клинической практике // *Практическая пульмонология*. — 2022. — № 2. — С. 3–10. — doi: <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2022-12937> [Churyukina EV. Dupilumab: aspects of use in severe bronchial asthma in real clinical practice. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2022;(2):3–10. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2022-12937>]
3. Глухова Е.А., Кувшинова Е.Д., Ревякина В.А. Опыт применения дупилумаба у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. — 2022. — № 3. — С. 14–23. — doi: <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-14-23> [Glukhova EA, Kuvshinova ED, Revyakina VA. Experience with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Allergology and Immunology in Paediatrics*. 2022;(3):14–23. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-14-23>]
4. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. In: *U.S. Food & Drug Administration*. Available online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf>. Accessed on November 08, 2024.
5. Augustin M, Bauer A, Ertner K, et al. Dupilumab Demonstrates Rapid Onset of Action in Improving Signs, Symptoms and Quality of Life in Adults with Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(3):803–816. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-023-00894-3>
6. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(4):417–428.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.12.020>
7. Потекаев Н.Н., Серов Д.Н., Михайлова И.А. и др. Современные аспекты патогенеза и терапии атопического дерматита // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2019. — Т. 18. — № 3. — С. 259–263. — doi: <https://doi.org/10.17116/klinderma201918031259> [Potekaev NN, Serov DN, Mikhailova IA, et al. Current aspects of pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(3):259–263. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/klinderma201918031259>]
8. Paller AS, Weidinger S, Capozza K, et al. Similarities and Differences in the Perception of Atopic Dermatitis Burden Between Patients, Caregivers, and Independent Physicians (AD-GAP Survey). *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(4):961–980. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00850-7>
9. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):5–14. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.13491>
10. Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1293–1300. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.013>
11. Wang A, Zhou Y, Luo Y, et al. High loading-dose of dupilumab resulted in rapid disease control in pediatric patients with atopic dermatitis. *Front Immunol*. 2023;14:1160710. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1160710>
12. Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Paller AS, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results Through Week 52 from a Phase III Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE). *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):365–383. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00683-2>
13. Ferrucci S, Casazza G, Zussino M, et al. Predictive Factors of Early Response to Dupilumab in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2023;12(20):6575. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12206575>
14. Kim EJ, Hlobik M, Ho T. Effectiveness of dupilumab in pediatric patients with a nummular phenotype of atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2024;41(3):455–457. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.15541>
15. Kim JW, Kim M, Ahn GS, Na JI. Dupilumab provides rapid improvement for morphologic variants of paediatric atopic dermatitis: A case series. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;88(6):834–839. doi: https://doi.org/10.25259/IJDVL_759_2021
16. Gelato F, Mastorino L, Stepkina E, et al. Is Dupilumab as Effective in Intrinsic Atopic Dermatitis as It Is in Extrinsic Atopic Dermatitis? *J Clin Med*. 2023;12(6):2189. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12062189>
17. Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Павлова Е.С. и др. Эффективность и безопасность дупилумаба при тяжелом атопическом дерматите у детей в возрасте до 6 лет: два клинических случая // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 5. — С. 443–449. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2622> [Murashkin NN, Opryatin LA, Pavlova ES, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Severe Atopic Dermatitis in Children under 6 Years of Age: Two Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):443–449. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2622>]
18. Kamphuis E, Boesjes CM, Loman L, et al. Dupilumab in daily practice for the treatment of pediatric atopic dermatitis: 28-week clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(12):e13887. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13887>
19. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10356):908–919. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01539-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01539-2)
20. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1282–1293. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.054>
21. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(1):44–56. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3336>
22. Siegfried EC, Simpson EL, Cork MJ, et al. Dupilumab Treatment Leads to Rapid and Consistent Improvement of Atopic Dermatitis in All Anatomical Regions in Patients Aged 6 Months to 5 Years. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(9):1987–2000. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-023-00960-w>
23. Paller AS, Bansal A, Simpson EL, et al. Clinically Meaningful Responses to Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Post-hoc Analyses from a Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(1):119–131. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00478-y>
24. Cork MJ, Lockshin B, Pinter A, et al. Clinically Meaningful Responses to Dupilumab Among Children Aged 6 Months to 5 Years with Moderate-to-severe Atopic Dermatitis who did Not Achieve Clear or Almost Clear Skin According to the Investigator's Global Assessment: A Post Hoc Analysis of a Phase 3 Trial. *Acta Derm Venereol*. 2024;104:adv13467. doi: <https://doi.org/10.2340/actadv.v104.13467>
25. Siegfried EC, Cork MJ, Katoh N, et al. Dupilumab Provides Clinically Meaningful Responses in Children Aged 6–11 Years with Severe Atopic Dermatitis: Post Hoc Analysis Results from a Phase III Trial. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(5):787–798. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00791-7>
26. Siegfried EC, Bieber T, Simpson EL, et al. Effect of Dupilumab on Laboratory Parameters in Adolescents with Atopic Dermatitis: Results from a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):243–255. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00583-3>
27. Paller AS, Wollenberg A, Siegfried E, et al. Laboratory Safety of Dupilumab in Patients Aged 6–11 Years with Severe Atopic Dermatitis: Results from a Phase III Clinical Trial. *Paediatr Drugs*. 2021;23(5):515–527. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00459-x>

28. Paller AS, Siegfried EC, Cork MJ, et al. Laboratory Safety from a Randomized 16-Week Phase III Study of Dupilumab in Children Aged 6 Months to 5 Years with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Paediatr Drugs*. 2023;25(1):67–77. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00553-8>
29. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol*. 2021;184(5):857–870. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19460>
30. Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, et al. Dupilumab Safety and Efficacy up to 1 Year in Children Aged 6 Months to 5 Years with Atopic Dermatitis: Results from a Phase 3 Open-Label Extension Study. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25(4):655–668. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-024-00859-y>
31. Global Burden of Disease due to Asthma. In: *The Global Asthma Report 2022*. Available online: <http://www.globalas-thmareport.org/burden/burden.php>. Accessed on November 08, 2024.
32. Бяловский Ю.Ю., Глотов С.И., Ракитина И.С., Ермачкова А.Н. Патогенетические аспекты фенотипирования бронхиальной астмы // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. — 2024. — Т. 32. — № 1. — С. 145–158. — doi: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ181606> [Byalovskiy YuYu, Glotov SI, Rakitina IS, Ermachkova AN. Pathogenetic Aspects of Bronchial Asthma Phenotyping. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2024;32(1):145–158. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ181606>]
33. Ricciardolo FLM, Bertolini F, Carriero V. The Role of Dupilumab in Severe Asthma. *Biomedicines*. 2021;9(9):1096. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091096>
34. Maisson N, Omony J, Illi S, et al. T2-high asthma phenotypes across lifespan. *Eur Respir J*. 2022;60(3):2102288. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.02288-2021>
35. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Макарова Е.А., Кочеткова С.А. Опыт использования дупилумаба в лечении тяжелой бронхиальной астмы // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — № 8. — С. 95–99. — doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000718> [Ignatova GL, Antonov VN, Makarova EA., Kochetkova SA. Experience of using dupilumab in the treatment of severe asthma. *Therapeutic Archive*. 2020;92(8):95–99. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000718>]
36. Tajiri T, Suzuki M, Nishiyama H, et al. Efficacy of dupilumab for airway hypersecretion and airway wall thickening in patients with moderate-to-severe asthma: A prospective, observational study. *Allergol Int*. 2024;73(3):406–415. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2024.02.002>
37. Tsuge M, Ikeda M, Tsukahara H. Novel Lung Growth Strategy with Biological Therapy Targeting Airway Remodeling in Childhood Bronchial Asthma. *Children (Basel)*. 2022;9(8):1253. doi: <https://doi.org/10.3390/children9081253>
38. Scott G, Asrat S, Allinne J, et al. IL-4 and IL-13, not eosinophils, drive type 2 airway inflammation, remodeling and lung function decline. *Cytokine*. 2023;162:156091. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.156091>
39. Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, et al. Biological Therapy of Severe Asthma with Dupilumab, a Dual Receptor Antagonist of Interleukins 4 and 13. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(6):974. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines10060974>
40. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–2496. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>
41. Jackson DJ, Bacharier LB, Phipatanakul W, et al. Dupilumab pharmacokinetics and effect on type 2 biomarkers in children with moderate-to-severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131(1):44–51.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.03.014>
42. Pavord ID, Deniz Y, Corren J, et al. Baseline FeNO Independently Predicts the Dupilumab Response in Patients With Moderate-to-Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(4):1213–1220.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.11.043>
43. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // *Пульмонология*. — 2022. — Т. 32. — № 3. — С. 393–447. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447> [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2022;32(3):393–447. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>]
44. Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(6):1217–1270. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.003>
45. Rajvanshi N, Kumar P, Goyal JP. Global Initiative for Asthma Guidelines 2024: An Update. *Indian Pediatr*. 2024;61(8):781–786.
46. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–2485. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>
47. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2230–2240. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106567>
48. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(1):11–25. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00322-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00322-2)
49. Corren J, Castro M, O'Riordan T, et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):516–526. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.050>
50. Bourdin A, Papi AA, Corren J, et al. Dupilumab is effective in type 2-high asthma patients receiving high-dose inhaled corticosteroids at baseline. *Allergy*. 2021;76(1):269–280. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14611>
51. Rabe KF, Pavord ID, Castro M, et al. Dupilumab efficacy and safety in patients with asthma and blood eosinophils ≥ 500 cells/ μ L-1. *Eur Respir J*. 2022;59(6):2102577. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.02577-2021>
52. Bleecker ER, Panettieri RA Jr, Lugogo NL, et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Type 2 Asthma with and without Elevated Blood Neutrophils. *J Immunol Res*. 2023;2023:9943584. doi: <https://doi.org/10.1155/2023/9943584>
53. Bacharier LB, Guilbert TW, Katelaris CH, et al. Dupilumab Improves Lung Function Parameters in Pediatric Type 2 Asthma: VOYAGE Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(4):948–959. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.12.006>
54. Papadopoulos NG, Szefer SJ, Bacharier LB, et al. Assessment of dupilumab in children with moderate-to-severe type 2 asthma with or without evidence of allergic asthma. *Allergy*. 2023;78(8):2157–2167. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15743>
55. Fiocchi AG, Phipatanakul W, Zeiger RS, et al. Dupilumab leads to better-controlled asthma and quality of life in children: the VOYAGE study. *Eur Respir J*. 2023;62(5):2300558. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00558-2023>
56. Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1410–6. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00117509>
57. Lu MA, Eckmann T, Ruvalcaba E, et al. Family management of asthma in Head Start preschool children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128(2):178–183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.11.002>
58. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Assessment of long-term safety and efficacy of dupilumab in children with asthma (LIBERTY ASTHMA EXCURSION): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2024;12(1):45–54. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00303-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00303-X)
59. Manti S, Giallongo A, Pecora G, et al. Safety of biologics in severe asthmatic patients with SARS-CoV-2 infection: A prospective study. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(4):1085–1091. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.26298>
60. Бурлуцкая А.В., Статова А.В., Долбнева О.В. и др. Эозинофильный эзофагит у детей: клинические случаи // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2022. — Т. 29. — № 4. — С. 94–106. — doi: <https://doi.org/10.25207/1608->

- 6228-2022-29-4-94-106 [Burlutskaya AV, Statova AV, Dolbneva OV, et al. Eosinophilic Esophagitis in Children: Clinical Cases. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022;29(4):94–106. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-94-106>]
61. Votto M, De Filippo M, Caimmi S, et al. A Practical Update on Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Children (Basel)*. 2023;10(10):1620. doi: <https://doi.org/10.3390/children10101620>
62. Menard-Katcher C, Furuta GT, Kramer RE. Dilation of Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Adverse Events and Short-term Outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(5):701–706. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001336>
63. Dowling PJ, Neuhaus H, Polk BI. The Role of the Environment in Eosinophilic Esophagitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(3):330–339. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8697-9>
64. Hirano I, Chan ES, Rank MA, et al. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(5):416–423. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.03.020>
65. Bawany F, Franco AI, Beck LA. Dupilumab: One therapy to treat multiple atopic diseases. *JAAD Case Rep*. 2020;6(11):1150–1152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2020.08.036>
66. Syverson EP, Rubinstein E. Real World Experience With Dupilumab in Eosinophilic Esophagitis in Children and Young Adults at a Tertiary Care Pediatric Medical Center. *JPGN Rep*. 2022;3(2):e180. doi: <https://doi.org/10.1097/PG9.0000000000000180>
67. Spergel BL, Ruffner MA, Godwin BC, et al. Improvement in eosinophilic esophagitis when using dupilumab for other indications or compassionate use. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128(5):589–593. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.01.019>
68. Rothenberg ME, Dellon ES, Collins MH, et al. Efficacy and safety of dupilumab up to 52 weeks in adults and adolescents with eosinophilic oesophagitis (LIBERTY EoE TREET study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(11):990–1004. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00204-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00204-2)
69. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2022;387(25):2317–2330. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2205982>
70. Chehade M, Dellon ES, Spergel JM, et al. Dupilumab for Eosinophilic Esophagitis in Patients 1 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*. 2024;390(24):2239–2251. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312282>
71. McCann E, Chehade M, Spergel JM, et al. Validation of the novel Eosinophilic Esophagitis Impact Questionnaire. *J Patient Rep Outcomes*. 2023;7(1):120. doi: <https://doi.org/10.1186/s41687-023-00654-z>
72. Nguyen N, Burger C, Skirka S, et al. One Year Into Dupilumab: Physician and Patient Experiences in Initiating Dupilumab for Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;77(4):536–539. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003901>
73. Gangadharan Nambiar G, Rahhal R, Davis BP, et al. Refractory Pediatric Fibrostenotic Eosinophilic Esophagitis Treated With Dupilumab. *ACG Case Rep J*. 2022;9(11):e00887. doi: <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000887>
74. Lee CJ, Dellon ES. Real-World Efficacy of Dupilumab in Severe, Treatment-Refractory, and Fibrostenotic Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(2):252–258. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.08.015>

Статья поступила: 07.09.2024, принята к печати: 16.12.2024
The article was submitted 07.09.2024, accepted for publication 16.12.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Косова Анна Александровна, студентка [Anna A. Kosova, student]; **адрес:** 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4 [address: 2, Bolshaya Pirogovskaya Str., building 4, Moscow, 119435, Russian Federation]; **телефон:** +7 (993) 044-86-94, **e-mail:** olofb@list.ru

Фаянс Анастасия Витальевна, студентка [Anastasiya V. Fayans, student]; **e-mail:** fanast@mail.ru

Ибадуллаева Айшан Эльбрус кызы, студентка [Aishan E. Ibadullaeva, student]; **e-mail:** ayshan.ibadullaeva070700@mail.ru

Гусев Кирилл Сергеевич, студент [Kirill S. Gusev, student]; **e-mail:** kguss01@mail.ru

Николаева Анастасия Николаевна, студентка [Anastaiya N. Nikovaeva, student]; **e-mail:** n.nastja2002@list.ru

Байбурдян Даяна Гагиковна, студентка [Dayana G. Bayburdyan, student]; **e-mail:** supercat142@gmail.com

Калинин Дмитрий Вячеславович, студент [Dmitriy V. Kalinin, student]; **e-mail:** dimon080302@mail.ru

Иванова Элеонора Юрьевна, студентка [Eleonora Yu. Ivanova, student]; **e-mail:** eleonora.ivanova17@icloud.com

Корнилова Марина Игоревна, студентка [Marina I. Kornilova, student]; **e-mail:** m.kornilova.01@mail.ru

Серобян Саак Грачяевич, студент [Saak G. Serobyen, student]; **e-mail:** saak.king@mail.ru

Фомина Ирина Романовна, студентка [Irina R. Fomina, student]; **e-mail:** irfomina@mail.ru

Бухсаев Зики Шахларович, студент [Ziki Sh. Bukhsaev, student]; **e-mail:** zikibukhsaev@mail.ru

А.И. Хавкин^{1, 3}, А.В. Налетов²¹ НИКИ детства, Москва, Российская Федерация² ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация³ БелГУ, Белгород, Российская Федерация

Куркумин — новое направление дополнительной терапии язвенного колита

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра гастроэнтерологии и гепатологии НИКИ детства Минздрава Московской области, профессор кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, **тел.:** +7 (903) 796-59-07, **e-mail:** gastropedclin@gmail.ru

Лечение язвенного колита остается сложной задачей. Постоянно ведется поиск новых направлений терапии данного заболевания. В последние годы все больше внимания уделяется куркумину — активному полифенолу, содержащемуся в корне куркумы, который обладает многочисленными положительными эффектами на организм человека, включая противовоспалительное, антиканцерогенное и антиоксидантное свойства. Куркумин воздействует на несколько сигнальных клеточных путей и оказывает влияние на состав микробиоты кишечника. В данном обзоре обобщены современные сведения о перспективах использования куркумина в терапии язвенного колита.

Ключевые слова: куркумин, язвенный колит, терапия, кишечная микробиота

Для цитирования: Хавкин А.И., Налетов А.В. Куркумин — новое направление дополнительной терапии язвенного колита. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(6):534–538. <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2840>

Заболеваемость воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) имеет устойчивый рост в большинстве развитых и развивающихся стран, создавая глобальную проблему для здравоохранения. На сегодняшний день ВЗК страдают более 6 млн человек во всем мире [1, 2]. У четверти пациентов симптомы заболевания манифестируют в детском или подростковом возрасте. Популяционные исследования S.C. Ng и соавт. показывают, что у взрослых самая высокая распространенность язвенного колита (ЯК) наблюдается в Европе и Северной Америке (505 на 100 тыс. в Норвегии и 286 на 100 тыс. в США). В педиатрической популяции распространенность ЯК оценивается в 22 на 100 тыс. в большинстве регионов Европы и Северной Америки [3].

ЯК — полиэтиологическое заболевание со сложным патогенезом, в основе которого лежат генетическая предрасположенность, нарушение иммунологической регуляции, дисбиоз кишечника, дисфункция эпителиального барьера и воздействие факторов окружающей среды, которые в совокупности приводят к разви-

тию и поддержанию хронического воспаления в стенке толстой кишки [4]. В наши дни все больше внимания уделяется необходимости изменения воздействия факторов окружающей среды, включая коррекцию диеты. Принятие западных привычек питания современными жителями мегаполисов привело к значительному снижению потребления клетчатки и рассматривается в качестве фактора повышения распространенности заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5].

Основная цель терапии ЯК — индукция и поддержание ремиссии, определяемой как исчезновение симптомов при эндоскопически подтвержденном заживлении слизистой оболочки. Фармакологическое лечение ЯК зависит от распространенности и степени активности заболевания, включает в себя использование препаратов 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикоидов, иммуносупрессивных и генно-инженерных иммунобиологических препаратов, обладающих антицитокиновыми и антиинтегриновыми эффектами. К сожалению, монотерапия не всегда полностью эффективна, а длительная

Anatoly I. Khavkin^{1, 3}, Andrew V. Nalyotov²¹ Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation² Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation³ Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

Curcumin as a Novel Trend in Adjunctive Therapy for Ulcerative Colitis

Management of ulcerative colitis remains challenging. The search of new treatment approaches for this disease is constantly continuing. In recent years, the focus was changed to curcumin, active polyphenol found in turmeric roots, that has numerous positive effects on the human body such as anti-inflammatory, anti-carcinogenic, and antioxidant features. Curcumin affects several signaling cellular pathways and gut microbiota content. This review summarizes modern data on the curcumin potential use in ulcerative colitis management.

Keywords: curcumin, ulcerative colitis, therapy, intestinal microbiota

For citation: Khavkin Anatoly I., Nalyotov Andrew V. Curcumin as a Novel Trend in Adjunctive Therapy for Ulcerative Colitis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(6):534–538. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2840>

комбинация нескольких препаратов может вызывать возникновение серьезных побочных эффектов — таких, например, как лимфома [6].

В последнее время изучаются альтернативные варианты лечения ВЗК, которые включают в себя особые диетические подходы или использование нутрицевтиков (например, полифенолов) — пищевых продуктов (или частей пищевого продукта), которые обеспечивают медицинскую или оздоровительную пользу, включая профилактику и/или лечение заболевания [7].

В данной статье освещаются клинические перспективы использования куркумина в качестве дополнительной терапии при ЯК с акцентом на его влияние на состояние кишечной микробиоты.

За последние несколько лет куркумин — природный полифенол, относящийся к семейству куркуминоидов (соединения, полученные из *Curcuma longa* L.), вызывает большой интерес исследователей как средство дополнительной терапии ЯК. Куркумин, также известный как «золотая специя Индии», тысячелетиями использовался в качестве важного лекарственного растительного ингредиента. На сегодняшний день куркумин — оранжево-желтый кристаллический порошок — широко применяется в пищевой промышленности, главным образом в качестве красителя (Е100) при производстве пищевых продуктов и напитков. Также он остается популярной диетической специей во многих кухнях мира. Данный полифенол благотворно воздействует на состав кишечной микробиоты, обладает антиоксидантными, противоопухолевыми и противовоспалительными свойствами [8].

Прием куркумина является безопасным, что подтверждено в клинических исследованиях. Объединенный экспертный комитет ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам (JECFA) и Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA) определили допустимую суточную норму потребления для куркумина — 0–3 мг/кг массы тела [9].

Коммерческий куркумин состоит из трех основных соединений, которые в совокупности называются куркуминоидами: куркумин (82%), деметоксикуркумин (15%) и бис-деметоксикуркумин (3%).

Куркумин — низкомолекулярное липофильное соединение, которое почти нерастворимо в водных физиологических средах. Его молекулы могут накапливаться в клеточных мембранах и действовать как антиоксидант, поглощая активные формы кислорода. Куркумин стабилен в диапазоне pH от 2,5 до 6,5 и сохраняет свои биологически активные свойства при низком pH содержимого желудка. После приема куркумин быстро метаболизируется в печени, почках и слизистой оболочке кишечника путем восстановления, сульфатирования и глюкуронидации на фоне низкой степени всасывания из кишечника [10, 11]. Кроме того, не всосавшийся куркумин метаболизируется рядом представителей кишечной микробиоты. Так, показано, что *E. coli* обладает самой высокой метаболизирующей активностью среди микроорганизмов, преобразующих куркумин, благодаря наличию NADPH-зависимого фермента (CurA) [12].

То есть, учитывая вышесказанное, важно подчеркнуть, что, несмотря на позитивные биологические эффекты куркумина, основными ограничениями его применения как терапевтического средства в течение длительного периода времени были химическая нестабильность и плохая биодоступность с очень низкими или почти неопределяемыми концентрациями в крови и внекишечных тканях, а также его быстрые метабо-

лизм и элиминация. Поэтому поиск подходящего метода доставки являлся сложной задачей для использования куркумина в качестве средства лечения ряда заболеваний [13].

