

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1513>

Обзорная статья



Оценка эффективности и безопасности тедуглутида в лечении детей с хронической интестинальной недостаточностью. Систематический обзор

Ф.Б. Ампар^{1,2}, В.М. Розинов^{1,2}, М.М. Чернобабова³

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

² Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Россия;

³ Клиническая больница № 1, Группа компаний «МЕДСИ», Москва, Россия

Аннотация

Хроническая интестинальная недостаточность — патогенетический фактор синдрома короткой кишки у детей. Ограничения жизнедеятельности при данном заболевании определяют невозможность полноценной социализации пациента, низкий прогноз физического и духовного развития ребенка, организационные и материальные сложности семьи больного. Острота проблемы усугубляется ограниченными перспективами хирургического лечения больных, включая трансплантологию, несовершенством нормативной базы здравоохранения, в части парентерального питания на дому и снабжения детей с синдромом короткой кишки дорогостоящими препаратами, расходными материалами и оборудованием в рамках государственных гарантий. Дополнительный терапевтический потенциал у пациентов с синдромом короткой кишки сформировался в результате создания аналога глюкагоноподобного пептида-2 — тедуглутида, представляющего эндогенный фактор роста кишечника и интестинальной адаптации. В отечественной литературе отсутствуют данные об эффективности и безопасности тедуглутида в педиатрической практике.

Цель работы — провести систематический поиск и критический анализ публикаций, посвященных эффективности и безопасности применения тедуглутида у детей с синдромом короткой кишки.

Аналізу были подвергнуты публикации в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary, а также в периодических научных изданиях за период с 2012 по 2022 г. Рассматривались статьи на английском и русском языках. Обнаружены 770 публикаций, посвященных применению тедуглутида в экспериментальной и клинической практике, среди них 94 источника, соответствовавших ключевым словам, согласно критериям PRISMA отобраны 8 статей. Риски предвзятости смещений оценивались с использованием инструмента ROBINS-I. Терапевтический эффект тедуглутида установлен у большинства пациентов, а достижение энтеральной автономии констатировано у 8,4–64,7 % пациентов. Оптимальная доза препарата составляла 0,05 мг/кг в сутки. Временные границы нецелесообразности использования тедуглутида, при отсутствии терапевтического эффекта варьировали от 6 мес. до 1 года. Не установлена причинно-следственная связь приема тедуглутида с нежелательными реакциями на лечение. Анализ публикаций свидетельствовал о недостаточной доказательной базе эффективности тедуглутида, обусловленной отсутствием групп контроля в большинстве исследований, ограниченным масштабом выборок, ошибками в методологии данных. Несмотря на обнадеживающие предварительные результаты отдельных исследований, сохраняется проблема дефицита рандомизированных контролируемых испытаний тедуглутида.

Ключевые слова: тедуглутид; синдром короткой кишки; педиатрия; аналог glp-2; парентеральное питание; кишечная недостаточность; систематический обзор.

Как цитировать:

Ампар Ф.Б., Розинов В.М., Чернобабова М.М. Оценка эффективности и безопасности тедуглутида в лечении детей с хронической интестинальной недостаточностью. Систематический обзор // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2023. Т. 13, № 2. С. 175–188. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1513>

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1513>

Обзорная статья

The assessment of the effectiveness and safety of teduglutide in the treatment of children with chronic intestinal insufficiency. A systematic review

Fatima B. Ampar^{1,2}, Vladimir M. Rozinov^{1,2}, Maria M. Chernobabova³¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;² Speransky Children's Hospital No. 9, Moscow, Russia;³ Clinical Hospital No. 1 "Medsi group" JSC, Moscow, Russia

Abstract

Chronic intestinal failure is a pathogenetic component in children with short bowel syndrome. Short bowel syndrome limits the patient's capacity to socialize fully, the bad prognosis of the child's physical and spiritual development, and the patient's family's organizational and material issues. The severity of the problem is aggravated by the limited prospects for surgical treatment of patients, including transplantology, the imperfection of the legal framework for health care, particularly in terms of parenteral nutrition at home, and the supply of expensive drugs, consumables, and equipment to children with short bowel syndrome under state guarantees. Developing an equivalent of glucagon-like peptide-2 (GLP-2), a drug teduglutide representing the endogenous intestinal growth factor and intestinal adaptation, created an additional therapeutic possibility for individuals with short bowel syndrome. There are no data in Russian academic literature on the efficacy and safety of teduglutide in pediatric practice.

This study aims to conduct a systematic search and critical analysis of publications on the effectiveness and safety of using teduglutide in children with short bowel syndrome.

Publications from the PubMed, Scopus, and eLibrary databases, as well as scientific journals, were examined from 2012 to 2022. The articles were reviewed in English and Russian. Seven hundred seventy publications on using teduglutide in experimental and clinical practice were found; 94 sources matched the keywords; and eight articles were selected according to the PRISMA criteria. The risks of confounding bias were assessed using the ROBINS-I tool. Most patients received the therapeutic impact of teduglutide, and 8.4%–64.7% of patients achieved enteral autonomy. The drug's dose was 0.05 mg/kg/day. Without a therapeutic effect, the time limits for the inappropriate use of teduglutide ranged from 6 months to 1 yr. There is no causal relationship between taking teduglutide and undesirable reactions to treatment. The review of publications revealed an insufficient evidence foundation for the efficacy of teduglutide due to a lack of control groups in most studies, a small sample size, and errors in data methodology. Despite the encouraging preliminary results of individual studies, the problem of a shortage of randomized controlled tests of teduglutide remains.

Keywords: glp-2 analog; intestinal failure; parenteral nutrition; pediatrics; short bowel syndrome; systematic review; teduglutide.

To cite this article:

Ampar FB, Rozinov VM, Chernobabova MM. The assessment of the effectiveness and safety of teduglutide in the treatment of children with chronic intestinal insufficiency. A systematic review. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2023;13(2):175–188. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1513>

Received: 25.03.2023

Accepted: 05.06.2023

Published: 28.06.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1513>

评估使用替度鲁肽来治疗儿童慢性肠功能不全的疗效和安全性。系统综述

Fatima B. Ampar^{1,2}, Vladimir M. Rozinov^{1,2}, Maria M. Chernobabova³¹ Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;² Speransky Children's Hospital No. 9, Moscow, Russia;³ Clinical Hospital No. 1 "Medsi group" JSC, Moscow, Russia

简评

慢性肠功能不全是儿童短肠综合征的一个发病因素。该疾病限制了儿童的生命活动。该疾病使患儿不可能完全社会化。该病为儿童的身体和智力发育提供不良的预后信息。病人家庭在组织和物质上出现困难。手术治疗（包括移植术）的前景有限，使问题更加严重。不完善的卫生保健管理框架在组织家庭肠外营养和在国家保障的框架内为短肠综合征儿童提供昂贵的药物、消耗品和设备方面造成了问题。由于胰高血糖素样肽-2类似物（替度鲁肽）的制作，短肠综合症患者的额外治疗潜力得到了发展。替度鲁肽是一种内源性的肠道生长因子和肠道适应性。在国内文献中没有关于替度鲁肽在小儿科实践中的疗效和安全性的数据。

该研究的目的是对关于使用替度鲁肽来治疗短肠综合征患儿的疗效和安全性的出版物进行系统性检索和批判性分析。

我们分析了2012年至2022年期间在PubMed、Scopus、eLibrary数据库以及科学期刊上的出版物，审议了英文和俄文的文章。我们发现了770篇关于在实验和临床实践中使用替度鲁肽的出版物。在这些出版物中，有94个资料符合关键词。根据PRISMA标准选择了8篇文章。使用ROBINS-I工具评估了偏见风险。替度鲁肽的治疗效果在大多数患者中得到了证实。8.4–64.7%的患者中达到了肠内自主。该药物的最佳剂量是每天0.05毫克/公斤。在没有治疗效果的情况下，使用替度鲁肽不适当的时间限制为6个月至1年。尚未确定替度鲁肽的服用与治疗的不良反应之间的因果关系。对出版物进行的分析表明了，缺乏替度鲁肽疗效的证据。缺乏疗效证据的原因包括：大多数研究中缺乏对照组，样本量有限，以及数据方法论中存在错误。虽然个别研究的初步结果充满希望，但替度鲁肽的随机对照试验的短缺仍然是一个问题。

关键词：替度鲁肽；短肠综合征；小儿科；GLP-2类似物；肠外营养；肠功能不全；系统综述。

引用本文：

Ampar FB, Rozinov VM, Chernobabova MM. 评估使用替度鲁肽来治疗儿童慢性肠功能不全的疗效和安全性。系统综述. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2023;13(2):175–188. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1513>

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая интестинальная недостаточность как ведущая клиническая характеристика и патогенетический фактор синдрома короткой кишки (СКК) в детском возрасте — сложный междисциплинарный раздел педиатрической хирургии, интенсивной терапии, нутрициологии. Ограничения жизнедеятельности, возникающие при СКК, формально рассматриваются как основание для установления статуса «ребенок-инвалид», а фактически определяют отсутствие возможностей для полноценной социализации пациента, низкий прогноз физического и духовного развития ребенка, организационные и материальные сложности существования семьи больного [1–6].

