

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Баранов А.А., д.м.н., проф.,
академик РАН

Заместители главного редактора

Алексеева Е.И., д.м.н., проф.,
член-корр. РАН;
Ван Ден Анкер Д., д.м.н., проф.;
Эрих Й., проф.

Научный редактор

Литвицкий П.Ф., д.м.н., член-корр. РАН;
Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Островская А.С.

Секретариат редакции

Антонова Е.В., д.м.н.;
Слепцова Т.В., к.м.н.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@nczd.ru
Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru
Телефон (499) 132-30-43

Адрес редакции

119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62
Телефон (499) 132-72-04
Факс (499) 132-30-43
e-mail: vsp@nczd.ru
www.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

Редколлегия

Акоев Ю.С. (Москва), д.м.н., проф.

Александров А.Е. (Москва), д.м.н., проф.

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Баканов М.И. (Москва), д.м.н., проф.

Балаболкин И.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Баранов К.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Богомилский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

Ботвиньева В.В. (Москва), д.м.н., проф.

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

Гаспарян А.Ю. (Бирмингем, Великобритания), д.м.н., проф.

Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф.

Горелова Ж.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Дворяковский И.В. (Москва), д.м.н., проф.

Дулькин Л.А. (Челябинск), д.м.н., проф.

Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США), проф.

Зоркин С.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Иванова В.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.

Катосова Л.К. (Москва), д.м.н., проф.

Конова С.Р. (Москва), д.м.н.

Константинопулос А. (Афины, Греция), проф.

Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.

Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

Краснов М.В. (Чебоксары), д.м.н., проф.

Кучма В.Р. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Лильин Е.Т. (Москва), д.м.н., проф.

Лыскина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Мойя М. (Аликанте, Испания), проф.

Муталов А.Г. (Уфа), д.м.н., проф.

Найговзина Н.Б. (Москва), д.м.н., проф.

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

академик РАН

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

Новиков П.В. (Москва), д.м.н., проф.

Орел В.И. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Петеркова В.А. (Москва), д.м.н., проф. академик РАН

Петоэлло-Мантовани М. (Фоджиа, Италия), проф.

Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Римарчук Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

Семикина Е.Л. (Москва), д.м.н.

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

Смирнов И.Е. (Москва), д.м.н., проф.

Сухарев А.Г. (Москва), д.м.н., проф. академик РАН

Сухарева Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Таточенко В.К. (Москва), д.м.н., проф.

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Учайкин В.Ф. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Чистяков Д.А. (Москва), д.б.н., проф.

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

Шестакова М.В. (Москва), д.м.н., проф.

Школьников М.А. (Москва), д.м.н., проф.

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Эрдес С.И. (Москва), д.м.н., проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф.

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

Яцык С.П. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

417

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2016 / ТОМ 15 / № 5

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»
119991, г. Москва,
Ломоносовский проспект, 2/62
Тел./факс: (499) 132-30-43



Журнал «Вопросы современной педиатрии» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 25.07.2003 г. Перерегистрирован 15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ №ФС77-22768.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является неза-

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «Деловая полиграфия», 121352, Москва, ул. Давыдовская, 12-1-11. Тел. +7 (499) 110-17-34.

Тираж 7000 экземпляров.
Подписные индексы в каталоге «Роспечать»: для физических лиц — 82574
для юридических лиц — 82575



Изменяя жизнь⁵



ПУТЬ К УСПЕХУ В ТЕРАПИИ ЮИА



Энбрел
этанерцепт



- › Первый генно-инженерный биологический препарат, одобренный для терапии ЮИА¹⁻⁴
- › Широкий спектр зарегистрированных подтипов ЮИА¹⁻⁴
- › Хорошая переносимость¹⁻⁴

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Один флакон с лиофилизатом содержит 10,0 мг или 25,0 мг этанерцепта. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки, и таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО. **Показания к применению:** Ювенильный идиопатический полиартрит у детей и подростков с 2-х лет, распространенный олигоартрит у детей и подростков с 2-х лет, псориатический артрит у подростков с 12-х лет, артрит, ассоциированный с энтезитами с 12 лет, ревматоидный артрит средней и высокой степени тяжести, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз у взрослых и детей с 6 лет. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту лекарственной формы; сепсис или риск возникновения сепсиса; активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции (в т.ч. туберкулез); Беременность и период лактации; детский возраст до 2-х лет. **Меры предосторожности:** Больные должны обследоваться на наличие инфекций до назначения Энбрела, в ходе лечения и после окончания курса терапии Энбрелом. Прием Энбрела следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция. До назначения Энбрела все больные должны быть обследованы на наличие активного или латентного туберкулеза. В случае диагностики активного туберкулеза Энбрел назначаться не должен. Диагноз неактивного туберкулеза предполагает назначение стандартной противотуберкулезной терапии перед началом лечения Энбрелом. **Способ применения и дозы:** Энбрел вводится подкожно. При терапии ювенильного идиопатического артрита доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза – 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалами 3–4 дня. Альтернативный режим дозирования 0,8 мг/кг массы тела 1 раз в неделю (максимальная разовая доза – 50 мг). По другим показаниям – см. полную информацию в инструкции по применению. **Побочное действие:** Очень часто (>1/10): инфекции (включая инфекции верхних дыхательных путей, циститы, инфекции кожи), местные реакции после инъекций (включая кровотечения, образование подкожной гематомы, эритему, зуд, боль, припухлость). Частота и виды побочных реакций у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. **Условия хранения:** Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Восстановленный раствор хранить во флаконах при температуре от 2 до 8 °С не более 6 часов.

Ссылки:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел 10 мг (лиофилизат), рег. уд. ЛП 002122-110214. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел 25 мг (лиофилизат), рег. уд. ЛП 006031/09-231214. 3. Mariekke H Otten et al Efficacy of biological agents in JIA: a systematic review using indirect comparisons. Ann Rheum Dis 2012;0:1–7. doi:10.1136. 4. Баранов А.А., Алексеева Е.И. и др. Эффективность и безопасность длительного применения этанерцепта при ЮИА без системных проявлений. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (2): 224-235. 5. Scott LJ, Drugs. 2014;74:1379-1410. 6. EMA guidelines on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies for in vitro clinical use. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf. 7. Garces S, et al. Ann Rheum Dis 2012;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202220. 8. Fabien B Vincent et al. Ann Rheum Dis 2012;0:1–14. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202545.



ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123317 Москва,
Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.
WUENBAD16076

ИММУНОГЕННОСТЬ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ ПРОБЛЕМУ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕНОИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ⁶

Европейское медицинское агентство по надзору в сфере лекарственных средств (ЕМА) считает, что нежелательная иммуногенность может представлять собой значимую проблему у пациентов, получающих моноклональные антитела⁶

Связь между наличием антител к препарату и клиническим ответом⁷

В мета-анализе продемонстрировано, что при различных воспалительных заболеваниях определяемые антитела к препаратам приводят к снижению частоты ответа на адалимумаб или инфликсимаб на 68%⁷

Энбрел не обладает клинически значимой иммуногенностью^{4,7,8}

Энбрел обладает уникальным механизмом ингибирования ФНО- α ¹⁻³

Образование антител к препаратам связано с применением разных моноклональных антител^{4,7}

Наличие антител к препаратам ассоциируется со снижением концентрации препарата в сыворотке крови перед следующим введением, отсутствием ответа и отменой терапии⁷

Не показано связи между образованием антител к препарату Энбрел и его концентрацией в сыворотке крови перед следующим введением, клиническим ответом или НЯ даже в долгосрочных исследованиях длительностью более 3 лет⁸

клинического опыта⁵

15
лет

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2016 / ТОМ 15 / № 5

СОДЕРЖАНИЕ

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, С.А. Шер
434 СЪЕЗДЫ ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ВРАЧЕЙ СССР

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Г.А. Каркашадзе, К.В. Савостьянов, С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова, О.И. Маслова, Г.В. Яцык
440 НЕЙРОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
- Н.В. Соболюк, В.П. Гапоненко, С.В. Бочанцев, С.А. Голочалова, И.В. Сазонова, Т.Н. Харламова
452 ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ СЫВОРОТОЧНОГО ПЕРИОСТИНА В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

- П.Ф. Литвицкий, Т.Н. Жевак
457 ГЕМОБЛАЗТОЗЫ. ЛЕЙКОЗЫ ЛИМФОИДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, Р.В. Денисова, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова, А.М. Чомахидзе, Т.В. Слепцова, А.Н. Фетисова, О.Л. Ломакина, Н.И. Тайбулатов, А.В. Карасёва
471 ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЭТАНЕРЦЕПТОМ ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НА БАЗЕ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ (МОСКВА)
- А.С. Колбин, С.В. Сидоренко, Ю.В. Лобзин, Д.О. Иванов, Н.П. Шабалов, А.В. Михайлов, Н.Н. Климко, Г.В. Долгов, А.А. Шмидт, Т.Л. Галанкин, А.А. Курылёв, Е.А. Маликова
481 ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ В НЕОНАТОЛОГИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
- А.А. Тарасова, Е.В. Колбасина, Е.Ф. Лукушкина, Ю.Г. Кузмичёв, М.П. Костинов
489 ИММУНОГЕННОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТРЕХВАЛЕНТНОЙ ИММУНОАДЪЮВАНТНОЙ СУБЪЕДИНИЧНОЙ ПРОТИВОГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
- Е.И. Алексеева, Р.В. Денисова, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Т.В. Слепцова, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова, Е.Л. Семикина
497 ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РИТУКСИМАБА У ДЕТЕЙ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

ОБМЕН ОПЫТОМ

- М.М. Костик, О.Л. Копчак, И.А. Чикова, Е.А. Исупова, В.В. Масалова, М.Ф. Дубко, Л.С. Снегирёва, О.В. Калашникова, А.Ю. Мушкин, В.Г. Часнык
505 ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ НЕБАКТЕРИАЛЬНОГО ОСТЕОМИЕЛИТА У ДЕТЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Т.М. Прыгунова, Е.И. Карпович, М.Н. Чернигина, Е.Е. Береснева, Л.А. Трынкова
513 ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕЙРОКОЖНОГО МЕЛАНОЗА У ДЕТЕЙ
- Т.В. Слепцова, Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, К.В. Савостьянов, А.А. Пушков, К.Б. Исаева, Р.В. Денисова, О.Л. Ломакина
522 ОПЫТ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ КАНАКИНУМАБОМ ПАЦИЕНТКИ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

ЮБИЛЕЙ

- 527 НИКОЛАЙ НИКОЛАЕВИЧ ВАГАНОВ**

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002

Issued once in two months

ISSN 1682-5527

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Baranov A.A., MD, PhD, professor,
academician of RAS

Deputy editors-in-chief

Alexeeva E.I., MD, PhD, professor,
RAS cor. member;

Erikh Y., prof.;

Van Den Anker D., PhD, prof.

Research editor

Litvitsky P.F., MD, PhD,
RAS corresponding member;
Saygıtov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Ostrovskaya A.S.

Secretaries-general

Antonova Ye.V., MD, PhD;

Sleptsova T.V., MD

Art director

Arkhotik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@nczd.ru

Senyuhina A.B., rek1@nczd.ru

Phone: (499) 132-30-43

Correspondence address

№ 2/62, Lomonosov avenue,

Moscow, 119991

Phone: (499) 132-72-04

Fax: (499) 132-30-43

e-mail: vsp@nczd.ru

www.spr-journal.ru

**The Journal is in the List
of the leading scientific journals
and publications of the Supreme
Examination Board (VAK), which are
to publish the results
of doctorate theses.**

Editorial board

Akoev Yu.S. (Moscow), PhD, prof.

Albitsky V.Yu. (Moscow), MD, professor

Aleksandrov A.E. (Moscow), PhD, prof.

Bakanov M.I. (Moscow), PhD, prof.

Balabolkin I.I. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

Bogomil'skiy M.R. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

Baranov K.N. (Moscow), PhD, prof.

Borovik T.E. (Moscow), PhD, prof.

Botvin'eva V.V. (Moscow), PhD, prof.

Chistyakov D.A. (Moscow), PhD, prof.

Chumakova O.V. (Moscow), PhD, prof.

Dvoryakovskiy I.V. (Moscow), PhD, prof.

Dul'kin L.A. (Chelyabinsk), PhD, prof.

Erdes S.I. (Moscow), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), prof.

Gasparyan A.Yu. (Birmingham, UK), MD, PhD, Associate Prof.
of Medicine

Gorelov A.V. (Moscow), PhD, prof.

Gorelova Zh.Yu. (Moscow), PhD, prof.

Ivanova V.V. (Saint-Petersburg), PhD, prof., RAS cor. member

Katargina L.A. (Moscow), PhD, prof.

Katosova L.K. (Moscow), PhD, prof.

Konova S.R. (Moscow), PhD, prof.

Konstantopoulos A. (Athens, Greece), prof.

Kon' I.Ya. (Moscow), PhD, prof.

Korotkiy N.G. (Moscow), PhD, prof.

Korsunskiy A.A. (Moscow), PhD, prof.

Krasnov M.V. (Cheboksary), PhD, prof.

Kuchma V.R. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

Lil'in E.T. (Moscow), PhD, prof.

Lyskina G.A. (Moscow), PhD, prof.

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

McIntosh D. (London, United Kingdom), prof.

Moya M. (Alicante, Spain), prof.

Mutalov A.G. (Ufa), PhD, prof.

Naygovzina N.B. (Moscow), PhD, prof.

Namazova-Baranova L.S. (Moscow), PhD, prof.,

academician of RAS

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

Novik G.A. (Saint-Petersburg), PhD, prof.

Novikov P.V. (Moscow), PhD, prof.

Orel V.I. (Saint-Petersburg), PhD, prof.

Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

Petoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), prof.

Pechkurov D.V. (Samara), PhD, prof.

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

Potapov A.S. (Moscow), PhD, prof.

Rakhmanina N. (Washington, USA), prof.

Rimarchuk G.V. (Moscow), PhD, prof.

Roshal' L.M. (Moscow), PhD, prof.

Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, prof.

Samsygina G.A. (Moscow), PhD, prof.

Semikina E.L. (Moscow), PhD, prof.

Shestakova M.V. (Moscow), PhD, prof.

Simakhodskiy A.S. (Saint-Petersburg), PhD, prof.

Smirnov I.E. (Moscow), PhD, prof.

Sukharev A.G. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

Sukhareva L.M. (Moscow), PhD, prof.

Talalaev A.G. (Moscow), PhD, prof.

Tatochenko V.K. (Moscow), PhD, prof.

Uchaykin V.F. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

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

Shkol'nikova M.A. (Moscow), PhD, prof.

Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.

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

Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

Yatsyk G.V. (Moscow), PhD, prof.

Yatsyk S.P. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof.

Zorkin S.N. (Moscow), PhD, prof.

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLG

2/62, Lomonosov avenue,

Moscow, 119991

tel./fax: (499) 132-30-43



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 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.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal «Current pediatrics»

Printed by «Business printing» Ltd,
12-1-11, Davydovskaya street, Moscow, 121352.

Tel. +7 (499) 110-17-34.