Наилучшим способом нивелирования вышеуказанных недостатков куркумина явилась его комбинация с природным алкалоидом черного перца пиперином (*Piper nigrum*) — мощным ингибитором процесса его глюкуронизации. Куркумин, диспергированный до степени коллоидных наночастиц («Теракурмин»), в исследованиях на здоровых добровольцах показал значительно возросшую способность к абсорбции в тонкой кишке, которая в 27 раз превышала всасываемость порошка куркумина [14]. Другим примером улучшения биодоступности данного полифенола является включение куркумина в мицеллярную систему, представляющую собой агрегаты поверхностно-активных веществ в коллоидном растворе, состоящие из большого числа амфифильных молекул. У здоровых испытуемых введение микронизированного порошка куркумина и куркумина, включенного в жидкие мицеллы, приводило к более значительному повышению концентрации куркумина в плазме и моче, чем после добавления нативного куркумина [15].

Выраженные противовоспалительные свойства куркумина, описываемые на протяжении многих лет, привлекли большой интерес исследователей в контексте лечения заболеваний, имеющих хроническую воспалительную основу. NF-κB является многофункциональным ключевым ядерным фактором транскрипции, участвующим в развитии воспалительных заболеваний. Противовоспалительный эффект куркумина в основном опосредуется способностью ингибировать внутриклеточный сигнальный путь NF-κB, блокируя киназу IκкappaB (IκB), что приводит к предотвращению опосредованного цитокинами фосфорилирования и деградации IκB, являющейся ингибитором NF-κB. Данные механизмы приводят к ингибированию экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1 и 6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α). Также сообщалось, что куркумин ингибирует активность провоспалительных белков (активаторный белок 1, рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма (PPAR-γ), β-катенин) [16].

При развитии воспаления в слизистой оболочке кишечника высокие концентрации кислорода делают кишечную среду токсичной для обитания облигатных анаэробов, что приводит к уменьшению слоя кишечной слизи, способствуя дисбалансу кишечной микробиоты с уменьшением *Firmicutes* и *Bacteroidetes* и ростом факультативно-анаэробных *Enterobacteriaceae* и адгезивно-инвазивной *E. coli*, которые ассоциированы с ухудшением симптомов ВЗК [4].

Прием куркумина приводит к появлению его высокой концентрации в ЖКТ, что вызвало большой интерес исследователей к изучению влияния полифенола на состояние кишечной микробиоты [11, 17]. В исследованиях установлено, что между куркумином и кишечной микробиотой существует двунаправленное взаимодействие. Бактерии активно участвуют в метаболизме куркумина, что приводит к его биотрансформации с образованием метаболитов. Добавки куркумина стимулируют рост полезных штаммов бактерий, улучшают барьерную функцию кишечника и снижают экспрессию провоспалительных медиаторов [18].

Только в одном исследовании на здоровых людях оценивались изменения кишечной микробиоты после

перорального приема куркумина. Так, С.Т. Peterson и соавт. в исследовании с участием 30 здоровых испытуемых оценивали изменения в микробиоте кишечника с использованием метода секвенирования 16S рДНК после приема куркумы в суточной дозе 6000 мг с экстрактом черного перца, куркумина в суточной дозе 6000 мг с экстрактом черного перца или плацебо исходно и через 4 и 8 нед. Было обнаружено, что и куркума, и куркумин сходным образом изменяют микробиоту кишечника. У участников, принимавших добавки с куркумой, наблюдалось увеличение количества видов микробов на 7%, а у субъектов, получавших куркумин, количество изучаемых видов бактерий увеличилось в среднем на 69%. Авторы указали, что реакция кишечной микробиоты на проводимую саплементацию была персонализированной. Субъекты, ответившие на прием биологических добавок, показали равномерное увеличение большинства видов *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Citrobacter* spp., *Cronobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Parabacteroides* spp. и *Pseudomonas* spp. с уменьшением относительной численности нескольких видов *Blautia* spp. и большинства видов *Ruminococcus* spp. [19].

Изученные свойства куркумина в отношении коррекции видов бактерий, участвующих в патогенезе ВЗК, могут расширить представление о терапевтических возможностях данного полифенола, предоставляя возможность для проведения комPLEMENTАРНОЙ терапии при ЯК [20].

На сегодняшний день не было исследовано влияние куркумина на микробиоту кишечника у пациентов с ЯК, имеются лишь два исследования, изучающие влияние добавок куркумина на кишечную микробиоту на экспериментальных моделях колита у животных.

В первом R.M. McFadden и соавт. оценивали эффект диеты с добавлением куркумина в модели на мышах с колоректальным раком, ассоциированным с колитом. Добавление куркумина увеличивало выживаемость особей и полностью устраняло опухолевую нагрузку. Также данная диета приводила к увеличению бактериального разнообразия, увеличила относительную численность *Lactobacillales* и уменьшила количество *Coriobacteriales*. Авторы пришли к выводу, что благоприятное влияние куркумина на онкогенез было связано с поддержанием большего разнообразия микробиоты толстой кишки [21].

Во втором исследовании, проведенном M. Ohno соавт., изучалось влияние добавок с наночастицами куркумина («Теракурмина») на колит, вызванный декстрансульфатом натрия (DSS) у мышей. Предложенная терапия увеличила численность бактерий, продуцирующих бутират, что вызывало повышение уровня бутирата в фекалиях. Известно, что бутират представляет собой основной энергетический субстрат для колоноцитов, модулирует барьерную функцию кишечника посредством сборки белков плотных контактов, активации бокаловидных клеток [22].

С 2020 г. интерес к изучению эффективности использования куркумина для лечения ЯК заметно возрос, о чем свидетельствует увеличение числа опубликованных систематических обзоров. S. Chandan и соавт. проведен обзор и анализ семи клинических исследований, в которых приняли участие 380 пациентов с ЯК (куркумин $n = 188$, плацебо $n = 190$). Авторы пришли к выводу, что комбинированная терапия на основе месаламина и куркумина почти в 3 раза повышала шансы клиниче-

ского ответа у пациентов относительно группы получавших плацебо [23].

T. Zheng и соавт. проанализировали результаты шести клинических исследований с участием 349 пациентов с ЯК (куркумин $n = 173$, контрольная группа $n = 176$), которые показали, что терапия месалазином с добавлением куркумина является безопасной и эффективной в отношении индукции клинической и эндоскопической ремиссии заболевания. Авторы рекомендуют провести дальнейшие исследования для определения подходящей лекарственной формы, дозы, продолжительности и способа доставки куркумина [24].

M.R. Coelho и соавт. в своем систематическом обзоре провели анализ шести клинических исследований с участием 372 пациентов с ЯК. Куркумин давали с целью индукции ремиссии у пациентов с легкой и умеренной активностью заболевания. Исследования показали хорошую переносимость куркумина в сочетании со стандартными методами лечения. Кроме того, 5 из шести исследований продемонстрировали хорошие результаты, связанные с достижением клинической и/или эндоскопической ремиссии [25].

R.A. Goulart и соавт. в своем метаанализе провели изучение четырех клинических исследований с участием 238 пациентов с ЯК легкой и умеренной тяжести, где оценили эффективность перорального приема куркумина в отношении индукции ремиссии заболевания. Авторы пришли к выводу, что добавление куркумина в качестве дополнения к стандартной терапии ЯК оказало благотворное влияние в отношении развития клинической ремиссии ЯК [26].

Недавний систематический обзор, выполненный J Yin и соавт., посвященный оценке эффективности и безопасности терапии куркумином у пациентов с ЯК, включал шесть клинических исследований с общим числом пациентов $n = 385$. Авторы сообщили, что прием куркумина в дополнение к стандартной терапии ЯК может быть эффективной стратегией в отношении достижения клинической ремиссии заболевания, не вызывая развития серьезных побочных эффектов [27].

Таким образом, на сегодняшний день накапливаются данные о противовоспалительном эффекте куркумина у пациентов с ЯК. Однако по-прежнему недостаточно сведений, позволяющих оценить его влияние на состав и функционирование кишечной микробиоты. Для некоторых пациентов с ЯК, по-видимому, прием куркумина в дополнение к стандартной терапии позволит повысить эффективность лечения в отношении сроков индукции и поддержания ремиссии заболевания, улучшения качества жизни пациентов. Необходимы дальнейшие исследования для оценки преимуществ использования добавок куркумина в терапии пациентов с ЯК, определения эффективной его дозировки и оценки его влияния на состав, разнообразие и метаболические функции кишечной микробиоты.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — концепция статьи, поиск и перевод литературы, написание.

А.В. Налетов — концепция статьи, поиск и перевод литературы, написание.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — manuscript concept, literature search and translation, manuscript writing.

Andrew V. Nalyotov — manuscript concept, literature search and translation, manuscript writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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., Федулова Э.Н., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: алгоритмы диагностики и современные стратегии терапии // *Вопросы диетологии*. — 2023. — Т. 13. — № 3. — С. 32–42. — 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. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–2778. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
4. 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>]
5. Serrano-Moreno C, Brox-Torrecilla N, Arhip L, et al. Diets for inflammatory bowel disease: What do we know so far? *Eur J Clin Nutr*. 2022;76(9):1222–1233. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-021-01051-9>
6. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative colitis-diagnostic and therapeutic algorithms. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(33-34):564–574. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0564>
7. Sachdeva V, Roy A, Bharadvaja N. Current prospects of nutraceuticals: A review. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020;21(10):884–896. doi: <https://doi.org/10.2174/1389201021666200130113441>
8. Perrone D, Ardito F, Giannatempo G, et al. Biological and therapeutic activities, and anticancer properties of curcumin. *Exp Med*. 2015;10(5):1615–1623. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2749>
9. European Food Safety Authority Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food. Scientific Opinion on the re-evaluation of curcumin (E 100) as a food additive. *EFSA J*. 2010;8:1679.
10. Kharat M, Du Z, Zhang G, McClements DJ. Physical and chemical stability of curcumin in aqueous solutions and emulsions: impact of pH, temperature and molecular environment. *J Agric Food Chem*. 2017;65(8):1525–1532. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04815>

DISCLOSURE OF INTEREST

Not specified.

ORCID

А.И. Хавкин

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

А.В. Налетов

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

11. Scazzocchio B, Minghetti L, D'Archivio M. Interaction between gut microbiota and curcumin: A new key of understanding for the health effects of curcumin. *Nutrients*. 2020;12(9):2499. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12092499>
12. Hassaninasab A, Hashimoto Y, Tomita-Yokotani K, Kobayashi M. Discovery of the curcumin metabolic pathway involving a unique enzyme in an intestinal microorganism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(16):6615–6620. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1016217108>
13. Tabanelli R, Brogi S, Calderone V. Improving curcumin bioavailability: Current strategies and future perspectives. *Pharmaceutics*. 2021;13(10):1715. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101715>
14. Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K, et al. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(5):660–665. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb.34.660>
15. Schiborr C, Kocher A, Behnam D, et al. The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(3):516–527. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300724>
16. Wang Y, Tang Q, Duan P, Yang L. Curcumin as a therapeutic agent for blocking NF- κ B activation in ulcerative colitis. *Immunopharmacol*. 2018;40(6):476–482. doi: <https://doi.org/10.1080/08923973.2018.1469145>
17. Ng QX, Soh AYS, Loke W, et al. A Meta-analysis of the clinical use of curcumin for irritable bowel syndrome (IBS). *J Clin Med*. 2018;7(10):298. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm7100298>
18. Jabczyk M, Nowak J, Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzińska B. Curcumin and its potential impact on microbiota. *Nutrients*. 2021;13(6):2004. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13062004>
19. Peterson CT, Vaughn AR, Sharma V, et al. Effects of turmeric and curcumin dietary supplementation on human gut microbiota: A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Evid Based Integr Med*. 2018;23:2515690X18790725. doi: <https://doi.org/10.1177/2515690X18790725>
20. LeBlanc JF, Segal JP, de Campos Braz LM, Hart AL. The Microbiome as a therapy in pouchitis and ulcerative colitis. *Nutrients*. 2021;13(6):1780. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13061780>
21. McFadden RM, Larmonier CB, Shehab KW, et al. The role of curcumin in modulating colonic microbiota during colitis and colon cancer prevention. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2483–2494. doi: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000522>
22. Ohno M, Nishida A, Sugitani Y, et al. Nanoparticle curcumin ameliorates experimental colitis via modulation of gut microbiota and induction of regulatory T cells. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185999. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185999>
23. Chandan S, Mohan BP, Chandan OC, et al. Curcumin use in ulcerative colitis: Is it ready for prime time? A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Ann Gastroenterol*. 2020;33:53–58. doi: <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0439>
24. Zheng T, Wang X, Chen Z, et al. Efficacy of adjuvant curcumin therapy in ulcerative colitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(5):722–729. doi: <https://doi.org/10.1111/jgh.14911>

25. Coelho MR, Romi MD, Ferreira DMTP, et al. The use of curcumin as a complementary therapy in ulcerative colitis: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *Nutrients*. 2020;12(8):2296. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12082296>

26. Goulart RA, Barbalho SM, Rubira CJ, et al. Curcumin therapy for ulcerative colitis remission: Systematic review and meta-analysis.

Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;14(12):1171–1179. doi: <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1808460>

27. Yin J, Wei L, Wang N., et al. Efficacy and safety of adjuvant curcumin therapy in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *J Ethnopharmacol*. 2022;289:115041. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115041>

Статья поступила: 30.08.2024, принята к печати: 16.12.2024

The article was submitted 30.08.2024, accepted for publication 16.12.2024

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, д. 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; **e-Library SPIN:** 5876-7445

А.И. Хавкин^{1, 2}, К.М. Николайчук³, А.С. Веремченко³, И.Д. Левченко³, П.Я. Платонова³,
М.Ф. Новикова³, А.С. Тумас³, Е.Е. Вергунова³, Д.А. Лукичев³, Д.А. Сергеев³, Е.В. Шрайнер^{3, 4, 5}

¹ НИКИ детства, Москва, Российская Федерация

² БелГУ, Белгород, Российская Федерация

³ НГУ, Новосибирск, Российская Федерация

⁴ ИХБФМ СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация

⁵ ГК ЦНМТ, Новосибирск, Российская Федерация

Современный опыт фармакотерапии синдрома раздраженного кишечника у детей

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра гастроэнтерологии и гепатологии НИКИ детства Минздрава Московской области, профессор кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, тел.: +7 (903) 796-59-07, e-mail: gastropedclin@gmail.ru

В данном обзоре рассматриваются современные подходы к диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника (СРК) у детей — одного из наиболее распространенных функциональных расстройств ЖКТ. СРК характеризуется хроническими абдоминальными болями, нарушениями моторики кишечника и изменениями стула, что существенно снижает качество жизни пациентов. В статье подробно анализируются патогенетические механизмы СРК, включая роль оси «кишечник – мозг», микробиоты кишечника и нейроэндокринных факторов. Особое внимание уделено фармакотерапии СРК у детей, включая использование антидепрессантов, пробиотиков и растительных компонентов, а также роли корректоров моторной деятельности пищеварительного тракта в купировании симптомов. Рассмотрены современные рекомендации по применению различных классов антидепрессантов с учетом их фармакокинетических и фармакодинамических особенностей. Также анализируются перспективы использования пробиотиков и растительных препаратов в комплексной терапии СРК. Полученные данные подтверждают необходимость персонализированного подхода к лечению СРК с учетом генетических и физиологических особенностей пациентов.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, фармакотерапия, микробиота кишечника, ось «мозг – кишечник», фармакогеномика

Для цитирования: Хавкин А.И., Николайчук К.М., Веремченко А.С., Левченко И.Д., Платонова П.Я., Новикова М.Ф., Тумас А.С., Вергунова Е.Е., Лукичев Д.А., Сергеев Д.А., Шрайнер Е.В. Современный опыт фармакотерапии синдрома раздраженного кишечника у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(6):539–550. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2841>

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой одно из наиболее распространенных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характеризующееся разнообразными симптомами, включающими хроническую боль и дискомфорт в животе, вздутие, метеоризм, запор, диарею и чередование последних. Согласно критериям ROME IV (Rome Foundation Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders — международные диагностические критерии для функциональных желудочно-кишечных расстройств), СРК определяется как клинический синдром, проявляющийся рецидивирующими болями или дискомфортом в животе, которые возникают по крайней мере 3 дня в месяц в течение последних 3 мес и сопровождаются двумя или более из следующих признаков [1–3]:

- улучшение состояния после дефекации;
- начало симптомов, связанное с изменением частоты или консистенции стула;
- симптомы должны проявляться не менее чем за 6 мес до постановки диагноза.

Классификация СРК основывается на характеристиках стула. В частности, выделяют три основные формы [2]:

- (1) СРК с преобладанием запоров (СРК-З), при котором более 25% актов дефекации сопровождаются плотным или комковатым стулом и менее 25% — жидким или водянистым;
- (2) СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), когда более 25% стула является жидким или водянистым и менее 25% — плотным или комковатым;
- (3) СРК со смешанным типом стула (СРК-С), при котором более 25% актов дефекации связаны как с плотным/комковатым, так и с жидким/водянистым стулом.

Развитие и прогрессирование СРК обусловлены множеством факторов, включая нарушение моторики ЖКТ, висцеральную гиперчувствительность, дисбаланс кишечной микробиоты, изменения в оси «мозг – кишечник», воспалительные процессы в пищеварительном тракте, а также психологические проблемы [4, 5]. Эти механизмы взаимодействуют между собой, создавая многофакторную основу для возникновения симптомов

СРК, что существенно затрудняет диагностику и лечение заболевания.

В связи с многообразием факторов и симптомов терапия СРК направлена на устранение конкретных проявлений заболевания. В последние годы были разработаны различные подходы к лечению, нацеленные на облегчение болевого синдрома, регулирование моторики кишечника и устранение сопутствующих психологических расстройств. Один из ключевых методов лечения — это коррекция диеты. Используются такие диетические стратегии, как диета с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAP), безглютеновая диета, а также диеты с пониженным содержанием крахмала и сахара (SSRD) [6].

Кроме того, фармакотерапия играет важную роль в лечении СРК. Препараты направлены на коррекцию воспалительных, иммунных и нейроэндокринных механизмов, участвующих в развитии висцеральной гиперчувствительности, хронического воспаления тонкой кишки и толстого кишечника, а также изменения проницаемости кишечной стенки [7]. Ось «мозг — кишечник» тоже становится важной целью лечения, поскольку регуляция уровня нейромедиаторов может существенно влиять на симптомы СРК. Важную роль в развитии СРК играют модуляция болевого порога, моторики ЖКТ и изменения в уровнях нейромедиаторов и их рецепторов [1].

Особое внимание уделяется постинфекционным формам СРК, где свою эффективность показало применение пробиотиков. Пробиотики могут продуцировать метаболиты, ингибирующие рост патогенных микроорганизмов, а также способствовать улучшению переваривания лактозы и деконъюгации желчных солей, что положительно сказывается на регуляции уровня липидов в крови [8, 9].

СРК представляет собой значимую эпидемиологическую проблему, охватывающую от 2 до 25% детей в возрасте от 4 до 17 лет. Согласно данным одного из исследований, СРК затрагивает 10–15% людей во всем мире, при этом доля пациентов до 18 лет среди них составляет от 8 до 38% [10, 11]. В различных странах мира эпидемиология СРК среди детей была изучена и продемонстрировала вариативные показатели распространенности.

На основании статистических данных за 2014 г., проведенных по критериям ROME III, было установлено, что распространенность СРК среди детей и подростков варьирует в зависимости от региона. Например, в Греции этот показатель составил 2,9%, в Нигерии — 9,9%, в странах Южной Америки — от 3,8 до 16%, а в Шри-Ланке — от 3,6 до 7%. В Китае уровень распространенности варьировал в пределах от 12 до 17%, тогда как в Стамбуле он достигал 22,6%. В сравнении с этими данными в Соединенных Штатах Америки распространенность СРК среди детей значительно ниже и составляет 2–5% [11].

Следует отметить, что СРК чаще всего выявляется у детей в возрасте от 8 до 12 лет, причем заболеваемость среди девочек выше. Таким образом, несмотря на региональные различия, можно сделать вывод о значительном влиянии СРК на детское население, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований и разработки эффективных методов лечения и профилактики данного заболевания [11].

КРАТКИЙ ОБЗОР ПАТОГЕНЕЗА СРК

Проявления СРК, такие как изменение висцеральной чувствительности и моторики ЖКТ, тесно связаны с уровнем нейромедиаторов в организме пациентов [12]. В ряде исследований была прояснена роль серотонина (5-HT) в регуляции физиологических функций кишечни-

Anatoly I. Khavkin^{1,2}, Kirill M. Nikolaychuk³, Anastasia S. Veremenko³, Irina D. Levchenko³, Polina Ya. Platonova³, Maria F. Novikova³, Artem S. Tumas³, Ekaterina E. Vergunova³, Dmitriy A. Lukichev³, Danil A. Sergeev³, Evgenia V. Shrayner^{3, 4, 5}

¹ Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation

² Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

⁴ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

⁵ Center for New Medical Technologies, Novosibirsk, Russian Federation

Modern Experience in Pharmacotherapy of Irritable Bowel Syndrome in Children

This review examines modern approaches to the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome (IBS) in children, one of the most common functional disorders of the gastrointestinal tract. IBS is characterized by chronic abdominal pain, intestinal motility disorders and stool changes, which significantly reduces the quality of life of patients. The article analyzes in detail the pathogenetic mechanisms of IBS, including the role of the gut–brain axis, gut microbiota and neuroendocrine factors. Special attention is paid to the pharmacotherapy of IBS in children, including the use of antidepressants, probiotics and herbal components, as well as the role of correctors of the motor activity of the digestive tract in relieving symptoms. Modern recommendations on the use of various classes of antidepressants are considered, taking into account their pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. The prospects of using probiotics and herbal preparations in the complex therapy of IBS are also analyzed. The data obtained confirm the need for a personalized approach to the treatment of IBS, taking into account the genetic and physiological characteristics of patients.

Key words: irritable bowel syndrome, pharmacotherapy, gut microbiota, gut–brain axis, pharmacogenomics

For citation: Khavkin Anatoly I., Nikolaychuk Kirill M., Veremenko Anastasia S., Levchenko Irina D., Platonova Polina Ya., Novikova Maria F., Tumas Artem S., Vergunova Ekaterina E., Lukichev Dmitriy A., Sergeev Danil A., Shrayner Evgenia V. Modern Experience in Pharmacotherapy of Irritable Bowel Syndrome in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(6):539–550. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2841>

ка. Установлено, что при СРК концентрация серотонина значительно возрастает, что приводит к избыточной стимуляции нейромедиатором 5-НТ₃-рецепторов на окончаниях экзогенных первичных афферентных нервов, что влечет за собой усиление активности энтеральной нервной системы (ЭНС) и повышение чувствительности висцеральных афферентных нервов. Это, в свою очередь, вызывает такие симптомы, как дискомфорт, боль в животе и диарея [13]. В одном исследовании было показано, что экспрессия 5-НТ₃-рецепторов в слизистой оболочке кишечника значительно выше у пациентов с СРК-Д по сравнению с контрольной группой здоровых людей. Эти данные свидетельствуют о нарушении регуляции серотониновой системы у пациентов с СРК [14].