Острота проблемы усугубляется ограниченными перспективами хирургического лечения данного контингента больных, включая трансплантологию, несовершенством нормативной базы отечественного здравоохранения, в части парентерального питания (ПП) на дому и снабжения детей с СКК дорогостоящими препаратами, расходными материалами и оборудованием в рамках государственных гарантий [4, 5, 7, 8].

Понимание истинных масштабов нерешенных задач в нашей стране, и соответственно необходимых условий ресурсного обеспечения, стало возможным по мере формирования федерального Регистра детей с синдромом короткой кишки по инициативе Российской ассоциации детских хирургов в 2016 г. [9, 10].

Определенные перспективы консервативной терапии пациентов с СКК возникли в последние годы как результат создания аналога глюкагоноподобного пептида-2 (ГПП-2) — тедуглутида. ГПП-2, представляющий эндогенный фактор роста кишечника и интестинальной адаптации, синтезируется энтероэндокринными L-клетками в дистальном отделе тощей, подвздошной и толстой кишки и обладает мощными интестинотрофными свойствами. После утраты части кишечной трубки ГПП-2 и его синтетический аналог тедуглутид способствуют сохранению структуры слизистой оболочки кишки, увеличивая высоту ворсинок и глубину крипт, стимулируя кровоток в кишечнике и в системе воротной вены, что повышает пролиферативную активность энтероцитов, стимулирует всасывание питательных веществ и поддержание метаболической функции [2, 5, 6, 8, 11–16].

Тедуглутид одобрен управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для использования у взрослых с СКК, получающих ПП, и введен в терапевтическую практику в декабре 2012 г., а в мае 2019 г. впервые зарегистрирован для применения у детей старше 1 года [15, 17]. В России компания «Такеда» получила регистрационное

удостоверение на «Гэттестив®»¹ (международное непатентованное название — тедуглутид) 24 июня 2021 г.

До настоящего времени в отечественной специальной литературе отсутствуют систематизированные данные, включая отдаленные результаты, об эффективности и безопасности тедуглутида в педиатрической практике.

Цель — провести систематический поиск и критический анализ публикаций, посвященных эффективности и безопасности применения тедуглутида у детей с СКК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Аналізу были подвергнуты публикации в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary, а также в отдельных источниках — периодических научных изданиях за период с 2012 по 2022 г.

Всего в базах данных и дополнительных источниках информации было обнаружено 770 публикаций, посвященных применению тедуглутида в экспериментальной деятельности и клинической практике. При групповой и возрастной селекции представленного массива публикаций мы исключили 676 статей в связи с несоответствием объектов исследования (эксперименты на животных, неоднородный возрастной состав пациентов и т. д.), цели настоящей работы, обзоры, посвященные проблемам фармакодинамики либо фармакоэкономики вне связи с клиническими аспектами. В результате введения возрастного ограничения — дети с СКК старше 1 года, соответственно отечественному регистрационному удостоверению, — в обзор с целью последующего анализа были включены 94 источника, посвященные применению ТЕД — терапии в педиатрической практике (рис. 1).

Временной процесс формирования тематической информационно-выборки в зависимости от публикационной активности за установленный период исследования представлен на рис. 1.

В соответствии с данными, представленными на рис. 1, общий вектор развития публикационной активности характеризовался прогрессивным ростом, при этом пик относился к 2021 г. Данное обстоятельство согласуется с периодом формирования массива клинических наблюдений в пострегистрационный период использования препарата за рубежом.

В качестве ключевых слов использованы термины и дефиниции: «teduglutide», «short bowel syndrome», «pediatrics», «glp-2 analogue», «parenteral nutrition», «intestinal failure», «тедуглутид», «синдром короткой кишки», «дети». Рассматривались статьи оригинала публикации на английском и русском языках.

Наибольшее количество тематических публикаций выявлено в базе данных Scopus (43), в PubMed и eLibrary

¹ <https://www.takeda.com/ru-ru/newsroom/news-releases/2021/An-innovative-drug-for-the-treatment-of-patients-with-short-bowel-syndrome-has-been-registered-in-Russia>

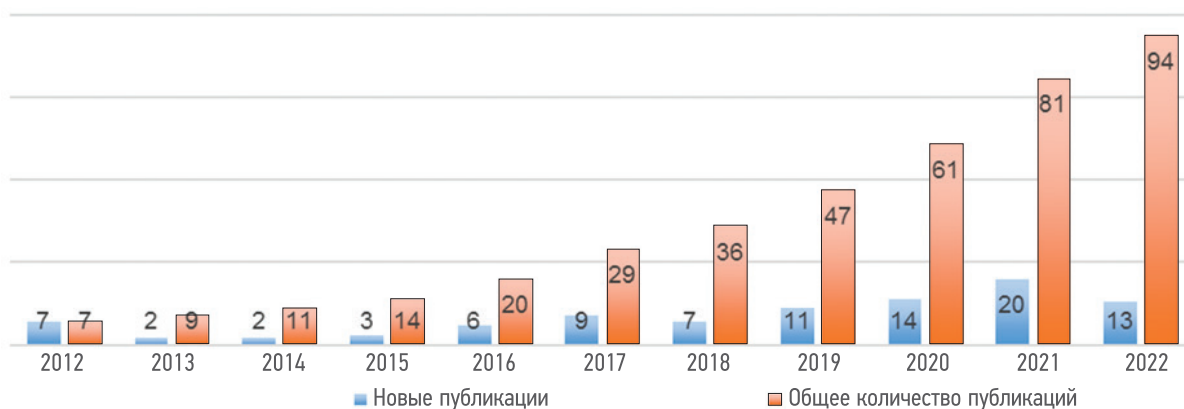


Рис. 1. Динамика включения в базы данных новых источников информации (по дате публикации; $n = 94$)

Fig. 1. Dynamics of new publications (by date of publications; $n = 94$)

установлены соответственно 32 и 11 источников. Дополнительная информация по проблеме представлена в журналах «Pediatric Surgery» (5), «Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии» (2), «Детская хирургия» (1).

Количественное распределение указанных источников в общем массиве информационной выборки по базам данных представлено на рис. 2.

Все статьи были отобраны согласно критериям PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis) — предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и метаанализа [18]. Результаты применения тедуглутида у детей изложены с учетом данных предшествующего применения у взрослых пациентов, свидетельствовавших об эффективности препарата в части способности снижать потребность в ПП, повышать частоту достижения энтеральной автономии (ЭА) и стимуляции роста кишечника.

После удаления дублирующих статей (15) как этапа, предшествующего скринингу, количество публикаций сократилось до 79.

Исключение неполнотекстовых публикаций снизило объем выборки тематических статей до 64 единиц.

Критерии скрининга как условия включения полнотекстовых публикации в анализ предполагали:

- ограничения, соответствующие определению «детский возраст»;
- русский либо английский текст оригинала статьи;
- релевантность названия;
- наличие количественных результатов исследования эффективности ТЕД-терапии.