Edition 7000 copies

Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»

For natural persons 82574

For juridical persons 82575

CURRENT PEDIATRICS / 2016 / volume 15 / № 5

CONTENT

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

Alexander A. Baranov, Valery Yu. Albitsky, Stella A. Sher

434 CONGRESSES OF THE USSR SOCIETY OF PEDIATRICIANS

LITERATURE REVIEW

George A. Karkashadze, Kirill V. Savostianov, Svetlana G. Makarova, Leyla S. Namazova-Baranova, Olga I. Maslova, Galina V. Yatsyk

440 NEUROGENETIC ASPECTS OF PERINATAL HYPOXIC-ISCHEMIC AFFECTIIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Nickolai V. Sobotyuk, Valentina P. Gaponenko, Sergei V. Bochantsev, Svetlana A. Golochalova, Irina V. Sazonova, Tatiana N. Kharlamova

452 POTENTIAL ROLE OF SERUM PERIOSTIN IN THE EARLY DETECTION OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION

Peter F. Litvitsky, Tatyana N. Zhevak

457 HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES. LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA

ORIGINAL ARTICLES

Ekaterina I. Alekseeva, Tatyana M. Bzarova, Saniya I. Valieva, Rina V. Denisova, Kseniya B. Isaeva, Evgenia G. Chistyakova, Alexandra M. Chomahidze, Tatyana V. Sleptsova, Anna N. Fetisova, Olga L. Lomakina, Nikolay I. Taybulatov, Anna V. Karaseva

471 EFFICACY AND SAFETY OF ETANERCEPT TREATMENT IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WITHOUT SYSTEMIC MANIFESTATIONS. THE RESULTS OF AN OPEN PROSPECTIVE STUDY ON THE BASIS OF THE SCIENTIFIC CENTER OF CHILDREN'S HEALTH (MOSCOW)

Alexey S. Kolbin, Sergey V. Sidorenko, Yuri V. Lobzin, Dmitry O. Ivanov, Nikolay P. Shabalov, Anton V. Mikhailov, Nikolay N. Klimko, Gennadiy V. Dolgov, Andrey A. Schmidt, Timofey L. Galankin, Alexey A. Kurylev, Elena A. Malikova

481 PHARMACOEPIDEMOLOGY OF ANTIMICROBIAL AGENTS IN NEONATOLOGY: RESULTS OF THE RETROSPECTIVE CROSS-SECTIONAL STUDY

Alla A. Tarasova, Elena V. Kolbasina, Elena F. Lukushkina, Yury G. Kuzmichev, Mikhail P. Kostinov

489 IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF A TRIVALENT SUBUNIT IMMUNOADJUVANT INFLUENZA VACCINE IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES: RESULTS OF A PROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY

Ekaterina I. Alexeeva, Rina V. Denisova, Saniya I. Valieva, Tatyana M. Bzarova, Tatyana V. Sleptsova, Alexandra M. Chomakhidze, Kseniya B. Isayeva, Evgeniya G. Chistyakova, Elena L. Semikina

497 EFFICACY AND SAFETY OF RITUXIMAB IN CHILDREN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY OF THE CASE SERIES

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Mikhail M. Kostik, Olga L. Kopchak, Irina A. Chikova, Eugenia A. Isupova, Vera V. Masalova, Margarita F. Dubko, Ludmila S. Snegireva, Olga V. Kalashnikova, Alexandr Y. Mushkin, Vyacheslav G. Chasnyk

505 DIFFERENTIATED APPROACH TO NON-BACTERIAL OSTEOMYELITIS TREATMENT IN CHILDREN: THE RETROSPECTIVE STUDY RESULTS

CLINICAL OBSERVATIONS

Tatyana M. Prygunova, Ekaterina I. Karpovich, Marina N. Chernigina, Elena E. Beresneva, Larisa A. Trynkova

513 COURSE PECULIARITIES OF NEURO CUTANEOUS MELANOSIS IN CHILDREN

Tatyana V. Sleptsova, Ekaterina I. Alexeeva, Tatyana M. Bzarova, Kirill V. Savostyanov, Alexander A. Pushkov, Kseniya B. Isaeva, Rina V. Denisova, Olga L. Lomakina

522 EXPERIENCE OF THE SUCCESSFUL CANAKINUMAB TREATMENT OF A PATIENT WITH UNDIFFERENTIATED AUTOINFLAMMATORY SYNDROME

JUBILEE

527 NIKOLAI NIKOLAEVICH VAGANOV



Гидролизованные смеси Nestlé Health Science ПОЗВОЛЯТ НОРМАЛИЗОВАТЬ ФУНКЦИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ПОВЫСИТЬ ЗАЩИТНЫЕ СИЛЫ ОРГАНИЗМА РЕБЕНКА

- ▶ 100% гидролизированный белок обеспечивает хорошее усвоение и благоприятное действие на ЖКТ
- ▶ Сывороточный белок обеспечивает оптимальное опорожнение желудка и снижение риска рефлюкса
- ▶ СЦТ способствует устранению нарушения всасывания жиров и более быстрому опорожнению желудка
- ▶ Не содержит лактозу, обеспечивая хорошую переносимость у детей с лактазной недостаточностью

● с 1 года до 10 лет



● до 1 года



**БОЛЕЕ 20 ЛЕТ
ОПЫТА КЛИНИЧЕСКОГО
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
БОЛЕЕ 50
КЛИНИЧЕСКИХ
ИСПЫТАНИЙ**

Информация только для медицинских работников.

® Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S.A. (Швейцария).

Звоните и пишите: contact@ru.nestle.com;

8-800-200-20-55 Звонки по России

www.nestlehealthscience.ru

Товар сертифицирован.

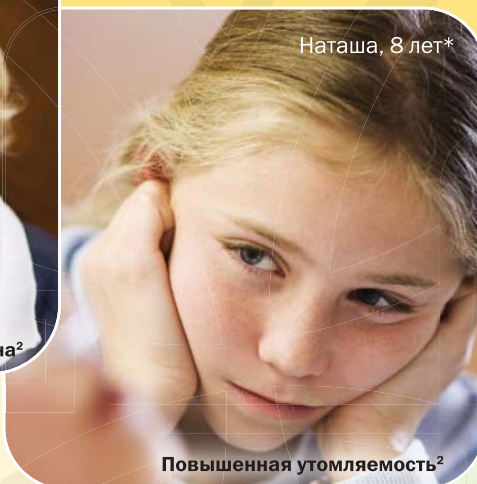


Nestlé Health Science

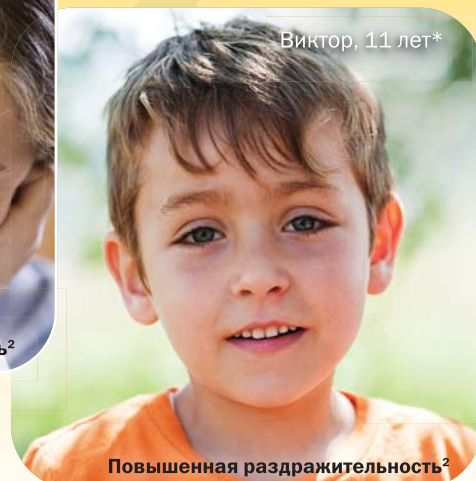
МАГНЕ В₆[®] — препарат первого выбора при лечении дефицита магния у детей от года^{1,2}



Егор, 3 года*



Наташа, 8 лет*



Виктор, 11 лет*

Курс Магне В₆[®]

поможет устранить дефицит магния и связанные с ним симптомы³

Магне В₆[®] ампулы: раствор для приема внутрь для детей от 1 года²



- обеспечивает быстрое повышение уровня магния в плазме крови (в течение 2–3 часов)⁴
- возможность более точного дозирования⁵
- простой способ применения — разведение раствора в воде для приема внутрь²
- имеет приятный запах карамели²
- не содержит сахара²

Магне В₆[®] форте для детей от 6 лет



Удобная форма приема — одна таблетка вместо двух⁶

Пер. уд. МЗ РФ П №013203/01. Пер. уд. МЗ РФ П №013203/02. ЛСР-007053/09

¹Доля в назначениях магнийсодержащих препаратов среди педиатров России по данным Synovate Compton Healthcare Prindex «Drug Prescriptions Monitoring», 11 городов, осень 2014. ²Инструкция по медицинскому применению Магне В₆[®] (ампулы), ³Громова О. А. Магний и пиридоксин. Обучающие программы ЮНЕСКО. М. 2006. С.176. ⁴Громова О. А. и пр. Динамика концентрации магния в крови после приема различных магнесодержащих препаратов. Фарматека. 2009;10:63-68. ⁵Заваденко Н. Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: диагностика, патогенез, принципы лечения. Вопросы практической педиатрии 2012. Вопросы практической педиатрии 2012; 7(1): 54-62. ⁶Отличие от формы приема Магне В₆[®] N50. * Данные пациента изменены.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆[®]. Состав. Таблетки, покрытые оболочкой: магния лактата дигидрат — 470 мг, пиридоксина гидрохлорид — 5 мг. Раствор для приема внутрь. Действующие вещества: магния лактата дигидрат** — 186,00 мг, магния гидрогидрат** — 936,00 мг, пиридоксина гидрохлорид — 10,00 мг. *Эквивалентно суммарному содержанию магния (Mg++) 100мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитами состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/минуту), фенилкетонурия, детский возраст до 6 лет (для таблетированной лекарственной формы) и до 1 года (для раствора), при непереносимости фруктозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, дефицит сахаразы - изомальтазы (только для препарата в форме таблеток из-за наличия в составе сахаразы), одновременный прием леводопы. **С осторожностью.** При умеренной недостаточности функции почек, так как существует риск развития гипермагниемии. **Применение при беременности и в период лактации.** Магне В₆[®] может применяться в период беременности только по рекомендации врача. Магний проникает в грудное молоко. Следует избегать применения препарата в период лактации и кормления грудью. **Способ применения и дозы.** Перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом. Таблетки, покрытые оболочкой. Взрослым рекомендуется принимать 6-8 таблеток в сутки. Детям старше 6 лет (массой тела более 20 кг) 4-6 таблеток в сутки. Раствор для приема внутрь: взрослым рекомендуется принимать 3-4 ампулы в сутки. Для детей старше 1 года (массой тела более 10 кг) суточная доза составляет 10-30 мг магния/кг веса (0,4 - 1,2 ммоль магния/кг) и равняется 1-4 ампулам. Суточную дозу следует разделить на 2-3 приема, принимая во время еды, запивая стаканом воды. Раствор в ампулах растворяют в 1/2 стакана воды для приема 2-3 раза в день во время еды. В среднем продолжительность лечения 1 месяц. Лечение следует прекратить сразу же после нормализации концентрации магния в крови. **Внимание.** Самонадеянность приема ампулы с Магне В₆[®] не требует использования пластыря. Чтобы открыть ампулу, возьмите ее за кончик, предварительно покрыв ее куском ткани, и отломите ее резким движением. **Побочное действие.** Аллергические реакции к компонентам препарата. Расстройства желудочно-кишечного тракта: боли в животе, диарея, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** При нормальной функции почек пероральный прием магния не вызывает токсических реакций. Однако отравление магнием может развиваться при почечной недостаточности. Токсические эффекты в основном зависят от содержания магния в сыворотке крови. Симптомы передозировки: снижение артериального давления, тошнота, рвота, угнетение ЦНС, снижение рефлексов, искажение результатов электрокардиограммы, угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анурический синдром. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может значительно уменьшать всасывание магния в желудочно-кишечном тракте. Препараты магния снижают всасывание тетрациклинов, рекомендуется делать интервал в 3 часа перед применением Магне В₆[®]. Магний ослабляет действие пероральных тромболитических средств, уменьшает усвоение железа. Витамин В₆ угнетает активность леводопы. **Особые указания.** Информация для больных сахарным диабетом: таблетки, покрытые оболочкой, содержат сахарозу в качестве вспомогательного вещества. **С осторожностью.** В случае сопутствующего дефицита кальция, при частом употреблении слабительных средств, алкоголем, напряженных физических и эмоциональных нагрузках, у больных группы риска (аллергические реакции, включая анафилактические), таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет. Для детей младшего возраста рекомендуется препарат в форме раствора для приема внутрь. **Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆[®] форте.** Состав. Таблетки, покрытые оболочкой. Действующие вещества: магния цитрат — 618,43 мг, что соответствует 100 мг магния (Mg++), пиридоксина гидрохлорид — 10 мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитами состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах. Если через месяц лечения отсутствуют уменьшение этих симптомов, продолжение лечения нецелесообразно. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), фенилкетонурия, возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не установлены), наследственная галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы или недостаточность лактазы (в связи с присутствием в составе препарата лактозы), одновременный прием леводопы (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** умеренная почечная недостаточность (опасность развития гипермагниемии), при одновременном дефиците кальция и магния. **Беременность и период грудного вскармливания.** Беременность. В период беременности препарат принимается только по рекомендации врача. **Период грудного вскармливания.** Принимая во внимание, что магний проникает в материнское молоко, при необходимости приема препарата рекомендуется прекратить кормление грудью. **Способ применения и дозы:** таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды. Взрослые: 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Дети в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг): 10-30 мг/кг/сутки (0,4-1,2 ммоль/кг/сутки), то есть детям старше 6 лет (весом около 20 кг) 2-4 таблетки в 2-3 приема, во время еды. Обычно продолжительность лечения составляет один месяц. **Побочное действие.** Аллергические реакции, в т. ч. кожные, расстройства желудочно-кишечного тракта: диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** При нормальной функции почек передозировка магния при приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием. Симптомы передозировки, выраженность которых зависит от концентрации магния в крови: снижение артериального давления, тошнота, рвота, угнетение центральной нервной системы, снижение рефлексов, изменения на электрокардиограмме (угнетение ритма сердца), угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анурия. Лечение: регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Противопоказанные комбинации: с леводопой. **Нерекомендуемые комбинации.** Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция. **Особые указания.** Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет.

SANOFI

АО Санофи Россия.125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00. www.sanofi.ru. ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ.

для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению

панкреатин **Пангрол® 10000**

Эффективность и простота дозирования¹

- ▶ Произведен по инновационной технологии «Eurand Minitabs® Technology»²
- ▶ Каждая мини-таблетка одинакового размера. Удобно применять у детей²



ПРОСТОТА ДОЗИРОВАНИЯ

Способствует быстрому купированию клинических симптомов и исчезновению патологических изменений в копрограмме при недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей¹

Высокий профиль безопасности¹

1. Т. В. Ярошевская, Н. Б. Сапа, О. А. Недава, «Гастроэнтерология» №6 [68], 2012. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата Пангрол® 10 000. Сокращенная информация по применению. Показания: Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при следующих состояниях: хронический панкреатит; муковисцидоз; рак поджелудочной железы; состояния после оперативных вмешательств на поджелудочной железе и желудке [полная или частичная резекция органа]; после облучения органов ЖКТ, сопровождающиеся нарушением переваривания пищи, метеоризмом, диареей (в составе комбинированной терапии); сужение протока поджелудочной железы, например, из-за опухоли или желчных камней; синдром Швахмана-Даймонда; подострый панкреатит; другие заболевания, сопровождающиеся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Относительная ферментная недостаточность при следующих состояниях и ситуациях: расстройства ЖКТ функционального характера, при острых кишечных инфекциях, синдроме раздраженного кишечника; употребление трудноперевариваемой растительной или жирной пищи; Подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости. Противопоказания: острый панкреатит, обострение хронического панкреатита; повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или другим компонентам препарата. Наиболее часто встречающееся побочное действие: тошнота, рвота и вздутие живота. Желудочно-кишечные расстройства связаны, главным образом, с основным заболеванием. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению: Пангрол® 10000 № ЛС001292-251212, Пангрол® 25000 № ЛС001291-201112; Отпускается без рецепта. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. RU_Pan_12_2016, Утверждено 07.2016

Эспумизан^{симетикон®}

помогает справиться
с кишечными коликами¹

№1
в России*

НОВЫЙ Эспумизан^{симетикон®} бэби

самая высокая концентрация симетикона среди детских форм²

Удобно

5 капель на прием¹

Экономично

более 5 недель лечения³

Без ограничений

с первых недель жизни²

новинка



Спокоен малыш, спокойна мама!

* по данным розничного аудита рынка препаратов, уменьшающих газообразование в кишечнике (A02A2), данные IMS, 2016 г.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эспумизан®.

2. Государственный регистр лекарственных препаратов РФ, 2016 год.

3. Из расчета для 1 флакона минимальное количество капель (5) на прием x 4 р./день во время или после кормления.

Информация для специалистов здравоохранения. Показания к применению: симптомы кишечных колик у младенцев; симптомы избыточного образования и скопления газов в ЖКТ (в т.ч. метеоризм, повышенное газообразование в послеоперационном периоде); симптомы избыточного газообразования, вызванного функциональной диспепсией; подготовка к диагностическим исследованиям органов брюшной полости и малого таза (УЗИ, рентгенография, эзофагогастродуоденоскопия и др.), в т.ч., в качестве добавки к суспензиям контрастных средств для получения изображения методом двойного контрастирования; острые отравления моющими средствами, содержащими пенообразующие вещества (тензиды), в качестве пеногасителя. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, кишечная непроходимость, наследственная непереносимость фруктозы. Побочное действие: побочные эффекты при применении препарата не наблюдались. Возможно развитие аллергических реакций на компоненты препарата. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению Эспумизан® L от 29.01.2014 г. и Эспумизан® бэби от 18.06.2015 г. Отпускается без рецепта. RU-ESP-03-2016, 16.03.2016 г.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская наб. д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок «Б», Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>.