Помимо серотонина, другие нейромедиаторы, такие как гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), гистамин и дофамин, также имеют значительное влияние на симптомы различных типов СРК. Эти нейромедиаторы играют важную роль в регуляции таких функций, как секреция соляной кислоты в желудке, опорожнение желудка, моторика кишечника и восприятие боли. Их дисбаланс приводит к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника и нарушению секреции ионов, что усугубляет симптомы СРК [13].

СРК также демонстрирует выраженную взаимосвязь с нейроэндокринной системой. Нейропептид Y, присутствующий как в центральной (ЦНС), так и в периферической нервной системе, а также в пищеварительном тракте, показал положительную корреляцию с уровнем кортизола в сыворотке крови у здоровых людей. Эти показатели используются как маркеры активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатических волокон вегетативной нервной системы (ВНС). Более того, нейропептид Y выступает как «передатчик» между ВНС и тучными клетками, что связывает психологическое состояние с симптомами СРК [15]. Пациенты с СРК сообщают о снижении болевого порога при стимуляции кишечника, что свидетельствует о возможной неврологической основе заболевания [16, 17].

Помимо нейрофизиологических аспектов, существует ряд факторов риска развития СРК. К ним относятся перенесенные желудочно-кишечные инфекции (у 10% пациентов, перенесших таковые инфекции, развивается постинфекционный СРК). Также важную роль играют семейная предрасположенность к этому заболеванию и негативные жизненные события, такие как травмы или психологический стресс. Немалая роль отводится психотипу человека — так, невротики, люди, находящиеся в депрессии или пессимисты имеют более высокий риск развития СРК [1].

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ СРК

Диагностика СРК у детей основывается преимущественно на анализе симптомов, предъявленных пациентом, поскольку специфические лабораторные тесты для подтверждения этого диагноза отсутствуют. Основным этапом в установлении диагноза СРК являются тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование. Диагноз подтверждается только после исключения воспалительных, анатомических, метаболических и неопластических нарушений, которые могли бы объяснить присутствующие симптомы. СРК значительно влияет на психологическое состояние и качество жизни детей, вызывая необходимость частых визитов в медицинские учреждения, что связано с высокими финансовыми затратами [1, 18].

Первыми диагностическими критериями СРК стали критерии Маннинга, предложенные в 1978 г. и основанные на симптомах, чаще встречающихся у пациентов с СРК, чем у пациентов с другими органическими заболеваниями: боль, жидкий стул, усиленная перистальтика и вздутие живота. В процессе развития заболевания стул становился жидким, затем усиливалась перистальтика — и боль уменьшалась, в конечном итоге возникало вздутие живота. Ощущение неполного опорожнения кишечника и наличие слизи в стуле были дополнительно включены в критерии Маннинга, поскольку эти симптомы чаще встречаются у пациентов с СРК. Согласно этим критериям, при наличии двух из четырех основных симптомов (боль, жидкий стул, усиление перистальтики и вздутие живота) чувствительность диагностики составляла 91%, а специфичность — 70%. Если учитывались два из всех шести симптомов (боль, жидкий стул, усиление перистальтики и вздутие живота, ощущение неполного опорожнения, присутствие слизи в стуле), чувствительность варьировала от 84 до 94%, а специфичность снижалась до 55%. При наличии трех и более из шести симптомов чувствительность составляла от 63 до 90%, а специфичность увеличивалась до 70–93%. Однако данные критерии не позволяют различить СРК с запором и СРК с диареей [3].

В 1984 г. было предложено альтернативное определение СРК, которое включало симптомы, схожие с критериями Маннинга, но также подчеркивало важность длительности симптомов, предлагая учитывать их в течение двух лет. Кроме того, было предложено исключать органические заболевания путем проведения нормального физикального осмотра и базовых лабораторных исследований, таких как общий анализ крови, а также эндоскопических методов. Однако эти критерии оказались слишком сложными для практического применения и постепенно вышли из употребления [1].

В 1992 г. была предложена новая система критериев для диагностики СРК, известная как Римские критерии I (ROME I), основанная на характерных симптомах СРК. Однако в этой системе не было различия между абдоминальной болью и вздутием живота, которые являются ключевыми симптомами для многих пациентов. В одном из исследований, проведенном на 339 пациентах с СРК, было установлено, что чувствительность ROME I составляла 85%, а специфичность — 71%. В последующие годы на основе отзывов клиницистов Римские критерии были обновлены до версии ROME II. В соответствии с этой версией, для диагностики СРК необходимо было наличие абдоминальной боли на протяжении как минимум 12 нед, которая уменьшалась после дефекации, а также изменения частоты и характера стула. Однако на тот момент пациенты еще не разделялись на подтипы в зависимости от привычек дефекации [1].

В 2006 г. были введены Римские критерии III (ROME III), которые классифицировали СРК в зависимости от консистенции стула на три подтипа: с преобладанием запоров (СРК-З), с преобладанием диареи (СРК-Д) и смешанный тип (СРК-С), исходя из доминирующего типа стула во время эпизодов боли. Эти критерии стали наиболее распространенными для клинической диагностики СРК у детей. Если ребенок жалуется на абдоминальную боль, которая уменьшается после дефекации, и изменение частоты или характера стула, и при этом отсутствуют признаки воспалительных, анатомических, метаболических или неопластических нарушений, вероятнее всего, у ребенка СРК [12]. Валидационное исследование, проведенное на пациентах с симптомами СРК, показало,

что чувствительность критериев ROME III составляла 68,8%, а специфичность — 79,5% [19].

Последняя версия критериев, ROME IV, классифицирует СРК как функциональное расстройство ЖКТ, которое характеризуется рецидивирующим абдоминальным дискомфортом, возникающим при дефекации или изменении привычек дефекации. Основные симптомы включают постоянные изменения, связанные с нарушенным процессом дефекации (запор, диарея или их комбинация), вздутие живота и ощущение переполненности, которые пациент испытывает на протяжении как минимум 6 мес [3]. Одним из ключевых изменений в ROME IV по сравнению с ROME III стало снижение частоты эпизодов абдоминальной боли с трех дней в месяц до одного дня в неделю, что основано на анализе крупных популяционных данных и направлено на повышение чувствительности и специфичности диагностики [20].

СВЯЗЬ СРК, МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И СТРЕССА

Ось «кишечник – мозг» представляет собой сложную и многоуровневую систему, включающую ЦНС и ВНС, ЭНС, а также нейроэндокринные механизмы. ЭНС, нередко называемая «вторым мозгом», локализована в стенке пищеварительного тракта и содержит в пять раз больше нейронов и ганглиев, чем спинной мозг. Эта автономная система регулирует двунаправленную коммуникацию между микробиомом и осью «кишечник – мозг», обеспечивая координацию множества физиологических процессов [21].

ВНС передает афферентные сигналы, поступающие из просвета кишечника, в ЦНС через волокна ЭНС и блуждающий нерв, тогда как эфферентные сигналы передаются от ЦНС к стенке кишечника. В процессе этой передачи на местном уровне синтезируются ключевые нейромедиаторы, такие как ГАМК, серотонин, мелатонин, гистамин и ацетилхолин. Эти молекулы играют важную роль в регуляции функций как нервной системы, так и пищеварительного тракта [21, 22].

Стрессовые факторы, а также воспалительные процессы и инфекции могут активировать ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», что приводит к высвобождению кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), аденокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола. Эти гормоны оказывают широкий спектр эффектов на метаболизм, гормональный баланс и поведение, что может приводить к нарушению гомеостаза оси «мозг – кишечник – микробиота» и, как следствие, моторной деятельности кишечника [11, 23].

Важную роль в поддержании гомеостаза микробиоты и ЦНС играют различные нейромедиаторы, такие как серотонин, соматостатин, холецистокинин и КРГ, которые синтезируются энтерохромаффинными и дендритными клетками. Кишечные микробные популяции обладают рецепторами, способными воспринимать олигопептиды и моноамины, что оказывает влияние на их жизнедеятельность и функции. Энтерохромаффинные клетки кишечника дополнительно продуцируют серотонин, который стимулирует моторику ЖКТ, секрецию и модулирует иммунные реакции [21, 23].

Наиболее распространенными грамположительными бактериями в составе микробиоты являются виды *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Помимо бактерий, в микробиоте кишечника присутствуют вирусы, простейшие и грибковые виды. Эти микроорганизмы поддерживают симбиотические отношения с организмом-хозяином, играя ключевую роль в поддержании

здоровья кишечника и общего гомеостаза. Они участвуют в процессах пищеварения, синтеза витаминов, ангиогенеза и созревания иммунной системы хозяина [21, 24]. Слизистая оболочка кишечника служит барьером, защищающим ткани организма от контакта с микробиотой, что предотвращает нежелательные иммунные реакции. Дисбактериоз, или нарушение баланса микробиоты, ассоциирует с развитием различных желудочно-кишечных расстройств, включая СРК [21, 25]. Профиль микробиоты начинает активно формироваться примерно к пяти годам и в значительной мере определяется микробиотой матери.

В исследовании, проведенном в 2017 г., было показано, что у мышей, лишенных микробиоты и получивших ее от людей с СРК-Д, наблюдались ускорение желудочно-кишечного транзита, нарушение барьерной функции кишечника, повышение активности врожденного иммунного ответа и отмечалось поведение, напоминающее тревожность у человека. В противоположность этому мыши, получившие микробиоту от здоровых людей, не проявляли таких изменений, что указывает на значительную роль микробиоты в патологии ЖКТ [26].

Согласно недавней нейробиологической модели, стрессовые стимулы (сигналы) опосредованно через влияние на ЦНС могут вызвать изменения в ЭНС через автономную нервную систему и ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники». Эти изменения могут привести к физиологическим нарушениям в кишечнике, таким как висцеральная гиперчувствительность, изменение состава микробиоты, повышение проницаемости слизистой оболочки, синдром мальабсорбции и нарушение иммунной функции. Этот процесс описывается в рамках модели «сверху вниз». В то же время модель «снизу вверх» предполагает, что стрессовые воздействия на ЭНС, такие как кишечные инфекции, воспаление слизистой оболочки, растяжение кишечника, пищевая аллергия, изменения в микробной флоре и повышение проницаемости кишечника, могут влиять на функции ЦНС через вегетативные афферентные волокна, что в конечном итоге ведет к изменению уровней нейромедиаторов в головном мозге [23, 27].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ СРК

Клинические исследования подтверждают важное влияние неблагоприятных событий, происходящих в раннем возрасте, а также психосоциального стресса на развитие симптомов СРК. В свете этих данных наиболее эффективными методами лечения СРК признаны когнитивно-поведенческая терапия, трициклические антидепрессанты (ТЦА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [11, 21, 23, 27]. Эти методы оказывают значительное воздействие на ключевые патогенетические механизмы СРК, способствуя восстановлению нормальной работы оси «мозг – кишечник».

Дополнительные методы терапии, такие как диетические вмешательства, применение пробиотиков, спазмолитиков, растительных препаратов, альтернативных методов лечения (например, акупунктуры), могут использоваться для повышения эффективности основного лечения. Однако, несмотря на их потенциальную пользу, такие методы часто обеспечивают лишь временное облегчение симптомов. Они требуют участия узких специалистов для корректного планирования и проведения, что может увеличить продолжительность и стоимость лечения [27–29].

При умеренных и тяжелых формах СРК, особенно в случаях, когда дети вынуждены пропускать занятия

в школе и испытывают выраженную тревожность, может быть целесообразно назначение антидепрессантов. В зависимости от подтипа СРК рекомендуется использование различных классов препаратов: СИОЗС эффективны при СРК-3, тогда как ТЦА предпочтительны при СРК-Д. Также ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) могут назначаться для купирования висцеральной боли, часто возникающей при этом заболевании [11].

Важно отметить, что среди антидепрессантов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для использования у подростков в США, числятся флуоксетин, дулоксетин и эсциталопрам. ТЦА не имеют одобрения FDA для применения у детей, однако в некоторых случаях врачи могут назначать низкие дозы амитриптилина, если предполагаемая польза от терапии превышает возможные риски [11, 30].

Таким образом, комплексный подход к лечению СРК, включающий в себя психотерапевтические и фармакологические методы, а также вспомогательные терапевтические вмешательства, позволяет добиться значительного улучшения состояния пациентов, особенно в случаях выраженных симптомов и высокого уровня психосоциального стресса.

РОЛЬ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В ТЕРАПИИ СРК

Классы антидепрессантов, используемых в терапии СРК

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) и трициклические антидепрессанты (ТЦА) являются тремя основными классами антидепрессантов, которые могут использоваться не только для лечения депрессии, но и для облегчения болей в животе и сопутствующих психологических симптомов у детей [31].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Данные препараты представляют собой наиболее часто назначаемую группу антидепрессантов. Механизм их действия заключается в предотвращении обратного захвата серотонина путем селективного ингибирования пресинаптического транспортера серотонина (SERT). Увеличение уровня серотонина в ЦНС способствует оптимизации висцеральной чувствительности, ускоряет время прохождения содержимого по кишечнику и оказывает анальгезирующий эффект, что в конечном итоге снижает интенсивность болей в животе [11, 31].

Метаболизм флуоксетина осуществляется с участием ферментов CYP2D6, CYP2C9 и CYP2C19, тогда как эсциталопрам метаболизируется преимущественно через CYP2C19 и CYP3A4 [32, 33]. Флуоксетин имеет низкое сродство к SERT, но его специфичность превосходит таковую у ТЦА и ингибиторов моноаминоксидазы [11]. Клинические исследования продемонстрировали эффективность циталопрама в улучшении симптомов СРК у детей в возрасте от 4 до 18 лет. В течение первых 4 нед лечения не наблюдалось значительных побочных эффектов, однако у некоторых детей после 8–12 нед терапии отмечались легкая сонливость и сухость во рту [31, 33].

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН)

Единственным ИОЗСН, одобренным для лечения генерализованного тревожного расстройства у детей в воз-

расте от 7 до 17 лет, является дулоксетин [30]. Принцип его действия заключается в ингибировании обратного захвата как серотонина, так и норадреналина (соответственно за счет блокирования SERT и обратного транспортера норадреналина (NET)), что ведет к повышению уровня обоих нейромедиаторов в синаптической щели [31]. Метаболизм дулоксетина происходит при участии ферментов CYP2D6 и CYP1A2, а наличие полиморфизмов в этих генах может существенно влиять на клиническую эффективность и безопасность препарата [34].

Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

ТЦА представляют собой одну из групп препаратов первой линии терапии для лечения тяжелых депрессивных расстройств, однако их использование у детей пока не одобрено FDA. Данные препараты действуют путем ингибирования SERT и/или NET, а также путем влияния на гистаминовые, холинергические и альфа1-адренергические рецепторы. Это позволяет снизить моторику ЖКТ у пациентов с СРК-Д, уменьшить спазмы и поддерживать уровень серотонина в головном мозге [11].

Некоторые исследования, включая исследование ATLANTIS, продемонстрировали эффективность низких доз амитриптилина (10–30 мг) у взрослых пациентов с СРК, и этот препарат рекомендуется использовать как вторую линию терапии [35]. В педиатрической практике применение амитриптилина вне инструкции сопровождается желаемым терапевтическим эффектом лишь в 50% случаев, однако при этом могут возникать побочные явления, такие как головные боли, усталость, сонливость, запоры, нарушение зрения и головокружение [29].

Исследование, проведенное в 2011 г., показало отсутствие значимых улучшений симптомов СРК у детей при применении амитриптилина, однако в другом ретроспективном исследовании, в котором участвовали 98 детей с функциональными желудочно-кишечными расстройствами, длительное лечение амитриптилином (от 1 до 45 мес) показало улучшение настроения и снижение выраженности симптомов СРК у 75% пациентов. В то же время 5% детей прекратили лечение из-за побочных эффектов данного лекарственного препарата [31].

Следует отметить, что ТЦА имеют узкий терапевтический диапазон, что увеличивает риск госпитализаций по сравнению с применением других групп антидепрессантов. Эти препараты также характеризуются длительным периодом полувыведения (около 10–50 ч) и высокой степенью связывания с белками плазмы, что может в случае передозировки (10–20 мг/кг) представлять серьезную угрозу для жизни. Среди наиболее опасных побочных эффектов передозировки ТЦА следует выделить суицидальные мысли и нарушение сердечного ритма [11, 31, 36]. Метаболизм амитриптилина также зависит от ферментов CYP2D6 и CYP2C19, полиморфизмы которых могут приводить к индивидуальным различиям в ответе на лечение и повышенному риску побочных эффектов [37].

Причины вариабельности терапии антидепрессантами

Вопрос индивидуальной вариабельности ответа на лечение антидепрессантами представляет собой значительную проблему для врачей, назначающих данные лекарственные препараты пациентам с тревожными расстройствами и депрессией. Эта проблема обусловлена множеством факторов, включая влияние окружающей среды, физиологические и психологические особенности, а также генетическую предрасполо-

женность. В частности, генетические факторы играют важную роль в формировании фармакокинетического и фармакодинамического профиля препаратов. В связи с этим фармакогеномика, изучающая влияние генетики на ответ организма на лекарства, представляет собой перспективное направление для оптимизации терапии, позволяя достигать наилучших терапевтических результатов и минимизировать риск возникновения побочных эффектов [38].

Одним из важнейших аспектов, определяющих фармакокинетику, является генетический полиморфизм генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных средств, а также белков, ответственных за транспортировку лекарств. В частности, вариации в генотипе CYP (цитохром P450), который выступает одной из главных ферментных систем, участвующих в метаболизме множества лекарственных средств, могут существенно влиять на концентрацию препаратов в крови. Эти колебания могут, с одной стороны, снижать эффективность терапии, а с другой — увеличивать риск развития побочных реакций [39].

Генетический полиморфизм в CYP может приводить к формированию различных фенотипов метаболизма — быстрого (препарат быстро метаболизируется, что приводит к снижению его концентрации до субтерапевтического уровня) или медленного (сниженная активность ферментов приводит к накоплению препарата и повышению его концентрации до сверхтерапевтического уровня, что увеличивает риск развития побочных реакций). В норме, при отсутствии мутаций, наблюдается фенотип экстенсивного метаболизатора, при котором метаболизм происходит с нормальной скоростью. Эта вариабельность метаболических фенотипов является важным фактором, объясняющим различия в эффективности и безопасности антидепрессантов у разных пациентов [38].

Фармакогеномика антидепрессантов

Фармакогеномика представляет собой область науки, занимающуюся изучением генетических особенностей, которые могут существенно влиять на терапевтический ответ на лекарственные препараты. Этот подход является важным шагом на пути к персонализированной медицине, так как он позволяет объяснить индивидуальные различия в реакции на лекарства, основываясь на уникальном генетическом профиле каждого пациента. Таким образом, фармакогеномика способствует более точному определению дозировки и предотвращению нежелательных побочных эффектов [39].

Лечение СРК у детей представляет собой сложную задачу из-за многофакторного характера заболевания, включающего в себя психологические факторы, функциональные подтипы СРК, а также генетические вариации в ферментах, метаболизирующих лекарственные средства. Наиболее часто применяемые при лечении детского СРК антидепрессанты метаболизируются в печени ферментами семейства CYP450, такими как CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и CYP2C19. Среди этих ферментов CYP2D6 обладает наибольшей генетической вариабельностью, насчитывая более 100 аллельных вариантов, тогда как для CYP2C19 известно около 30 генетических полиморфизмов. Это генетическое разнообразие может существенно влиять на эффективность антидепрессантов у пациентов с СРК [40].

Фармакокинетические параметры, зависящие от генетических полиморфизмов, играют важную роль в определении безопасности и эффективности антидепрессантов. В зависимости от наличия определенных

однонуклеотидных полиморфизмов пациенты могут быть классифицированы как медленные метаболизаторы (оба аллеля дефектные или удалены), ультрабыстрые метаболизаторы (наличие нескольких копий функционального гена), промежуточные метаболизаторы (один аллель дефектный) или нормальные метаболизаторы (наличие нормально функционирующего гена). Соответственно, каждый пациент может по-разному реагировать на один и тот же антидепрессант [41].

Необходимо учитывать влияние полиморфных вариаций на фармакодинамические параметры. Если генетические вариации приводят к изменению структуры рецепторов, с которыми связывается препарат, это может снизить его терапевтическую эффективность и привести к необходимости смены лекарства [38].

Антидепрессанты, применяемые для лечения стресса, связанного с СРК, оказывают свое действие через ингибирование обратного захвата нейротрансмиттеров, таких как серотонин и норадреналин, что помогает уменьшить выраженность симптомов. SERT, кодируемый геном *SLC6A4*, играет ключевую роль в обратном захвате серотонина из синаптической щели. Однако ген *SLC6A4* существует в двух вариантах — короткий (S) и длинный (L) аллели. Пациенты с генотипом S/S характеризуются сниженной экспрессией SERT, что приводит к нарушению баланса уровня серотонина в мозге и, как следствие, к депрессивным симптомам. Из-за уменьшенного числа активных участков связывания СИОЗС не могут эффективно взаимодействовать с SERT, экспрессированными с коротких аллелей, что делает их применение в таких случаях неэффективным. В подобных ситуациях более целесообразным будет переход на антидепрессанты других классов, такие как ИОЗСН или ТЦА. Полиморфизмы в генах *SLC6A2* (кодирует NET) или *SLC6A3* (кодирует транспортер дофамина (DAT)) также могут существенно влиять на механизм действия препаратов [38, 42, 43].

Несмотря на наличие значительного объема информации о генетических вариациях и их влиянии на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов, генетическое тестирование редко применяется в детской и подростковой психиатрии. Полиморфизмы в генах, кодирующих ферменты, метаболизирующие лекарственные средства, создают серьезные затруднения для медицинских работников при выборе оптимальной дозировки и типа антидепрессанта. В результате пациенты часто прекращают лечение при появлении побочных эффектов или недостаточной эффективности препарата. Постоянная смена лекарств становится источником фрустрации для пациентов, приводит к значительным временным и финансовым затратам и нередко влечет за собой отказ от лечения [44].