В результате количество полнотекстовых статей, соответствующих условиям включения в анализ, составило 34.

На этапе селекции публикаций для включения в итоговую программу анализа мы исключили статьи, результаты которых были основаны только на качественных индикаторах (дефиниции типа «больше, меньше, чаще, реже и т. д.») эффективности — 26 полнотекстовых статей.

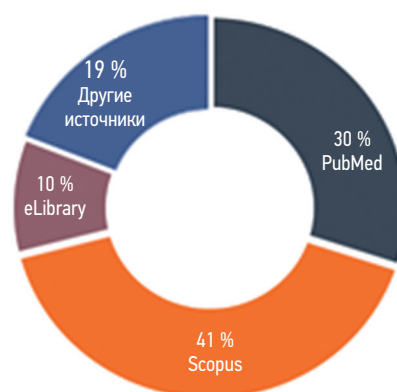


Рис. 2. Распределение выявленных источников информации по базам данных

Fig. 2. Distribution of information sources by database

Таким образом, материалы программы завершающего анализа составили 8 статей, результаты которых базировались на количественных (объективных) показателях эффективности ТЕД-терапии.

Алгоритм формирования информационной выборки как основы систематического анализа исследований эффективности и безопасности ТЕД-терапии в педиатрической практике согласно критериям PRISMA представлен на рис. 3.

Оценка качества исследований проведена независимо и вслепую тремя авторами в соответствии с инструментом The Risk of Bias in Non-randomized Studies-of-Intervention (ROBINS-I)² [19]. Любые разногласия были разрешены путем консенсуса.

Исследование зарегистрировано в Международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO), <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>, идентификатор статьи: CRD42023409463.

² <https://methods.cochrane.org/methods-cochrane/robin-i-tool>

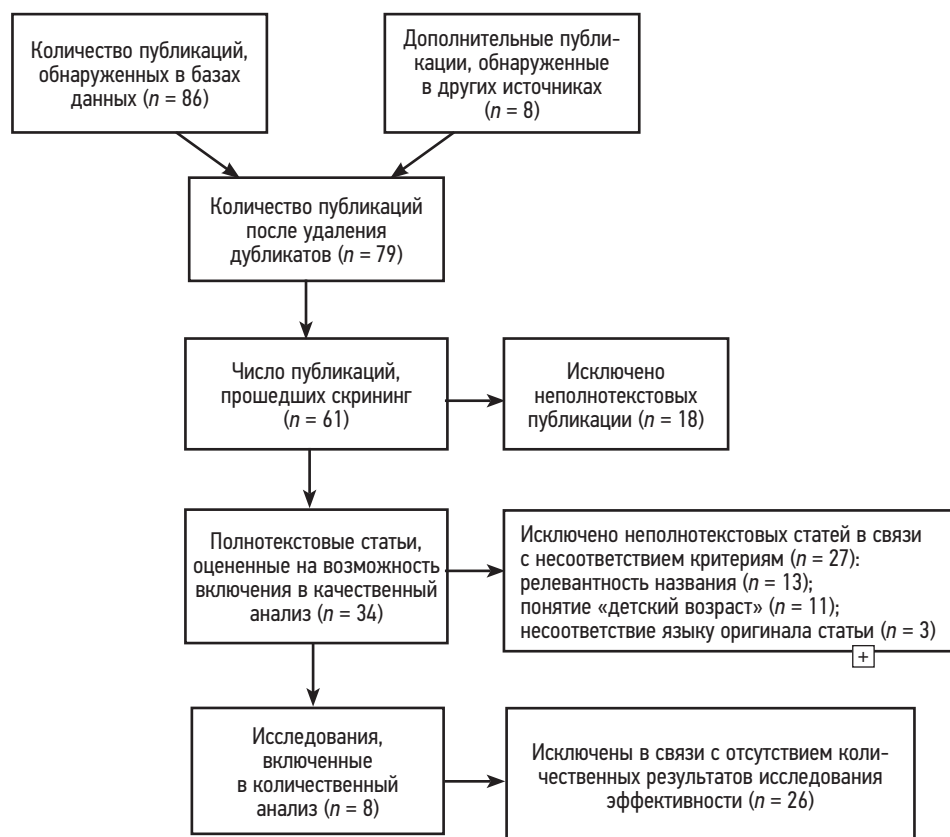


Рис. 3. Этапы проведения исследования по критериям PRISMA
Fig. 3. Flowchart according to the PRISMA criteria

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интерпретируя результаты исследований, отобранных для систематического обзора, мы руководствовались необходимостью представить различные грани критериев эффективности и безопасности применения тедуглутида в педиатрической практике, согласно цели настоящей работы. Наличие, выраженность, устойчивость лечебного воздействия препарата, присутствие побочных эффектов, а также синдрома «отмены» фиксировались в обзоре, как существенные признаки эффективности и безопасности ТЕД-терапии.

Первое клиническое исследование, посвященное применению тедуглутида в педиатрической практике, было проведено В.А. Carter и соавт. в 2016 г. [20].

Данному исследованию предшествовал большой и сложный массив экспериментальной деятельности на различных животных, с соблюдением норм и требований биоэтики, результировавшихся в 2012 г. публикацией официального руководства пользования, под эгидой европейского Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [21].

Клиническая практика использования ТЕД-терапии у пациентов взрослого возраста исчисляется с 2012 г., при этом спектр публикаций включает и дорегистрационные исследования [16, 22–28].

Значение для педиатрии указанного исследования В.А. Carter и соавт. [20] существенно возрастает в связи с многоцентровым (17 клиник) и международным (США, Великобритания) характером реализованной открытой работы. Исследование, направленное на подбор оптимальной дозы препарата для лечения детей с СКК, определения маркеров эффективности действия тедуглутида на слизистую оболочку кишечника, выявление побочных реакций осуществлялось в течение 12-недельного периода. Препарат использован у 42 детей с выделением трех когортных групп, детерминированных дозировками 0,125 ($n = 8$), 0,025 ($n = 14$) и 0,05 ($n = 15$) мг/кг, вводимых подкожно однократно в течении суток. Для сравнительного анализа использовалась группа контроля, представленная детьми с СКК, получавшими стандартную (рутинную) терапию.

Установлено, что тенденция к снижению объема ПП у детей, получающих тедуглутид, отмечалась после 3 нед. приема препарата, достигая максимальных значений к 12-й неделе терапии. При сравнении когортных данных констатируется, что терапевтический эффект являлся значимым при дозировке препарата не ниже 0,025 мг/кг в сутки. Пациенты в когортах, соответствующих дозировкам препарата 0,025 и 0,05 мг/кг в сутки уменьшили потребность в объеме ПП (л/нед.) на 25–41 % при одновременном увеличении объема энтерального питания с 32 до

40 %. Четверо пациентов достигли ЭА, при этом у двух из них через 4 нед. после отмены тедуглутида возникла необходимость возобновления ПП. Терапевтический эффект тедуглутида прослеживался на протяжении 4 нед. после его отмены.

К сожалению, результаты исследования не фиксировались после 16-й недели приема тедуглутида. Важно отметить, что в работе отсутствовала оценка статистической значимости полученных результатов: малое количество наблюдений в группах не позволило авторам сделать достоверные выводы о его эффективности. Кроме того, в описании количественных признаков отсутствовала информация об интерпроцентильном интервале, а представленные значения минимума и максимума не характеризуют в полной мере распределения исследуемых величин.

Анализируя побочные эффекты применения тедуглутида, исследователи отмечали преимущественно общие реакций в виде рвоты, гипертермии, абдоминального болевого синдрома. Наблюдаемые у взрослых наиболее частые реакции — интестинальная обструкция, «перегрузка жидкостью», патология панкреато-билиарной системы — не отмечены.