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



Он не редкий,
он особенный

Ингибитор интерлейкина 1-β (канакинумаб 150 мг)

CAPS – КРИОПИРИН-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ СИНДРОМ³

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий



Ксолар
омализумаб

Когда высокие дозы
ИГКС не дают
достаточного
контроля, и симптомы
аллергической астмы
среднетяжелого/тяжелого
течения ухудшаются...

КСОЛАР
даст Вам возможность
снизить риск обострений¹⁻⁶
и вернуть пациентов к нормальной жизни

ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КСОЛАР/XOLAIR®

Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). Показания. Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. Дозы и способ применения. Атопическая бронхиальная астма: в зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Хроническая идиопатическая крапивница: рекомендуемая доза препарата Ксолар составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. Противопоказания. Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. Предосторожности. Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития паразитарных болезней, при развитии местных или системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции и сывороточную болезнь), при беременности и в период грудного вскармливания. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар с лекарственными препаратами, предназначенными для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. Побочное действие. На фоне терапии препаратом Ксолар наблюдались следующие редкие серьезные нежелательные явления: анафилактические реакции (наличие анафилактических реакций в анамнезе может быть фактором риска), включая ангионевротический отек, и другие аллергические состояния, в том числе аллергический бронхоспазм, аллергический гранулематозный ангиит (синдром Чарга-Стросса), тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь. Очень часто: головная боль. Часто: гипертермия (очень часто - у детей 6-12 лет с атопической бронхиальной астмой), реакции в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в эпигастрии (у детей), назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей, синусит, боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль. Нечасто: головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: паразитарные болезни, отек гортани, выработка антител к лекарственному препарату. При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались алоpecia, отечность суставов. Новartis Фарма АГ, Швейцария.

Литература:

1. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy 2005;60:309-16. 2. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. Allergy 2004; 59:701-8. 3. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis (SOLAR). Allergy 2004; 59:709-17. 4. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2001; 108:184-90. 5. Sol R, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. Eur Respir J 2001; 18:254-61. Erratum in: European Respiratory Journal 2001; 18:739-40. 6. Holgate ST, Chuchalin AG, Hbert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clinical & Experimental Allergy 2004; 34:632-8.

Пациент вымышленный

Фонд помощи хосписам «Вера» перевел и издал книгу «Введение в паллиативную помощь» британского доктора Брюса Клеминсона

Фонду были предоставлены права на издание учебника. В Британии это настольная книга не только для специалистов по паллиативной медицине, но и для врачей других специальностей.

В ней максимально просто и одновременно подробно рассмотрены все разделы паллиативной помощи: лечение боли и других тягостных симптомов, всесторонняя помощь пациенту и его семье, вопросы переживания утраты, особенности общения с неизлечимо больными пациентами и их близкими.

Значительная часть книги выстроена как рекомендации людям, работающим в системе хосписной помощи: как избежать выгорания, как построить общение, как выбрать правильную тактику и план лечения и т.д.

Доктор Клеминсон — врач общей практики и специалист по паллиативной помощи. Он работал, и продолжает сотрудничать, с Робертом Твайкроссом — одним из пионеров паллиативной помощи. Уже более 15 лет Брюс с коллегами приезжает в Россию: участвует в жизни хосписов, выступает на конференциях, проводит мастер-классы.

В течение многих лет он активно помогал Самарскому хоспису и Первому московскому хоспису, которые поддерживает фонд «Вера»: обучал персонал, участвовал в конференциях. Он был свидетелем становления паллиативной помощи как раздела медицинской науки в России.

Поэтому книга написана с учетом российских реалий нашей страны, автор приводит в ней очень много клинических случаев из своей практики в нашей стране.

Сейчас напечатано 2500 экземпляров книги (при поддержке Александра Абдина и компании «Zetaprint»). Книга будет бесплатно распространяться на образовательных конференциях фонда и на обучающих курсах для врачей и медсестер, которые мы регулярно организуем для персонала московских хосписов. Купить ее, к сожалению, нельзя. Но можно скачать в электронном виде на сайте фонда «Вера». http://podari-zhizn.ru/sites/default/files/voz_finalnyy.pdf

Елизавета Бакунина, специалист по паллиативной медицине, эксперт фонда «Вера»: «На лекциях доктора Клеминсона не бывает свободных мест. Он живо и увлекательно рассказывает о каждом их аспектах работы в хосписе, приводит яркие примеры из практики в Великобритании и России, отвечает на вопросы о сложных случаях.

Книга уникальна тем, что объединяет опыт Великобритании, где впервые появилась паллиативная помощь как раздел медицины, и российские реалии.

«Введение в паллиативную помощь» — это настольная книга как для врача паллиативного профиля, так и для врача общей практики, терапевта, онколога и многих других специалистов, сталкивающихся с онкологическими заболеваниями».

Одна из задач фонда «Вера» — это информирование и просвещение общества, а также обучение врачей и сотрудников хосписов тому, что такое качественная паллиативная помощь, как соответствовать мировым стандартам хосписной помощи. Поэтому фонд издает профессиональную и просветительскую литературу, вместе с Ассоциацией хосписной помощи проводит ежегодные конференции для врачей и медсестер хосписов со всей России (в этом году они пройдут в октябре и декабре в Москве). Эта программа существует на благотворительные пожертвования.

Гриппол® плюс

Вакцина для профилактики гриппа у детей в возрасте от 6-ти месяцев и старше

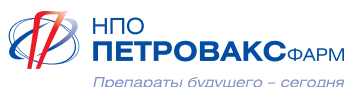
ГРИПП. ВАКЦИНАЦИЯ С ПЛЮСОМ!

Гриппол® плюс – современная противогриппозная
тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина

- Содержит высокоочищенные антигены актуальных штаммов вируса гриппа
- Иммуноадъювант Полиоксидоний® позволяет снизить в три раза количество антигенов в составе вакцины
- Соответствует международным требованиям по эффективности, безопасности и качеству
- Не содержит консервантов и антибиотиков
- Выпускается в индивидуальной шприц-дозе с атравматичной иглой
- Производится по мировым стандартам GMP



Позаботьтесь о своих маленьких пациентах!
Расскажите о **БЕСПЛАТНОЙ** вакцинации против гриппа
В рамках Национального календаря Профилактических прививок



Препараты будущего – сегодня

Телефон горячей линии:
+7 (495) 768 81 50

За дополнительной информацией
обращайтесь в ООО «НПО Петровакс Фарм»
по тел.: +7 (495) 730 75 45, Москва, ул. Красная Пресня, д. 22
e-mail: info@petrovax.ru. www.netgrippa.ru. www.petrovax.ru

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ + CD

2-е, обновленное и дополненное издание

Под редакцией: А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой

Год издания: 2015

Количество страниц: 744

Представлены новейшие данные по основным разделам профилактической педиатрии: по формированию и охране здоровья нерожденного ребенка (плода) и новорожденного, здоровья подрастающего поколения; по созданию оптимальных условий для формирования здоровья, физических и интеллектуальных возможностей детей; по организации медицинского обслуживания детей, оценке физического, нервно-психического развития, диспансерному наблюдению здоровых детей, организации грудного вскармливания, ухода; по организации оздоровления часто болеющих детей и лечебно-профилактической помощи в дошкольных образовательных учреждениях и школах.

Книга предназначена для врачей детских поликлиник, педиатров, неонатологов и других специалистов, работающих с детьми, сотрудников образовательных и научных учреждений, организаторов здравоохранения, врачей общей практики, студентов VI курса медицинских вузов, интернов и ординаторов.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ

**Под редакцией А. А. Баранова,
Л. С. Намазовой-Барановой**



Москва
ПедиатрЪ
2015



Возвращая ДЕТСТВО

Современный стандарт терапии системного ювенильного идиопатического артрита^{1,2}

- У 9 из 10 детей значительно снижаются проявления системного артрита и отсутствует лихорадка к 12 неделе лечения³
- Каждый второй ребенок преодолевает зависимость от глюкокортикоидов через год терапии⁴

1. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6249-standard-ot-28-yanvarya-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 2. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6156-standard-ot-29-yanvarya-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 3. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. N Engl J Med 2012; 367: 2385-95; 4. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N et al. Pediatric Rheumatology 2011; 9 (Suppl 1): P 164

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛСР-003012/09. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания:** гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). **Способ применения и дозы:** Ревматоидный артрит: внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в четыре недели. Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг. Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в четыре недели в дозе 10 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе 12 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение АД, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – дивертикулит, стоматит, язва желудка, повышение общего билирубина, гипертриглицеридемия, нефролитиаз, гипотиреоз. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.

 **АКТЕМРА®**
тоцилизумаб

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru





МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

8–10 ноября 2016 года

«ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ» В ПЕДИАТРИИ Преодолевая барьеры. Мультидисциплинарный подход

Организаторы

- Правительство города Москвы
- Департамент здравоохранения города Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

В рамках Съезда пройдёт представление педиатрических
лечебно-профилактических учреждений:

- детских больниц (стационары)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

Основные темы научной программы:

Модернизация здравоохранения 2011-2014 гг. – достижения и перспективы. Новые возможности специализированной медицинской помощи детям и подросткам Москвы.

Персонализированная помощь детям с хроническими, орфанными и другими редкими заболеваниями:

- Ревматологические заболевания
- Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей
- Метаболические заболевания у детей
- Орфанные и другие редкие заболевания в педиатрии
- Задержка физического развития у детей
- Заболевания легких у детей и подростков
- Клиническое значение пропедевтических основ детской кардиологии в работе педиатра
- Медико-социальная экспертиза при хронических заболеваниях у детей
- Трудный диагноз в педиатрии
- Перинатальная специализированная помощь
- Репродуктивное здоровье детей и подростков
- Патология желудочно-кишечного тракта у детей
- Паллиативная медицинская помощь детям и подросткам

Место проведения: Конгресс-парк гостиницы «Украина», Москва, Кутузовский проспект, 2/1, стр.1

Подробности на сайте: www.pediatr-mos.ru

Технический организатор

Организационно-технические вопросы,
участие в выставочной экспозиции

KST

ООО «КСТ Интерфорум»

Москва, ул. Профсоюзная, 57

телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70

электронная почта: mail@interforum.pro

Научный комитет

По вопросам участия в научной программе

Петрайкина Елена Ефимовна

Москва, 4-ый Добрынинский переулок, дом 1/9

Административный корпус, 3 кабинет

телефон: +7 (903) 170-23-69

электронная почта: lepet_morozko@mail.ru



29-30 ноября 2016 года состоится XV Ассамблея «Здоровье Москвы». Местом проведения форума станет Международный выставочный центр «Крокус Экспо», Москва.

Организаторы

Правительство Москвы,
Департамент здравоохранения города Москвы,
НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента
здравоохранения города Москвы

Целевая аудитория

главные врачи, организаторы здравоохранения, директора НИИ, заведующие отделениями, научные сотрудники, врачи и специалисты следующих направлений: терапия, кардиология, эндокринология, гастроэнтерология, неврология, ревматология, пульмонология, нефрология, инфекционные болезни, педиатрия, неонатология, хирургия, акушерство и гинекология, урология, травматология и ортопедия, нейрохирургия, анестезиология и реаниматология, оториноларингология, офтальмология, стоматология, онкология, дерматовенерология, психиатрия и психотерапия, фтизиатрия и аллергология, гематология и трансфузиология, наркология, фармакология, репродуктология, гериатрия, комбустиология, рентгенология и радиология, реабилитология, лабораторные исследования, колопроктология и др.

Основные направления научной программы

- Модернизация сферы здравоохранения и фармацевтической отрасли в России.
- Совершенствование системы обязательного медицинского страхования и ее законодательные изменения в 2016 году.
- Специализированная медицинская помощь,
- Интеграция программ модернизации и оптимизации структуры современных ЛПУ.
- Современные модели непрерывного медицинского образования в России.
- Юридические и правовые аспекты деятельности врача и медицинского персонала.
- Научно-практическая деятельность специалистов.
- Профилактика, диагностика, лечение и реабилитация различных заболеваний и пр.

Выставка

В рамках Ассамблеи будет организована выставка современных достижений в области разработки и производства лекарственных средств, медицинских технологий и оборудования, расходных материалов, имеющих опыт успешного использования и применения на практике в лечебно-профилактических учреждениях города Москвы. В рамках Ассамблеи будет представлена новейшая медицинская литература и информация.

Доклады и тезисы

Специалисты, чья научно-практическая деятельность соответствует тематике Ассамблеи, могут опубликовать тезисы своих работ в сборнике материалов. Поданные работы могут быть заявлены к устному докладу.

Тезисы принимаются **до 15 сентября 2016 г.**

Секретариат Ассамблеи

тел.: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70,
e-mail: info@moscowhealth.ru
Подробнее о мероприятии: www.moscowhealth.ru



Конгресс-оператор:
ООО «КСТ Интерфорум»



- Большой выбор медицинской литературы
- Низкие цены
- Удобная форма регистрации
- Разные варианты доставки
- Оперативная обратная связь
- Актуальные новости от Союза педиатров России

Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

Приглашаем вас посетить новые сайты журналов издательства и оценить их преимущества.

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Подписка на статью, номер, на год журналов последнего года выпуска — по ценам редакции

Преимущества для авторов журналов:

- полное соответствие сайтов журналов требованиям зарубежных реферативных баз данных (Scopus, Web of Science, PubMed и др.);
- присутствие журналов в различных базах данных, таких как РИНЦ, OCLC, WorldCat, Open Archives, iNeicon, Research Bible, Akademik Keys, Ciberleninka, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и др.;
- размещение по желанию автора дополнительных материалов к статье (видео, презентации);
- все журналы входят в Перечень ВАК



<http://www.spr-journal.ru/ojs/index.php/onco>



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru

А.А. Баранов^{1, 2}, В.Ю. Альбицкий¹, С.А. Шер¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Съезды общества детских врачей СССР

Контактная информация:

Баранов Александр Александрович, доктор медицинских наук, академик РАН, директор НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 134-30-83, e-mail: baranov@nczd.ru

Статья поступила: 12.07.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

В историко-хронологической последовательности съездов Всесоюзного общества детских врачей, представленной в статье, отражена значимость научных трудов, уставов Общества, докладов, резолюций съездов и отчетов председателей Общества: обсуждение наиболее актуальных проблем научной и клинической педиатрии, постановка вопросов организации медицинской помощи детскому населению на педиатрических форумах способствовали снижению в СССР младенческой заболеваемости и смертности, сохранению жизни миллионов детей.

Ключевые слова: Всесоюзное общество детских врачей, педиатр, съезд.

(Для цитирования: Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Шер С. А. Съезды общества детских врачей СССР. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (5): 434–439. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1617)

434

К правовому обоснованию организации профессионального сообщества детских врачей в стране российские педиатры шли долгие 15 лет, начиная с I съезда, состоявшегося в Петербурге 27–31 декабря 1912 г. — еще в имперском государстве, в резолюции которого было указано на необходимость создания такой общественной организации. Тот же вопрос был поднят на II (1923 г.) и III (1925 г.) съездах — после смены общественно-экономической формации — уже советскими педиатрами. Но только в 1927 г. в рамках IV съезда, проходившего в Москве с 30 мая по 4 июня, Всесоюзное общество детских врачей получило официальное признание. За годы своего существования организация не только способствовала становлению отечественной педиатрической науки и построению советской системы охраны здоровья детей, доказав свою высокую эффективность, но и послужила ориентиром к созданию аналогичных служб охраны детского здоровья в других странах мира [1].

В Уставе Общества детских врачей Союза ССР подчеркивалось, что создано оно с «целью объединения

проживающих на территории СССР врачей, работающих в области педиатрии, педологии и охраны материнства и младенчества, для совместной разработки как теоретических, так и практических вопросов в указанных областях» [2]. Для осуществления этой цели Общество имело право устраивать съезды детских врачей, публичные чтения, лекции, диспуты; организовывать научные наблюдения, поездки, сбор материалов; оборудовать лаборатории, библиотеки, музеи и выставки по педиатрии и смежным с нею областям; публиковать труды, протоколы и отчеты, а также работы по изучению детских болезней, выпускать периодические издания по вопросам педиатрии; объявлять конкурсы и присуждать премии за научные работы в области педиатрии, написанные гражданами СССР [2].