Современные проблемы терапии антидепрессантами СРК у детей

Согласно данным Центра функциональных желудочно-кишечных расстройств и нарушений моторики при Университете Северной Каролины, 67% подростков с СРК не обращаются за медицинской помощью. Среди тех, кто все же обращается за консультацией, значительная часть пациентов отрицает влияние стресса на развитие заболеваний желудочно-кишечного тракта и отказывается от приема антидепрессантов. При этом решение о назначении лекарственных препаратов принимается, как правило, родителями. Предупреждение на упаковках антидепрессантов о возможном повышенном риске суицидального поведения вызывает у родителей опасения

относительно использования этих препаратов в педиатрической практике [11, 31].

Эффективность антидепрессантов варьирует у разных пациентов, что связано с множеством факторов, включая возраст, пол, физиологические и окружающие условия, а также генетическую предрасположенность. Генетические полиморфизмы в генах ферментов, метаболизирующих лекарственные средства, оказывают влияние на фармакокинетику и фармакодинамику антидепрессантов, что приводит к различным уровням экспозиции препарата у пациентов, принимающих одинаковую дозу [11, 30, 31, 42, 45, 46].

Взаимодействие между кишечником и мозгом, известное как ось «кишечник – мозг», оказывает существенное влияние на состояние здоровья. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси может вызывать пищевую непереносимость вследствие висцеральной гиперчувствительности, рецидивирующие инфекции из-за дисбаланса микрофлоры кишечника, а также психологические расстройства, такие как тревога и депрессия, которые могут быть связаны с пониженным уровнем серотонина. Хотя применение антидепрессантов демонстрирует некоторую эффективность в лечении симптомов СРК у взрослых пациентов, в педиатрической практике пока не получено убедительных доказательств их пользы [47].

Ограниченность данных клинических исследований по применению антидепрессантов у детей обусловлена двумя основными факторами. Во-первых, неоднородность дизайна исследований и различие первичных конечных точек затрудняют воспроизведение результатов и увеличивают вариабельность среди участников. Во-вторых, из-за серьезных побочных эффектов и предупреждений о возможных рисках многие родители отказываются участвовать в клинических исследованиях, включающих использование антидепрессантов у детей [11, 31].

СРК существенно снижает качество жизни ребенка, вызывая страх перед возможными обострениями, что приводит к пропускам школьных занятий. Диагностика и лечение часто сопровождаются назначением ненужных медикаментов, таких как антибиотики для лечения желудочно-кишечных инфекций, и проведением инвазивных процедур, включая эндоскопию, колоноскопию и анализы крови. Хронические эпизоды СРК и их лечение становятся источником дополнительного стресса для семьи, оказывая как эмоциональное, так и финансовое воздействие, поскольку для исключения ошибочного диагноза часто требуется участие нескольких специалистов [11, 27, 48].

Эффективность некоторых антидепрессантов в терапии СРК у детей

Циталопрам представляет собой СИОЗС, который может снизить выраженность симптомов СРК за счет увеличения уровня серотонина. Важно отметить, что данный препарат оказывает различное влияние на моторику кишечника в зависимости от типа СРК. Так, у пациентов с СРК-Д циталопрам снижает моторику кишечника, тогда как у пациентов с СРК-З, наоборот, способствует ее увеличению [49].

В одном из исследований была проведена сравнительная оценка эффективности циталопрама и плацебо. На начальном этапе исследования болевые показатели в группе, получавшей циталопрам, и в группе плацебо были практически идентичны: $3,8 \pm 0,8$ и $3,6 \pm 0,8$ соответственно. Однако по завершении 12-недельного курса

лечения было отмечено снижение болевых показателей до $1,84 \pm 1,56$ в группе циталопрама и до $1,44 \pm 1,5$ в группе плацебо. Несмотря на уменьшение боли в обеих группах, статистически значимых различий между ними выявлено не было [50]. В этой связи требуется проведение дополнительных рандомизированных контролируемых исследований с участием более многочисленных выборок, чтобы объективно оценить эффективность циталопрама у детей с СРК.

Амитриптилин, относящийся к группе ТЦА, получил одобрение FDA для применения при функциональной абдоминальной боли у взрослых. У детей он не одобрен FDA, однако в некоторых случаях врачи могут назначать низкие дозы амитриптилина, если предполагаемая польза от терапии превышает возможные риски [11, 30].

Механизм действия амитриптилина при абдоминальной боли связан с его антиноцицептивными свойствами, которые снижают болевой порог через воздействие как на периферические, так и на центральные болевые пути [1, 51, 52].

В плацебо-контролируемом исследовании, проведенном на 90 детях, было установлено, что средний болевой показатель до начала лечения составлял $16,7 \pm 7,3$ в группе амитриптилина и $13,9 \pm 5,5$ в группе плацебо ($p < 0,0001$). После завершения лечения эти показатели снизились до $6,1 \pm 5,9$ и $11,5 \pm 5,9$ соответственно ($p < 0,0001$). Период приема амитриптилина в исследовании составил 12 нед. Помимо этого, данное исследование показало улучшение качества жизни у детей, принимавших амитриптилин. Так, начальные показатели качества жизни составляли $2,7 \pm 1,9$ в группе амитриптилина и $2,6 \pm 1,7$ в группе плацебо. После завершения лечения наблюдалось значительное улучшение качества жизни в группе амитриптилина ($2,3 \pm 1,6$), тогда как в группе плацебо этот показатель снизился до $0,9 \pm 1,6$ [51].

В другом исследовании, проведенном среди 168 детей, принимавших амитриптилин в течение 8 нед, было показано, что после приема амитриптилина у 59% участников значительно улучшалось самочувствие, в то время как 4% отметили ухудшение состояния. В группе плацебо улучшение наблюдалось у 53% детей, ухудшение — у 2% [52].

Данные этих исследований указывают на то, что амитриптилин может эффективно снижать выраженность болевого синдрома у пациентов с СРК.

В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном с участием 33 девушек-подростков, которым назначали амитриптилин в дозировке 10–30 мг/сут, было установлено значительное улучшение качества жизни. Помимо этого, участницы исследования отметили уменьшение частоты эпизодов диареи, связанной с СРК, и снижение интенсивности абдоминальной боли. Дополнительные данные об эффективности амитриптилина были получены в другом рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном среди детей с СРК. В этом исследовании на протяжении 8 нед изучалось влияние трех различных доз амитриптилина на самочувствие пациентов. Результаты продемонстрировали, что применение амитриптилина приводит к улучшению качества жизни и снижению болевых симптомов у детей [53].

РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В ТЕРАПИИ СРК У ДЕТЕЙ VSL#3

VSL#3 представляет собой комплекс пробиотиков, состоящий из живых лиофилизированных бактерий, продуцирующих молочную кислоту, с общей концентрацией

450 млрд бактерий в одном саше. В состав данного комплекса входят восемь различных штаммов микроорганизмов: *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus* [54].

В ходе проведенного исследования была оценена эффективность VSL#3 по сравнению с плацебо в снижении выраженности симптомов у пациентов с СРК. На начальном этапе средняя оценка симптомов в обеих группах была идентичной и составляла $4,1 \pm 0,22$ в группе, получавшей пробиотик, и $4,1 \pm 1,7$ в группе плацебо. После 6 нед терапии показатели значительно изменились: в группе VSL#3 наблюдалось существенное снижение оценки симптомов — до $2,2 \pm 0,29$, в то время как в группе плацебо этот показатель составил $3,06 \pm 0,35$ [55].

Таким образом, VSL#3 продемонстрировал значительное преимущество в снижении выраженности симптомов СРК по сравнению с плацебо.

Особое внимание в исследовании уделено абдоминальной боли как одному из ключевых симптомов СРК. Исходные оценки боли составляли $2,12 \pm 0,2$ в группе VSL#3 и $1,9 \pm 0,18$ в группе плацебо. По прошествии 6 нед терапии показатели боли снизились до $1,09 \pm 0,13$ в группе, получавшей VSL#3, и до $1,46 \pm 0,13$ в группе плацебо. Также в этом исследовании была проанализирована динамика показателей вздутия живота. Исходные оценки вздутия составляли $2,4 \pm 0,18$ в группе VSL#3 и $2,1 \pm 0,2$ в группе плацебо. Спустя 6 нед приема VSL#3 показатель вздутия снизился до $1,05 \pm 0,14$, тогда как в группе плацебо он составил $1,6 \pm 0,2$ [55]. Эти результаты свидетельствуют о значительном эффекте VSL#3 в снижении выраженности болевого синдрома и уменьшении вздутия живота у пациентов с СРК.

Bacillus coagulans Unique IS2

В исследовании была проведена оценка эффективности *Bacillus coagulans Unique IS2* по сравнению с плацебо. Начальные показатели боли в группе, получавшей *Bacillus coagulans Unique IS2*, составляли $3,8 \pm 0,55$, а в группе плацебо — $3,7 \pm 0,49$. В данном исследовании использовалась 11-балльная шкала Лайкерта, где 0 соответствует отсутствию улучшений, а 10 — максимальному улучшению [55]. После 8 нед терапии показатели боли значительно улучшились: в группе, получавшей пробиотик, оценка боли увеличилась до $7,62 \pm 0,98$, в то время как в группе плацебо она составила $4,23 \pm 1,40$ ($p < 0,001$) [55].

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) был исследован на предмет его эффективности в снижении болевого синдрома у пациентов с СРК. В начале исследования интенсивность боли в обеих группах была одинаковой и составляла $4,3 \pm 1,8$. После 12 нед терапии интенсивность боли снизилась до $2,3 \pm 1,3$ в группе, получавшей LGG, и до $3,4 \pm 2,1$ в группе плацебо. Таким образом, LGG оказался эффективным в уменьшении болевого синдрома у пациентов с СРК [56].

РОЛЬ РАСТИТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ В ТЕРАПИИ СРК У ДЕТЕЙ

Псиллиум

Псиллиум (волокно, получаемое из оболочки семян подорожника блошного (*Plantago ovata*)), применяемый внутрь (*per os*), представляет собой эффективное сред-

ство для лечения СРК благодаря его способности удерживать воду, что приводит к увеличению объема и смягчению стула. Кроме того, данный растительный компонент проявляет пребиотические свойства и оказывает иммуномодулирующее действие, что также способствует его терапевтическому эффекту [1, 57]. В одном из исследований была изучена эффективность псиллиума в терапии СРК с использованием шкалы оценки тяжести синдрома раздраженного кишечника (IBS-SSS). На начальном этапе лечения средние значения IBS-SSS в группе, получавшей псиллиум, составляли $265,976 \pm 84,60$, а в группе плацебо — $289,35 \pm 68,41$. После завершения курса лечения наблюдалось значительное снижение этих показателей: в группе псиллиума до $102,31 \pm 94,77$ ($p = 0,048$), в то время как в группе плацебо снижение было менее выраженным — до $225,161 \pm 106,54$ ($p = 0,00$) [57].

Отдельное внимание в исследовании уделено частоте возникновения болевого синдрома. На исходном уровне частота возникновения болевого синдрома была схожей в обеих группах: $16,68 \pm 1,657$ в группе псиллиума и $15,02 \pm 1,9$ в группе плацебо. Однако после лечения в группе, получавшей псиллиум, наблюдалось значительное снижение частоты возникновения болевого синдрома — до $8,4 \pm 1,893$, тогда как в группе плацебо этот показатель составил $11,24 \pm 1,65$ [58].

Эти данные убедительно свидетельствуют об эффективности псиллиума в снижении тяжести симптомов и частоты возникновения болевого синдрома у детей с синдромом раздраженного кишечника.

Масло мяты перечной

Масло мяты перечной является важным терапевтическим средством, которое изготавливается посредством паровой дистилляции свежих листьев мяты. Оно давно известно своими свойствами, позволяющими облегчить абдоминальный дискомфорт. Основное активное вещество этого масла, l-ментол, действует через несколько механизмов, что способствует уменьшению боли в животе. В частности, масло мяты перечной функционирует как блокатор кальциевых каналов гладкой мускулатуры, что приводит к значительному снижению амплитуды и частоты мышечных сокращений [1].

РОЛЬ КОРРЕКТОРОВ МОТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА В ТЕРАПИИ СРК У ДЕТЕЙ

Тримебутин представляет собой агонист опиоидных рецепторов, действующий на периферические δ (дельта), μ (мю), κ (каппа) и δ (дельта) опиоидные рецепторы. Механизм его действия основан на способности модулировать высвобождение вазоактивного кишечного пептида (VIP), гастрина и глюкагона. Кроме того, тримебутин стимулирует выделение мотилина, который играет ключевую роль в активизации моторики желудка и тонкой кишки, а также тормозит развитие воспалительной реакции через модуляцию toll-подобных рецепторов [59].

В одном из исследований, проведенном среди 78 детей, страдающих СРК, была установлена значительная эффективность тримебутина по сравнению с группой, не получавшей лечения. У детей, получавших тримебутин, клиническое выздоровление наблюдалось значительно чаще по сравнению с теми, у кого улучшение происходило спонтанно ($p < 0,0001$). Важно отметить, что в ходе данного исследования не было зафиксировано побочных эффектов.

В дополнение к перечисленному тримебутин обладает антимускариновым действием [1, 60, 61]. В исследовании, проведенном в Турции, изучалась эффективность тримебутина у подростков с диагнозом СРК. В выборку исследования вошли 184 пациента в возрасте от 4 до 18 лет, у которых был подтвержден диагноз СРК. Результаты показали, что в группе, получавшей тримебутин, наблюдалось значительное уменьшение симптомов, охватившее 94,9% участников. В то же время в группе, получавшей плацебо, улучшение наблюдалось лишь у 20,5% пациентов. Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности тримебутина в снижении выраженности симптомов СРК у подростков [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СРК у детей представляет собой сложное и многофакторное заболевание, требующее мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению. В данном обзоре рассмотрены ключевые аспекты патофизиологии, диагностики и современных методов лечения СРК у детей с особым акцентом на фармакотерапию, использование пробиотиков и растительных компонентов.

Понимание механизмов, лежащих в основе развития СРК, таких как нарушения в оси «кишечник – мозг», дисбаланс микробиоты кишечника и влияние психосоциального стресса, имеет ключевое значение для разработки эффективных терапевтических стратегий. Фармакологические методы лечения, включая применение антидепрессантов, спазмолитиков и пробиотиков, демонстрируют значительный потенциал в управлении симптомами СРК. Однако индивидуальные вариации ответа на терапию, обусловленные генетическими факторами, остаются серьезной проблемой, требующей дальнейшего изучения и внедрения персонализированных подходов к лечению.

Особую важность представляет роль пробиотиков, таких как VSL#3 и *Bacillus coagulans*, в поддержании гомеостаза микробиоты и снижении симптомов СРК. Данные исследования показывают, что эти препараты могут значительно улучшить качество жизни пациентов, снижая выраженность болевого синдрома и уменьшая вздутие живота. Включение растительных компонентов, таких как псиллиум и масло мяты перечной, в комплексное лечение СРК также может способствовать уменьшению симптоматики за счет их пребиотических и антимускариновых свойств.

Тем не менее, несмотря на достижения в терапии СРК, остается необходимость в проведении дополнительных рандомизированных контролируемых исследований, направленных на оценку эффективности различных терапевтических подходов, особенно у детей. Важно также учитывать психологические аспекты заболевания и интегрировать психотерапевтические методы, такие как когнитивно-поведенческая терапия, в общую стратегию лечения.

Таким образом, комплексный подход, включающий как медикаментозные, так и немедикаментозные методы лечения, является наиболее эффективным в управлении симптомами СРК у детей. Персонализированный подбор терапии с учетом генетических и психологических особенностей пациента будет способствовать повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни пациентов с этим заболеванием.

Кроме того, необходимо отметить, что при наличии методических возможностей следует определить у пациента полиморфизмы генов, кодирующих CYP P450

(в контексте большинства психоактивных лекарственных средств основными метаболитизаторами являются следующие изоформы P450: 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). При этом следует изучать те формы CYP P450, которые задействованы в метаболизме того антидепрессанта, который врач считает нужным назначить.

Также стоит помнить о лекарственном взаимодействии, в связи с чем следует подробно расспросить, какие препараты принимает конкретный пациент, уточнить, какими изформами P450 метаболизируются эти препараты. Это позволит наиболее оптимально подобрать нужную терапевтическую дозу и свести к минимуму побочные эффекты данных препаратов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — концепция статьи, анализ полученных данных, окончательное редактирование.

К.М. Николайчук — поиск литературы, перевод, оформление списка литературы.

А.С. Веремченко — поиск литературы, перевод.

И.Д. Левченко — поиск литературы, перевод.

П.Я. Платонова — поиск литературы, перевод.

М.Ф. Новикова — поиск литературы, перевод.

А.С. Тумас — поиск литературы, перевод.

Е.Е. Вергунова — поиск литературы, перевод.

Д.А. Лукичев — поиск литературы, перевод.

Д.А. Сергеев — поиск литературы, перевод.

Е.В. Шрайнер — концепция статьи, окончательное редактирование.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — the concept of the article, analysis of the data obtained, final editing.

Kirill M. Nikolaychuk — literature search, translation, design of the list of references.

Anastasia S. Veremenko — literature search, translation.

Irina D. Levchenko — literature search, translation.

Polina Ya. Platonova — literature search, translation.

Maria F. Novikova — literature search, translation.

Artem S. Tumas — literature search, translation.

Ekaterina E. Vergunova — literature search, translation.

Dmitriy A. Lukichev — literature search, translation.

Danil A. Sergeev — literature search, translation.

Evgenia V. Shrayner — the concept of the article, final 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

А.И. Хавкин

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

К.М. Николайчук

<https://orcid.org/0000-0001-8364-6066>

А.С. Веремченко

<https://orcid.org/0009-0002-9228-2350>

И.Д. Левченко

<https://orcid.org/0009-0002-7317-6077>

П.Я. Платонова

<https://orcid.org/0009-0004-1880-9585>

М.Ф. Новикова

<https://orcid.org/0009-0008-7479-8277>

А.С. Тумас

<https://orcid.org/0009-0004-1138-6049>

Е.Е. Вергунова

<https://orcid.org/0009-0003-0793-4236>

Д.А. Лукичев

<https://orcid.org/0009-0000-5888-0651>

Д.А. Сергеев

<https://orcid.org/0009-0007-9699-233X>

Е.В. Шрайнер

<https://orcid.org/0000-0003-3606-4068>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Alyasi AS, Altawili MA, Alabbadi AF, et al. Pharmacological Management for Pediatric Irritable Bowel Syndrome: A Review. *Cureus*. 2023;15(11):e49197. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.49197>
2. Halland M, Saito YA. Irritable bowel syndrome: new and emerging treatments. *BMJ*. 2015;350:h1622. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h1622>
3. Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 2017;6(11):99. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm6110099>
4. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. 2016:S0016-5085(16)00181-5. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015>
5. Soares RL. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(34):12144–12160. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i34.12144>
6. Yu SJ, Lee HS, Gung HJ, et al. IBS Research Study Group of the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Efficacy of a Restrictive Diet in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Korean J Gastroenterol*. 2022;80(1):6–16. doi: <https://doi.org/10.4166/kjg.2022.014>
7. Ng QX, Soh AYS, Loke W, et al. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res*. 2018;11:345–349. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S174982>
8. Rowland I, Gibson G, Heinken A, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1–24. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>
9. Gill PA, Inniss S, Kumagai T, et al. The Role of Diet and Gut Microbiota in Regulating Gastrointestinal and Inflammatory Disease. *Front Immunol*. 2022;13:866059. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.866059>
10. Korterink JJ, Diederik K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126982. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126982>
11. Rughwani T. Current Awareness and Tools Available for Stress-Induced IBS in Children. 2024. In: *Digital Commons @ Harrisburg University*. Website. Available online: <https://digitalcommons.harrisburgu.edu/dandt/13>. Accessed on August 31, 2024.
12. Chogle A, Mintjens S, Saps M. Pediatric IBS: an overview on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pediatr Ann*. 2014;43(4):e76–e82. doi: <https://doi.org/10.3928/00904481-20140325-08>
13. Algeza J, Lövdahl J, Sjölund J, et al. Managing pain in irritable bowel syndrome: current perspectives and best practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;17(9):871–881. doi: <https://doi.org/10.1080/17474124.2023.2242775>
14. Jing F, Zhang J. Metabolic kinetics of 5-hydroxytryptamine and the research targets of functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci*. 2014;59(11):2642–2648. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3244-x>
15. Chen M, Ruan G, Chen L, et al. Neurotransmitter and Intestinal Interactions: Focus on the Microbiota-Gut-Brain Axis in Irritable Bowel Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:817100. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.817100>
16. Fu R, Chen M, Chen Y, et al. Expression and clinical significance of 5-HT and 5-HT₃R in the intestinal mucosa of patient with diarrhea-type irritable bowel syndrome. *Exp Ther Med*. 2019;17(4):3077–3082. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7297>
17. Stasi C, Bellini M, Gambaccini D, et al. Neuroendocrine Dysregulation in Irritable Bowel Syndrome Patients: A Pilot Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(3):428–434. doi: <https://doi.org/10.5056/jnm16155>
18. Kridler J, Kamat D. Irritable Bowel Syndrome: A Review for General Pediatricians. *Pediatr Ann*. 2016;45(1):e30–e33. doi: <https://doi.org/10.3928/00904481-20151208-01>
19. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, et al. Validation of the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1262–1270.e1. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.048>
20. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA, et al. Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. *Gastroenterology*. 2016:S0016-5085(16)00180-3. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.014>
21. Singh SV, Ganguly R, Jaiswal K, et al. Molecular signalling during cross talk between gut brain axis regulation and progression of irritable bowel syndrome: A comprehensive review. *World J Clin Cases*. 2023;11(19):4458–4476. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i19.4458>
22. Appleton J. The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health. *Integr Med (Encinitas)*. 2018;17(4):28–32.
23. Mayer EA, Ryu HJ, Bhatt RR. The neurobiology of irritable bowel syndrome. *Mol Psychiatry*. 2023;28(4):1451–1465. doi: <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01972-w>
24. Cerdó T, García-Santos JA, Rodríguez-Pöhnlein A, et al. Impact of Total Parenteral Nutrition on Gut Microbiota in Pediatric Population Suffering Intestinal Disorders. *Nutrients*. 2022;14(21):4691. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14214691>
25. Craven LJ, Silverman M, Burton JP. Transfer of altered behaviour and irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D) through fecal microbiota transplant in mouse model indicates need for stricter donor screening criteria. *Ann Transl Med*. 2017;5(24):490. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2017.10.03>
26. De Palma G, Lynch MD, Lu J, et al. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med*. 2017;9(379):eaaf6397. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6397>
27. Devanarayana NM, Rajindrajith S. Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World J Gastroenterol*. 2018;24(21):2211–2235. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i21.2211>
28. Donnet AS, Hasan SS, Whorwell PJ. Hypnotherapy for irritable bowel syndrome: patient expectations and perceptions. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022;15:17562848221074208. doi: <https://doi.org/10.1177/17562848221074208>
29. Rexwinkel R, de Bruijn CMA, Gordon M, et al. Pharmacologic Treatment in Functional Abdominal Pain Disorders in Children: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2021;147(6):e2020042101. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-042101>
30. Dwyer JB, Bloch MH. Antidepressants for Pediatric Patients. *Curr Psychiatr*. 2019;18(9):26–42F.
31. Bonilla S, Nurko S. Focus on the use of antidepressants to treat pediatric functional abdominal pain: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:365–372. doi: <https://doi.org/10.2147/CEG.S146646>
32. Deodhar M, Rihani SBA, Darakjian L, et al. Assessing the Mechanism of Fluoxetine-Mediated CYP2D6 Inhibition. *Pharmaceutics*. 2021;13(2):148. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020148>
33. Huang X, Li C, Li C, et al. CYP2C19 Genotyping May Provide a Better Treatment Strategy when Administering Escitalopram in Chinese Population. *Front Pharmacol*. 2021;12:730461. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.730461>
34. Maciaszek J, Pawłowski T, Hadryś T, et al. The Impact of the CYP2D6 and CYP1A2 Gene Polymorphisms on Response