Традиционно в качестве биомаркера эффективности ТЕД-терапии, в частности функциональной массы энтероцитов, у взрослых пациентов рассматривался цитруллин плазмы крови — аминокислота, вырабатываемая энтероэндокринными клетками слизистой оболочки кишечника. Однако в данном исследовании, в связи с короткими сроками наблюдения и большим диапазоном полученных результатов, выявить корреляцию уровня цитрулина в ответ на терапию не представилось возможным. Необходимо указать, что авторы работы [20] в ходе целенаправленного обследования не отметили метаплазии, либо новообразований слизистой оболочки кишки. По их мнению, недостаточная длительность проведенного исследования, а также ограниченное число пролеченных детей не позволили корректно обосновать критерии эффективности препарата, а также установить оптимальную дозировку и выявить отсроченное действие тедуглутида на слизистую оболочку кишечника.

В 2019 г. опубликовано 24-недельное двойное слепое рандомизированное мультицентровое исследование S.A. Kocoshis и соавт. [29], в котором приняли участие 24 центра Северной Америки и Европы в период с июня 2016 г. по август 2017 г. [29]. Работа основывалась на результатах исследования 59 детей в возрасте от 1 года до 17 лет с установленным диагнозом СКК. Контрольная группа была представлена 9 пациентами. В качестве критерия эффективности препарата ретроспективно рассматривалось снижение парентеральной нутритивной поддержки свыше 20 % исходных значений к концу 24-й недели исследования. Установлено, что наиболее эффективная доза в терапии детей с СКК соответствует дозировкам при лечении взрослых пациентов — 0,05 мг/кг

в сутки. У 69 % детей данной группы отмечалось сокращение необходимого объема ПП более чем на 20 % ($p = 0,01$), а в 5 (20 %) клинических наблюдениях была достигнута ЭА (статистическая значимость не представлена).

Побочные реакции на терапию констатировались у детей в первые 12 нед. лечения. В данном исследовании впервые у троих пациентов, получавших тедуглутид в дозе 0,025 мг/кг, были описаны реакции, характерные для взрослых пациентов с СКК на фоне проводимой терапии, — холелитиаз, холестаза, печеночные нарушения. При этом результаты углубленного изучения позволили установить, что представленные изменения у детей не были связаны с приемом тедуглутида. Не было также обнаружено образования полипов или неоплазии в период ТЕД-терапии.

В связи с увеличением длительности терапии до 24 нед. у 8 пациентов были обнаружены антитела к препарату, включая нейтрализующие, в 3 клинических наблюдениях. Отмечалось повышение цитрулина плазмы крови в сравнении с исходными значениями, что позволило использовать цитруллин в качестве биомаркера эффективности препарата и его влияния на пролиферативные изменения в слизистой оболочке кишки. Нельзя не упомянуть, что описательная статистика в данной работе содержала явные ошибки: авторы не сообщают о проверке распределения количественных признаков, однако используют среднее арифметическое и стандартное отклонение, обязательным условием применения которых является нормальность распределения. В то же время, соотношение представленных значений среднего и стандартного отклонения свидетельствует об отсутствии нормального распределения, из чего следует вывод, что эти величины не могут быть использованы при характеристике групп.

Если дизайн предыдущих двух исследований предусматривал наличие группы контроля, то приведенные далее работы основаны только на анализе выборок детей, пролеченных тедуглутидом. E. Ramos Boluda и соавт. [30] представили клинические данные по завершению годовой терапии тедуглутидом у 17 детей в 8 центрах Испании с февраля 2017 г. по июнь 2019 г. Всем детям был назначен тедуглутид в дозе 0,05 мг/кг в сутки. При этом в течение 4 мес. после начала ТЕД-терапии один пациент был исключен из программы в связи с развитием гипертрофической кардиомиопатии. В течение 3 мес. 3 (18 %) пациента достигли ЭА. У остальных пациентов потребность в парентеральной жидкости и калориях снизилась в среднем на 18–20 %. К завершению исследования у 11 (69 %) из 16 детей, получавших тедуглутид, была достигнута ЭА, у 4 больных снизилась потребность в парентеральном введении, и только в одном клиническом наблюдении не наблюдалось улучшений. При оценке концентрации цитрулина в плазме крови на начало исследования показатель варьировал в пределах 7,8–51 ммоль/л (в среднем 20 ммоль/л). Спустя 3 мес. после начала

терапии тедуглутидом концентрация цитруллин в плазме достигала в среднем 37,5 ммоль/л, в 6 мес. и 1 год составила соответственно 46,75 и 37,9 ммоль/л.

Среди описанных побочных реакций на фоне терапии тедуглутидом у 2 пациентов отмечалась клиника холецистита с необходимостью проведения холецистэктомии и один случай «перегрузки жидкостью» на фоне гипертрофической кардиомиопатии. Терапия тедуглутидом у этих пациентов была приостановлена и возобновлена спустя 11 мес.

Возможность оценки отдаленных результатов ТЕД-терапии, с акцентом на выявление побочных нежелательных эффектов, сформировалась в результате согласия 89 пациентов из когортных групп на продолжение исследования S. Hill и соавт. [31], первые результаты которого были опубликованы в ноябре 2021 г. В ходе трехлетнего наблюдения тедуглутид-ассоциированные побочные реакции описаны у 35 пациентов, у которых наблюдались абдоминальный болевой синдром (5,6 %) и рвота (5,6 %). В единичных случаях описаны 3 различных транзиторных осложнения на фоне приема тедуглутид — динамическая кишечная непроходимость, D-лактоацидоз и копростаз с образованием фекаломы. Все возникшие клинические ситуации разрешились после временного прекращения приема тедуглутид. В среднем длительность лечения этих детей составила 11 мес.

Доля пациентов с антителами к тедуглутиду в сравнении с исходным значением 1,1 % достигла 33,3 % на 36-й неделе исследования. Нейтрализующие антитела были обнаружены у незначительного количества пациентов, достигнув 10,0 % на 72-й неделе исследования.

В исследование A. Guz-Mark и соавт. [32] были включены дети с СКК, получавшие тедуглутид в 8 медицинских центрах Израиля с апреля 2017 г. по ноябрь 2021 г. [32]. Исследуемая популяция включала 13 пациентов со средним возрастом 6 (4,7–7,0) лет. Наиболее частой (38 %) причиной резекции кишки был некротизирующий энтероколит, илеоцекальный клапан был сохранен у 23 % пациентов, а медиана остаточной длины тонкой кишки составляла 20 см. Продолжительность лечения тедуглутидом колебалась от 3 до 51 мес. (медиана — 18), при этом 10 (77 %) пациентов лечились дольше чем 1 год. Большинство (63 %) пациентов ответили на лечение тедуглутидом снижением потребности в ПП по сравнению с исходным уровнем, что подтвердило результаты предшествовавшего 24-недельного исследования [29]. ЭА достигли 2 (15 %) пациентов. Трое пациентов прекратили лечение в связи с отсутствием эффекта в сроки, превышающие 12 мес. Тактически значимым является утверждение авторов, что отсутствие первичного ответа на ТЕД-терапию в течение 1 года указывает на неудачные перспективы лечения.

В дополнение к полнотекстовым оригинальным статьям мы считали необходимым представить клиническое наблюдение с описанием морфологических и функциональных характеристик слизистой оболочки кишечника

у 11-летнего ребенка с СКК лечения тедуглутидом в течение 2 лет [33]. При морфологическом исследовании тонкой и толстой кишки установлено наличие ворсинок и крипт с хорошо структурированными энтероцитами и нормальной митотической активностью. Ребенок отличался оптимальными физическими кондициями без необходимости поддержки ПП. Однако две попытки временно приостановить прием тедуглутид не увенчались успехом в связи с потерей массы тела, увеличением фекальных масс и развившимся ацидозом.

Первый систематический обзор по применению тедуглутид у детей с кишечной недостаточностью опубликовали F. Gigola и соавт. в 2022 г. [34], используя материалы 14 исследований, реализованных у 223 пациентов. Средняя продолжительность лечения составила 45 нед. (межквартильный интервал: 36–52,5 нед.), при этом большинство пациентов (152 ребенка) получали тедуглутид в дозе 0,05 мг/кг в сутки. В 38 клинических наблюдениях дозировка препарата составляла 0,025 мг/кг в сутки, и лишь 8 больных получали 0,0125 мг/кг в сутки. В общей сложности 36 (16,1 %) пациентов достигли ЭА в среднем через 24 нед. лечения (межквартильный интервал: 24–48 нед.), а у 149 пациентов наблюдалось снижение потребности в ПП по объему, калориям или часам в день.