Основные задачи Всесоюзного общества, выдвинутые Съездом, заключались в координации деятельности научных обществ педиатров страны, подготовке и проведении всесоюзных съездов детских врачей. Обществу присвоили имя великого русского педиатра Н.Ф. Филатова.

Devoted to the 90th Anniversary of the Union of Pediatricians of Russia

Alexander A. Baranov^{1, 2}, Valery Yu. Albitsky¹, Stella A. Sher¹¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Congresses of the USSR Society of Pediatricians

The historical and chronological sequence of congresses of the All-Union Society of Pediatricians presented in the article reflects the significance of scientific works, Society charters, reports, resolutions of congresses and reports of the Society chairmen. The discussion of the most topical problems of scientific and clinical pediatrics, presentation of the problems of medical care for children's population in the pediatric forums contributed to the decrease of infant morbidity and mortality, preservation of the lives of millions of children in the USSR.

Key words: All-Union Society of Pediatricians, pediatrician, congress.

(For citation: Baranov Alexander A., Albitsky Valery Yu., Sher Stella A. Congresses of the USSR Society of Pediatricians. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (5): 434–439. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1617)

Делегаты IV съезда под председательством профессора П. С. Медовикова создали Совет Общества из 20 членов, в правление которого вошли председатель А. А. Кисель, товарищи председателя П. С. Медовиков и В. И. Молчанов, редактор Г. Н. Сперанский, секретари В. О. Мочан и Н. Ф. Альтгаузен, казначей В. Я. Гольд [3, 4].

В программном докладе М. С. Маслова были освещены вопросы физиологии и патологии эндокринного аппарата ребенка, В. И. Молчанов представил разработанную им на большом клиническом материале классификацию расстройств роста и развития у детей. По частным вопросам эндокринологии с докладами выступали профессор П. П. Эминет (Ростов-на Дону), А. С. Пальмов (Нижний Новгород) и В. Н. Воробьев (Казань) [4, 5].

На каждом съезде Общества неизменное внимание обращалось на достижение стратегической цели советской системы охраны материнства и младенчества — снижение чрезвычайно высокого уровня младенческой смертности в СССР, главными причинами которой в предвоенные годы были острые желудочно-кишечные заболевания («летние поносы») и детские инфекции.

Большой отклик нашли выступления Г. Н. Сперанского по методике рационального вскармливания ребенка и Н. И. Лунина по активной и пассивной иммунизации scarlatины, дифтерии и кори, по завершении которых были внесены поправки и дополнения в классификацию острых расстройств пищеварения и питания [6].

На Всероссийской конференции детских врачей, состоявшейся 6–8 апреля 1934 г., с докладами по проблемам этиологии и терапии острых колитов у детей выступили Г. Н. Сперанский, М. С. Маслов, П. С. Розен, М. А. Скворцов, Р. С. Гершенович. На конференции были продекларированы основные задачи Общества и его филиалов, в частности:

1. Рост и развитие лечебной сети, профилактических мероприятий. Проблема кадров. Повышение качества научных исследований. Внедрение в практику достижений науки и техники.
2. Основные организационные задачи Общества:
 - а) мобилизация врачебного актива;
 - б) слияние с самостоятельно существующими областными и другими обществами детских врачей.
3. Планирование работы Общества с учетом программы местного здравоохранения, а также местной обстановки.
4. Участие в издательской работе, представительство в журналах, создание в них отдела детского общества, выступление в местной прессе, публикации материалов, освещающих вопросы местного характера.
5. Плановое проведение конференций, подготовка материалов на местах к съезду Общества детских врачей. Проведение областных, краевых и республиканских съездов [7].

На V съезде педиатров, состоявшемся в Ленинграде с 5 по 10 июня 1935 г., были избраны первый председатель правления Всесоюзного общества детских врачей — выдающийся российский педиатр А. А. Кисель и его заместитель — Г. Н. Сперанский.

В тематику съезда вновь вошли вопросы борьбы с детскими инфекциями (А. И. Доброхотова, Н. М. Николаев, А. А. Колтыпин, Ю. А. Менделева, И. В. Цимблер, М. Г. Данилевич, Е. И. Берман и др.) и проблемы патогенеза острых и хронических расстройств пищева-

рения и питания у детей (Г. Н. Сперанский, М. С. Маслов, А. Ф. Тур, В. О. Мочан). А. Ф. Тур представил результаты экспериментальных данных, клинических наблюдений по вскармливанию новорожденных и грудных детей, на основании которых им были разработаны нормы рационального питания [8]. Таким образом, целенаправленное обсуждение на предвоенных форумах советских педиатров проблем острой желудочно-кишечной и инфекционной заболеваемости детей и научное обоснование мер по их профилактике и лечению стали первой ступенью в борьбе с младенческой смертностью: к 1940 г., по сравнению с дореволюционным 1913, ее уровень в стране сократился с 273 до 180 на 1000 родившихся живыми, т. е. в 1,5 раза.

На V съезде впервые в истории педиатрических съездов весомое место заняли вопросы детского здравоохранения, в частности оказание лечебной помощи школьникам и организация детского питания. По программному докладу О. П. Ногиной съезд вынес решение о необходимости строительства новых детских больниц и выделения детских отделений в общих больницах, в том числе карантинных, и изоляторов с целью борьбы с внутрибольничной инфекцией [9, 10].

Делегаты V съезда приняли резолюцию о работе Общества детских врачей, в которой правлению Всероссийского общества детских врачей было поручено сформировать «Общества детских врачей во всех союзных республиках по типу Общества детских врачей РСФСР» и оформить их в виде ассоциации Общества детских врачей СССР. Согласно документу, обязанности правления Всесоюзного общества вплоть до VI Всесоюзного съезда детских врачей возлагались на правление Всероссийского общества, в состав которого должны были входить представители трех республиканских обществ — Всеукраинского, Узбекского и Азербайджанского. В 1940 г. Общество детских врачей РСФСР было реорганизовано во Всесоюзное общество, построенное по принципу ассоциации обществ детских врачей союзных республик [11].

В 1938 г. ушел из жизни председатель правления Общества, корифей отечественной педиатрии А. А. Кисель. Его обязанности стал выполнять Г. Н. Сперанский, который фактически оставался лидером советских педиатров на протяжении четверти века (до 1962 г.).

С началом Великой Отечественной войны Общество детских врачей перестроило свою работу в соответствии с задачами военного времени. В планы республиканских и областных обществ детских врачей были внесены организационные вопросы по улучшению медицинского обслуживания местного и эвакуированного детского населения, санитарного состояния школ, общежитий и других учреждений [12]. В 1942 г. в план совещаний обществ рекомендовано было включить следующие темы: научное и практическое обоснование вопросов по обеспечению детей до 1 года молочными смесями через молочные кухни; научный контроль за работой лечебно-профилактических учреждений; выборочная проверка санитарного состояния и медицинского обслуживания детских эвакуированных коллективов; анализ летальности ряда остроинфекционных заболеваний; повышение квалификации педиатров; проведение лекций по санитарно-просветительной работе. Преодолевая трудности военного времени, педиатрическое сообще-

ство не допустило возникновения эпидемий детских инфекций [13].

VI Всесоюзный съезд детских врачей проходил в Москве с 26 мая по 1 июня 1947 г. и был посвящен 100-летию юбилею Н.Ф. Филатова. Председателем правления общества избрали его ученика — академика Г.Н. Сперанского. С докладом «Состояние и задачи детского здравоохранения в Советском Союзе» выступила заместитель Министра здравоохранения СССР М.Д. Ковригина; с отчетом о деятельности Всесоюзного общества детских врачей — М.Н. Казанцева. За этот период работа правления Общества строилась в трех направлениях — организационном, научно-практическом и кадровом [14].

Съезд принял резолюции по ряду актуальных разделов педиатрии и детского здравоохранения, каждая из которых содержала «констатацию положения вопроса на данный момент, задачи для научных работ и ряд требований или пожеланий в области организационной работы по данному разделу» [14].

Программными темами съезда были хронические расстройства питания, борьба с ранней детской смертностью, пневмонии, септико-токсические состояния, рахит, инфекционные заболевания, туберкулез. Центральным стал доклад А.Ф. Тура «Меры борьбы со смертностью детей первых месяцев жизни». В специальной резолюции съезда указывалось, что лечебно-профилактическим учреждениям необходимо обращать особое внимание на усиление профилактической и организационной работы — антенатальную охрану плода, улучшение санитарных норм в роддомах, организацию отдельных палат и стационаров для недоношенных, пропаганду естественного вскармливания, обеспечение концентратами молочных продуктов [3].

Съезд принял пересмотренный Устав Общества, в соответствии с которым оно стало именоваться Всесоюзным педиатрическим научным обществом [14]. На 1 января 1953 г. Общество имело 77 филиалов.

В 1957 г. с 28 июня по 3 июля в Ленинграде проходил VII съезд детских врачей СССР, на котором присутствовали 2600 делегатов из всех союзных республик и 80 зарубежных педиатров из 20 стран мира. Председателем съезда избрали М.С. Маслова, почетным председателем — Г.Н. Сперанского [3].

В резолюции VII съезда подчеркивалось, что охрана материнства и детства, созданная в первые годы Советской власти, за 40 лет «выросла в стройную систему государственных мероприятий, обеспечивающих матерям и детям через широкую сеть учреждений здравоохранения общедоступную, бесплатную и квалифицированную медицинскую помощь» [15]. Отмечалось, что со времени проведения VI Всесоюзного съезда детских врачей качество лечебно-профилактической помощи детям повысилось как за счет развития педиатрической науки, так и благодаря кадровому росту специалистов в два раза за последние 10 лет, реорганизации больнично-поликлинической помощи, включая объединение детских больниц и детских отделений общих больниц с консультациями-поликлиниками. Эти меры способствовали улучшению физического развития детей, воспитанию здорового ребенка, обеспечили снижение заболеваемости и смертности детей, особенно от пневмонии, желудочно-кишечных и инфекционных заболеваний.

Съезд принял резолюции по основным тематическим разделам [15]. Так, в докладе А.Ф. Тура подчеркивалась важность грудного вскармливания детей первого полугодия для их правильного роста и развития, необходимость назначения рыбьего жира по специальным профилактическим и лечебным показаниям; указывались сроки введения прикорма и нормы суточной потребности в белках, жирах и углеводах с учетом индивидуальных особенностей ребенка. Н.М. Щелованов в своем докладе отметил, что в основе нормального развития высшей нервной деятельности ребенка лежит правильное воспитание и физическая культура. Г.Н. Сперанский посвятил доклад особенностям течения гриппа и неспецифических катаров — наиболее частых и серьезных заболеваний у детей раннего возраста — и предложил ряд превентивных мер, в том числе разумное закаливание. Ю.Ф. Домбровская остановилась на первичных интерстициальных пневмониях и высказала мысль, что истоки хронического бронхолегочного процесса у детей старшего возраста и взрослых в большинстве случаев берут свое начало в детстве. М.С. Маслов в своем выступлении остановился на диагностике дизентерии и недизентерийных колитов, вызванных микробами из группы сальмонелл. М.П. Чумаков и Д.С. Футер осветили этиологию, патогенез, эпидемиологию, клинические проявления, лечение и профилактику полиомиелита на примере собственных данных [3].

На VII Всесоюзном съезде педиатров было избрано правление в количестве 69 человек, которое в свою очередь избрало президиум в составе 16 членов. Председателем Общества был избран Г.Н. Сперанский, заместителями — профессора М.С. Маслов, П.А. Пономарёв и М.Е. Сухарев, ответственным секретарем — О.А. Чумаевская [16].

На VIII съезде детских врачей, проходившем 26–30 июня 1962 г. в Киеве, присутствовали более 2000 делегатов, а также зарубежные педиатры из 11 стран. Председателем съезда стала возглавлявшая Московское общество детских врачей, действительный член АМН СССР Ю.Ф. Домбровская, почетным председателем — Г.Н. Сперанский. К этому времени острые желудочно-кишечные заболевания уже перестали быть ведущей причиной младенческой смертности, в связи с чем центральное место в форуме советских педиатров заняли проблемы патологии новорожденных и бронхолегочных заболеваний. В программном докладе Министра здравоохранения СССР С.В. Курашова «Состояние медицинского обслуживания детей в СССР и очередные задачи по его дальнейшему улучшению» были отмечены успехи педиатров, в частности снижение уровня младенческой смертности за пять лет (1957–1961 гг.) до 33 на 1000 родившихся детей, сокращение заболеваемости дифтерией и полиомиелитом более чем в 5 раз. Министр указал на необходимость ведения борьбы за здорового новорожденного, начиная с первых месяцев внутриутробной жизни плода, постановке всех беременных на учет в первые три месяца гестационного периода, их полноценное обследование на Rh-фактор, токсоплазмоз, а также своевременное лечение токсикозов беременности, негативно влияющих на плод, расширение специализированных отделений для недоношенных [17, 18].

С основным докладом на съезде выступил академик А.Ф. Тур, который сказал, что актуальной задачей совре-

менной педиатрии является снижение перинатальной и ранней детской смертности; специального изучения требуют проблемы мертворождаемости, недонашиваемости, асфиксии, родовой травмы, врожденных пороков развития, серологических конфликтов, перинатальных инфекций, отрицательного влияния медикаментов на внутриутробное развитие плода. Л.С. Персианинов посвятил свой доклад профилактике антенатальной патологии плода с позиций акушера. Ю.В. Гулькевич представил основные причины смерти новорожденных на основании анализа патологоанатомических данных. С интересом было встречено сообщение В.А. Таболина о нарушениях билирубинового обмена у новорожденных [18].

На съезде обсуждалась все еще также острая проблема бронхолегочной патологии. В докладе Ю.Ф. Домбровской отмечалось резкое снижение летальности от пневмонии в раннем детском возрасте благодаря применению антибактериальной терапии; изменение этиологии и клинических форм пневмонии, уменьшение числа пневмококковых пневмоний и возрастание роли стафилококка, вирусов, грибковой флоры и простейших в генезе пневмоний.

Профессор Д.С. Носов в своем докладе предложил новую классификацию энтеровирусных заболеваний у детей. Была утверждена педиатрическая классификация желудочно-кишечных заболеваний, предложенная Г.Н. Сперанским [17].

На пленарном заседании было избрано новое правление в составе 71 человека; председатель — Ю.Ф. Домбровская, почетный председатель — Г.Н. Сперанский. Зарубежными почетными членами Общества избрали ученых-педиатров из Болгарии, Чехословакии и Китая [18].

В работе IX Всесоюзного съезда педиатров, проходившего 17–21 апреля 1967 г. в Тбилиси, приняли участие 1200 делегатов: 45% из их числа составили врачи практического здравоохранения, 55% — научные сотрудники НИИ и преподаватели медицинских вузов. Председателем Общества была избрана Ю.Ф. Домбровская, ее заместителями — А.Ф. Тур и П.Н. Гудзенко [19].

Оргкомитетом в программу съезда были включены темы охраны здоровья детей и подростков СССР, аллергии и инфекционно-аллергических заболеваний и респираторных вирусных инфекций у детей. С докладом «Охрана здоровья детей и подростков в СССР» выступил Министр здравоохранения СССР, академик Б.В. Петровский. Он ознакомил с достижениями в области снижения детской смертности, в том числе максимального — от детских инфекций, пневмонии, туберкулеза; поднял вопрос о дальнейшем расширении сети детских лечебных и санаторных учреждений, специализированном обслуживании детского населения; призвал педиатров совершенствовать работу по профилактике заболеваний новорожденных и детей первого года жизни [19].

С программным докладом «Значение аллергии в патологии детства» выступала Ю.Ф. Домбровская, которая отметила, что «наличие аллергической настроенности организма может как формировать синдром функциональных нарушений органов и систем (аллергозы), так и изменять клиническое течение ряда заболеваний и влиять на развитие последующего иммунитета» [19]. Академик А.Д. Адо в своем докладе «О патофизиологических механизмах аллергических реакций» предложил

выделять три фазы аллергической реакции — иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую. О патогенезе и лечении аллергических заболеваний сообщили Г.Н. Сперанский и Т.С. Соколова.

Интересные данные были представлены в докладах, касающихся принципов классификации клинических форм вирусных инфекций (проф. С.Д. Носов), поражения нервной системы при респираторных (К.С. Ладодо) и энтеровирусных (Б.М. Цукер, Э.Н. Ямпольская и др.) инфекциях, а также вакцинации против гриппа, парагриппозной и аденовирусной инфекций (С.Я. Смородинцев) [20].