- to Duloxetine in Patients with Major Depression. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13459. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241713459>
35. Ford AC, Wright-Hughes A, Alderson SL, et al. ATLANTIS trialists. Amitriptyline at Low-Dose and Titrated for Irritable Bowel Syndrome as Second-Line Treatment in primary care (ATLANTIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10414):1773–1785. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01523-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01523-4)
36. Nassan M, Nicholson WT, Elliott MA, et al. Pharmacokinetic Pharmacogenetic Prescribing Guidelines for Antidepressants: A Template for Psychiatric Precision Medicine. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(7):897–907. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.02.023>
37. Dean L. Amitriptyline Therapy and CYP2D6 and CYP2C19 Genotype. In: *Medical Genetics Summaries*. Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., eds. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2017.
38. Radosavljevic M, Svob Strac D, Jancic J, Samardzic J. The Role of Pharmacogenetics in Personalizing the Antidepressant and Anxiolytic Therapy. *Genes (Basel)*. 2023;14(5):1095. doi: <https://doi.org/10.3390/genes14051095>
39. Pirmohamed M. Pharmacogenomics: current status and future perspectives. *Nat Rev Genet*. 2023;24(6):350–362. doi: <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00572-8>
40. Thümmel S, Dor E, David R, et al. Pharmacoresistant Severe Mental Health Disorders in Children and Adolescents: Functional Abnormalities of Cytochrome P450 2D6. *Front Psychiatry*. 2018;9:2. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00002>
41. Austin-Zimmerman I, Wronska M, Wang B, et al. The Influence of CYP2D6 and CYP2C19 Genetic Variation on Diabetes Mellitus Risk in People Taking Antidepressants and Antipsychotics. *Genes (Basel)*. 2021;12(11):1758. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12111758>
42. Lam D, Ancelin ML, Ritchie K, et al. Genotype-dependent associations between serotonin transporter gene (SLC6A4) DNA methylation and late-life depression. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):282. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1850-4>
43. Taylor MJ, Sen S, Bhagwagar Z. Antidepressant response and the serotonin transporter gene-linked polymorphic region. *Biol Psychiatry*. 2010;68(6):536–543. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.04.034>
44. Jukic M, Milosavljević F, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics in treatment of depression and psychosis: an update. *Trends Pharmacol Sci*. 2022;43(12):1055–1069. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.09.011>
45. Aka I, Bernal CJ, Carroll R, et al. Clinical Pharmacogenetics of Cytochrome P450-Associated Drugs in Children. *J Pers Med*. 2017;7(4):14. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm7040014>
46. Lu PL, Velasco-Benitez CA, Saps M. Sex, Age, and Prevalence of Pediatric Irritable Bowel Syndrome and Constipation in Colombia: A Population-based Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(6):e137–e141. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001391>
47. Karunanayake A, Devanarayana NM, Rajindrajith S. Early life events in functional abdominal pain disorders in children. *PLoS One*. 2022;17(11):e0275419. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275419>
48. Koppen IJ, Nurko S, Saps M, et al. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(3):193–201. doi: <https://doi.org/10.1080/1747412.4.2017.1282820>
49. Trinkley KE, Nahata MC. Medication management of irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2014;89(4):253–267. doi: <https://doi.org/10.1159/000362405>
50. Roohafza H, Pourmoghaddas Z, Saneian H, Gholamrezaei A. Citalopram for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(11):1642–1650. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.12444>
51. Seetharaman J, Poddar U, Yachha SK, et al. Efficacy of amitriptyline in pediatric functional abdominal pain disorders: A randomized placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(4):685–691. doi: <https://doi.org/10.1111/jgh.15765>
52. Saps M, Youssef N, Miranda A, et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1261–1269. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.060>
53. Crawford J, Tran P, Shaw JS, Shaw RJ. Current Pharmacological Treatments for Childhood-Onset Somatic Symptom and Related Disorders (SSRD) and Functional Gastrointestinal Disorders (FGID). *Current Treatment Options in Psychiatry*. 2020;7:120–143. doi: <https://doi.org/10.1007/s40501-020-00209-9>
54. Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(1):24–30. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181ca4d95>
55. Sudha MR, Jayanthi N, Aasin M, et al. Efficacy of Bacillus coagulans Unique IS2 in treatment of irritable bowel syndrome in children: a double blind, randomised placebo controlled study. *Benef Microbes*. 2018;9(4):563–572. doi: <https://doi.org/10.3920/BM2017.0129>
56. Francavilla R, Miniello V, Magistà AM, et al. A randomized controlled trial of Lactobacillus GG in children with functional abdominal pain. *Pediatrics*. 2010;126(6):e1445–e1452. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0467>
57. Menon J, Thapa BR, Kumari R, et al. Efficacy of Oral Psyllium in Pediatric Irritable Bowel Syndrome: A Double-Blind Randomized Control Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(1):14–19. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003622>
58. Shulman RJ, Hollister EB, Cain K, et al. Psyllium Fiber Reduces Abdominal Pain in Children With Irritable Bowel Syndrome in a Randomized, Double-Blind Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(5):712–719.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.03.045>
59. Ogawa N, Nakajima S, Tamada K, et al. Trimebutine suppresses Toll-like receptor 2/4/7/8/9 signaling pathways in macrophages. *Arch Biochem Biophys*. 2021;711:109029. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.109029>
60. Karabulut GS, Beşer OF, Erginöz E, et al. The Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children Using the Rome III Criteria and the Effect of Trimebutine Treatment. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(1):90–93. doi: <https://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.1.90>
61. Kaneto H, Takahashi M, Watanabe J. The opioid receptor selectivity for trimebutine in isolated tissues experiments and receptor binding studies. *J Pharmacobiodyn*. 1990;13(7):448–453. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb1978.13.448>

Статья поступила: 31.08.2024, принята к печати: 16.12.2024
The article was submitted 31.08.2024, accepted for publication 16.12.2024

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, д. 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

Николайчук Кирилл Михайлович, студент [*Kirill M. Nikolaychuk*, student]; **e-mail:** k.nikolaichuk@g.nsu.ru; **e-Library SPIN:** 9085-8093

Веремченко Анастасия Сергеевна, студентка [*Anastasia S. Veremenko*, student]; **e-mail:** a.veremenko@g.nsu.ru;
e-Library SPIN: 6004-0888

Левченко Ирина Дмитриевна, студентка [*Irina D. Levchenko*, student]; **e-mail:** i.levchenko@g.nsu.ru;
e-Library SPIN: 4701-3400

Платонова Полина Яковлевна, студентка [*Polina Ya. Platonova*, student] **e-mail:** p.platonova@g.nsu.ru

Новикова Мария Федоровна, студентка [*Maria F. Novikova*, student]; **e-mail:** m.novikova2@g.nsu.ru;
e-Library SPIN: 2719-9753

Тумас Артем Сергеевич, студент [*Artem S. Tumas*, student] **e-mail:** a.tumas@g.nsu.ru

Вергунова Екатерина Евгеньевна, студентка [*Ekaterina E. Vergunova*, student]; **e-mail:** e.vergunova@g.nsu.ru;
e-Library SPIN: 7846-8500

Лукичев Дмитрий Алексеевич, студент [*Dmitriy A. Lukichev*, student]; **e-mail:** d.lukichev@g.nsu.ru

Сергеев Данил Алексеевич, студент [*Danil A. Sergeev*, student]; **e-mail:** d.sergeev1@g.nsu.ru

Шрайнер Евгения Владимировна, к.м.н. [*Evgenia V. Shrayner*, MD, PhD]; **e-mail:** sch704@icloud.com;
e-Library SPIN: 1089-6080

И.В. Анисимова¹, Г.В. Байдакова¹, А.А. Баранов^{2, 3}, Н.Д. Вашакмадзе^{2, 4}, Е.А. Вишнева^{2, 4}, О.С. Гундобина², Е.А. Добрынина², Е.Ю. Захарова¹, Е.В. Кайтукова^{2, 4}, Е.В. Комарова², С.И. Куцев¹, А.Е. Лаврова⁵, С.В. Михайлова⁶, Г.Б. Мовсисян⁷, Л.П. Назаренко⁸, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 4}, Е.А. Николаева⁹, Т.М. Первунина¹⁰, Н.Л. Печатникова¹¹, Н.С. Погосян¹², А.С. Потапов^{3, 7}, А.А. Пушкин⁷, С.А. Репина¹, К.В. Савостьянов⁷, Л.Р. Селимзянова^{2, 3, 4}, О.Я. Смирнова², Н.С. Сметанина¹³, Т.В. Строкова¹⁴, А.Н. Сурков^{2, 4}, М.В. Федосеенко^{2, 4}, Т.Т. Батышева^{15, 16}, О.В. Быкова^{15, 16}, Ю.А. Климов¹⁵, С.В. Тихонов^{15, 16}

- ¹ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация
- ² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация
- ³ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- ⁴ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация
- ⁵ ПИМУ, Нижний Новгород, Российская Федерация
- ⁶ РДКБ, Москва, Российская Федерация
- ⁷ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация
- ⁸ НИИ медицинской генетики, Томск, Российская Федерация
- ⁹ НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Москва, Российская Федерация
- ¹⁰ НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹¹ Морозовская ДГКБ, Москва, Российская Федерация
- ¹² Всероссийское общество орфанных заболеваний, Москва, Российская Федерация
- ¹³ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация
- ¹⁴ ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация
- ¹⁵ НПЦ детской психоневрологии, Москва, Российская Федерация
- ¹⁶ ФНМО РУДН, Москва, Российская Федерация

Современные рекомендации по ведению пациентов с болезнью Гоше

Автор, ответственный за переписку:

Баранов Александр Александрович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, главный специалист педиатр Минздрава России, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), почетный президент Союза педиатров

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

В статье представлены данные по эпидемиологии, патогенезу, современной классификации и основным клиническим проявлениям болезни Гоше у детей. Приведены критерии дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. Показано, что единственным эффективным методом лечения болезни Гоше служит патогенетическая ферментозаместительная терапия, которая купирует основные клинические проявления болезни, улучшает качество жизни больных и не оказывает выраженных побочных эффектов. Указаны основные ошибки диагностики и ведения пациентов, а также необоснованные назначения при лечении этого заболевания.

Ключевые слова: болезнь Гоше, D-глюкозидаза, гепатоспленомегалия, ферментозаместительная терапия, имиглюцераза, дети

Для цитирования: Анисимова И.В., Байдакова Г.В., Баранов А.А., Вашакмадзе Н.Д., Вишнева Е.А., Гундобина О.С., Добрынина Е.А., Захарова Е.Ю., Кайтукова Е.В., Комарова Е.В., Куцев С.И., Лаврова А.Е., Михайлова С.В., Мовсисян Г.Б., Назаренко Л.П., Намазова-Баранова Л.С., Николаева Е.А., Первунина Т.М., Печатникова Н.Л., Погосян Н.С., Потапов А.С., Пушкин А.А., Репина С.А., Савостьянов К.В., Селимзянова Л.Р., Смирнова О.Я., Сметанина Н.С., Строкова Т.В., Сурков А.Н., Федосеенко М.В., Батышева Т.Т., Быкова О.В., Климов Ю.А., Тихонов С.В. Современные рекомендации по ведению пациентов с болезнью Гоше. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(6):551–568. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2842>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Болезнь Гоше (БГ) — редкое наследственное нарушение обмена веществ, относящееся к лизосомным болезням накопления, при котором в результате мутации в гене *GBA*, кодирующем лизосомный фермент глюкоцереброзидазу (ГЦБ), возникает снижение его активности, приводящее к накоплению гликофинголипидов в органах и тканях, преимущественно в костном мозге, селезенке и печени, что проявляется гепатоспленоме-

галией, анемией, тромбоцитопенией, поражением костной системы и в ряде случаев — неврологическими нарушениями.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Присутствие двух мутантных аллелей гена *GBA* ассоциирует со значительным снижением активности ГЦБ, функция которой заключается в расщеплении глико-

сфинголипидов (или глюкоцереброзидов, глюкозилцерамидов) до глюкозы и церамида. Накопление в лизосомах макрофагов неутилизованных липидов приводит к образованию характерных клеток накопления (клеток Гоше). Следствием данного метаболического дефекта являются хроническая активация макрофагальной системы, аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов, нарушение регуляторных функций макрофагов [1]. Ген *GBA*, кодирующий ГЦБ, расположен в хромосомной области 1q21. В настоящее время описано около 600 различных мутаций [2–4].

Известны единичные случаи БГ, связанные с мутациями в гене *PSAP* (10q22.1). Все эти случаи были описаны у взрослых пациентов [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

БГ является панэтническим заболеванием, и частота ее встречаемости варьирует от 1 на 40 тыс. до 1 на 70 тыс. живых новорожденных. БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу [5–7].

На основании 49 исследований по оценке эпидемиологии БГ за период с 1990 по 2015 г. было получено, что частота БГ — от 0,39 до 5,80 на 100 тыс. новорожденных, а распространенность — от 0,70 до 1,75 на 100 тыс. населения [8].

У евреев-ашкенази частота БГ является наиболее высокой и достигает 1 на 450–2500 новорожденных [5].

Частота гетерозиготного носительства мутаций составляет 1 на 640–3969 в разных этнических группах, у евреев-ашкенази — 1 на 10–18 [9–12]. В ряде

Inga V. Anisimova¹, Galina V. Baydakova¹, Aleksander A. Baranov^{2, 3}, Nato D. Vashakmadze^{2, 3}, Elena A. Vishneva^{2, 4}, Olga S. Gundobina², Elena A. Dobrynina², Ekaterina Yu. Zaharova¹, Elena V. Kaytukova^{2, 4}, Elena V. Komarova², Sergey I. Kutsev¹, Alla E. Lavrova⁵, Svetlana V. Mihaylova⁶, Goar B. Movsisyan⁷, Lyudmila P. Nazarenko⁸, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 4}, Ekaterina A. Nikolaeva⁹, Tatiana M. Pervunina¹⁰, Natalia L. Pechatnikova¹¹, Nelya S. Pogosyan¹², Aleksander S. Potapov^{3, 7}, Aleksander A. Pushkov⁷, Svetlana A. Repina¹, Kirill V. Savostyanov⁷, Liliya R. Selimzyanova^{2, 3, 4}, Olga Ya. Smirnova², Natalia S. Smetanina¹³, Tatiana V. Strokova¹⁴, Andrey N. Surkov^{2, 4}, Marina V. Fedoseenko^{2, 4}, Tatiana T. Batysheva^{15, 16}, Olga V. Bykova^{15, 16}, Yuriy A. Klimov¹⁵, Sergey V. Tihonov^{15, 16}

¹ N.P. Bochkov Medical Genetics Research Centre, Moscow, Russian Federation

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

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

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

⁵ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁶ Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁷ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁸ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation

⁹ Yu. E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

¹¹ Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

¹² All-Russian Society of Orphan Diseases, Moscow, Russian Federation

¹³ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

¹⁴ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

¹⁵ Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology, Moscow, Russian Federation

¹⁶ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Modern Clinical Guidelines for the Management of Patients with Gaucher Disease

This article presents data on the epidemiology, pathogenesis, modern classification and the main clinical manifestations of Gaucher disease in children. The criteria for differential diagnosis with other diseases are given. It has been shown that the only effective method of treating Gaucher disease is pathogenetic enzyme replacement therapy, which relieves the main clinical manifestations of the disease, improving the quality of life of patients and without having pronounced side effects. The main errors of diagnosis and management of patients, as well as unjustified prescriptions for the treatment of this disease, are indicated.

Keywords: Gaucher disease, D-glucosidase, chitotriosidase, hepatosplenomegaly, enzyme replacement therapy, imiglucerase, children

For citation: Anisimova Inga V., Baydakova Galina V., Baranov Aleksander A., Vashakmadze Nato D., Vishneva Elena A., Gundobina Olga S., Dobrynina Elena A., Zaharova Ekaterina Yu., Kaytukova Elena V., Komarova Elena V., Kutsev Sergey I., Lavrova Alla E., Mihaylova Svetlana V., Movsisyan Goar B., Nazarenko Lyudmila P., Namazova-Baranova Leyla S., Nikolaeva Ekaterina A., Pervunina Tatiana M., Pechatnikova Natalia L., Pogosyan Nelya S., Potapov Aleksander S., Pushkov Aleksander A., Repina Svetlana A., Savostyanov Kirill V., Selimzyanova Liliya R., Smirnova Olga Ya., Smetanina Natalia S., Strokova Tatiana V., Surkov Andrey N., Fedoseenko Marina V., Batysheva Tatiana T., Bykova Olga V., Klimov Yuriy A., Tihonov Sergey V. Modern Clinical Guidelines for the Management of Patients with Gaucher Disease. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(6):551–568. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2842>

стран отмечается превалирование определенных форм заболевания: в Европе, Канаде, США и Австралии наиболее распространенной является БГ 1-го типа, в то время как в Египте (палестинские арабы), Японии, Северной Швеции (регион Норрботтен) и Польше отмечается высокая частота хронической нейронопатической формы БГ с частотой в среднем 1 на 50 тыс. [7, 8, 13, 14].

По данным педиатрического регистра БГ, у детей в Российской Федерации распространенность заболевания составляет 0,32 на 100 тыс. детского населения [15].

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

E75.2 Другие сфинголипидозы.

КЛАССИФИКАЦИЯ

БГ — хроническое прогрессирующее заболевание с варьирующим сроком манифестации и гетерогенностью клинических проявлений от бессимптомных до перинатально-летальных форм [3, 16–19].

В зависимости от клинического течения выделяют 3 типа БГ:

- 1-й тип — ненейропатический (самый частый);
- 2-й тип — инфантильный, или острый нейропатический;
- 3-й тип — подострый, или хронический нейропатический.

При 2-м и 3-м типах БГ в патологический процесс вовлекается нервная система, поэтому их называют нейропатическими [3, 16–19].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления БГ 1-го типа разнообразны, а возраст манифестации варьирует.

БГ 1-го типа (нейропатический тип) — наиболее распространенная форма заболевания, характеризующаяся сильно варьирующим сроком манифестации в любом возрасте, различной скоростью прогрессирования, неоднородной степенью вовлечения органов и выраженностью клинических проявлений от практически бессимптомных форм до признаков тяжелого поражения внутренних органов (гепатоспленомегалия), системы кроветворения (цитопения) и опорно-двигательного аппарата (хронические костные боли, костные кризы, остеонекрозы, остеопения, остеопороз, патологические переломы) без выявления специфических неврологических симптомов [16, 18, 19].

БГ 1-го типа в прошлом трактовалась исключительно как взрослый клинический вариант. Однако у большинства пациентов проявления заболевания имеются уже на первом и втором десятилетии жизни. Ранний дебют коррелирует с более тяжелым течением и высоким риском развития осложнений без проведения специфического лечения [7, 20].

БГ 1-го типа отличается от нейропатических форм отсутствием раннего специфического поражения центральной нервной системы (ЦНС). Неврологические проявления в виде периферической нейропатии и синдрома паркинсонизма наблюдаются у пациентов старшей возрастной группы с БГ 1-го типа и значительно снижают их качество жизни [21, 22].

Прогноз заболевания благоприятный при легком течении и своевременном начале патогенетической терапии. При необратимых костных поражениях пока-

зано хирургическое ортопедическое лечение, позволяющее социализировать пациентов.

БГ 2-го типа (инфантильный/острый нейропатический тип) — наиболее редкая форма заболевания, дебютирующая в первом полугодии жизни в виде тяжелой быстро прогрессирующей неврологической симптоматики, выраженной гепатоспленомегалии с развитием вторичных инфекционных осложнений.

Ряд авторов выделяют два клинических варианта БГ 2-го типа. При перинатально-летальной форме БГ 2-го типа беременность матери обычно осложняется внутриутробной водянкой и антенатальной смертью ребенка либо преждевременными родами и смертью новорожденного в ближайшие сутки после рождения. Часто у новорожденных выявляется ихтиоз. Для данного фенотипа характерны неврологические и висцеральные нарушения, дисморфологические изменения лица [3, 23, 24].

Ранняя младенческая форма дебютирует в первые 6 мес жизни в виде клинического симптомокомплекса, включающего признаки поражения ЦНС и внутренних органов: значительную гепатоспленомегалию; бульбарный синдром (дисфония, дисфагия, дизартрия); тризм; билатеральное фиксированное косоглазие; прогрессирующие пирамидные нарушения (тетрапарез, гиперрефлексия, спастичность мышц с ретракцией шеи, положительный симптом Бабинского и другие патологические рефлексы); прогрессирующую задержку психомоторного развития и регресс ранее приобретенных навыков; тонико-клонические и другие типы судорожных приступов, резистентных к терапии противосудорожными препаратами [15, 23, 24].

Прогноз при БГ 2-го типа крайне неблагоприятный, смерть пациентов наступает по причине дыхательной недостаточности вследствие аспирационной пневмонии или респираторного дистресс-синдрома на фоне бульбарных неврологических расстройств (нарушение глотания, поперхивание). Возраст летального исхода пациентов варьирует от раннего неонатального периода до 4 лет, в среднем составляет 9 мес [25, 26].

БГ 3-го типа (юношеский/хронический/подострый нейропатический тип) — промежуточная форма между БГ 1-го и 2-го типов, характеризующаяся наряду с поражением паренхиматозных органов наличием неврологических проявлений, сходных с таковыми при БГ 2-го типа, но менее выраженных. В отличие от БГ 1-го типа, степень гепатоспленомегалии выражена больше, а поражение осевого скелета характеризуется бочкообразной деформацией грудной клетки и кифосколиозом позвоночника [23, 24].