В 11 исследованиях сообщалось о побочных эффектах использования ТЕД-терапии, при этом преобладали (89 детей) желудочно-кишечные осложнения. Необходимо указать, что структура осложнений не была детализирована, соответственно причинно-следственные представлялись дискуссионными.

Ограниченная информативность данного систематического обзора, применительно к цели настоящего исследования, обусловлена отсутствием количественных индикаторов понятия «улучшение» в части сокращения потребности в ПП. Определенные нарушения процедуры, регламентированные форматом систематического обзора по технологии PRIZMA, связаны с включением в анализ неполнотекстовых статей.

Очевидным прикладным значением характеризовалась публикация в Италии национальных клинических рекомендаций по применению тедуглутид в педиатрической практике, подготовленных группой экспертов, представляющих общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (SIGENP) [35]. Рекомендации структурированы по срокам стартовой ТЕД-терапии, ограничениям по возрасту пациентов, дозировкам и длительности лечения. В соответствии с консолидированным мнением экспертов пациенты первых 4 лет жизни располагают естественным потенциалом полной либо частичной компенсации интестинальной недостаточности, обусловленной приобретенным дефицитом длины кишечной трубки. Принципиально значимыми являются установки, характеризующие горизонт прогнозирования (до 6 мес.), в соответствии с которым неэффективность тедуглутид в течение указанного временного промежутка определяет

Таблица. Сводные литературные данные по эффективности и безопасности тедуглутида в лечении детей с синдромом короткой кишки

Table. Summary of literature data on the efficacy and safety of teduglutide in the treatment of children with short bowel syndrome

Источники литературы	Длительность лечения	Число пациентов	Критерии эффективности, %	
			снижение потребности в парентеральном питании	достижение энтеральной автономии
B.A. Carter и соавт. (2016) [20]	12 нед.	42	41	8,5
S.A. Kocoshis и соавт. (2019) [29]	24 нед.	59	≥20	8,4
E. Ramos Boluda и соавт. (2019) [30]	48 нед.	17	≥20	64,7
S. Hill и соавт. (2021) [31]	52 нед.	89	≥20	н/д
A. Guz-Mark и соавт. (2022) [32]	3–51 мес. (медиана — 18 мес.)	13	≥20	15,3

нецелесообразность его дальнейшего использования. Границы терапевтической безопасности непрерывного приема тедуглутида достигали 30 мес. Авторы высоко оценивали динамику концентрации цитруллина плазмы, как индикатора эффективности ТЕД-терапии.

Сводные литературные данные по эффективности применения тедуглутида в лечении детей с СКК представлены в таблице.

При интерпретации таблицы необходимо учитывать, что все представленные данные получены в результате многоцентровых исследований, как одного из условий повышения объективности последующих суждений и выводов. Ограниченное число пациентов выборки у авторов

исследований, по сути, исключало возможность выявления статистически значимых закономерностей, связывающих длительность терапии тедуглутидом и частоту достижения ЭА. По мнению авторов, лучшие результаты были достигнуты у пациентов, длительность ТЕД-терапии у которых превышала 48 нед. При этом результаты всех без исключения представленных многоцентровых исследований свидетельствовали о снижении потребности в ПП, как одном из факторов риска необратимого поражения функции печени.

В части оценки безопасности ТЕД-терапии авторы публикаций выделяли два основных направления рисков осложнений — транзиторные, преимущественно

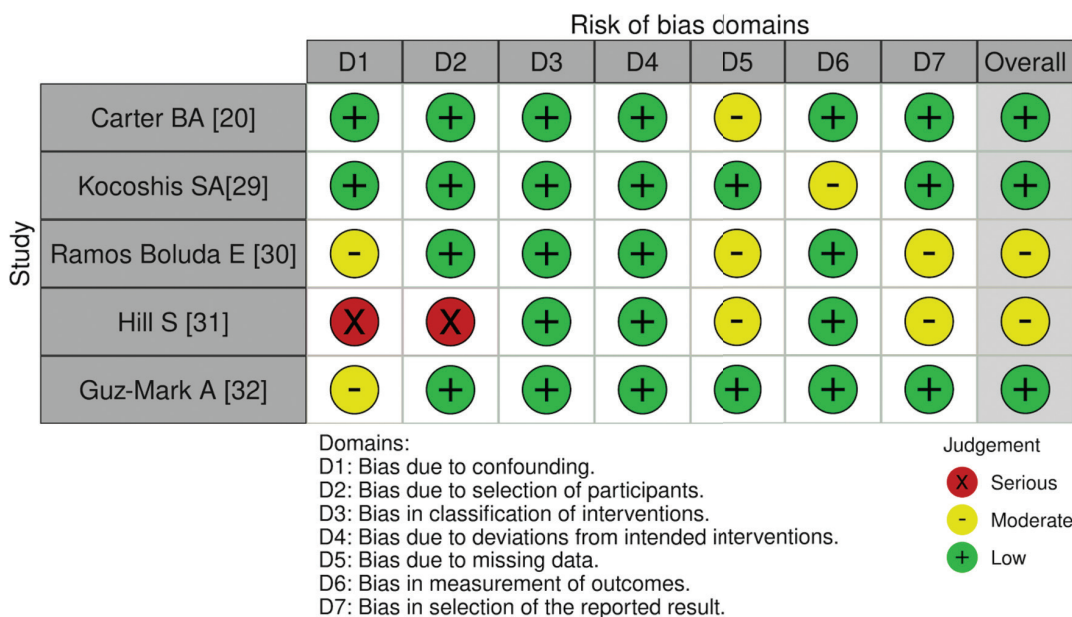


Рис. 4. Результаты оценки качества в соответствии с критериями ROBINS-I. Домены: D1: Предвзятость из-за смещения. D2: Предвзятость при отборе участников исследования. D3: Смещение в классификации вмешательств. D4: Смещение из-за отклонений от запланированных вмешательств. D5: Смещение из-за отсутствия данных. D6: Предвзятость в измерении результатов. D7: Предвзятость при выборе сообщаемого результата

Fig. 4. Results of the quality assessment according to the ROBINS-I criteria

гепато-гастро-энтерологического профиля, и гипотетически обусловленные угрозой развития неопластических процессов, прежде всего в желудочно-кишечном тракте.

Неоднородность клинических проявлений, рассматриваемых различными авторами в качестве осложнений ТЕД-терапии, несомненно затрудняла выявление патогенетически обусловленных причинно-следственных связей или закономерностей. При этом все использованные в анализе публикации свидетельствовали о функциональном (транзиторном) характере расстройств, что подтверждалось их регрессом на фоне временного прекращения приема тедуглутида. Суммируя представленные в анализе публикации необходимо констатировать, что в ходе целенаправленных морфо-функциональных обследований не было выявлено признаков метаплазии, либо новообразований слизистой оболочки желудка и кишки.

Различные аспекты формирования рисков предвзятости смещений, обусловленные особенностями дизайна конкретных исследований, качественно оценивались с использованием инструмента ROBINS-I [19]. Интегральная оценка рисков по технологии ROBINS-I в публикациях результатов нерандомизированных исследований, явившихся предметом анализа настоящего обзора, представлена на рис. 4.

Итоговая оценка (Overall) формировалась в соответствии с согласованным суждением авторов и представляла по сути компромиссное субъективное мнение. Преобладали статьи, характеризовавшиеся в целом низким риском смещений, однако неравнозначность отдельных доменов системных ошибок диктует целесообразность селективной трактовки представленных результатов.