В декабре 1973 г. состоялся Пленум Всесоюзного общества детских врачей, посвященный актуальной проблеме советского здравоохранения — охране здоровья школьников — самого большого контингента детского населения. Одним из наиболее значимых стал доклад С.М. Громбаха об акселерации детей, наблюдавшейся во всех климатических зонах, во всех этнических группах. Докладчик подчеркнул, что акселерация развития влечет за собой серьезные проблемы гигиенического, психологического, педагогического и юридического порядка [21].

Об основных направлениях в деле охраны здоровья школьников РСФСР доложили Н.Г. Зусман и О.Н. Грандовская. Они подчеркнули, что наиболее рациональной формой медицинской помощи школьникам являются школьно-дошкольные отделения детских поликлиник, координирующие работу школьных и участковых врачей. Е.И. Андреева (Рига), делая сообщение об охране здоровья школьников в Латвийской ССР, указала на необходимость тесного контакта по данной проблеме различных ведомств (министерств здравоохранения, просвещения, Комитета по физической культуре и спорту, Госавтоинспекции и др.), который поможет оперативно-му решению многих сложных вопросов. А.И. Корнилова (Харьков) констатировала, что у школьников в возрасте 7–14 лет (58% из городской и 40% из сельской местности) имели место различные нарушения состояния здоровья, требовавшие постоянного медицинского наблюдения, при этом только половина детей, нуждавшихся в наблюдении, состояла на диспансерном учете [21].

X Всесоюзный съезд педиатров, проходивший в Москве 22–26 октября 1974 г. под председательством академика М.Я. Студеникина, был посвящен охране здоровья матери, плода и новорожденного. Было заслушано более 170 научных сообщений от представителей разных медицинских специальностей, в которых обсуждались многообразные проблемы патологии плода и новорожденного [22]. С программным докладом выступила заместитель Министра здравоохранения СССР Е.Ч. Новикова. Она выделила 3 этапа в оказании медицинской помощи новорожденным — антенатальную охрану здоровья плода, интранатальную охрану здоровья и собственно медицинскую помощь новорожденному. Докладчик сообщила о том, что оправдала себя двухэтапная система выхаживания, а также о необходимости развития специализированной помощи новорожденным путем создания центров для детей с определенной патологией [23].

Председателем Всесоюзного научного педиатрического общества был избран директор НИИ педиатрии АМН СССР академик М.Я. Студеникин.

XI Всесоюзный съезд педиатров состоялся 30 ноября – 3 декабря 1982 г. в Москве. В его работе прини-

мали участие ученые и практические детские врачи из всех союзных республик, а также зарубежные педиатры из 16 стран. После вступительного слова Министра здравоохранения СССР С.П. Буренкова об охране здоровья детей в СССР и перспективах ее дальнейшего развития выступила его заместитель Е.Ч. Новикова. Она обратила особое внимание на приоритет в работе женских консультаций и детских амбулаторно-поликлинических учреждений профилактики развития болезни у будущей матери, плода, ребенка; необходимость дальнейшего внедрения научно обоснованных методов диспансерного наблюдения за беременными, особенно из групп риска; расширение сети специализированных роддомов, медико-генетических консультаций «Брак и семья»; выделение групп риска среди здоровых детей, введение дополнительных профосмотров врачами-специалистами детей в возрасте 3 и 5 лет; внедрение в практику яслей-садов и школ скрининг-тестов, методов профилактики кариеса зубов, нарушений остроты зрения и осанки при запланированных массовых осмотрах [24].

Заместитель Министра здравоохранения РСФСР А.Г. Грачёва в своем докладе «Основные направления в работе педиатрической службы в Российской Федерации» подчеркнула важность совершенствования системы физического воспитания и закаливания детей, оздоровления часто болеющих путем создания дошкольных учреждений санаторного типа, развития сети кабинетов иммунопрофилактики в детских поликлиниках, повышения квалификации сельских педиатров.

Большое количество докладов было посвящено проблемам аллергологии у детей, изучению патогенеза, иммунологическим нарушениям в организме больного аллергией ребенка.

В докладе К.С. Ладодо, Г.В. Яцык, И.Н. Разумовской было отмечено, что разработанные отечественные адаптированные кисломолочные смеси «Малютка» и «Малыш», обладающие высокой биологической активностью и антибактериальными свойствами, можно использовать не только в питании здоровых, но и больных детей с кишечными расстройствами, сепсисом [24].

В принятом на съезде новом Уставе Общество вновь стало именоваться Всесоюзным обществом детских врачей, его председателем был переизбран М.Я. Студеникин.

Последний XII Всесоюзный съезд детских врачей состоялся в Москве 6–8 декабря 1988 г. В его работе принимали участие 1115 педиатров и зарубежные врачи из Болгарии, Восточной Германии, Польши, Югославии, Монголии, Италии, Финляндии. С программным докладом «Пути перестройки детского здравоохранения» выступил заместитель Министра здравоохранения СССР А.А. Баранов. Он проанализировал состояние и недостатки в организации медицинской помощи детям, показатели здоровья детей, включая младенческую смертность по отдельным регионам страны, выделил территории с низким, средним и высоким ее уровнем и представил дифференцированные по этим территориям пути снижения детской смертности. На съезде выступал председатель Советского детского фонда им. В.И. Ленина А.А. Лиханов, рассказавший о программе фонда, его деятельности по оказанию социальной, профессиональной и этической помощи детям, об учреждении фондом ежегодной премии лучшим сельским и городским педиатрам.

Академик АМН СССР Ю.П. Лисицын представил съезду доклад по научным и практическим аспектам образа жизни и здоровья детей.

В заключительной части съезда делегаты заслушали отчет о работе правления Всесоюзного научного общества детских врачей и избрали новое правление Общества в количестве 117 человек: председателем стал академик М.Я. Студеникин, главным ученым секретарем — профессор Г.В. Яцык [25].

Съезд принял резолюцию, в которой отмечалось, что «по уровню младенческой смертности наша страна отстала от большинства развитых стран» — в 5 раз от Японии, в 2,5 раза от США и ГДР, хотя в Белоруссии, Прибалтике, на Украине и в отдельных регионах РСФСР уровень младенческой смертности довольно низкий. В резолюции подчеркивалось, что «при умелой организационной работе, высокой квалификации медиков, профессиональном отношении к делу, отечественная система охраны материнства и детства позволит достичь позитивных результатов», что «снижение младенческой смертности в нашей стране — это дело профессиональной чести советских педиатров» [25]. Реализация намеченных на последнем съезде советских педиатров инновационных организационных и лечебно-диагностических технологий (региональный подход, введение в номенклатуру учреждений системы здравоохранения перинатальных центров, использование современных методов выхаживания новорожденных детей) дали убедительный результат. За последние три года советской власти младенческая смертность снизилась на 7%, а в условиях тяжелейшего социально-экономического кризиса 90-х гг. прошлого века ее уровень не увеличился, как это случилось с другими показателями здоровья населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный материал убедительно свидетельствует о том, что съезды Всесоюзного общества детских врачей на протяжении 60 лет являлись незаменимым коллективным собранием профессионалов с целью эффективного обсуждения наиболее актуальных проблем научной и клинической педиатрии, а также острых злободневных вопросов организации медицинской помощи детскому населению.

Деятельность съездов Всесоюзного общества детских врачей внесла весомую лепту в сохранение жизни миллионов детей. В 20–30-е гг. прошлого века на съездах педиатров в центре внимания находились проблемы желудочно-кишечных заболеваний — основной причины детской смертности. Во время Великой Отечественной войны педиатры не допустили возникновения эпидемий детских инфекций. В послевоенные годы на педиатрических съездах особое внимание обращали на борьбу с болезнями периода новорожденности и тяжелыми формами пневмонии. В конце 80-х гг. прошлого столетия были предложены и внедрены инновационные подходы по снижению младенческой смертности. Безусловно, успехи Общества во многом связаны с активным участием в его работе таких корифеев отечественной педиатрии, как А.А. Кисель, Г.Н. Сперанский, М.С. Маслов, В.И. Молчанов, А.Ф. Тур, Ю.Ф. Домбровская, В.П. Бисярина, М.Я. Студеникин, В.А. Таболин, Ю.Е. Вельтишев, В.А. Мазурин.

Таким образом, активная деятельность съездов Всесоюзного общества детских врачей вписала яркую страницу в историю советской системы охраны здоровья

детей, способствовала снижению в СССР детской смертности и заболеваемости инфекционными и социально значимыми болезнями, сохранению и укреплению здоровья подрастающего поколения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю. Объединение профессионалов. Всесоюзному обществу детских врачей — Союзу педиатров России — 80 лет // *Медицинская газета*. — 2007. — № 30. — С. 14. [Al'bitskii VYu. Ob"edinenie professionalov. Vsesoyuznomu obshchestvu detskikh vrachei — Soyuzu pediatrov Rossii — 80 let. *Meditinskaya gazeta*. 2007;(30):14. (In Russ).]
2. Устав Общества детских врачей. — М.: Экономическая жизнь, 1927. — 20 с. [Ustav Obshchestva detskikh vrachei. Moscow: Ekonomicheskaya zhizn'; 1927. 20 p. (In Russ).]
3. Власов В.А., Семенова Е.И. Съезды детских врачей и их роль в развитии отечественной педиатрии // *Педиатрия*. — 1957. — № 10. — С. 21–29. [Vlasov VA, Semenova EI. S"ezdy detskikh vrachei i ikh rol' v razvitiit otchestvennoi pediatrii. *Pediatriya*. 1957;(10):21–29. (In Russ).]
4. IV Всесоюзный съезд детских врачей, Москва, 1927. Программа и тезисы. — М.; 1927. — 118 с. [IV Vsesoyuznyi s"ezd detskikh vrachei, Moskva, 1927. *Programma i tezisy*. Moscow; 1927. 118 p. (In Russ).]
5. IV Всесоюзный съезд детских врачей, Москва, 1927 / Под ред. комиссии Оргкомитета съезда. — М.; 1927. Бюллетень № 1–2, № 6. [IV Vsesoyuznyi s"ezd detskikh vrachei, Moskva, 1927. Ed by Congress Organizing Committee Initiative Group. Moscow; 1927. *Byulleten'* № 1–2, № 6. (In Russ).]
6. Тец Г.И. Четвертый Всесоюзный съезд педиатров. — М.: 1927. — 7 с. [Tets GI. Chetvertyi Vsesoyuznyi s"ezd pediatrov. Moscow; 1927. 7 p. (In Russ).]
7. Программа Всероссийской конференции детских врачей, 6–8 апреля 1934 г. — М.-Л.: Государственное медицинское издательство; 1934. — 15 с. [Programma Vserossiiskoi konferentsii detskikh vrachei, April 6–8, 1934. Moscow, Leningrad: Gosudarstvennoe meditsinskoe izdatel'stvo; 1934. 15 p. (In Russ).]
8. Конюс Э.М. Пути развития Советской охраны материнства и младенчества (1917–1940). — М., 1954. — С. 331–402. [Konyus EM. Puti razvitiya Sovetskoi okhrany materinstva i mladenchestva (1917–1940). Moscow; 1954. p. 331–402. (In Russ).]
9. V съезд детских врачей // *Вопросы материнства и младенчества*. — 1935. — № 4. — С. 1–5. [V s"ezd detskikh vrachei. *Voprosy materinstva i mladenchestva*. 1935;(4):1–5. (In Russ).]
10. Резолюция V Всесоюзного съезда детских врачей / Материалы V Всесоюзного съезда детских врачей, 5–10 июня 1935 г. — Л.: Биомедгиз; 1936. — С. 9–10. [Rezolyutsiya V Vsesoyuznogo s"ezda detskikh vrachei. (Proceedings) Materialy V Vsesoyuznogo s"ezda detskikh vrachei. Leningrad, June 5–10, 1935. Leningrad: Biomedgiz; 1936. p. 9–10. (In Russ).]
11. Дормидонтов А.А. Общество детских врачей // *Педиатрия*. — 1940. — № 6. — С. 116–117. [Dormidontov AA. Obshchestvo detskikh vrachei. *Pediatriya*. 1940;(6):116–117. (In Russ).]
12. Ярославская М.М. Общества детских врачей должны перестроить план своей работы на военный лад // *Педиатрия*. — 1942. — № 4. — С. 7–9. [Yaroslavskaya MM. Obshchestva detskikh vrachei dolzhny perestroit' plan svoei raboty na voennyi lad. *Pediatriya*. 1942;(4):7–9. (In Russ).]
13. Сорокина В.А. Всесоюзные съезды педиатров — трибуна передового опыта // *Педиатрия*. — 1966. — № 10. — С. 58–65. [Sorokina VA. Vsesoyuznye s"ezdy pediatrov — tribuna peredovogo opyta. *Pediatriya*. 1966;(10):58–65. (In Russ).]

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

А.А. Баранов <https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

С.А. Шер <https://orcid.org/0000-0003-4364-2604>

14. Сб. трудов VI Всесоюзного съезда детских врачей, посвященного памяти профессора Н.Ф. Филатова. — М.: Гос. издательство медицинской литературы, 1948. — 536 с. [Sb. trudov VI Vsesoyuznogo s"ezda detskikh vrachei, posvyashchennogo pamyati professora N.F. Filatova. Moscow: Gos. izdatel'stvo meditsinskoi literatury; 1948. 536 p. (In Russ).]
15. Резолюция VII съезда детских врачей СССР // *Педиатрия*. — 1958. — № 2. — С. 88–95. [Rezolyutsiya VII s"ezda detskikh vrachei SSSR. *Pediatriya*. 1958;(2):88–95. (In Russ).]
16. Чумаевская О.А. Отчет правления Всесоюзного научного общества детских врачей / Сб. трудов VIII Всесоюзного съезда детских врачей. — М.: Медицина, 1964. — С. 509–514. [Chumaevskaya OA. Otchet pravleniya Vsesoyuznogo nauchnogo obshchestva detskikh vrachei. Sb. trudov VIII Vsesoyuznogo s"ezda detskikh vrachei. Moscow: Meditsina; 1964. p. 509–514. (In Russ).]
17. Каранов С.Ю. VIII Всесоюзный съезд детских врачей // *Вопросы охраны материнства и детства*. — 1962. — Т. 7. — № 10. — С. 88–94. [Kaganov SYu. VIII Vsesoyuznyi s"ezd detskikh vrachei. *Voprosy okhrany materinstva i detstva*. 1962;7(10):88–94. (In Russ).]
18. Кисляк Н.С. VIII Всесоюзный съезд детских врачей // *Педиатрия*. — 1962. — № 9. — С. 88–94. [Kislyak NS. VIII Vsesoyuznyi s"ezd detskikh vrachei. *Pediatriya*. 1962;(9):88–94. (In Russ).]
19. Домбровская Ю.Ф., Носов С.Д. IX Всесоюзный съезд детских врачей // *Педиатрия*. — 1967. — № 10. — С. 88–94. [Dombrovskaya Yu.F., Nosov S.D. IX Vsesoyuznyi s"ezd detskikh vrachei. *Pediatriya*. 1967;(10):88–94. (In Russ).]
20. Брагинская В.П. IX Всесоюзный съезд педиатров // *Фельдшер и акушер*. — 1967. — № 7. — С. 27–29. [Braginskaya VP. IX Vsesoyuznyi s"ezd pediatrov. *Fel'dsher i akusher*. 1967;(7):27–29. (In Russ).]
21. Состояние здоровья школьников и организация их обслуживания. Тезисы докладов, 17–19 декабря 1973 г. Пленум Всесоюзного общества дет. врачей. — М.; 1973. — 128 с. [Sostoyanie zdorov'ya shkol'nikov i organizatsiya ikh obsluzhivaniya. Tezisy dokladov, 17–19 dekabrya 1973 g. Plenum Vsesoyuznogo obshchestva det. vrachei. Moscow; 1973. 128 p. (In Russ).]
22. Ефимова А.А., Винтовкина И.С. X Всесоюзный съезд педиатров // *Вопросы охраны материнства и детства*. — 1975. — Т. 20. — № 6. — С. 87–90. [Efimova AA, Vintovkina IS. Kh Vsesoyuznyi s"ezd pediatrov. *Voprosy okhrany materinstva i detstva*. 1975;20(6):87–90. (In Russ).]
23. X Всесоюзный съезд педиатров // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. — 1975. — № 4. — С. 3–6. [Kh Vsesoyuznyi s"ezd pediatrov. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 1975;(4):3–6. (In Russ).]
24. Балева Л.С. XI Всесоюзный съезд детских врачей // *Вопросы охраны материнства и детства*. — 1983. — Т. 28. — № 9. — С. 71–76. [Baleva LS. XI Vsesoyuznyi s"ezd detskikh vrachei. *Voprosy okhrany materinstva i detstva*. 1983;28(9):71–76. (In Russ).]
25. Ефимова А.А., Яцык Г.В., Шляхтина С.Э. XII Всесоюзный съезд детских врачей // *Вопросы охраны материнства и детства*. — 1989. — Т. 34. — № 8. — С. 70–75. [Efimova AA, Yatsyk GV, Shlyakhtina SE. XII Vsesoyuznyi s"ezd detskikh vrachei. *Voprosy okhrany materinstva i detstva*. 1989;34(8):70–75. (In Russ).]