В большинстве случаев БГ 3-го типа характеризуется широко варьирующим сроком дебюта — от 1 мес до 14 лет, более медленным характером прогрессирования и появлением неврологической симптоматики, в среднем в возрасте 6–15 лет [5, 7, 15].

Основными и ранними неврологическими проявлениями БГ 3-го типа являются глазодвигательные расстройства — окуломоторная апраксия (ОМА) и/или косоглазие (страбизм), которые длительное время могут оставаться единственным проявлением заболевания; миоклонии, постепенно нарастающие и переходящие в генерализованные тонико-клонические судороги. Со временем прогрессируют экстрапирамидная ригидность, интеллектуальные нарушения (от незначительных изменений до тяжелой деменции), расстройства письма и речи, диффузная мышечная гипотония сменяется спастичностью. Возможны изменения поведения, эпизоды психоза [5, 7, 23, 24, 27].

Выделяют несколько вариантов БГ 3-го типа.

Тип 3А характеризуется преобладанием неврологических проявлений (генерализованные миоклонические приступы, атаксия, ОМА, когнитивные расстройства) и обычно манифестирует в детском или подростковом возрасте [23, 24].

У пациентов с типом 3В БГ преобладает поражение внутренних органов и костно-суставной системы, вовлечение в патологический процесс ЦНС может проявляться только глазодвигательными расстройствами в виде ОМА и страбизма. Обычно тип 3В БГ манифестирует в раннем возрасте гепатоспленомегалией, а костная патология проявляется в виде деформаций грудной клетки и выраженного кифосколиоза без костных болей и костных кризов [23, 24].

Тип 3С БГ (сердечно-сосудистая форма) — редкий вариант хронический нейропатической формы, проявляющийся гепатоспленомегалией; неатеросклеротическим поражением сердца и крупных сосудов в виде кальцификации сердечных клапанов, аорты и коронарных артерий и развитием застойной сердечной недостаточности; ОМА; помутнением роговицы; задержкой умственного развития, гидроцефалией и эпилепсией, не отвечающей на стандартную терапию противосудорожными препаратами [23, 24, 27].

Продолжительность жизни при БГ 3-го типа в зависимости от клинических вариантов варьирует от 4 до 60 лет [25, 26].

Редкие клинические проявления БГ представлены поражением легких, развитием гошером (псевдоопухлей) и моноклональной гаммапатии [1, 15, 28, 29].

Поражение легких с развитием легочной гипертензии наблюдается в 1% случаев и преимущественно у пациентов после проведенной спленэктомии. Генез вовлечения дыхательной системы до конца не ясен, возможно, поражение обусловлено инфильтрацией измененными макрофагами (клетками Гоше) легочных сосудов и альвеол [29].

Гошеромы представляют собой опухолеподобные структуры, хорошо визуализируемые при ультразвуковом исследовании (УЗИ), компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием. Данные структуры выявляются преимущественно в селезенке или печени и представляют собой скопления клеток Гоше или заместивший их фиброз, которые требуют динамического наблюдения [28].

Частота моноклональной гаммапатии с развитием миеломной болезни, по данным статистики, у пациентов с БГ выше, однако данное клиническое проявление встречается только у взрослых пациентов [1].

При БГ установлены определенные генотипические корреляции. Показано, что мутация *c.1226A>G, p.Asn409Ser* (*p.Asn370Ser* по старой номенклатуре) в гомозиготном состоянии или в комбинации с любым другим аллелем приводит к БГ 1-го типа, а инактивирующие точечные мутации, рекомбинантные аллели и крупные делеции ассоциированы с нейропатическими формами заболевания. Мутация *c.1448T>C, p.Leu483Pro* (*p.Leu444Pro* по старой номенклатуре), одна из самых частых, описана при БГ 2-го типа [3].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика БГ базируется на комбинации клинических симптомов, данных анамнеза, клинко-лабораторного обследования, подтвержденных результатами ферментной диагностики и молекулярно-генетического анализа [13, 30].

Оценку тяжести заболевания обычно проводят по шкале оценки тяжести пациента с БГ PGS3 [27] (см. Форму).

ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на следующие признаки:

- семейный анамнез (наличие спленэктомии или перечисленных выше симптомов у родных братьев и сестер, подтвержденный диагноз у родственника) [2, 3, 16–19];
- задержка физического и полового развития;
- слабость, повышенная утомляемость, частые респираторные инфекции;
- проявления спонтанного геморрагического синдрома (в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек) или длительные кровотечения при малых оперативных вмешательствах;
- увеличение живота в размере;
- боли в костях и суставах; давность, характер и локализация болей, переломы костей в анамнезе;
- предшествующая спленэктомия (полная или частичная);
- неврологическая симптоматика (ОМА или косоглазие, атаксия, когнитивные расстройства, нарушения чувствительности и др.);
- деформации скелета (сколиоз, изменения грудной клетки по типу килевидной или бочкообразной) в сочетании с неврологической симптоматикой (ОМА, косоглазие).

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

В клинический осмотр следует включать измерение роста и массы тела, температуры тела, оценку состояния костно-суставной системы, выявление признаков геморрагического синдрома, обращая особое внимание на пальпаторное и перкуторное исследование печени и селезенки, неврологический осмотр [2, 3, 18, 19].

БГ 1-го типа характеризуется следующими признаками:

- задержка физического развития;
- сплено-/гепатоспленомегалия;
- геморрагический синдром;
- костные боли (костные кризы);
- нарушение подвижности в суставах;
- патологические переломы;
- задержка полового развития;
- астенический синдром.

БГ 2-го и 3-го типов характеризуется следующими признаками:

- задержка физического развития;
- задержка психомоторного развития, расстройства речи, письма;
- геморрагический синдром;
- сплено-/гепатоспленомегалия;
- деформации скелета (сколиоз, деформации грудной клетки);
- ОМА;
- косоглазие;
- судороги;
- астенический синдром;
- снижение интеллекта (от незначительных изменений до тяжелой деменции);
- экстрапирамидная ригидность;
- мозжечковые нарушения;
- поведенческие изменения, эпизоды психоза;
- миоклонии, постепенно нарастающие и переходящие в генерализованные тонико-клонические судороги.

Форма. Оценка тяжести пациента с болезнью Гоше 1-го типа по шкале PGS3 [27]
Form. Assessment of the severity of a patient with Gaucher disease type 1 on the PGS3 scale [27]

Оценка тяжести пациента с БГ по шкале PGS3 (Kallish S. и Karlan P.) [27] Нарушения			Признаки поражения			Оценка тяжести заболевания			Максимальный балл		
0	1	2	3	4	5	6	7				
Скелетные нарушения	Литические поражения, асептический некроз или патологические переломы		нет		да		7				
	Периодические костные или суставные боли		нет		легкие		умеренные		тяжелые		3
Костный криз за последние 12 мес			нет		1		> 2		7		
Минеральная плотность костей (z-оценка)			> -1		от -1 до -2		< -2		4		
Гематологические	Тромбоцитопения		> 120 × 10 ⁹ /л		90–119 × 10 ⁹ /л		60–89 × 10 ⁹ /л		< 60 × 10 ⁹ /л		6

Примечание. БГ — болезнь Гоше.
Note. GD (БГ) — Gaucher disease.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рекомендуется всем пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение общего развернутого анализа крови (исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференциальный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCH — mean corpuscular hemoglobin), определение размеров эритроцитов (MCV — mean corpuscular volume), исследование скорости оседания эритроцитов) для оценки основных параметров кроветворения с целью своевременного выявления анемии, тромбоцитопении, лейкопении, наличия воспалительных процессов и контроля терапевтического эффекта не реже чем 1 раз в 3–6 мес или чаще по показаниям (неэффективность терапии, при изменении дозового режима ферментозаместительной терапии (ФЗТ) и/или смене препарата) [2, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

У большинства пациентов с БГ 1-го типа выявляются анемия, тромбоцитопения, реже — лейкопения как проявления гиперспленизма и инфильтрации костного мозга клетками Гоше. При БГ 2-го и 3-го типов гематологические проявления встречаются реже.

Рекомендуется всем пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) в крови, определение уровня общего билирубина в крови, активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня липопротеинов низкой плотности, исследование уровня липопротеинов высокой плотности в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня ионизированного и общего кальция в крови, исследование уровня неорганического фосфора в крови) с целью дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ при постановке диагноза и далее по необходимости. По показаниям — определение уровня витамина В₁₂ (цианокобаламина) в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, исследование уровня 25-ОН витамина D с целью своевременного выявления и коррекции дефицита [15, 31–33]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

В анализе крови биохимическом общетерапевтическом отмечают снижение концентрации липопротеинов, железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, ионизированного кальция; повышение содержания иммуноглобулинов [15, 34, 35].

Активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ и ЩФ) может быть незначительно или умеренно повышена с превалированием значения АСТ над АЛТ у пациентов с БГ. Наличие синдрома цитолиза не коррелирует со степенью гепатомегалии или тяжестью поражения печени [15, 31].

Рекомендовано всем пациентам с БГ исследование уровня железа сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки (общей или ненасыщенной), исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом для оценки состояния метаболизма железа в организ-

ме [31, 36–38]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).**

Гиперферритинемия на фоне нормального значения общей железосвязывающей способности сыворотки крови очень часто встречается у пациентов с БГ (до 87% нелеченых субъектов). Содержание ферритина в сыворотке крови коррелирует с тяжестью БГ и наличием спленэктомии и значительно снижается на фоне терапии [31, 36]. При этом ферритин может повышаться и при наличии острого/хронического воспаления вследствие сопутствующей патологии.

Для правильной оценки метаболизма железа необходимо исследование не только ферритина, но и трансферрина, железосвязывающей способности сыворотки (общей или ненасыщенной), насыщения трансферрина железом, железа сыворотки крови. При определении неполной панели показателей, особенно в случае воспалительной гиперферритинемии, характерной для БГ, легко пропустить сопутствующий железодефицит или перегрузку железом.

Рекомендовано пациентам с клиническими проявлениями БГ исследование уровня паратиреоидного гормона и остеокальцина в крови для исключения других причин заболевания костей и для оценки остеопении/остеопороза [32, 39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется всем пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза): определение протромбинового (тромбопластинового) времени (ПВ) в крови или в плазме, определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и международного нормализованного отношения (МНО) для оценки функционального состояния печени и свертывающей системы крови при постановке диагноза БГ и далее при наличии показаний [32, 40]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** В коагулограмме регистрируют удлинение АЧТВ и ПВ [15, 41].

Рекомендовано всем пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение тестирования на вирусные гепатиты в крови, определение антигена (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови. Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 в крови, определение IgM, IgG к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 в крови рекомендовано пациентам, у которых в анамнезе были переливания компонентов донорской крови, с целью своевременной диагностики [17, 32]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Не рекомендуется в качестве первой линии диагностики детям с клиническими проявлениями БГ морфологическое исследование костного мозга в связи с инвазивностью процедуры для ребенка и высоким риском ложноотрицательных результатов [2, 3, 15, 16, 18, 19]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Морфологическое исследование костного мозга способствует выявлению характерных диагностических элементов — клеток Гоше и одновременно исключению диагноза гемобластоза или лимфопролиферативного заболевания как причины цитопении и гепатоспленомегалии. Однако процедура забора клеток костного мозга является болезненной для пациента, а результат цитологического исследования не всегда может быть

однозначным: довольно высок риск ложноотрицательных результатов при неопытности врача-патологоанатома, описывающего препарат, и при редком распределении клеток Гоше в миелограмме. Ложноположительные результаты связаны с выявлением псевдоклеток Гоше (альтернативно активированных макрофагов), определяемых при ряде других заболеваний (миелодиспластический синдром, хронический миелоидный лейкоз, легочный туберкулез, микобактериозы, врожденная дизэритропоэтическая анемия). При этом ложноотрицательные результаты не позволяют полностью исключить БГ, поскольку клетки Гоше чувствительны к механическим повреждениям и легко разрушаются при приготовлении и окраске мазков. Кроме того, клетки-маркеры могут располагаться на периферии мазка костного мозга и не всегда попадают в поле зрения морфолога [1, 3, 15]. Может проводиться с целью исключения лимфопролиферативных заболеваний и других заболеваний системы крови, протекающих с цитопенией и спленомегалией.

Рекомендуется всем пациентам с клиническими проявлениями БГ определение активности β -D-глюкозидазы крови с целью верификации диагноза [2, 15, 16, 18, 19].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Биохимическим критерием точного диагноза является снижение активности фермента β -D-глюкозидазы в клетках крови [7, 10, 16]. В настоящее время определение активности фермента чаще проводится в пятнах высушенной крови с использованием метода тандемной масс-спектрометрии. Преимуществами данной методики являются минимальные требования к забору крови на исследование, доставке и хранению биобразцов [42].

Рекомендуется всем пациентам со сниженной активностью фермента β -D-глюкозидазы в крови проведение молекулярно-генетического исследования с целью выявления мутаций гена *GBA* для подтверждения диагноза и уточнения типа заболевания [3, 6, 10, 15]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Молекулярно-генетическая диагностика БГ позволяет обнаружить патогенные варианты гена *GBA* в подавляющем большинстве случаев. На первом этапе происходит поиск наиболее распространенных мутаций, что позволяет выявить до 80% значимых вариантов гена (особенно в популяциях с преобладанием определенных мутаций). На втором этапе проводят поиск редких и новых мутаций. В ряде случаев на основании генотипа возможно прогнозирование тяжести течения БГ [10, 11].

Рекомендуется всем пациентам с клиническими проявлениями БГ определение концентрации глюкозилсфингозина (Lyso-Gb1) в крови на этапе диагностики для мониторинга терапии и прогрессирования заболевания — 1 раз в год [7, 15, 16, 43, 44]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 3).**

Биомаркер Lyso-Gb1 является производным глюкоцереброзида и обладает высокой специфичностью и чувствительностью, и его определение важно как для диагностики, так и для контроля лечения БГ [43–45]. Определение концентрации этого биомаркера целесообразно проводить одновременно с измерением активности фермента, чтобы не пропустить крайне редкие формы БГ с дефицитом сапозина, а также случаи БГ с высокой остаточной активностью фермента.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рекомендуется всем пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение УЗИ органов брюшной полости и по показаниям — МРТ печени и селезенки с целью определения исходного размера/объема органов и выявления их очаговых поражений при постановке диагноза и далее в среднем 1 раз в 6 мес при начале терапии, затем в среднем 1 раз в год [2, 3, 16, 18, 19].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Проведение УЗИ и МРТ печени и селезенки (УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и МРТ органов брюшной полости) необходимо для оценки течения заболевания и последующего контроля эффективности ФЗТ. По данным литературы, у 20% пациентов в структуре органов выявляются крупные гипоехогенные участки неправильной формы, однородной структуры, с нечетким размытым контуром и без четкой локализации — так называемые «узлы Гоше», или гошеромы, представляющие собой очаги избыточного накопления клеток Гоше [15, 28]. Наркоз — по показаниям.

Рекомендуется всем пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение рентгенографии трубчатых костей скелета (рентгенография пораженной части костного скелета) для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы при постановке диагноза и далее по показаниям [2, 3, 15, 16, 18, 19]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Применяется для обнаружения деформаций скелета, переломов и определения толщины коркового слоя костей [19, 30]. Изменения костной ткани при рентгенографии трубчатых костей могут быть представлены истончением надкостницы, эндостальной зубчатостью и пониженной трабекулярностью; диффузным остеопорозом, характерной колбообразной деформацией дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей (колбы Эрленмейера), повышением рентгенопрозрачности костной ткани; наличием кистовидных просветлений, очагами остеолитического, остеосклероза и остеонекроза, патологическими переломами [46–48].

Рекомендуется рассмотреть пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение МРТ бедренных костей (МРТ костной ткани (одна область)) и тазобедренных суставов (МРТ суставов (один сустав)) с целью оценки степени инфильтрации костного мозга, диагностики костных кризов (при наличии характерной клинической картины) и выявления очагов асептического некроза кости при постановке диагноза и далее по показаниям [2, 18, 48]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется рассмотреть пациентам с клиническими проявлениями БГ с признаками поражения крупных суставов и осевого скелета проведение КТ с целью оценки тяжести поражения [49]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Рекомендуется пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение рентгеноденситометрии с целью выявления сниженной минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при постановке диагноза БГ и далее проведение исследования не реже чем 1 раз в год [2, 18, 19, 48, 50]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Количественным методом лучевой диагностики у детей с БГ является рентгеноденситометрия пояс-

ничного отдела позвоночника, которая представляет собой «золотой стандарт» для выявления сниженной МПКТ. Метод основывается на определении проекционной МПКТ, устанавливает изменения на ранних стадиях БГ и позволяет проводить мониторинг эффективности терапии. Степень снижения МПКТ у детей определяется с помощью z-критерия (z-score) — количества стандартных отклонений (SD), на которое результат измерения отличается от средней величины для данного возраста и пола. Неинвазивность, широкая доступность, низкая лучевая нагрузка, быстрое получение результатов и высокая точность количественного анализа позволяют использовать рентгеноденситометрию у детей. Анализ результатов проводится с учетом костного возраста ребенка, определяемого предварительно по рентгенограммам костей кистей [15, 51, 52].

Рекомендуется пациентам с клиническими признаками БГ (по показаниям) проведение доплер-эхокардиографии, электрокардиографии для диагностики и контроля легочной гипертензии; рентгенографии легких или КТ органов грудной полости для диагностики и контроля состояния легких; исследование функции внешнего дыхания для оценки легочной функции [3, 19, 22, 32, 53]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

При наличии поражения легких исследования проводятся в динамике, частота определяется индивидуально. Исследование функции внешнего дыхания (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков) проводится детям с 5 лет.

Рекомендуется пациентам с клиническими признаками БГ проведение эзофагогастродуоденоскопии при наличии соответствующих жалоб с целью выявления поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта [54–56]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется пациентам с подозрением на нейронопатический тип БГ проведение электроэнцефалографии с видеомониторингом с целью диагностики эпилептической активности [3, 17, 19, 32, 57]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Рекомендована всем пациентам с клиническими признаками БГ консультация врача-офтальмолога с проведением офтальмоскопии с целью диагностики поражения глаз, электроокулографии (по возможности) — пациентам с клиническими признаками нейронопатических форм БГ [58]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 3).**

Глазные симптомы могут встречаться при различных типах БГ: при БГ 2-го и 3-го типов наблюдаются ОМА и/или косоглазие (страбизм), особое внимание следует уделить пациентам с подозрением или установленным диагнозом БГ ЗС типа в связи с вероятностью развития помутнения роговицы.

Рекомендовано пациентам с клиническими признаками БГ при наличии неврологической симптоматики проведение МРТ или (менее предпочтительно) КТ головного мозга с целью визуализации поражений головного мозга [32, 59, 60]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

У пациентов с нейронопатическими типами БГ описаны случаи корково-подкорковой атрофии головного мозга. Также данные методы позволяют проводить дифференциально-диагностический поиск среди заболеваний

со сходными клиническими проявлениями. Наркоз — по показаниям.

Рекомендовано пациентам с клиническими признаками или диагностированной БГ ЗС типа проведение эхокардиографии с целью диагностики и контроля кальцификации клапанов сердца [32, 39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Также может проводиться УЗИ коронарных артерий, аорты (дуплексное сканирование аорты, дуплексное сканирование коронарных сосудов) с целью диагностики и мониторингирования кальцификации сердца и сосудов [61].

Рекомендованы при клинических признаках БГ нейронопатического типа исследование слуха у маленьких детей, тональная аудиометрия у детей старшего возраста с целью оценки слуховой функции, в том числе в динамике [32]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

ИНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рекомендуется при постановке диагноза пациентам с клиническими признаками БГ применять мультидисциплинарный подход ввиду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [58, 62–64]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Показаны первичные и повторные консультации врача-педиатра / врача общей практики (семейного врача), гематолога / детского онколога-гематолога, гастроэнтеролога, генетика, невролога, офтальмолога, травматолога-ортопеда, детского кардиолога, пульмонолога, сурдолога-оториноларинголога, психиатра, медицинского психолога, а также врачей других специальностей пациентам с БГ в зависимости от клинической ситуации [58, 62–64].

Не рекомендованы при подозрении на БГ проведение пункции костного мозга и другие инвазивные диагностические мероприятия (биопсия печени, селезенки) в связи с отсутствием обоснованной необходимости [65].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

При современном уровне лабораторной диагностики нет необходимости поиска гошером. Исследования могут проводиться только в случае дифференциальной диагностики / поиска иной патологии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз БГ устанавливается на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования, включающего в себя биохимический и молекулярно-генетический анализ.

Учитывая выраженную фенотипическую гетерогенность, широкую вариабельность возраста дебюта БГ, неспецифичность ранних клинических проявлений, необходимо проводить дифференциальную диагностику с большим количеством гематологических, печеночных, костных, неврологических заболеваний и другими наследственными метаболическими болезнями [3, 15, 19].

Диагноз БГ следует заподозрить у пациента с необъяснимой сплено- и гепатомегалией, цитопенией и симптомами поражения костей.

Для БГ 1-го типа в зависимости от вида манифестации — разнообразные экзогенные и наследственные

заболевания, сопровождающиеся висцеромегалией, острыми болями в костях, кровоточивостью при отсутствии неврологической симптоматики.

Цитопенический и геморрагический синдромы чаще всего необходимо дифференцировать с лимфопролиферативными и миелопролиферативными заболеваниями, миелодиспластическим синдромом, анемиями другой этиологии, иммунной тромбоцитопенией, тромбоцитопатиями и коагулопатиями (гемофилия) [1, 66].

Дифференциальную диагностику гепатолиенального синдрома проводят с другими заболеваниями, характеризующимися увеличением печени и селезенки, прежде всего со сфинголипидозами (болезнь Ниманна – Пика, тип A/B), заболеваниями печени с развитием цирроза и портальной гипертензии (внутриутробные инфекции, вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, гликогеновая болезнь, недостаточность альфа-1-антитрипсина, тирозинемия, дефицит лизосомной кислой липазы, гемохроматоз, гистиоцитоз) [5, 12, 15, 67].

Дифференциальную диагностику асептических некрозов головки бедренной кости проводят с болезнью Пертеса; костных кризов — с остеомиелитом; хронических оссалгий и артралгий — с болями роста, ревматологической патологией (артриты), гемобластомами, синдромом Банти и костным туберкулезом [15, 16, 68].

При диагностике гепатоспленомегалии с неврологической симптоматикой (2-й и 3-й типы БГ) необходимо исключить все инфантильные формы сфинголипидозов (болезнь Ниманна – Пика, тип C), GM1-ганглиозидоз, галактосиалидоз, болезнь Вольмана, болезнь Фарбера (атипичные формы), а также врожденную ОМА [5, 12, 15].