Погрешности в статистическом анализе результатов были выявлены практически во всех публикациях [20, 29, 30–32]. Наиболее распространенной ошибкой являлось описание количественных признаков с помощью среднего арифметического и стандартного отклонения при отсутствии проверки на нормальность распределения. С позиций доказательной медицины наибольшую ценность для последующего анализа эффективности и безопасности тедуглутида могут представлять качественные показатели, оцененные в этих статьях (частоты выхода на ЭА и частоты осложнений), так как их в последующем можно учесть при проведении метаанализа.

Исследование А. Guz-Mark и соавт. [32] представлялось авторам анализа подверженным рискам предвзятости суждений в связи с прекращением целенаправленной терапии у 3 из 13 пациентов, что составляло существенную долю ограниченной выборки. На итоговой оценке данной публикации сказались высокая длительность наблюдения пациентов.

При анализе публикаций, характеризовавшихся средним уровнем рисков субъективных смещений, по мнению авторов анализа, выявлены определенные закономерности [30, 31]. Прежде всего риски соответствовали смещениям из-за предвзятости, неполноты данных,

ограниченности при выборе сообщаемого результата. Применительно к публикации Е. Vouda и соавт. [30] авторы анализа критически оценили прерывистость курса ТЕД-терапии, что прогностически значимо для оценки результатов лечения. Ограничения статьи S. Hill и соавт. [31] обусловлены по сути своеобразием дизайна публикации, в которой отсутствуют результаты терапии, а фактология связана исключительно с представлением побочных (нежелательных) явлений использования тедуглутида. Данное обстоятельство безусловно сказалось на процедуре отбора участников исследования, с неизбежными искажениями — предвзятости. Допустимо предположить, что данная статья является фрагментом исследования, включающего оценку эффективности ТЕД-терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Цель настоящего исследования состояла в проведении систематического поиска и критического анализа, посвященных эффективности и безопасности применения тедуглутида в педиатрической практике при СКК. При этом в качестве основного критерия терапевтической эффективности препарата мы рассматривали снижение потребности пациента в ПП и достижение, в конечном итоге, ЭА. Трактовка термина «безопасность» в контексте проведенного исследования предполагала выявление различных нежелательных либо побочных эффектов, этиопатогенетически связанных с ТЕД-терапией.

Терапевтический эффект тедуглутида обусловлен его фармакологическим потенциалом оптимизировать кишечную адаптацию путем максимальной мобилизации остаточной функции сохраненного кишечника [2, 5, 6, 8, 11–15, 20, 29–35]. При этом в соответствии со сложившейся клинической практикой и терминологией, а также ограниченной выборкой предпочтение отдавали объективным (количественным) критериям. Данные критерии предполагали количественное исчисление сокращаемой доли объема используемых парентеральных смесей относительно стартовых показателей нуждаемости конкретного пациента в поддержании гомеостаза. Установлено, что уменьшение объема парентерального питания не менее чем на 20 % исходного во временном промежутке 24–48 нед. результируется позитивным клиническим эффектом [20, 29, 30, 32, 34, 35]. Достижение стабильной ЭА пациента является абсолютным критерием эффективности препарата [20, 29, 30, 32, 34]. По нашему мнению, столь категоричное утверждение не согласуется с ограниченной длительностью наблюдения пациентов в период активного изменения роста-весовых показателей. В качестве ранних критериев эффективности целесообразно также рассматривать симптомокомплекс, включающий снижение потребности в инфузионной терапии, сокращение объема каловых масс и частоты опорожнения кишечника параллельно с увеличением объема выделяемой мочи [20, 29, 30, 32, 35].

Заслуживает внимания позиция, изложенная в клинических рекомендациях итальянского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания, в соответствии с которой у пациентов до четырехлетнего возраста высокий потенциал спонтанной интестинальной адаптации сохраненного участка кишки исключает необходимость первоочередного назначения ТЕД-терапии [35].

Консолидированная позиция авторов анализируемых публикаций исследований прослеживается в части оптимальной дозировки препарата — 0,05 мг/кг массы тела в сутки. При этом в доступном информационном пространстве ограничено присутствовали результаты сравнительных исследований, в том числе детерминированных по возрасту пациентов, дефициту протяженности кишечной трубки, сохранности ее функционально значимых зон и т. д. В то же время следует констатировать воспроизводимость терапевтического эффекта тедуглутида, установленного различными специалистами в клиниках многих стран на протяжении ряда лет [29, 30, 32, 34, 35].

Существенной клинико-социальной значимостью характеризуются так называемые субъективные критерии терапевтической эффективности ТЕД-терапии, определяемые понятием «качество жизни» пациентов, членов семьи, иных законных представителей интересов больного ребенка, включая режим дня, длительность сна, возможность социализации с посещением детских и образовательных учреждений и т. д. Острота данной проблемы в отечественной практике здравоохранения усугубляется несовершенством нормативно-правовой базы, прежде всего отсутствием регламента лечения детей с СКК на дому [2, 5, 6, 8, 33, 35].

Системные проблемы безопасности при приеме тедуглутида у детей не установлены, однако авторы констатировали разнородные нежелательные явления, преимущественно связанные с преходящими расстройствами функции желудочно-кишечного тракта [29, 30, 32, 34, 35]. Данные явления не имели логически обусловленных причинно-следственных связей с проводимым лечением и могли определяться течением основного заболевания, однако в части наблюдений купировались при временном прекращении ТЕД-терапии. Это обстоятельство, по нашему мнению, требует целенаправленных исследований по заблаговременному выявлению предикторов повышенной индивидуальной чувствительности (непереносимости) к тедуглутиду [20, 29–33].

Необходимо учитывать, что фактических данных, позволяющих утверждать эффективность и безопасность препарата в отдаленном периоде (2–3 года наблюдений) в соответствии с результатами систематического обзора недостаточно, необходимы дальнейшие исследования применительно к гипотетически известному «синдрому отмены» тедуглутида и стабильности ЭА.

Фармако-экономический аспект применения тедуглутида как дорогостоящего препарата в России регулируется временным положением, связанным с деятельностью

Фонда «Круг добра». Учитывая, что только 24 пациента (5,5 %), зарегистрированных в Федеральном Регистре детей с СКК и рассредоточенных по 22 населенным пунктам, по состоянию на 24.05.2023, получают ТЕД-терапию на фоне длительного ПП, следует прогнозировать в ближайшее время прогрессирующий рост обращений медицинских организаций и граждан за помощью по доступу к препарату [9, 10].

Несмотря на построение систематического обзора с использованием исчерпывающего объема актуальной медицинской информации и в полном соответствии с рекомендациями PRISMA, считаем необходимым представить критические замечания, ограничивающие клинико-тактическое значение предшествующих исследований. Прежде всего, содержательный аспект контента снижает отсутствие групп сравнения в большинстве публикаций. Наличие ошибок при проведении статистического анализа также снижает методологическое качество исследований и ценность собранных данных.