Г.А. Каркашадзе¹, К.В. Савостьянов¹, С.Г. Макарова^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3},
О.И. Маслова¹, Г.В. Яцык¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Нейрогенетические аспекты гипоксически-ишемических перинатальных поражений центральной нервной системы

Контактная информация:

Каркашадзе Георгий Арчилович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением когнитивной педиатрии НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: karkga@mail.ru

Статья поступила: 14.10.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Нейрогенетика представляет собой бурно развивающуюся молодую науку, которая вносит существенный вклад в общепринятую концепцию развития мозга в норме и патологии. Благодаря этому ученые не только могут расставить новые акценты в традиционные представления о происхождении заболеваний, но и полностью пересмотреть свой взгляд на проблему развития патологии. Так появились новые данные о нейрогенетике перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС). Генетические факторы в разной степени влияют на гипоксически-ишемические перинатальные поражения ЦНС, из них наиболее изученным остается детерминация недоношенности. Тем не менее появляется все больше данных о значимых эпигенетических механизмах регуляции нейроэкспрессии, вызываемых гипоксией, нарушением питания беременной, стрессами, курением, приемом алкоголя, наркотиков, которые либо напрямую повреждают развивающийся мозг, либо формируют мозговой фенотип, чувствительный к перинатальному повреждению ЦНС. Новые данные заставляют менять подходы к профилактике перинатальных поражений ЦНС.

Ключевые слова: гипоксически-ишемические перинатальные поражения мозга, новорожденные, перинатальные поражения мозга, нейрогенетика, нейрогенетика недоношенности, эпигенетика недоношенности, эпигенетика перинатальных поражений мозга.

(Для цитирования: Каркашадзе Г.А., Савостьянов К.В., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Маслова О.И., Яцык Г.В. Нейрогенетические аспекты гипоксически-ишемических перинатальных поражений центральной нервной системы. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (5): 440–451. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1618)

ВВЕДЕНИЕ

В детской неврологии особый интерес представляет раздел нейробиологии, изучающий развитие мозга в онтогенезе. В первой половине XX века педиатры и

неврологи рассматривали болезни нервной системы, в т.ч. перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС), традиционно с точки зрения повреждения мозга и восстановления его функций. С конца

George A. Karkashadze¹, Kirill V. Savostianov¹, Svetlana G. Makarova^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3},
Olga I. Maslova¹, Galina V. Yatsyk¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

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

Neurogenetic Aspects of Perinatal Hypoxic-Ischemic Affections of the Central Nervous System

Neurogenetics is a thriving young science greatly contributing to the generally accepted concept of the brain development in health and disease. Thereby, scientists are not only able to highlight new key points in traditional ideas about the origin of diseases, but also to completely rethink their view on the problem of pathology development. In particular, new data on neurogenetics of perinatal affections of the central nervous system (CNS) has appeared. Genetic factors in varying degrees affect perinatal hypoxic-ischemic CNS affections. Prematurity determination stays the most studied among them. Nevertheless, there is increasing evidence of significant epigenetic regulations of neuro-expression caused by hypoxia, malnutrition of a pregnant woman, stress, smoking, alcohol, drugs that either directly pathologically affect the developing brain, or form a brain phenotype sensitive to a perinatal CNS affection. New data obliges to change the approaches to prevention of perinatal CNS affections.

Key words: perinatal hypoxic-ischemic brain affections, newborns, perinatal brain affections, neurogenetics, prematurity neurogenetics, prematurity epigenetics, epigenetics of perinatal brain affections.

(For citation: Karkashadze George A., Savostianov Kirill V., Makarova Svetlana G., Namazova-Baranova Leyla S., Maslova Olga I., Yatsyk Galina V. Neurogenetic Aspects of Perinatal Hypoxic-Ischemic Affections of the Central Nervous System. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (5): 440–451. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1618)

второй половины XX века появились представления о социальном аспекте развития ребенка, и детская неврология обогатилась свежими подходами и разработками новых психологических дисциплин [1–4]. С конца 90-х гг. актуальны современные достижения в изучении наследственных механизмов деятельности нервной системы.

Нейрогенетика — сравнительно молодая наука на стыке генетики, молекулярной биологии и биологии развития мозга — является своего рода «локомотивом» развития современной нейробиологии. Подобно тому, как геном и транскриптом программируют и реализуют подавляющее большинство физико-биохимических процессов, лежащих в основе нейроонтогенеза, нейрогенетические достижения запускают цепь новых исследований в области развития мозга человека. Мотивом таких нейробиологических исследований в глобальном смысле выступает решение двух групп фундаментальных вопросов: каким образом метагеном участвует в развитии мозга и какие процессы запускают и контролируют это развитие. Собственно говоря, вся современная нейробиологическая парадигма сводится к вопросу взаимодействия врожденных и приобретенных факторов в процессе развития мозга.

Безусловно, генетика в целом за последние полвека совершила гигантский скачок, вооружив медицину высокотехнологичными методами диагностики, в т. ч. пренатальной; терапией генно-инженерными биологическими препаратами, выявлением фармакочувствительности и фармакорезистентности к медикаментам и др. Благодаря международному проекту «Геном человека» был отсекален геном *Homo sapiens*, т. е. определен порядок расположения нуклеотидов во всех молекулах ДНК на всех хромосомах [5], что дало толчок к проведению полногеномных исследований нервно-психических заболеваний, в т. ч. детского возраста.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ НЕЙРОГЕНЕТИКИ

Молекулярные механизмы развития заболеваний

К настоящему моменту в результате массива исследований отдельных генов патогенные генетические мутации обнаружены почти при всех уточненных наследственных неврологических состояниях. Постепенно прояснилось, что для некоторых из них характерна полигенная и даже многофакторная природа. Это приближает нас к расшифровке молекулярных механизмов развития заболеваний. Так, например, хорошо известно, что перинатальные поражения ЦНС являются одним из ведущих этиопатогенетических факторов формирования синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Главными конкурентными факторами рассматриваются генетические: считается, что примерно в 40% случаев СДВГ обусловлен генетической природой. При этом не выявлено какой-либо одной этиологической мутации, инициирующей заболевание, — напротив, обнаружено множество патогенных либо условно-патогенных вариантов в различных генах. Эти гены кодируют различные звенья нервно-психических процессов: структуру цитоскелета, нейрометаболизм, факторы синаптической передачи, метаболизм нейротрансмиттеров, полипептидов, ферментов и даже сигнальных молекул обучения. Любой патогенный вариант может привести к развитию СДВГ в эксперименте на животных, но на практике не удается показать, что этот же вариант определяет наличие СДВГ у ребенка. По-видимому, нейрофизиологические нарушения, вызванные одной мутацией, регулируются и компенсируются. А в случае, когда полиморфные

варианты обнаруживаются у больных — не очевидно, что именно они первичны: полиморфизм нейронального генома представляет собой достаточно обыденное явление [6] и может служить реакцией на те или иные патологические процессы. Не стоит забывать и о популяционном полиморфизме генома — различиях для разных рас, природно-климатических зон, этносов, стран. Таким образом, применительно к СДВГ говорят о полигенном характере заболевания и рассматривают более тысячи возможных патологических комбинаций генома, что практически не помогает определению генетических маркеров заболевания в клинической практике [7]. Даже для таких, казалось бы, известных структурно-функциональных единиц наследственности, как «ген речи» *FOXP2*, до настоящего времени не определено место в клинической диагностике речевых расстройств: например, одно из последних исследований не выявило нейроанатомических изменений при мутациях этого гена [8].

По самым современным данным, изменения лишь в 15% генов человека несовместимы с жизнью либо настолько тяжелы, что препятствуют воспроизведению потомства [9]. Изменения в остальных генах не так фатальны, их мутации вариативны в последствиях. Это разнообразие объяснимо с позиций последних достижений генетической науки.

Классическая схема экспрессии генов предполагает, что информация в геноме в виде двухцепочечной молекулы ДНК приводит к прямой экспрессии белков путем транскрипции ДНК в матричную РНК в ядре клетки, которая затем транслируется с образованием белка. Однако простая экспрессия белка встречается крайне редко, поскольку сопряжена, как правило, с огромным количеством регуляторных процессов. В результате недавнего исследования удалось выделить 315 пар транскрипционных факторов, которые всегда работают вместе [10]. Кроме того, необходимо учитывать, что все основные нервно-психические процессы контролируются прямо или косвенно множеством генов. Соответственно, если мутация не касается критичных для жизни генов, существует предостаточно факторов, способных ограничить экспрессию или компенсировать потенциально негативное влияние такой мутации на функции мозга. В целом, полиморфизм нейронального генома, как показало одно из объемных исследований последнего времени [6], — довольно распространенное явление. При помощи метода секвенирования генома единичных клеток учеными из медицинского института Говарда Хьюза (Howard Hughes Medical Institute) были проанализированы геномы 36 нейронов, взятых из головного мозга 3 посмертных доноров. Было установлено, что геном единичного нейрона содержит более тысячи мутаций, которые не являлись при этом следствием нарушений копирования ДНК. Большинство мутаций обнаружили свою уникальность: они фиксировались в одном нейроне, и лишь немногие из них присутствовали в нескольких клетках разных областей головного мозга, что указывало на их образование в процессе гаметогенеза. Большинство мутаций не приводило к заболеваниям, так как в других нейронах гены в этих точках не были изменены. Таким образом, чем совершенней становятся нейрогенетические исследования, тем очевидней проступает сложность и труднопрогнозируемость интерпретации экспрессии генов, в т. ч. мутировавших в мозге человека. Это стало еще более очевидным с открытием роли процесса метилирования ДНК.

Метилирование способно менять активность отдельных участков ДНК, включая и выключая их, влияя, таким образом, на их экспрессию. Открытие метилирования

дало толчок к развитию эпигенетики — разделу генетики, который исследует изменения активности генов. Из всех эпигенетических механизмов модификация молекулы ДНК имеет наибольшее прикладное значение, поскольку напрямую бывает связана не только с составом пищевого рациона, но и с работой мозга, эмоциональным фоном человека или другими внутренними и внешними факторами. Клинические наблюдения показали возможную взаимосвязь факторов внутренней и внешней среды, начиная с физических (голод, свет, температура и др.) и заканчивая социальными (воспитательное воздействие родителей и др.), с реализацией определенной генетической программы. Таким образом, в свете упомянутой выше нейробиологической парадигмы эпигеномика стала одним из важных направлений биологического поиска. Вскоре выяснилось, что метилирование не только регулирует активность ДНК, но и может вызывать мутации в генах. Это позволило обозначить два эпигенетических механизма, важных с точки зрения клиницистов:

- 1) регуляция текущей активности генов;
- 2) наследование и закрепление в потомстве возникших изменений генома.

Генетическая предрасположенность

Вопрос вклада врожденного и приобретенного в развитие мозга всегда являлся актуальной дискуссионной темой среди ученых. Новые работы все больше углубляют знания в этой области. Так, недавний метаанализ [11], направленный на поиск ассоциаций, где участники ($n = 53\,949$) проходили несколько различных когнитивных тестов, показал 13 вариантов геномных однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с тремя геномными регионами, ответственными за когнитивный фенотип. В крупнейшем мультицентровом исследовании в рамках проекта ENIGMA (проанализировано более 30 000 результатов сканирования мозга и генома людей, проживающих в 35 странах) выявлено 8 распространенных генетических мутаций, которые стоят за процессом старения и атрофии мозга [12]. Таким образом, имеются значительные продвижения в детализации участия генов в таких сложных синтетических функциях мозга, как познавательная деятельность.

С другой стороны, получены новые данные о соотношении врожденного и приобретенного в базовых механизмах развития мозга. В одном из масштабных генетических исследований [13], проведенных недавно в Великобритании, приняли участие 6653 пары близнецов (2362 пары были однояйцевыми, 2155 пар — двояйцевыми одного пола, 2136 пар — двояйцевыми разного пола), а также их родители. Полученная база данных включала значения 83 параметров, которые относились к девяти разным доменам: интеллект, мотивация к образованию, личные качества характера (экстраверсия, оптимизм, сила воли, самочувствие (счастье, удовлетворенность жизнью), проблемы с поведением по оценке детей и по версии родителей, здоровье по оценке детей, условия в школе и дома по оценке детей. Также оценивалась учебная успешность по результатам национальных экзаменов GCSE после окончания средней школы. Как показало исследование, генетическая наследуемость результативности обучения составляет 62%, а интеллект — 58%. Хотя авторы некоторых работ и ставят под сомнение такое соотношение, настаивая на близком к абсолюту вкладе генетики [14], большинство специалистов склонно рассматривать близким к истине соотношение между генетическими и внешнесредовыми факторами в формировании интеллекта как 60/40 или 50/50.

Схожие закономерности взаимодействия врожденного и приобретенного переносятся из плоскости развития мозга в плоскость развития заболеваний. Здесь следует отметить, что генетическая предрасположенность никогда не рассматривалась в качестве ведущих причин развития перинатальных поражений ЦНС, в отличие, например, от эпилепсий, когнитивных нарушений, мигреней, тиков и большинства других неврологических заболеваний. Но в течение последних лет появились работы, которые показали вовлеченность генетических механизмов в развитие и этих состояний.

Исследования генов-кандидатов. Недоношенность, как хорошо известно, является одним из значимых факторов развития перинатальных поражений ЦНС, а также перинатальной заболеваемости и смертности в целом. Установлены безусловные материнские факторы риска преждевременных родов: слишком юный или старший возраст, негроидная раса, курение, предыдущие преждевременные роды, низкий индекс массы тела, короткая шейка матки, а также высокий уровень цервиковагинального фибронектина у ребенка в период его внутриутробного развития [15–17]. Согласно опубликованной в авторитетном журнале *Lancet* работе [17], 30–35% преждевременных родов происходит по медицинским показаниям в результате различных осложнений беременности, 25–30% — спонтанно вследствие разрыва околоплодных оболочек (вызванных инфекционно-воспалительными процессами, отслойкой плаценты или анатомическими аномалиями) и еще 35–40% — спонтанно без разрыва околоплодных оболочек. Наличие последней группы и наталкивает на предположения о генетических факторах недоношенности. Также красноречивы данные о наследуемости 17–36% преждевременных родов в различных популяциях [18–21]. Последнее крупное комплексное исследование в США на двухмиллионной выборке показало наследуемость преждевременных родов в пределах 25% [22].

Наследуемость преждевременных родов в первую очередь определяется материнским (но не отцовским) геномом с минимальным вкладом генома самого ребенка [23, 24]: точнее судить невозможно, так как его геном наполовину схож с материнским, а соотносить вклад материнского генома и материнской части генома плода сложно.