Кроме того, рекомендовано дифференцировать с GM2-ганглиозидозом — основными клиническими проявлениями болезни являются регресс моторных и психоречевых навыков, ухудшение когнитивных процессов, прогрессирующая макроцефалия, диффузная мышечная гипотония (возможен паралич), судорожный синдром. Практически у всех пациентов с данным заболеванием при офтальмоскопии выявляется симптом «вишневой косточки» на глазном дне [69].

Медико-генетическое консультирование и комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальная диагностика)

Рекомендуется семьям с детьми с БГ консультация врача-генетика с проведением медико-генетического консультирования (и проведением необходимого обследования по его рекомендации) с целью разъяснения генетического риска [2, 3, 16–19]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, при БГ для каждой беременности риск рождения ребенка с БГ составляет 25%. В семьях, где есть ребенок с БГ, существует возможность проведения комплексного исследования для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальной диагностики) и преимплантационного генетического тестирования (преимплантационной диагностики).

Комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (внутриутробно) проводится молекулярно-генетическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9–11-й нед.

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение

Рекомендуется пожизненная ФЗТ пациентам с подтвержденным диагнозом БГ 1-го типа без поражения нервной системы [1–3, 5, 13] и пациентам с хроническим поражением нервной системы (БГ 3-го типа), у которых имеются клинически значимые не неврологические (гематологические, висцеральные, костные) проявления заболевания [3, 16–18, 70]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 2).**

ФЗТ обеспечивает устойчивое улучшение состояния пациентов: нормализует концентрацию гемоглобина, количество тромбоцитов; размер печени и селезенки (у несplenэктомизированных больных); купирует костные боли, предотвращает развитие остеонекрозов и костных кризов; приводит к нормализации роста и значительно повышает качество жизни детей с БГ.

В связи с гетерогенностью заболевания доза препарата должна подбираться индивидуально, зависит от тяжести проявлений и может повышаться или снижаться в зависимости от успешности достижения терапевтических целей на основании оценки клинических и лабораторно-инструментальных проявлений [2, 3, 16, 17, 71]. Преимуществом ФЗТ является высокой профиль безопасности и эффективности для купирования основных проявлений БГ, а недостатки обусловлены частыми инфузиями, снижающими качество жизни пациентов, и отсутствием влияния на неврологическую симптоматику (даже при высоких дозах) в связи с невозможностью проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер и отсутствием маннозных рецепторов на мембранах нейронов [15, 71, 72].

В Российской Федерации зарегистрированы 3 лекарственных средства для проведения ФЗТ:

- имиглюцераза;
- велаглюцераза альфа;
- талиглюцераза альфа.

Имиглюцераза — модифицированная форма кислой β-глюкозидазы человека — показана для лечения детей и взрослых с подтвержденным диагнозом БГ. Разрешена с рождения. У детей с БГ начальная доза имиглюцеразы составляет:

- при 1-м типе БГ без поражения трубчатых костей скелета — 15–30 ЕД/кг на 1 введение 1 раз в 2 нед [3, 73, 74];
- при 1-м типе БГ с поражением трубчатых костей скелета (костные кризы, патологические переломы, очаги литической деструкции, асептический некроз головок бедренных костей) — 60 ЕД/кг на 1 введение 1 раз в 2 нед [13, 56–60];
- при 3-м типе БГ — 60 ЕД/кг на 1 введение 1 раз в 2 нед.

Велаглюцераза альфа показана для длительного лечения детей с БГ 1-го типа с рождения. Рекомендуемая доза составляет 30–60 ЕД/кг 1 раз в 2 нед. Дозу можно корректировать индивидуально, на основании достижения ожидаемого эффекта и его сохранения, однако применение доз выше 60 ЕД/кг не изучено [3, 75–78].

Может оказывать воздействие на висцеральные проявления у пациентов с заболеванием 3-го типа, но не влияет на неврологический исход [32]. Доза велаглюцеразы альфа при БГ 3-го типа — 60 ЕД/кг в 1 введение [79, 80].

Талиглюцераза альфа показана для лечения детей и взрослых с подтвержденным диагнозом БГ 1-го типа. Для лечения детей в возрасте от 2 до 18 лет с вис-

церальными или гематологическими проявлениями БГ. Рекомендуемая доза составляет 30–60 ЕД/кг 1 раз в 2 нед — в зависимости от клинической оценки, проведенной лечащим врачом [6, 81, 82].

Не рекомендуется ФЗТ при БГ 2-го типа в связи с отсутствием эффекта [64]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется пациентам с БГ для профилактики и при развитии проявлений остеопении/остеопороза в комплексной терапии применять, согласно общепринятым рекомендациям, препараты групп «Витамин D и его аналоги», «Препараты кальция» для замедления и прекращения потери костной массы, повышения ее прочности, предотвращения переломов костей [83]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Помимо ФЗТ, на фоне которой показано улучшение состояния костной ткани у пациентов с БГ, у детей с данным заболеванием применяется симптоматическая терапия, включающая назначение диеты, обогащенной кальцием, и препаратов кальция совместно с препаратом группы витамина D и его аналогов. Применяются препараты в соответствии с рекомендациями по остеопорозу/остеопении.

В качестве симптоматической терапии скелетных осложнений БГ 1-го типа применяют при болях местные и пероральные формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и (в ряде случаев) противомикробные препараты системного действия — при вторичном инфицировании [64]. При уровне тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ НПВП не следует назначать в связи с риском геморрагических осложнений.

Не рекомендуется пациентам с доказанным диагнозом БГ назначение кортикостероидов системного действия с целью купирования цитопенического синдрома ввиду отсутствия эффективности и негативного воздействия на костную ткань [1]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Не рекомендуется назначение препаратов железа пациентам с развернутой картиной БГ, так как анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления» [1]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Хирургическое лечение

Рекомендуется пациентам с БГ в редких случаях при необратимых костных поражениях (остеоартрозы) проведение оперативного лечения — эндопротезирование суставов для купирования хронической боли, восстановления функции и значительного улучшения качества жизни. Проводится после стабилизации состояния пациента на фоне ФЗТ [64]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Не рекомендуется проведение спленэктомии пациентам с БГ, так как после удаления селезенки клетки Гоше в основном накапливаются в печени, костях, легких [2, 17, 19, 68]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Нарушение структуры и функции этих органов вследствие «использования не по назначению» приводит к необратимым последствиям: развитию цирроза печени, деформации костей и суставов, фиброзу легких и тяжелой легочно-сердечной недостаточности. Среди пациентов, перенесших спленэктомию, отмече-

на также ассоциация между повышенным содержанием тромбоцитов в крови и остеонекрозом, что может быть связано с развитием внутрикостного тромбоза [2, 17, 19, 68].

Рекомендуется пациентам с БГ во время проявления костного криза проводить дифференциальную диагностику с остеомиелитом во избежание излишнего хирургического вмешательства [83–85]. При хирургических вмешательствах существует повышенный риск кровотечения и инфицирования. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Пациентам с БГ рекомендовано рассмотреть проведение консультаций медицинского психолога с целью оценки психологического состояния и, при необходимости, его коррекции [32, 62]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Наличие боли, висцеральных особенностей, задержка роста и пубертата, ощущение слабости способны негативно отразиться на самооценке пациента, что может потребовать психологической помощи.

Рекомендовано пациентам с нейропатическими типами БГ проведение оценки интеллектуального развития с целью формирования рекомендаций по оптимальной коммуникации [32, 62]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано пациентам с БГ наблюдение врача физической и реабилитационной медицины, врача-физиотерапевта, врача по лечебной физкультуре, проведение мероприятий, направленных на улучшение или сохранение физической активности и предупреждение увеличения массы тела с целью повышения качества жизни, сохранения возможностей выполнения повседневных функций [32, 62]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендации:

- физические упражнения средней степени нагрузки > 3 раз в неделю, здоровое питание;
- перед принятием решения о занятиях спортом необходима консультация лечащего врача для оценки возможностей пациента на основании его состояния;
- пациентам со спленомегалией следует избегать контактных видов спорта вследствие риска кровотечения, всем пациентам — вследствие возможного риска переломов;
- плавание — один из наиболее желательных видов физической активности для большинства пациентов с БГ вследствие уменьшения влияния силы тяжести, во время плавания укрепляется мускулатура и минимизируется нагрузка на суставы;
- пациентам после эндопротезирования не следует выполнять прыжки, кататься на горных лыжах и заниматься другими травмоопасными видами активностей [86].

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Рекомендуется семьям, имеющим ребенка с БГ, консультация врача-генетика с целью определения генетических рисков для семьи и прогноза потомства [25, 32].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, при БГ для каждой беременности риск рождения ребенка с БГ составляет 25%. В семьях, где есть ребенок с БГ, существует возможность проведения комплексного исследования для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальной диагностики) и преимплантационного генетического тестирования (преимплантационной диагностики). Комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальная диагностика) БГ возможно методами ДНК-диагностики. Однако с учетом курательности данного заболевания необходимо обсудить с семьей все риски и прогнозы при раннем начале терапии.

Вакцинация

Пациенты с БГ являются группой риска по развитию инфекционных заболеваний [87]. Данных о противопоказаниях для плановой вакцинации по национальному календарю прививок у пациентов с БГ без спленэктомии нет [88].

Пациентам с БГ с нарушением функции селезенки / после спленэктомии рекомендовано проводить вакцинацию в соответствии с возрастом согласно национальному календарю прививок и календарю профилактических прививок по эпидемическим показаниям [89]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Также проводится вакцинация против *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа *b* и *Neisseria meningitidis*. Вакцинировать детей следует на фоне стабильного соматического состояния и проводимой терапии.

Кроме того, поскольку грипп связан с повышенным риском пневмококковой пневмонии, следует ежегодно вакцинировать против вируса сезонного гриппа всех пациентов с нарушением функции селезенки.

Для пациентов перед спленэктомией вакцинация (в том числе против *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа *b* и *Neisseria meningitidis*) должна быть завершена за ≥ 14 дней до процедуры, если это возможно, в идеале — за 10–12 нед. Если вакцины не могут быть введены в этот период времени, их следует вводить через 14 дней после спленэктомии.

В дополнение к вакцинации профилактическое использование противомикробных препаратов системного действия снижает риск тяжелых инфекций у пациентов с нарушением функции селезенки [89, 90].

Мониторинг состояния пациентов с болезнью Гоше

Ведение пациентов следует осуществлять в соответствии с рекомендациями по минимально необходимому мониторингу состояния больных при БГ 1-го типа, разработанными Объединенной международной группой по изучению БГ (International Collaborative Gaucher Group).

Пациентов с БГ до достижения возраста 18 лет наблюдают врач-педиатр, врач детский онколог-гематолог, врач-гастроэнтеролог, при необходимости — врач травматолог-ортопед, врач-невролог, врач-офтальмолог, медицинский психолог, врач сурдолог-оториноларинголог, врач физической и реабилитационной медицины, врач-физиотерапевт, врач по лечебной физкультуре, врач общей практики (семейный врач) и другие при клинической необходимости, в среднем ежегод-

но; при необходимости изменения дозового режима или смены препарата ФЗТ — направление в клинику, специализирующуюся на лечении БГ.

Рекомендуется всем пациентам с БГ проведение общего (клинического) анализа крови развернутого (исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференциальный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCH), определение размеров эритроцитов (MCV), исследование скорости оседания эритроцитов) для оценки основных параметров кроветворения (с целью своевременного выявления анемии, тромбоцитопении, лейкопении), наличия воспалительных процессов и контроля терапевтического эффекта [2, 3, 12, 16, 18, 91]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Частота проведения исследования — не реже чем 1 раз в 3–6 мес или чаще по показаниям (неэффективность терапии, при изменении дозового режима ФЗТ и/или смене препарата).

Всем пациентам с БГ показано проведение биохимического анализа крови (определение активности АЛТ и АСТ, уровня общего билирубина, активности ЩФ, уровня альбумина, холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, ионизированного и общего кальция в крови, фосфора). По показаниям — определение уровня витамина B₁₂ (цианокобаламина) в крови, исследование содержания фолиевой кислоты в сыворотке крови, исследование уровня 25-ОН витамина D в крови [15, 32–34]. Частота проведения исследований определяется индивидуально. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано всем пациентам с БГ исследование уровня железа сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки (общей или ненасыщенной), исследование уровня ферритина в крови для оценки состояния метаболизма железа в организме [2, 64]. Частота проведения исследований определяется индивидуально. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).**

Рекомендовано пациентам с БГ исследование уровня паратиреоидного гормона и остеокальцина в крови для исключения других причин заболевания костей и для оценки остеопении/остеопороза [32, 39]. Частота проведения исследования определяется индивидуально. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется всем пациентам с БГ проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза): определение ПВ в крови или в плазме, определение АЧТВ и МНО для оценки функционального состояния печени и свертывающей системы крови — по показаниям [32, 40]. Частота проведения исследования определяется индивидуально. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется всем пациентам с БГ проведение УЗИ (УЗИ органов брюшной полости (комплексное)) и/или проведение МРТ печени и селезенки (МРТ органов брюшной полости) с целью определения размера/объема органов и выявления их очаговых поражений [2, 64]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Выбор метода прово-

дится индивидуально. Частота исследования в среднем 1 раз в 6–12 мес, а также при изменении дозировки препарата или при значительных клинических осложнениях [2, 3, 16, 18, 19]. Наркоз — по показаниям.

Рекомендуется пациентам с БГ рассмотреть при возможности проведение эластометрии печени и селезенки с целью оценки плотности печени в динамике — по показаниям [15, 92, 93]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Рекомендуется пациентам с БГ проведение рентгенографии трубчатых костей скелета (рентгенография пораженной части костного скелета) для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы — по показаниям [2, 3, 15, 16, 18, 19]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Рекомендуется проведение МРТ бедренных костей (МРТ костной ткани (одна область)) и тазобедренных суставов (МРТ суставов (один сустав)) с целью оценки степени инфильтрации костного мозга и выявления очагов асептического некроза кости — по показаниям [2, 3, 18, 48, 50, 94]. Частота определяется индивидуально. Наркоз — по показаниям. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется всем пациентам с БГ проведение рентгеноденситометрии с целью выявления сниженной МПКТ [2, 15, 16, 18, 19]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).** Кратность в среднем 1 раз в год до стабилизации состояния, далее — по показаниям, обычно при изменении дозы препарата или на фоне перевода на другой препарат для ФЗТ.

Рекомендуется всем пациентам с БГ определение содержания Lyso-Gb1 в крови [3, 15, 43]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).** Исследование проводится до начала лечения и для мониторинга терапии и прогрессирования заболевания 1 раз в год, а также при изменении дозового режима или смене препарата ФЗТ.

Рекомендовано пациентам с БГ 1-го типа исследование функции внешнего дыхания; проведение рентгенографии легких и/или КТ органов грудной полости; проведение доплер-эхокардиографии, электрокардиографии с целью своевременной диагностики и (при необходимости) контроля интерстициального поражения легких [32, 95]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендована консультация врача-офтальмолога с проведением офтальмоскопии всем пациентам с клиническими признаками БГ с целью диагностики поражения глаз, электроокулографии (по возможности) [58]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано рассмотреть проведение МРТ или (менее предпочтительно) КТ головного мозга пациентам с клиническими признаками нейропатических типов БГ при наличии показаний с целью визуализации поражений головного мозга [32, 59, 60]. Частота проведения исследования определяется индивидуально. Наркоз — по показаниям. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано пациентам с БГ с риском кальцификации сердечных клапанов (с клиническими признаками или диагностированной БГ ЗС типа) проведение эхокар-

диографии с целью диагностики и контроля кальцификации клапанов сердца [32, 39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Также может проводиться УЗИ коронарных артерий, аорты (дуплексное сканирование аорты, дуплексное сканирование коронарных сосудов) с целью диагностики и мониторинга кальцификации сердца и сосудов [61]. Частота проведения исследования определяется индивидуально.

Рекомендовано исследование слуха пациентам с клиническими признаками БГ нейропатического типа с целью оценки слуховой функции, в том числе в динамике [32]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии пациентам с БГ при наличии соответствующих жалоб с целью выявления поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта [54–56]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется пациентам с нейропатическими типами БГ проведение электроэнцефалографии с видеомониторингом с целью диагностики и контроля эпилептической активности [3, 17, 19, 32, 57]. Кратность определяется индивидуально. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

ФЗТ детям с БГ проводится регулярно при наличии показаний: в случае осложненного течения болезни — в условиях круглосуточного стационара, в стабильном состоянии — в дневном или круглосуточном стационаре либо амбулаторно 1 раз в 2 нед. До достижения целей ФЗТ все пациенты с БГ должны проходить контрольное обследование с целью коррекции дозы ФЗТ в круглосуточном или дневном стационаре в среднем 2 раза в год; в дальнейшем обследование проводится 1 раз в год.

В таблице отражены принципы мониторинга состояния пациентов при болезни Гоше.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Пациентам с БГ в зависимости от необходимости может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

Ведением детей с БГ обычно занимаются врач-педиатр, врач детский онколог-гематолог, врач-гастроэнтеролог, врач травматолог-ортопед, врач-невролог и другие специалисты по клинической необходимости.

Чаще госпитализация осуществляется в гематологическое/педиатрическое/гастроэнтерологическое отделение или в хирургическое/травматолого-ортопедическое отделение, также лечение может проводиться в неврологическом, пульмонологическом и других отделениях — в зависимости от доминирующих симптомов заболевания.

Плановая вакцинация у пациентов с БГ проводится в соответствии с национальным календарем профилактических прививок.

Показания для плановой госпитализации

1. Проведение диагностики и лечения, требующих продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей.

Таблица. Принципы мониторинга при болезни Гоше
Table. Principles of monitoring in Gaucher disease

	Каждые 3–6 мес	Каждые 6–12 мес	При изменении дозы или смены препарата ФЗТ
Общий (клинический) анализ крови развернутый: гемоглобин, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), определение размеров эритроцитов (MCV), определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCH), исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ)	+		+
Анализ крови биохимический общетерапевтический: определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня липопротеинов в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, исследование уровня фосфолипидов в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня ионизированного кальция в крови, исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня неорганического фосфора в крови. По показаниям: определение уровня витамина В ₁₂ (цианокобаламина) в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, исследование уровня 25-ОН витамина D в крови		+	+
Показатели обмена железа: исследование концентрации ферритина в сыворотке крови, концентрации железа в сыворотке крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки (общая или ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки), исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом		+	+
Определение содержания глюкозилсфингозина (Lyso-Gb1) в крови		+	+
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) (с определением размеров печени и селезенки)	+		+
Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (с определением размеров (объема) печени и селезенки)		+ по показаниям	+ по показаниям
Рентгенография бедренной кости или магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область) (МРТ бедренных костей)		+	+
Рентгеноденситометрия		+	+

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).
3. Состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения (хирургическая

- коррекция скелетных деформаций, подбор противосудорожной терапии и др.).
4. Состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения (в том числе контроль эффективности ФЗТ).
5. Отсутствие возможности обеспечения ФЗТ в амбулаторных и стационарозамещающих условиях.

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

Показания для неотложной/экстренной госпитализации

1. Острые угрожающие для жизни и развития осложнений состояния, требующие неотложного лечения, в том числе интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

Показания к выписке пациента из стационара

1. Отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения при 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.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Прогноз при БГ 1-го типа зависит от выраженности клинических проявлений. Назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с БГ 1-го типа (при наличии показаний для ФЗТ), предотвращая их инвалидизацию.

При БГ 2-го типа прогноз крайне неблагоприятный (летальный исход на 1–2-м году жизни).

При БГ 3-го типа прогноз неблагоприятный (прогрессирующее нарушение когнитивной функции, летальный исход в среднем к 30 годам жизни вследствие прогрессирующего поражения легких, ЦНС).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявили об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

И.В. Анисимова

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

Г.В. Байдакова

<https://orcid.org/0000-0001-8806-5287>

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Н.Т. 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>

Е.А. Добрынина

<https://orcid.org/0000-0002-3696-3293>

Е.Ю. Захарова

<https://orcid.org/0000-0002-2503-2477>

Е.В. Кайтукова

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

Е.В. Комарова

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

С.И. Куцев

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

А.Е. Лаврова

<https://orcid.org/0000-0002-0447-214X>

С.В. Михайлова

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

Г.Б. Мовсисян

<https://orcid.org/0000-0003-2881-4703>

Л.П. Назаренко

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.А. Николаева

<https://orcid.org/0000-0001-7146-7220>

Т.М. Первунина

<https://orcid.org/0000-0002-7514-2260>

Н.Л. Печатникова

<https://orcid.org/0000-0002-2445-132X>

А.С. Потапов

<https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>

А.А. Пушков

<https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

С.А. Репина

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

К.В. Савостьянов

<https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Л.Р. Селимзянова

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

О.Я. Смирнова

<https://orcid.org/0000-0002-3720-8046>

Н.С. Сметанина

<https://orcid.org/0000-0002-8805-1499>

Т.В. Строкова

<https://orcid.org/0000-0002-0762-0873>

А.Н. Сурков

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

М.В. Федосеенко

<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

Т.Т. Батышева

<https://orcid.org/0000-0003-0928-2131>

О.В. Быкова

<https://orcid.org/0000-0001-6576-1765>

Ю.А. Климов

<https://orcid.org/0000-0001-5946-094X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Лукина Е.А. Болезнь Гоше: современная диагностика и лечение // *Клиническая онкогематология*. — 2009. — Т. 2. — № 2. — С. 196–199. [Lukina EA. Gaucher disease: up-to-date diagnostics and treatment. *Clinical Oncohematology*. 2009;2(2):196–199. (In Russ).]