В совокупности представляется целесообразным и необходимым реализовать многоцентровое исследование эффективности и безопасности тедуглутида на базе единого дизайна и методологии, с учетом ограниченной информативности предшествующих публикаций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: Ф.Б. Ампар, В.М. Розинов, М.М. Чернобабова — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contributions of each author: F.B. Ampar, V.M. Rozinov, M.M. Chernobabova — collection and processing of material, statistical processing, writing the text.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stollman N.H., Neustater B.R., Rogers A.I. Short-bowel syndrome // *Gastroenterologist*. 1996. Vol. 4, No. 2. P. 118–128.
2. Jeppesen P.B. Teduglutide, a novel glucagon-like peptide 2 analog, in the treatment of patients with short bowel syndrome // *Therap Adv Gastroenterol*. 2012. Vol. 5, No. 3. P. 159–171. DOI: 10.1177/1756283X11436318
3. Vanderhoof J.A. Short bowel syndrome // *Clin Perinatol*. 1996. Vol. 23, No. 2. P. 377–386. DOI: 10.1016/S0095-5108(18)30247-1
4. Сухотник И.Г. Синдром короткой кишки у детей // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017. Т. 7, № 3. С. 98–115. DOI: 10.17816/psaic342
5. Rosete B.E., Wendel D., Horslen S.P. Teduglutide for pediatric short bowel syndrome patients // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021. Vol. 15, No. 7. P. 727–733. DOI: 10.1080/17474124.2021.1913052
6. Jeppesen P.B., Pertkiewicz M., Forbes A., et al. Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide — analyses from a randomised, placebo-controlled study // *Clin Nutr*. 2013. Vol. 32, No. 5. P. 713–721. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.03.016
7. Jeppesen P.B. Pharmacologic options for intestinal rehabilitation in patients with short bowel syndrome // *J Parenter Enteral Nutr*. 2014. Vol. 38, No. S1. P. 45S–52S. DOI: 10.1177/0148607114526241
8. Kim E.S., Keam S.J. Teduglutide: A review in short bowel syndrome // *Drugs*. 2017. Vol. 77, No. 3. P. 345–352. DOI: 10.1007/s40265-017-0703-7
9. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ РФ № 2016615129/ 17.05.2016. Черников М.В., Новикова А.Н., Мазуров Н.Я., и др. Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенными клинико-эпидемиологическими данными в режиме удаленного доступа. Доступ по: <http://www1.fips.ru/Archive/EVM/2016/2016.06.20/DOC/RUNW/000/002/016/615/129/document.pdf>
10. Розинов В.М., Ампар Ф.Б., Самороковская М.В., Исаков М.А. Организационный и клинический потенциал Федерального регистра детей с синдромом короткой кишки // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2022. Т. 12, № 1. С. 73–84. DOI: 10.17816/psaic1229
11. [ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) [Электронный ресурс]. NPS Pharma Holdings Limited. Revestive (teduglutide) 5 mg powder and solvent for solution for injection: EU summary of product characteristics. 2016 [дата обращения: 31.01.2017]. Доступ по: <http://www.ema.europa.eu>
12. McMellen M.E., Wakeman D., Longshore S.W., et al. Growth factors: possible roles for clinical management of the short bowel syndrome // *Semin Pediatr Surg*. 2010. Vol. 19, No. 1. P. 35–43. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2009.11.010
13. Jeppesen P.B., Sanguinetti E.L., Buchman A., et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients // *Gut*. 2005. Vol. 54, No. 9. P. 1224–1231. DOI: 10.1136/gut.2004.061440
14. Tappenden K.A., Edelman J., Joelsson B. Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome // *J Clin Gastroenterol*. 2013. Vol. 47, No. 7. P. 602–607. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182828f57
15. Marier J.-F., Jomphe C., Peyret T., Wang Y. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of teduglutide in adult and pediatric patients with short bowel syndrome // *Clin Transl Sci*. 2021. Vol. 14, No. 6. P. 2497–2509. DOI: 10.1111/cts.13117
16. Martínez M.I., Rumbo C., Hervás D.G., et al. Experiencia con el uso de teduglutide en pacientes pediátricos con fallo intestinal en un centro de Argentina // *Acta Gastroenterológica Latinoamericana [en línea]*. 2020. Vol. 50, No. 3. P. 257–263. Available: <https://www.actagastro.org/numeros-antiores/2020/Vol-50-N3/Vol50N3-PDF11.pdf>
17. Schwartz L.K., O’Keefe S.J., Fujioka K., et al. Long-term teduglutide for the treatment of patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome // *Clin Transl Gastroenterol*. 2016. Vol. 7, No. 2. P. e142. DOI: 10.1038/ctg.2015.69
18. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews // *BMJ*. 2021. Vol. 372. ID n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
19. Sterne J.A., Hernán M.A., Reeves B.C., et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions // *BMJ*. 2016. Vol. 355. ID i4919. DOI: 10.1136/bmj.i4919
20. Carter B.A., Cohran V.C., Cole C.R., et al. Outcomes from a 12-week, open-label, multicenter clinical trial of teduglutide in pediatric short bowel syndrome // *J Pediatr*. 2017. Vol. 181. P. 102–111.e5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.10.027
21. [ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) [Электронный ресурс]. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Revestive teduglutide Procedure No.: EMEA/H/C/002345/. 2012 [дата обращения: 31.01.2017]. Доступ по: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/revestive-epar-public-assessment-report_en.pdf
22. Jeppesen P.B., Pertkiewicz M., Messing B., et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 143, No. 6. P. 1473–1481.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.007
23. Mouillot T., Boehm V., Treton X., et al. Small-bowel adaptation: A case of morphological changes induced by teduglutide in short-bowel syndrome with intestinal failure // *J Parenter Enteral Nutr*. 2020. Vol. 44, No. 5. P. 940–943. DOI: 10.1002/jpen.1805
24. Pevny S., Maasberg S., Rieger A., et al. Experience with teduglutide treatment for short bowel syndrome in clinical practice // *Clin Nutr*. 2019. Vol. 38, No. 4. P. 1745–1755. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.07.030
25. Chen K., Mu F., Xie J., et al. Impact of teduglutide on quality of life among patients with short bowel syndrome and intestinal failure // *J Parenter Enteral Nutr*. 2020. Vol. 44, No. 1. P. 119–128. DOI: 10.1002/jpen.1588
26. Chen K., Joly F., Mu F., et al. Predictors and timing of response to teduglutide in patients with short bowel syndrome dependent on parenteral support // *Clin Nutr ESPEN*. 2021. Vol. 43. P. 420–427. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.03.011
27. Muñiz H.M., Martínez M.I., Busoni V.B., et al. Real-World Study of the safety and effectiveness of teduglutide in adult and pediatric patients with short bowel syndrome in Argentina. An Interim Analysis. 2023. Vol. 23. P. 552. DOI: 10.1016/j.clnesp.2022.09.279

28. Puello F., Wall E., Herlitz J., et al. Long-term outcomes with teduglutide from a single center // *J Parenter Enteral Nutr.* 2021. Vol. 45, No. 2. P. 318–322. DOI: 10.1002/jpen.1838
29. Kocoshis S.A., Merritt R.J., Hill S., et al. Safety and efficacy of teduglutide in pediatric patients with intestinal failure due to short bowel syndrome: A 24-week, phase III study // *J Parenter Enteral Nutr.* 2020. Vol. 44, No. 4. P. 621–631. DOI: 10.1002/jpen.1690
30. Ramos Boluda E., Redecillas Ferreiro S., Manrique Moral O., et al. Experience with teduglutide in pediatric short bowel syndrome: First real-life data // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020. Vol. 71, No. 6. P. 734–739. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002899
31. Hill S., Carter B.A., Cohran V., et al. Safety findings in pediatric patients during long-term treatment with teduglutide for short-bowel syndrome-associated intestinal failure: Pooled analysis of 4 clinical studies // *J Parenter Enteral Nutr.* 2021. Vol. 45, No. 7. P. 1456–1465. DOI: 10.1002/jpen.2061

REFERENCES

1. Stollman NH, Neustater BR, Rogers AI. Short-bowel syndrome. *Gastroenterologist.* 1996;4(2):118–128.
2. Jeppesen PB. Teduglutide, a novel glucagon-like peptide 2 analog, in the treatment of patients with short bowel syndrome. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012;5(3):159–171. DOI: 10.1177/1756283X11436318
3. Vanderhoof JA. Short bowel syndrome. *Clin Perinatol.* 1996;23(2):377–386. DOI: 10.1016/S0095-5108(18)30247-1
4. Rozinov VM. Short bowel syndrome in children: results of the conference. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2021;11(2):221–225. (In Russ.) DOI: 10.17816/psaic342
5. Rosete BE, Wendel D, Horslen SP. Teduglutide for pediatric short bowel syndrome patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15(7):727–733. DOI: 10.1080/17474124.2021.1913052
6. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Forbes A, et al. Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide — analyses from a randomised, placebo-controlled study. *Clin Nutr.* 2013;32(5):713–721. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.03.016
7. Jeppesen PB. Pharmacologic options for intestinal rehabilitation in patients with short bowel syndrome. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(S1):45S–52S. DOI: 10.1177/0148607114526241
8. Kim ES, Keam SJ. Teduglutide: A review in short bowel syndrome. *Drugs.* 2017;77(3):345–352. DOI: 10.1007/s40265-017-0703-7
9. Certificate of state registration of the computer program RUS No. 2016615129/ 17.05.2016. Chernikov MV, Novikova AN, Mazurov NYA, et al. *Universal'nyi programmnyi kompleks dlya sbora, obrabotki i upravleniya territorial'no raspredelennymi kliniko-ehpidemiologicheskimi dannymi v rezhime udalennogo dostupa.* Available at: <http://www1.fips.ru/Archive/EVM/2016/2016.06.20/DOC/RUNW/000/002/016/615/129/document.pdf> (In Russ.)
10. Rozinov VM, Ampar FB, Samorokovskaya MV, Isakov MA. Organizational and clinical potential of the Federal Register of children with short bowel syndrome. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2022;12(1):73–84. (In Russ.) DOI: 10.17816/psaic1229
11. ema.europa.eu [Internet]. NPS Pharma Holdings Limited. Revestive (teduglutide) 5 mg powder and solvent for solution for