Для уточнения генетических механизмов преждевременных родов в первом десятилетии XXI века была проведена серия работ по поиску генов-кандидатов. Их круг первично определялся на основе литературных данных об их участии в тех биологических и иммунновоспалительных механизмах, которые, как установлено более ранними работами, связаны с недоношенностью. Некоторые из этих исследований продемонстрировали ассоциацию отдельных генов с преждевременными родами. В частности, в американском исследовании были проанализированы 775 одиночных нуклеотидных полиморфизмов в 190 генах-кандидатах, и обнаружилось, что с преждевременными родами ассоциирован материнский ген — ингибитор металлопротеиназы-2 (Tissue inhibitor of metalloproteinases 2, TIMP2; rs2277698), который регулирует ферменты, разрушающие матрикс и метаболизм коллагена IV типа [25]. Этот же ген ассоциирован и с преждевременным разрывом околоплодных оболочек [26]. В другом исследовании были определены гаплотипы четырех материнских полиморфных маркеров генов, кодирующих интерлейкин 6, коллаген IV типа, лактотрансферрин, фактор роста фибробластов, и трех полиморфных маркеров генов ребенка, кодирующих инсулиноподобный фактор роста, интерлейкин 2, коллаген IV типа, связан-

ных с высоким риском преждевременных родов [27]. Чуть позднее, в 2014 г., немецкие ученые установили связь преждевременных родов с полиморфизмом *rs8192282* гена ребенка, кодирующего рецептор интерлейкина 6, отвечающего за иммунную сигнализацию [28]. Исследование R. Romero и соавт. [25] продемонстрировало, что полиморфизм *rs8192282* является частью гаплотипа, состоящего из полиморфных маркеров генов, которые могут модулировать воспалительный процесс в организме. Недавний обзор литературы [29] показал, что с преждевременными родами было ассоциировано 189 однонуклеотидных полиморфизмов в 84 генах. Метаанализ этих исследований обнаружил связь ряда материнских генов рецептора антагониста интерлейкина 1, гамма-интерферона (вовлечены в иммунные процессы), бета-2 адренорецептора (G-протеинсвязывающий рецептор), фактора 2 (коагуляция) с прекращением вынашивания на сроке до 37-й нед гестации. С преждевременными родами ассоциируется и полиморфизм в гене фактора 2 самого ребенка. Однако, в целом, многочисленные исследования по поиску генов-кандидатов с учетом знаний биологических механизмов недоношенности не привели к уверенной воспроизводимости результатов в сравнительных когортах и пока не смогли оказать существенного влияния на целостное понимание этиологии спонтанных преждевременных родов, хотя и определили ряд патогенетических путей [25]. Поэтому следующая волна генетических исследований была основана на качественно иных методах, хотя, справедливости ради, следует сказать, что исследования по поиску ассоциаций с генами-кандидатами не утратили своей актуальности [30–32].

Полногеномные исследования. Речь идет о полногеномных исследованиях, которые в силу понятных причин стали проводиться относительно недавно, поэтому к настоящему времени имеется лишь несколько публикаций на эту тему. Ученые Йельского университета (США) опубликовали данные первого полногеномного исследования матерей и их детей при спонтанных преждевременных родах (более 900 материнских и 900 детских геномов) [33]. Для нескольких материнских полиморфных маркеров была выявлена ассоциация с высоким риском спонтанных преждевременных родов, из них наиболее строгой оказалась ассоциация с *rs17053026*, расположенного на хромосоме 3. Два полиморфных маркера генома новорожденных также достигли порога достоверности, в т.ч. *rs17527054* на хромосоме 6p22. Однако ученым не удалось воспроизвести эти результаты на проверочной когорте. Чуть ранее другие американские исследователи проанализировали геномы матерей с преждевременными родами из имеющихся в их базе данных проекта GENEVA [34]. Была выявлена ассоциация лишь одного полиморфизма со спонтанными преждевременными родами, однако пока непонятно, каким образом он оказывает на это влияние, поскольку находится в межгенной области. В этой же работе ученые провели анализ патогенетических путей и установили, что к преждевременным родам могут приводить 30 патомеханизмов, инициированных генами. Это дало основание предположить, что основной путь генетического детерминирования преждевременных родов представляет собой взаимодействие множества генов. Возможно, этим определяется разнообразие и неоднозначность результатов поисков одиночных генов-кандидатов в условиях популяционного полиморфизма. В одной из работ также было проведено сравнение полиморфизма геномов между афроамериканской и европеоидной популяциями и определена хромосомная область 7q21–7q22, содержащая гены,

участвующие в метаболизме, воспалении, регуляции кальция и коллагена, которые могут иметь отношение к преждевременным родам. Исследователи предполагают, что различия в этих генах и обуславливают высокий процент преждевременных родов у женщин афроамериканского происхождения [35]. Обсуждая первые работы в области полногеномных исследований, авторы и обзоры отмечают, что результаты свидетельствуют о наличии генетической предрасположенности, однако для получения большей информативности необходимо видоизменить методологию двумя возможными путями: увеличением масштаба исследований за счет роста количества участников либо изменением качественного состава участников путем отбора их из числа семейно-наследуемых преждевременных родов [16, 36].

В последнем направлении проведены исследования финскими учеными, отобравшими 7 семей из Лапландии — региона, где сохраняется относительная генетическая однородность, в которых было как минимум по двое спонтанных преждевременных родов. В первой работе проведен полногеномный анализ и показана ассоциация полиморфизмов в хромосомной области 15q26.3 у младенцев, родившихся преждевременно. Эта область включает ген, который кодирует инсулиноподобный фактор роста 1 [19]. В последующем исследовании на этой же когорте получена связь с преждевременными родами хромосомной области Xq13.1 у младенцев, содержащей гены, которые кодируют андрогенные рецепторы (AR) и гамма-субъединицу рецептора интерлейкина 2 (IL2RG). Им не удалось воспроизвести результат на независимой выборке, но было установлено, что большое число CAG-повторов (≥ 26) в гене AR ребенка ассоциируются с более высоким риском спонтанных преждевременных родов [32]. Однако в этих исследованиях не было выявлено ассоциации преждевременных родов с материнскими генами.

Так как генетические исследования еще не определили точные генетические варианты и гены повышенного риска преждевременных родов, объясняющие их этиологию, возникло предположение, что эту роль играют эпигенетические механизмы [37]. Как и следовало ожидать, в этом направлении появились экспериментальные работы на животных. В работе канадских авторов, опубликованной в 2014 г., изучалось влияние материнского стресса на преждевременные роды путем воздействия на беременных мышей стрессорными факторами в трех поколениях [38]. Было показано, что стресс в предыдущих поколениях можно связать с более короткой беременностью в результате изменения экспрессии микроРНК. Полученные данные демонстрируют, что семейный анамнез может программировать центральные и периферические пути, регулирующие сроки беременности у матерей и состояние здоровья новорожденных. Через год американские ученые опубликовали исследования метилирования ДНК матерей и их детей в афроамериканской популяции со спонтанными преждевременными родами. Всего определено 5172 CpG-сайта, предположительно вовлеченных в эпигенетические механизмы преждевременных родов. Основным результатом заключался в том, что метилирование CpG-сайтов в 57 генах является уникальным именно для группы преждевременных родов. CpG-сайты, совпадающие у матери и плода, эпигенетически обогащаются влиянием метаболизма сердечно-сосудистой и иммунной систем [39].

Резюмируя, можно заключить, что неоднозначность результатов всего массива генетических исследований преждевременных родов обусловлена следующими причинами:

- популяционным полиморфизмом;
- наличием эпигенетических механизмов;
- несовершенством дизайна полногеномных исследований;
- наиболее вероятным полигенным механизмом взаимодействия, особенно в сочетании с первыми двумя причинами.

Вместе с тем результаты этих исследований однозначно свидетельствуют о том, что генетические факторы способствуют развитию по крайней мере спонтанных преждевременных родов. Исследования генов-кандидатов уже показали некоторые патогенетические механизмы их развития. Дальнейшее совершенствование полногеномных исследований, особенно в отобранных когортах с семейной наследуемостью, кажутся очень перспективными для поиска более точных генетических маркеров преждевременных родов, что будет способствовать своевременной превенции недоношенности и ее осложнений.

Влияние микробиома на генотип человека

Современные исследования, синтезирующие передовые молекулярные микробиологические и генетические методики, привели к открытию такого явления, как влияние микробиома на генотип человека. После того, как стало ясно, что полость матки не стерильна, как считалось ранее, а колонизирована самыми различными микроорганизмами, многие стали относить этот факт к причине преждевременных родов [40, 41]. В связи с этим в настоящее время разрабатывается «гипотеза преждевременных родов как полимикробной болезни» [42]. В частности, такие бактерии, как *Ureaplasma sp.* и *Fusobacterium sp.*, обнаруживались в матке в значительной степени при неблагоприятных исходах беременности [42]. Предположительно маточный микробиом может вызывать эпигенетические регуляции, приводящие к преждевременным родам.

Также активно изучаются генетические факторы непосредственно перинатальных поражений ЦНС. Но ввиду известной полиэтиологичности и фенотипического разнообразия этих состояний широкомасштабные геномные исследования представляются не особо перспективными. Выделяются два направления: в первом традиционные этиологические факторы (гипоксия, стресс и др.) рассматриваются как факторы эпигенетического влияния на ребенка в период его внутриутробного развития с формированием повышенной чувствительности к перинатальному поражению ЦНС; во втором (более обширная группа исследований) учитываются генетические механизмы как часть структурно-метаболического каскада изменений, следующих за теми же первичными факторами-стрессорами (гипоксия и пр.).

Эпигенетические механизмы, такие как метилирование/деметилирование ДНК, модификации гистонов и микроРНК, существенно влияют на нейроэкспрессию генов, регулируя таким образом развитие нейронов и сосудов головного мозга. В период внутриутробного онтогенеза условия окружающей среды (гипоксия и др.) могут влиять на развитие нейронов и ткани мозга на молекулярном уровне, стимулируя различные эпигенетические модификации и, следовательно, повышая частоту развития неврологических нарушений у новорожденных. Некоторые исследователи предполагают, что эпигенетические модификации являются основным механизмом, посредством которого ранние факторы окружающей среды в течение эмбрионального развития регулируют экспрессию геномной информации и воз-

действуют на фенотипическое развитие в более позднем возрасте, формируя, в частности, чувствительность к перинатальным поражениям ЦНС [43].

Теория «программирования»

Близко к этому рассматривается теория «программирования развития здоровья и болезни» (Developmental programming of health and disease). Впервые идею о программировании чувствительного фенотипа высказал в 2001 г. британский эпидемиолог Дэвид Беркер, который ранее акцентировал внимание на связи между массой тела новорожденных и рядом заболеваний взрослого возраста [44, 45]. Действительно, появилось множество доказательств, указывающих, что неблагоприятная среда ребенка в период его пренатального развития, проявляющаяся в основном задержкой внутриутробного роста, тесно связана с повышенным риском развития гипертонии, ишемической болезни сердца, резистентности к инсулину, диабета 2-го типа, центрального ожирения, гиперлипидемии, а также нервно-психических расстройств в зрелом возрасте. Внешние сигналы могут передаваться от матери к ребенку, воздействуя на конкретные уязвимые ткани в его чувствительной стадии развития, модулируя нормальную траекторию развития, перепрограммируя структуру и функции нейрональных ансамблей, снижая их стрессоустойчивость и повышая восприимчивость к болезням в перинатальный и постнатальные периоды жизни. Такие процессы перепрограммирования могут определяться несколькими факторами, включая возраст, гестационный срок, способ воздействия и характер стрессора, а также органспецифические метаболические процессы. Генетические особенности, эпигенетические модификации и центральные медиаторы стресса, такие как глюкокортикостероиды, могут лежать в основе подобной фенотипической пластичности [46]. К настоящему времени сформировано понятие о пренатальном программировании таких психических отклонений, как СДВГ, аутизм, шизофрения, депрессия и пр. [47]. При этом гипоксически-ишемические энцефалопатии новорожденных являются первыми по времени развертывания патологическими состояниями, связанными с программированием развития нервных болезней [48].

Пренатальная гипоксия/ишемия. В качестве ведущего фактора программирования развития здоровья и болезни рассматривается пренатальная гипоксия/ишемия. Индуцируемые гипоксией транскрипционные факторы (Hypoxia-inducible factor, HIFs) являются одним из приспособительных механизмов, активированных во время гипоксии/ишемии. Гипоксия стабилизирует HIF-1 α субъединицу, которая связывается с HIF-1 β субъединицей и индуцирует транскрипцию генов-мишеней, регулирующих кислородный гомеостаз. Некоторые из этих генов, ассоциированных с регулированием HIF-1, включают эритропоэтин, играющий важную роль в выживании клеток, фактор роста эндотелия сосудов (который активирует эндотелиальные клетки, ведущие к капиллярному росту [49]) и транспортера глюкозы-1 (Glut-1, влияет на клеточный метаболизм глюкозы [50]). HIF играет решающую роль в стимулировании развития сосудов, ангиогенеза и метаболической адаптации в процессе развития головного мозга, что было продемонстрировано в экспериментах методом нокаута генов [51]. Однако, очевидно, экспрессия гена *HIF-1* зависит не только от гипоксии, но и других регулирующих факторов, в т.ч. генетически обусловленных, и поэтому не всегда может быть адекватной гипоксии. В этом случае, а также когда гипоксия/ишемия действует длительно и чрезмерно,

может развернуться каскад транскрипционных и эпигенетических реакций и опосредованных ими структурно-метаболических сдвигов, которые могут знаменовать собой перепрограммирование с высокой готовностью к перинатальному поражению ЦНС. Речь идет о формировании чувствительного к гипоксии/ишемии фенотипа в развивающемся мозге [48]. Процесс адаптации к гипоксии, как уже говорилось, зависит от множества факторов, поэтому варианты развития ситуации в каждом конкретном случае трудно спрогнозировать.

В подтверждение этой гипотезы проведено несколько работ. В частности, было установлено, что в ответ на внутриутробную гипоксию на поздних сроках гестации, в т. ч. связанную с HIF, появляются изменения в начальной экспрессии генов в развивающемся мозге и плаценте: зависимых и непосредственных ранних генов (например, *Fos*, *Jun*, *egr1*, *Bhlhb2*), способствующих апоптозу факторов (например, *Bnip3*, *Dusp1*, *Ier3*) и генов, модулирующих связывания РНК и трансляцию ДНК (например, *Rbm3*, *Tahap2*, *Lig4*, *Rbm12b*) [52]. Позднее было показано, что многие из этих генов (такие как *Bnip3* и *Fos*) являлись мишенями эпигенетических модификаций [53]. Также недавнее исследование американских ученых показало, что эпигенетические модификации рецепторов глюкокортикостероидов (GR) в ответ на гипоксию плода привели к повышению уязвимости головного мозга к гипоксически-ишемическому поражению у новорожденных крыс [54]. Еще одно исследование, проведенное в Китае, показало, что гестационная прерывистая гипоксия повышала тревожность в сексуально-зависимом поведении потомства крыс, которая была связана с деметилизацией ДНК на нескольких конкретных CpG-сайтах гена, кодирующего рецептор кортикотропин-рилизинг гормона 1-го типа в гипоталамусе и паравентрикулярном ядре [55]. Эти исследования показывают, что индуцированные гипоксией эпигенетические механизмы регуляции нейроэкспрессии генов приводят к неблагоприятным последствиям для развивающегося мозга, включая гипоксически-ишемические поражения.

Среди таких механизмов в первую очередь рассматривают упоминаемый выше HIF, особенно HIF-1, который является ключевым медиатором транскрипционных ответов, вызванных гипоксией. HIF-1 α связывается с чувствительными элементами гипоксии в промотерных и усиливающих регионах генов-мишеней, способствуя образованию гипоксически индуцируемого фенотипа [56]. Однако, в свою очередь, экспрессия HIF сама может быть предметом эпигенетических регуляций, причем всех механизмов (метилования/деметилования ДНК, модификации гистонов и микроРНК), что было доказано целым рядом последних исследований [57–61]. Кроме того, помимо HIF имеются и другие факторы, вовлеченные в гипоксическую эпигенетическую регуляцию и формирование чувствительного к гипоксии фенотипа. Это, в частности, эритропоэтин 3-усиливающий ген: усиление его метилирования ингибирует экспрессию индуцируемого гипоксией гена эритропоэтина [62]. Также установлено, что эпигенетические факторы ДНК — метилтрансфераза и гистон-ацетилтрансфераза — снижают экспрессию индуцируемого гипоксией гена *BNIP3* — регулятора апоптоза [63, 64].