2. Baldellou A, Andria G, Campbell PE, et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr*. 2004;163(2):67–75. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1363-z>

3. Stone DL, Tayebi N, Orvisky E, et al. Glucocerebrosidase gene mutations in patients with type 2 Gaucher disease. *Hum Mutat.* 2000;15(2):181–188. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-1004\(200002\)15:2<181::aid-humu7>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-1004(200002)15:2<181::aid-humu7>3.0.co;2-s)
4. Do J, McKinney C, Sharma P, Sidransky E. Glucocerebrosidase and its relevance to Parkinson disease. *Mol Neurodegener.* 2019;14(1):36. doi: <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0336-2>
5. Краснополская К.Д. *Наследственные болезни обмена веществ. справочное пособие для врачей.* — М.: Фокхат; 2005. — 364 с. [Krasnopol'skaya KD. *Nasledstvennye bolezni obmena veshchestv*: Reference manual for doctors. Moscow: Fokhat; 2005. 364 p. (In Russ).]
6. Букина Т.М. *Биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика болезни Гоше у российских пациентов: дис. ... канд. биол. наук.* — М.; 2005. — 114 с. [(Bukina TM. *Biokhimicheskaya i molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika bolezni Goshе u rossiiskikh patsientov*. [dissertation]. Moscow; 2005. 114 p. (In Russ).]
7. Grabowski G, Zimran A, Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *Am J Hematol.* 2015;90(Suppl 1):12–18. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.24063>
8. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone J, et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology.* 2017;22(2):65–73. doi: <https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1240391>
9. Bodamer O, Hung C. Laboratory and genetic evaluation of Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr.* 2010;160(23-24):600–604. doi: <https://doi.org/10.1007/s10354-010-0814-1>
10. Sibille A, Eng C, Kim S, et al. Phenotype/genotype correlations in Gaucher disease type I: clinical and therapeutic implications. *Am J Hum Genet.* 1993;52(6):1094–1101.
11. Sidransky E, Bottler A, Stubblefield B, Ginns E. DNA mutational analysis of type 1 and type 3 Gaucher patients: How well do mutations predict phenotype? *Hum Mutat.* 1994;3(1):25–28. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.1380030105>
12. Grabowski G. Gaucher disease and other storage disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:13–18. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.13>
13. Zimran A, Wajnrajch M, Hernandez B, Pastores GM. Taliglucerase alfa: safety and efficacy across 6 clinical studies in adults and children with Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):36. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0776-8>
14. Revel-Vilk S, Szer J, Mehta A, Zimran A. How we manage Gaucher Disease in the era of choices. *Br J Haematol.* 2018;182(4):467–480. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.15402>
15. Мовсисян Г.Б. *Оптимизация оказания медицинской помощи детям с болезнью Гоше в Российской Федерации: автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — М.; 2018. — 185 с. [Movsisyan GB. *Optimizatsiya okazaniya meditsinskoi pomoshchi detyam s boleznyu Goshе v Rossiiskoi Federatsii*. [abstract of dissertation]. Moscow; 2018. 185 p. (In Russ).]
16. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(3):319–327. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1010514614570>
17. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol.* 2004;41(4 Suppl 5):4–14. doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2004.07.009>
18. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med.* 1998;158(16):1754–1760. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.158.16.1754>
19. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr.* 2004;163(2):58–66. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1362-0>
20. Kaplan P, Andersson H, Kacena K, Yee J. The clinical and demographic characteristics of non-neuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(6):603–608. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.160.6.603>
21. Bultron G, Kacena K, Pearson D, et al. The risk of Parkinson's disease in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(2):167–173. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9055-0>
22. Pastores G, Barnett N, Bathan P, Kolodny E. A neurological symptom survey of patients with type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(7):641–645. doi: <https://doi.org/10.1023/b:boli.0000005623.60471.51>
23. Huang W, Zhang X, Chen W. Gaucher disease: a lysosomal neurodegenerative disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(7):1219–1226.
24. Tytki-Szymanska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, et al. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(4):339–346. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-009-9009-6>
25. Rosenbloom B, Weinreb N. Gaucher Disease: A Comprehensive Review. *Crit Rev Oncog.* 2013;18(3):163–175. doi: <https://doi.org/10.1615/critrevoncog.2013006060>
26. Weinthal JA. Prognosis of patients with Gaucher disease. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012;10(6):10–11.
27. Kallish S, Kaplan P. A disease severity scoring system for children with type 1 Gaucher disease. *Eur J Pediatr.* 2013;172(1):39–43. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1830-5>
28. Hadas-Halpern I, Deeb M, Abrahamov A, et al. Gaucher disease: spectrum of sonographic findings in the liver. *J Ultrasound Med.* 2010;29(5):727–733. doi: <https://doi.org/10.7863/jum.2010.29.5.727>
29. Miller A, Brown LK, Pastores GM, et al. Pulmonary involvement in type 1 Gaucher disease: functional and exercise findings in patients with and without clinical interstitial lung disease. *Clin Genet.* 2003;63(5):368–376. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00060.x>
30. Andrade-Campos M, Alfonso P, Irun P, et al. Diagnosis features of pediatric Gaucher. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):84. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0627-z>
31. Carubbi F, Cappellini MD, Fargion S, et al. Liver involvement in Gaucher disease: A practical review for the hepatologist and the gastroenterologist. *Dig Liver Dis.* 2020;52(4):368–373. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.01.004>
32. Hughes D, Sidransky E. Gaucher disease: Initial assessment, monitoring, and prognosis. In: *UpToDate*. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/gaucher-disease-initial-assessment-monitoring-and-prognosis>. Accessed on December 06, 2024.
33. Giraldo P, Andrade-Campos M. Novel Management and Screening Approaches for Haematological Complications of Gaucher's Disease. *J Blood Med.* 2021;12:1045–1056. doi: <https://doi.org/10.2147/JBM.S279756>
34. Stein P, Yang R, Liu J, et al. Evaluation of high density lipoprotein as a circulating biomarker of Gaucher disease activity. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(2):429–437. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9271-7>
35. Wine E, Yaniv I, Cohen I. Hyperimmunoglobulinemia in pediatric-onset type 1 Gaucher disease and effects of enzyme replacement therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(7):451–457. doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e31806451d3>
36. Mekinian A, Stirnemann J, Belmatoug N, et al. Ferritinemia during type 1 Gaucher disease: Mechanisms and progression under treatment. *Blood Cells Mol Dis.* 2012;49(1):53–57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2012.04.002>
37. Motta I, Consonni D, Stroppiano M, et al. Predicting the probability of Gaucher disease in subjects with splenomegaly and thrombocytopenia. *Sci Rep.* 2021;11(1):2594. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82296-z>
38. Regenboog M, van Kuilenburg AB, Verheij J, et al. Hyperferritinemia and iron metabolism in Gaucher disease: Potential pathophysiological implications. *Blood Rev.* 2016;30(6):431–437. doi: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.05.003>
39. Mikosch P, Reed M, Baker R, et al. Changes of bone metabolism in seven patients with Gaucher disease treated consecutively with imiglucerase and miglustat. *Calcif Tissue Int.* 2008;83(1):43–54. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-008-9143-4>
40. Ioscovich A, Fadeev D, Kenet G, et al. Thromboelastography as a Surrogate Marker of Perisurgical Hemostasis in Gaucher Disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(7):693–697. doi: <https://doi.org/10.1177/1076029615578165>

41. Deghady A, Marzouk I, El-Shayeb A, Wali Y. Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23(5):411–417. doi: <https://doi.org/10.1080/08880010600623232>
42. Stroppiano M, Calevo M, Corsolini F, et al. Validity of β -D-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients. *Clin Biochem*. 2014;47(13-14):1293–1296. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.06.005>
43. Rolfs A, Giese A, Grittner U, et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. *PLoS One*. 2013;8(11):e79732. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079732>
44. Murugesan V, Chuang WL, Liu J, et al. Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2016;91(11):1082–1089. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.24491>
45. Aerts JM, van Breemen M, Bussink A, et al. Biomarkers for lysosomal storage disorders: identification and application as exemplified by chitotriosidase in Gaucher disease. *Acta Paediatr*. 2008;97(457):7–14. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00641.x>
46. Мазырко Е.В., Ростовцев М.В., Коробкин А.В. Болезнь Гоше. Опыт рентгенодиагностики поражения скелета // *Медицинская визуализация*. — 2010. — № 2. — С. 48–53. [Mazyrko EV, Rostovtsev MV, Korobkin AV. Gaucher Disease. Radiodiagnostic Experience in the Field of Bone Pathology. *Medical Visualisation*. 2010;(2):48–53. (In Russ).]
47. Faden M, Krakow D, Ezgu F, et al. The Erlenmeyer flask bone deformity in the skeletal dysplasias. *Am J Med Genet Part A*. 2009;149A(6):1334–1345. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32253>
48. Maas M, Hangartner T, Mariani G, et al. Recommendations for the assessment and monitoring of skeletal manifestations in children with Gaucher disease. *Skeletal Radiol*. 2008;37(3):185–188. doi: <https://doi.org/10.1007/s00256-007-0425-0>
49. Rosenthal DI, Mayo-Smith W, Goodsitt MM, et al. Bone and bone marrow changes in Gaucher disease: evaluation with quantitative CT. *Radiology*. 1989;170(1 Pt 1):143–146. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.170.1.2909087>
50. van Dahl S, Poll L, Di Rocco M. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(6):1045–1064. doi: <https://doi.org/10.1185/030079906X104623>
51. Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е. и др. *Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике*. — М.: ФГБУ «ГНИЦПМ»; 2015. — 36 с. [Skripnikova IA, Shcheplyagina LA, Novikov VE, et al. *Vozmozhnosti kostnoi rentgenovskoi densitometrii v klinicheskoi praktike*. Moscow: FGBU "NMIC TPM"; 2015. 36 p. (In Russ).]
52. Giuffrida G, Cappellini M, Carubbi F, et al. Management of bone disease in Gaucher disease type 1: clinical practice. *Adv Ther*. 2014;31(12):1197–1212. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0174-0>
53. Hollak C, van Weely S, van Oers M, Aerts J. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest*. 1994;93(3):1288–1292. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI117084>
54. Rizk TM, Ariganjoye RO, Alsaeed GI. Gaucher disease. Unusual presentation and mini-review. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015;20(3):271–276. doi: <https://doi.org/10.17712/nsj.2015.3.20140622>
55. Pinto F, Nassone E, Ismail M, et al. Difficulties in the Diagnosis of Gaucher Disease in a Low-Income Country: A Case Report from Mozambique. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2021;9(1). doi: <https://doi.org/10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0022>
56. Maan W, Karjoo M, Beg M. Report of Four Children with Gaucher Disease and Review of Literature. *Int J Pediatr*. 2016;4(8):2287–2293.
57. Poffenberger CN, Inati S, Tayebi N, et al. EEG abnormalities in patients with chronic neuronopathic Gaucher disease: A retrospective review. *Mol Genet Metab*. 2020;131(3):358–363. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.10.010>
58. Weinreb NJ, Goker-Alpan O, Kishnani PS, et al. The diagnosis and management of Gaucher disease in pediatric patients: Where do we go from here? *Mol Genet Metab*. 2022;136(1):4–21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.03.001>
59. Vellodi A, Tytki-Szymanska A, Davies EH, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inher Metab Dis*. 2009;32(5):660–664. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-009-1164-2>
60. Alaei MR, Tabrizi A, Jafari N, Mozafari H. Gaucher Disease: New Expanded Classification Emphasizing Neurological Features. *Iran J Child Neurol*. 2019;13(1):7–24.
61. Altunbas G, Ercan S, Inanç IH, et al. Extensive vascular and valvular involvement in Gaucher disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015;23(4):446–448. doi: <https://doi.org/10.1177/0218492313513598>
62. Kishnani PS, Al-Hertani W, Balwani M, et al. Screening, patient identification, evaluation, and treatment in patients with Gaucher disease: Results from a Delphi consensus. *Mol Genet Metab*. 2022;135(2):154–162. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.12.009>
63. Мовсисян Г.Б., Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. Особенности диагностики болезни Гоше у детей в Российской Федерации // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. — 2020. — Т. 7. — № 2. — С. 42–53. — doi: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-2-42-53> [Movsisyan GB, Surkov AN, Namazova-Baranova LS, Savostyanov KV. Features of the diagnosis of Gaucher disease in children in the Russian Federation. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(2):42–53. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-2-42-53>]
64. Hughes DA, Pastores GM. Gaucher Disease. In: *GeneReviews [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269>. Accessed on December 06, 2024.
65. Dinur T, Bauer P, Beetz C, et al. Gaucher Disease Diagnosis Using Lyso-Gb1 on Dry Blood Spot Samples: Time to Change the Paradigm? *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1627. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23031627>
66. Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*. 2013;172(4):447–458. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1771-z>
67. van Dahl S, Mengel E. Lysosomal storage diseases as differential diagnosis of hepatosplenomegaly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5):619–628. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.09.001>
68. Marcucci G, Zimran A, Bembli B, et al. Gaucher disease and bone manifestations. *Calcif Tissue Int*. 2014;95(6):477–494. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9923-y>
69. NORD. Gaucher Disease. In: *National Organization for Rare Disorders (NORD): Official website*. Available online: <https://rarediseases.org/rare-diseases/gaucher-disease>. Accessed on December 06, 2024.
70. Leonart LP, Fachi MM, Böger B, et al. A Systematic Review and Meta-analyses of Longitudinal Studies on Drug Treatments for Gaucher Disease. *Ann Pharmacother*. 2023;57(3):267–282. doi: <https://doi.org/10.1177/10600280221108443>
71. Goker-Alpan O. Optimal therapy in Gaucher disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:315–323. doi: <https://doi.org/10.2147/tcrm.s6955>
72. Starzyk K, Richards S, Yee J, et al. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2007;90(2):157–163. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.09.003>
73. Глуразим: инструкция по применению. Регистрационное удостоверение № ЛП-№(003797)-(ПГ-РУ). Дата регистрации: 24.11.2003 // *Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт*. [Glurazyme: drug label. Registration certificate No. ЛП-№(003797)-(ПГ-РУ). Registration date: November 24, 2003. In: *State Register of Medicines: Official website*. (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bddc9fae-e918-4ea9-8e74-b63b01d953da. Ссылка активна на 06.12.2024.
74. Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of

- imiglucerase treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(3):543–553. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9528-4>
75. ВПРИВ: инструкция по применению. Регистрационное удостоверение № ЛП-№(002738)-(ПГ-РУ). Дата регистрации: 11.07.2023 // Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. [Vpriv: drug label. Registration certificate No. ЛП-№(002738)-(ПГ-РУ). Registration date: July 11, 2023. In: *State Register of Medicines*: Official website. (In Russ.)] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=af8ba05e-dcad-4442-af95-ab4357860062. Ссылка активна на 06.12.2024.
76. Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol.* 2013;88(33):166–171. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.23381>
77. Pastores GM, Rosenbloom B, Weinreb N, et al. A multicenter open-label treatment protocol (HGT-GCB-058) of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1: safety and tolerability. *Genet Med.* 2014;16(5):359–366. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2013.154>
78. Giraldo P, et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in children with type 1 Gaucher disease: 2-year experience. Poster presented at the American College of Medical Genetics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting. Charlotte, North Carolina, USA. 2012, March 27–31.
79. Tantawy AAG, El-Beshlawy A, Marzouk I, et al. Results From a 12-Month Open-Label Phase 1/2 Study of Velaglucerase Alfa in Children and Adolescents With Type 3 Gaucher Disease. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2018;6. doi: <https://doi.org/10.1177/2326409818765564>
80. Sagara R, Ishigaki M, Otsuka M, et al. Long-term safety and effectiveness of velaglucerase alfa in Gaucher disease: 6-year interim analysis of a post-marketing surveillance in Japan. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):502. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02119-2>
81. Элисо: инструкция по применению. Регистрационное удостоверение № ЛП-004410. Дата регистрации: 15.08.2017 // Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. [Eliso: drug label. Registration certificate No. ЛП-004410. Registration date: August 15, 2017. In: *State Register of Medicines*: Official website. (In Russ.)] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2e6257b6-268a-4db4-9b72-0b0e38030b9d. Ссылка активна на 06.12.2024.
82. Zimran A, Gonzalez-Rodriguez DE, Abrahamov A, et al. Safety and efficacy of two dose levels of taliglucerase alfa in pediatric patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2015;54(1):9–16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2014.10.002>
83. Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, et al. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *J Bone Miner Res.* 2019;34(6):996–1013. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3734>
84. Bembi B, Ciana G, Mengel E, et al. Bone complications in children with Gaucher disease. *Br J Radiol.* 2002;75(Suppl 1):A37–A43. doi: https://doi.org/10.1259/bjr.75.suppl_1.750037
85. Goker-Alpan O. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: past, present and future. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):438–447. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.08.004>
86. Accordant Health Services. *CVS Caremark. Exercise and Gaucher Disease.* Available online: <http://www.cvscaremarkspecialtyrx.com/patients/condition-resources-tools/lysosomal-storage-disorders/gaucher-disease/staying-healthy/exerc>. Accessed on December 06, 2024.
87. Marzouk I, Deghady A, Omar OM, Ashour RS. Hyperimmunoglobulinemia and IgG Subclass Abnormalities in Children With Gaucher Disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(7):e416–e420. doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001574>
88. Puri RD, Kapoor S, Kishnani PS, et al. Gaucher Disease Task Force. Diagnosis and Management of Gaucher Disease in India — Consensus Guidelines of the Gaucher Disease Task Force of the Society for Indian Academy of Medical Genetics and the Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatr.* 2018;55(2):143–153.
89. Pasternack MS. Prevention of infection in patients with impaired splenic function. In: *UpToDate.* Available online: https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-infection-in-patients-with-impaired-splenic-function?topicRef=3994&source=see_link. Accessed on December 06, 2024.
90. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):441. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18020441>
91. Сметанина Н.С. Гематологические проявления болезни Гоше // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2016. — Т. 15. — № 2. — С. 53–58. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2016-15-2-53-58> [Smetanina NS. Haematologic manifestations of Gaucher's disease (Review of literature). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2016;15(2):53–58. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2016-15-2-53-58>]
92. Bohte A, van Dussen L, Akkerman E, et al. Liver fibrosis in type I Gaucher disease: magnetic resonance imaging, transient elastography and parameters of iron storage. *PLoS One.* 2013;8(3):e57507. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057507>
93. de Lédinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, et al. Liver Stiffness Measurement in Children Using FibroScan: Feasibility Study and Comparison With Fibrotest, Aspartate Transaminase to Platelets Ratio Index, and Liver Biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(4):443–450. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31812e56ff>
94. Кривенцова Н.А., Терещенко Г.В. Оценка клеточности костного мозга методом магнитно-резонансной томографии при апластической анемии у детей // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2023. — Т. 22. — № 1. — С. 73–77. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2023-22-1-73-77> [Kriventsova NA, Tereshchenko GV. Bone marrow cellularity assessment using magnetic resonance imaging in children with aplastic anemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2023;22(1):73–77. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2023-22-1-73-77>]
95. Gawad Tantawy AA, Moneam Adly AA, Madkour SS, Salah El-Din NY. Pulmonary manifestations in young Gaucher disease patients: Phenotype-genotype correlation and radiological findings. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(2):441–448. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.24544>

Приложение

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ Целевая аудитория данных клинических рекомендаций

1. Врачи-педиатры.
2. Врачи общей практики (семейные врачи).
3. Врачи-гастроэнтерологи.
4. Врачи-генетики.
5. Врачи онкологи-гематологи детские.
6. Врачи-хирурги детские.
7. Врачи-неврологи.
8. Медицинские психологи.
9. Студенты медицинских вузов, интерны, ординаторы.

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.



FDA одобрило новый препарат для лечения лейкемии

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат Imkeldi (иматиниба мезилат) для лечения определенных форм лейкемии. Он предназначен для использования у взрослых и детей в возрасте от 1 года и показан для лечения хронического миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний и желудочно-кишечных стромальных опухолей, а также агрессивного системного мастоцитоза, гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза и выбухающей дерматофибросаркомы.

Imkeldi — это жидкая формула иматиниба, которая использует фирменную технологию для точного дозиро-

вания и формулу, альтернативную таблеткам. Она представляет собой концентрированный раствор, содержащий 80 мг/мл иматиниба.

«Мы рады предложить вариант перорального раствора для пациентов с лейкемией и другими видами рака, что является существенным достижением для тысяч нуждающихся», — сказала Шарон Каннингем, генеральный директор Shorla Oncology. Пероральные растворы могут обеспечить более точную и постоянную дозировку, предлагая удобную альтернативу для пациентов, которые испытывают трудности с глотанием или которым требуется дозировка, адаптированная к площади поверхности тела.

Источник: <https://www.hematologyadvisor.com/news/fda-approves-imatinib-oral-solution-imkeldi/>

Новый препарат в лечении острого лейкоза

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат Revuforj (ревумениб) для лечения острого лейкоза с перестройкой гена *MLL* (*KMT2A*). Эта редкая и агрессивная форма лейкемии поражает детей и взрослых, в том числе тех, у кого острый миелоидный лейкоз развивается как побочный эффект химиотерапии по поводу другого рака. Ревумениб — первая таргетная терапия этого типа лейкемии — дает новую надежду пациентам и их семьям.

Аномалии *KMT2A* встречаются в 5–15% случаев острого лимфобластного лейкоза и в 3% случаев острого миелоидного лейкоза у взрослых. Таким образом, ревумениб применим не для всех случаев лейкоза, но он решает проблему сложного подмножества, которое часто устойчиво к стандартным методам лечения.

Ревумениб является ингибитором менина — первым препаратом этого класса, предназначенным

для лечения лейкемии. Его действие заключается в блокировании взаимодействия менин-KMT2A, которое играет решающую роль в пролиферации лейкозных клеток с данной генетической аномалией. Таким образом, препарат призван помочь некоторым пациентам достичь ремиссии и перейти к потенциально целебным методам лечения, таким как трансплантация стволовых клеток.

Одобрение регулятора было основано на результатах исследования AUGMENT-101 с участием 104 пациентов, по результатам которого у 63% пациентов наблюдался частичный или полный ответ на лечение; 21,2% пациентов, получавших ревумениб, достигли полной ремиссии или полной ремиссии с частичным гематологическим восстановлением.

Источник: <https://ru.everyone.org/blog/revumenib-approval-in-europe-and-beyond>

ЕМА одобрило дупилумаб для лечения эзофагита у детей от года

Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) одобрило использование препарата Dupixent (дупилумаб) для лечения эозинофильного эзофагита у детей от 1 года до 11 лет (весом от 15 кг). Это первое лекарство, специально рекомендованное для детей с этим заболеванием в Европейском союзе, ранее оно было одобрено только для взрослых и подростков.

Эффективность дупилумаба для детей с эозинофильным эзофагитом была подтверждена в исследовании EoE KIDS фазы III, в ходе которого дети, получавшие препарат, показали значительное снижение симптомов, таких как воспаление пищевода и затруднение глотания.

На 16-й нед лечения 68% участников, получавших дупилумаб, достигли ремиссии (по сравнению с 3% в группе плацебо). Эти результаты сохранялись до одного года, подтверждая долгосрочную эффективность лечения.

Dupixent стал первым препаратом, получившим одобрение ЕМА для лечения эозинофильного эзофагита у детей от одного года в Европе. Это расширение позволяет назначать препарат детям, которые плохо контролируются или не могут принимать традиционную терапию.

Источник: <https://gxpnews.net/2024/11/ema-odobrilo-dupixent-dlya-lecheniya-ezofagita-u-detej-ot-goda/>