32. Guz-Mark A., Hino B., Berkowitz D., et al. The variable response to teduglutide in pediatric short bowel syndrome: a single country real-life experience // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022. Vol. 75, No. 3. P. 293–298. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003541
33. Falco E.C., Lezo A., Calvo P., et al. Case report: morphologic and functional characteristics of intestinal mucosa in a child with short bowel syndrome after treatment with teduglutide: evidence in favor of GLP-2 analog safety // *Front Nutr.* 2022. Vol. 9. ID 866048. DOI: 10.3389/fnut.2022.866048
34. Gigola F., Cianci M.C., Cirocchi R., et al. Use of teduglutide in children with intestinal failure: A systematic review // *Front Nutr.* 2022. Vol. 9. ID 866518. DOI: 10.3389/fnut.2022.866518
35. Diamanti A., Lezo A., D'Antiga L., et al. Teduglutide in pediatric intestinal failure: A position statement of the Italian society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (SIGENP) // *Dig Liver Dis.* 2022. Vol. 54, No. 10. P. 1320–1327. DOI: 10.1016/j.dld.2022.04.028

- injection: EU summary of product characteristics. 2016 [cited 2017 Jan 31]. Available at: <http://www.ema.europa.eu>
12. McMellen ME, Wakeman D, Longshore SW, et al. Growth factors: possible roles for clinical management of the short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2010;19(1):35–43. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2009.11.010
13. Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut.* 2005;54(9):1224–1231. DOI: 10.1136/gut.2004.061440
14. Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B. Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(7):602–607. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182828f57
15. Marier J-F, Jomphe C, Peyret T, Wang Y. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of teduglutide in adult and pediatric patients with short bowel syndrome. *Clin Transl Sci.* 2021;14(6):2497–2509. DOI: 10.1111/cts.13117
16. Martínez MI, Rumbo C, Hervás DG, et al. Experience with the use of teduglutide in paediatric patients with intestinal failure in a center in Argentina. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* [en línea]. 2020;50(3):257–263. (In Spanish) Available: <https://www.actagastro.org/numeros-antiores/2020/Vol-50-N3/Vol50N3-PDF11.pdf>
17. Schwartz LK, O'Keefe SJ, Fujioka K, et al. Long-term teduglutide for the treatment of patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(2):e142. DOI: 10.1038/ctg.2015.69
18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
19. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919. DOI: 10.1136/bmj.i4919
20. Carter BA, Cohran VC, Cole CR, et al. Outcomes from a 12-week, open-label, multicenter clinical trial of teduglutide in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr.* 2017;181:102–111.e5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.10.027
21. ema.europa.eu [Internet]. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Revestive teduglutide Pro-

cedure No.: EMEA/H/C/002345/ 2012 [cited 2017 Jan 31]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/revestive-epar-public-assessment-report_en.pdf

22. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology*. 2012;143(6):1473–1481.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.007

23. Mouillot T, Boehm V, Treton X, et al. Small-bowel adaptation: A case of morphological changes induced by teduglutide in short-bowel syndrome with intestinal failure. *J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(5):940–943. DOI: 10.1002/jpen.1805

24. Pevny S, Maasberg S, Rieger A, et al. Experience with teduglutide treatment for short bowel syndrome in clinical practice. *Clin Nutr*. 2019;38(4):1745–1755. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.07.030

25. Chen K, Mu F, Xie J, et al. Impact of teduglutide on quality of life among patients with short bowel syndrome and intestinal failure. *J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(1):119–128. DOI: 10.1002/jpen.1588

26. Chen K, Joly F, Mu F, et al. Predictors and timing of response to teduglutide in patients with short bowel syndrome dependent on parenteral support. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;43:420–427. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.03.011

27. Muñiz HM, Martínez MI, Busoni VB, et al. Real-World Study of the safety and effectiveness of teduglutide in adult and pediatric patients with short bowel syndrome in Argentina. An Interim Analysis. April 2023;54:552. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.09.279>

28. Puello F, Wall E, Herlitz J, et al. Long-term outcomes with teduglutide from a single center. *J Parenter Enteral Nutr*. 2021;45(2):318–322. DOI: 10.1002/jpen.1838

29. Kocoshis SA, Merritt RJ, Hill S, et al. Safety and efficacy of teduglutide in pediatric patients with intestinal failure due to short bowel syndrome: A 24-week, phase III study. *J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(4):621–631. DOI: 10.1002/jpen.1690

30. Ramos Boluda E, Redecillas Ferreiro S, Manrique Moral O, et al. Experience with teduglutide in pediatric short bowel syndrome: First real-life data. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71(6):734–739. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002899

31. Hill S, Carter BA, Cohran V, et al. Safety findings in pediatric patients during long-term treatment with teduglutide for short-bowel syndrome-associated intestinal failure: Pooled analysis of 4 clinical studies. *J Parenter Enteral Nutr*. 2021;45(7):1456–1465. DOI: 10.1002/jpen.2061

32. Guz-Mark A, Hino B, Berkowitz D, et al. The variable response to teduglutide in pediatric short bowel syndrome: a single country real-life experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(3):293–298. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003541

33. Falco EC, Lezo A, Calvo P, et al. Case report: morphologic and functional characteristics of intestinal mucosa in a child with short bowel syndrome after treatment with teduglutide: evidence in favor of GLP-2 analog safety. *Front Nutr*. 2022;9:866048. DOI: 10.3389/fnut.2022.866048

34. Gigola F, Cianci MC, Cirocchi R, et al. Use of teduglutide in children with intestinal failure: A systematic review. *Front Nutr*. 2022;9:866518. DOI: 10.3389/fnut.2022.866518

35. Diamanti A, Lezo A, D'Antiga L, et al. Teduglutide in pediatric intestinal failure: A position statement of the Italian society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (SIGENP). *Dig Liver Dis*. 2022;54(10):1320–1327. DOI: 10.1016/j.dld.2022.04.028

ОБ АВТОРАХ

***Фатима Баталовна Ампар**, мл. науч. сотрудник, детский хирург; адрес: Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4594-7025>; eLibrary SPIN: 9902-4290; e-mail: fatampar@mail.ru

Владимир Михайлович Розинов, д-р мед. наук, профессор; главный хирург клиники; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9491-967X>; eLibrary SPIN: 2770-3752; e-mail: rozinov@inbox.ru

Мария Михайловна Чернобабова, детский хирург; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-8678>; eLibrary SPIN: 8680-1638; e-mail: mchernobabova@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Fatima B. Ampar**, junior research associate, pediatric surgeon; address: 2 Taldomskaya st., Moscow, 125412, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4594-7025>; eLibrary SPIN: 9902-4290; e-mail: fatampar@mail.ru

Vladimir M. Rozinov, Dr. Sci. (Med.), Professor; chief surgeon of the clinic; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9491-967X>; eLibrary SPIN: 2770-3752; e-mail: rozinov@inbox.ru

Maria M. Chernobabova, pediatric surgeon; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-8678>; eLibrary SPIN: 8680-1638; e-mail: mchernobabova@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author