Гипоксия, как эпигенетический фактор, влияет не только на формирование фенотипа, чувствительного к гипоксически-ишемическому поражению мозга. Также она влияет непосредственно на развитие мозга. Известно, что включаемость образования нейронов-предшественников зависит от уровня кислорода в крови [65]. Метилирование ДНК является критическим фактором

для дифференциации нейронов-предшественников астроцитов и нейронов [66], особенно в середине беременности, когда гены, кодирующие типичные маркеры астроцитов, гиперметилованы [67]. В 2013 г. опубликованы результаты исследования группы ученых из США, изучавшей изменения метилирования ДНК в первичной культуре гиппокампальных нейронов под кратковременным воздействием гипоксии [68]. Был проанализирован транскриптом и установлено, что из 369 генов с дифференцированной экспрессией 225 регулировались в ответ на гипоксию, вероятно, из-за деметилования. Многие из этих генов зависят от метилирования ДНК и связаны с развитием нейронов и функций ЦНС. Кроме того, за последние 3 года появились работы, показавшие, что экспрессия микроРНК-210, важная для нейронального развития, регулируется также эпигенетической модификацией в условиях гипоксии [69–71]. Несмотря на то, что во многом детали влияния гипоксии на определение судьбы клеток в развивающемся мозге остаются неясными, сам факт этого влияния несомненен. Открытие эпигенетических влияний гипоксии на формирование нейронов и их связей позволяет объяснить механизмы возникновения обширной группы расстройств, которые сопровождаются признаками задержки психического и моторного развития детей без маркеров прямого гипоксически-ишемического, травматического поражения либо инфекционных и обменно-токсических нарушений. Этот механизм максимально реализуем во втором триместре беременности.

Эпигенетические механизмы гипоксии воздействуют также на ангиогенез. HIF-1 является важным регулятором мозговой васкуляризации [72], причем в эксперименте мутация локуса HIF-1 α приводила у эмбрионов как к недостаточности нейронального развития, так и к недостаточности васкуляризации мозга [73]. При этом главной мишенью является фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF). В 2014 г. стало известно, что гипоксия индуцирует и плацентарный фактор роста из семейства VEGF [74]. Установлены эпигенетические механизмы регуляции ангиогенеза — модификации гистона и микроРНК [74, 75]. В связи с этим представляет интерес эксперимент со стереотаксической инъекцией микроРНК-210 в одно полушарие головного мозга мышей [71]. На 4-й неделе в полушарии, куда проводилась инъекция, выявлялись повышенный уровень экспрессии MIR-210, повышенные распространенность эндотелиальных клеток и ангиогенез, а также повышенный уровень нейронов-предшественников в субвентрикулярной зоне. Это исследование демонстрирует, что микроРНК 210 может служить патогенетической мишенью лечения ишемических состояний. Как видно, применительно к эпигенетическим механизмам часто нейрональное развитие регулируется синхронно с ангиогенезом.

Нарушения питания в период беременности. Вторым по значимости эпигенетическим фактором перепрограммирования чувствительного к гипоксии и неврологическим заболеваниям фенотипа является нарушение питания матери в период беременности. Причем это касается как недоедания, так переедания. Как было показано несколькими работами, материнское недоедание во время беременности вызывает мозговые дисфункции, особенно когнитивные и поведенческие дефициты, сопровождаемые изменениями возбудимости нейронов, а также структурными изменениями в развивающемся и взрослом мозге [76–79]. В 2010 г. британские ученые показали, что при материнском недоедании возникают эпигенетические изменения в генах гипоталамуса, что

ведет к увеличенной экспрессии генов глюкокортикоидных рецепторов (GR) и проопиомеланокортина (POMC) в мозге ребенка, которые, вероятно, вносят свой вклад в программирование предрасположенности человека к ожирению в результате измененного GR регулирования POMC и нейропептида Y, а также в регуляцию приема пищи, расхода энергии и гомеостаза глюкозы [80]. Чуть позже, в 2011 г., в исследовании американских ученых оценено влияние 30% сокращения питательных веществ у матери на ранней стадии созревания плода у бабуинов: показан целый комплекс структурно-метаболических церебральных нарушений развития — подавление нейротрофических факторов, дисбаланс пролиферации клеток и апоптоза, нарушение созревания глиальных клеток и формирования нейронов, понижающие регуляции гена путей онтологического развития и связанных с ним генных продуктов, недостаточная регуляция транскрипции катаболизма мозга. Для гинекологов, неонатологов и педиатров должно быть особенно примечательно, что эти изменения не сопровождались ограничением размеров ребенка или выраженным снижением массы тела матери [81]. Также показано, что недостаточность питания матерей может выборочно уменьшать число нейронов в некоторых регионах гиппокампа, например в CA2, CA4 и DG, но не в CA1 и CA3 [82]. Но помимо эпигенетических имеются и прямые механизмы влияния недостаточного питания матери во время беременности на развивающийся мозг ребенка. В частности, в основном вследствие гипопроотеинемии, а также дефицита йода нарушается само созревание структур мозга и нервной ткани [83–85], что сопровождается нарушением сенсомоторных реакций [86]. В дополнение к общим эффектам недостаточности питания отмечаются и частные: в серии работ показано, что дефицит холина во время беременности изменяет нейрогенез и ангиогенез в гиппокампе плода [87–89].

Не только недостаточное питание, но и переедание беременных имеет негативное воздействие на развивающийся мозг. Пока недостаточно данных об эпигенетических механизмах, но уже показано, что при высоком содержании жиров в рационе беременных изменяется пролиферация нейронов-предшественников, снижаются апоптоз и дифференцировка нейронов в зубчатой извилине гиппокампа, и, как результат, в нем снижается нейрогенез [90, 91]. На основании изучения микробиоценозов плаценты и амниотических вод в настоящее время формируется научная гипотеза о том, что ряд отклонений в течение беременности и преждевременные роды могут быть рассмотрены с позиций вялотекущего микробного воспаления в полости матки [4]. Таким образом, существует и обратная взаимосвязь — воздействие микробного фактора на самых ранних — антенатальных — этапах формирования иммунного ответа и микробиоты может негативно сказываться на здоровье ребенка и течении беременности и родов.

Воздействие никотина. Воздействие никотина на развивающийся мозг во внутриутробном периоде является давно доказанным фактом [92–94]. В первую очередь резко повышается риск спонтанных аборт, преждевременная плаценты, отслойки плаценты, преждевременных родов, мертворождений, внутриутробного ограничения роста, низкой массы тела при рождении, синдрома внезапной смерти младенца [95, 96]. Имеется множество долгосрочных неврологических последствий пренатального воздействия никотина. Эпидемиологические исследования показали высокий риск разнообразных поведенческих нарушений, СДВГ, нарушений памяти и других когни-

тивных процессов, а также высокий риск наркотической зависимости у детей курящих матерей [92, 97, 98]. Такие механизмы пренатального воздействия никотина, как дефицит питания беременной (анорексический эффект), нарушение маточно-плацентарного кровообращения (выделение катехоламинов), активация различных подтипов никотиновых рецепторов ацетилхолина в разных участках мозга, ответственных за программирование временных и пространственных функциональных систем, метаболизм нейротрансмиттеров, модуляции нейронной пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза, в конечном счете, вызывают структурно-морфологические и функционально-организационные нарушения в мозге ребенка [92–94, 96]. В основном рассматривается прямое воздействие никотина на мозг, но в последние 2 года появились, хотя и немногочисленные, экспериментальные исследования эпигенетических механизмов воздействия никотина [99–101]. Согласно наиболее масштабному исследованию на младенцах курящих матерей, проведенному норвежскими учеными в 2014 г., установлены эпигенетические изменения (метилирование ДНК) в областях 110 генов (для 10 из них изменения были подтверждены чуть более ранним исследованием американских ученых), однако не получены данные о связи эпигенетических изменений с патологией нервной системы [102, 103]. Авторы также отметили, что не совпадают зоны эпигенетических изменений у младенцев от курящих матерей и взрослых курильщиков. В чем ценность открытия эпигенетических механизмов воздействия никотина на развивающийся мозг? Во-первых, для возникновения эпигенетических изменений достаточно небольших экспозиций никотина: соответственно, актуально говорить о вреде даже непродолжительного и неинтенсивного курения в период беременности. Во-вторых, эпигенетические влияния никотина на геном в целом ставят вопрос о вреде курения матери для развивающегося мозга ребенка и до беременности, а также о вреде курения отца — такие исследования, видимо, будут проведены в будущем. Особо стоит отметить, что отдельный массив исследований показывает патогенные эффекты именно никотина, а не табачного дыма в целом — и в этом аспекте электронные сигареты с никотином не могут рассматриваться как здоровая альтернатива традиционным сигаретам. Также анализ практики никотинзамещающей терапии у беременных показывает отсутствие доказательств ее эффективности и безопасности с точки зрения защиты ребенка [92, 93].

Прием алкоголя во время беременности. Известно, что прием алкоголя во время беременности является безусловным тератогенным фактором, приводящим к фетоалкогольному синдрому; при этом одной из главных мишеней является мозг и нервно-психические функции будущего ребенка. Помимо прямого воздействия этанола на мозг рассматриваются и эпигенетические механизмы, например посредством низких уровней человеческого альфа-фетопroteина (HAFP), который связывается с инициаторами транскрипционных факторов [104]. Получены клинически значимые эпигенетические изменения (метилирование) фетальной экспозиции алкоголя в экспериментах на животных [105, 106]. Последние исследования показали нарушение метилирования ДНК у младенцев с фетоалкогольным синдромом [107]. В этом отношении представляет большой интерес недавняя работа южнокорейских ученых, которые изучали эпигенетические влияния приема алкоголя до и в момент зачатия у 355 супружеских пар и их новорожденных

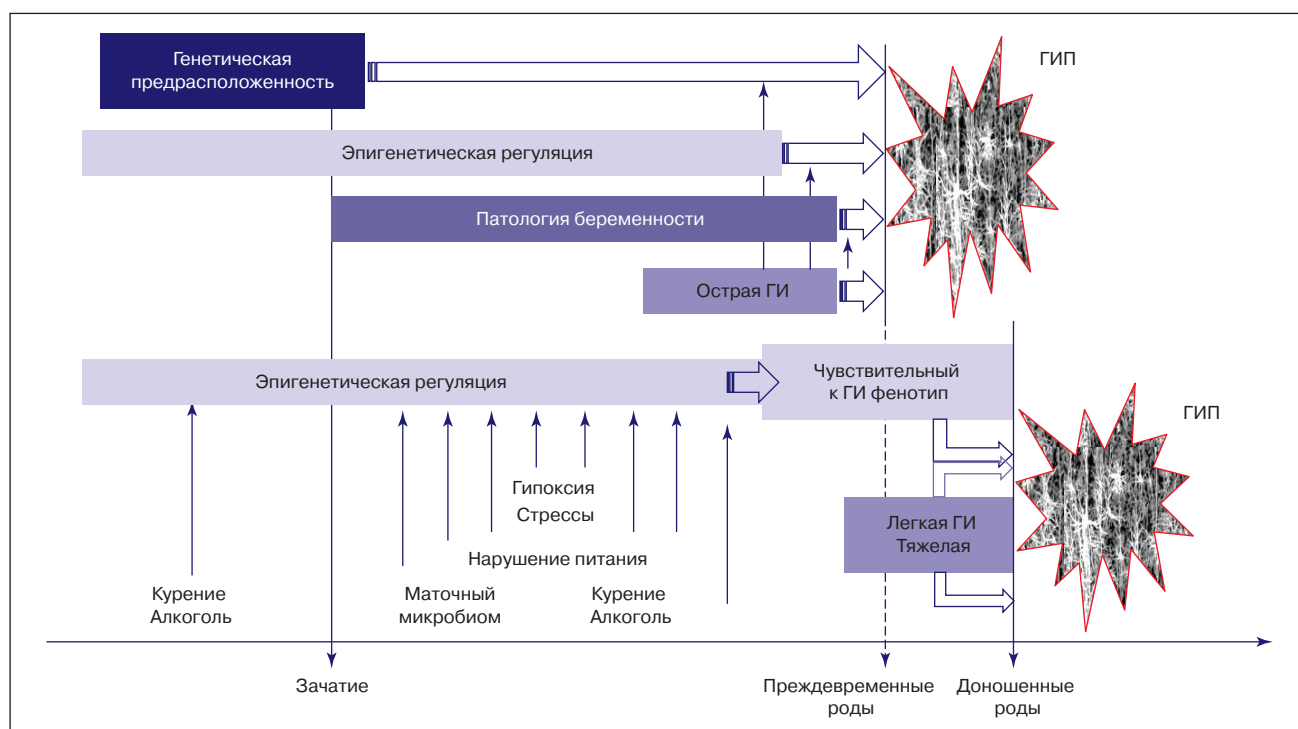
детей [108]. Результатами подтверждены следующие эпигенетические изменения в конкретном локусе родительских и новорожденных геномов: потребление алкоголя в целом снижает уровень метилирования промоторной области гена, кодирующего переносчик дофамина (DAT) у самих родителей; употребление алкоголя матерью в период зачатия снижает уровень метилирования промоторной области гена, кодирующего переносчик серотонина (SERT) у новорожденных, тогда как материнское потребление алкоголя в целом повышает уровень метилирования промоторной области гена, кодирующего метил-CpG-связывающий белок 2 (MeCP2) у новорожденных. Что касается отцовского вклада, также совсем недавно опубликован результат эксперимента китайских ученых: длительная алкогольная экспозиция у мужских особей (мыши) вызывала у них эпигенетические изменения (метилирование), которые передавались потомству и, вероятно, обуславливали у него развитие глухоты [109]. Таким образом, последние исследования демонстрируют возможные механизмы негативного влияния на развивающийся мозг ребенка употребления алкоголя родителями до беременности и в период зачатия.

Вклад глюкокортикостероидов в программирование. Важное значение уделяется вкладу глюкокортикостероидов в программирование неврологических заболеваний новорожденных, детей и взрослых — за последнее десятилетие появилось несколько серьезных публикаций на эту тему [46, 110, 111]. Глюкокортикостероиды связываются с их специфическими внутриклеточными рецепторами, действуя в качестве ядерных факторов транскрипции для контроля экспрессии гена-мишени, регуляции клеточной пролиферации, дифференциации, апоптоза и выживаемости [50]. Соответственно, длительная экспозиция глюкокортикостероидов рассматривается в качестве эпигенетического фактора перепрограммирования и формирования патологического фенотипа. Стабильно высокие уровни глюкокортикостероидов у плода могут оказать негативное влияние на созревание нейронов,

рост аксонов и дендритов, выживаемость нейронов, могут нарушать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, нейромедиаторное равновесие и синаптическую пластичность, которые вносят свой вклад в аномалии нервной системы и повышенную уязвимость головного мозга к заболеваниям в постнатальной жизни [46, 112]. В качестве главного фактора, приводящего к длительной экспозиции высоких доз глюкокортикостероидов у плода, рассматривают материнский стресс и другие психоэмоциональные состояния [113, 114]. В этом контексте, возможно, глюкокортикостероидными механизмами обусловлена установленная связь между материнскими стрессами в период беременности и СДВГ у их детей. Другим фактором является применение глюкокортикостероидов у беременных, особенно их внутривенное введение при преждевременных родах или для лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников. Основными проявлениями стабильной повышенной концентрации глюкокортикостероидов являются снижение массы тела у ребенка (особенно в III триместре), что коррелирует с высокой частотой артериальной гипертензии, гиперлипидемии, ожирения, диабета 2-го типа, инсультов и других состояний во взрослом возрасте [44, 46, 110]. Что касается неврологических последствий пренатальной экспозиции глюкокортикостероидов, особо выделяют повышенную реактивность вследствие нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что может привести к программированию повышенной чувствительности к стрессовым событиям интра- и постнатально и сопровождается постоянно повышенными уровнями кортизола или кортикостерола. Также повышенные реактивные свойства гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси отмечаются в ответ на стресс и проблемы ребенка и взрослого [110, 115].

Таким образом, по последним данным, геномы матери и новорожденного вносят свой вклад в развитие перинатальных поражений ЦНС, по крайней мере, гипоксически-ишемических поражений (рис.).

Рис. Схема развития гипоксически-ишемических поражений (ГИП) у новорожденных (Г.А. Каркашадзе, 2016)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Степень генетической детерминации перинатальных поражений ЦНС неодинакова в различных случаях и может варьировать в широких пределах. Прямым механизмом генетического предопределения перинатальных поражений ЦНС является недоношенность. Потенциально больший, хоть и недооцененный, масштаб влияния заключается в эпигенетических регуляциях нейроэкспрессии. Все основные этиопатогенетические факторы гипоксически-ишемических перинатальных поражений ЦНС (гипоксия, нарушения питания беременной, стрессы, курение, прием алкоголя, наркотиков, недоношенность), помимо прямого воздействия на мозг, обладают способностью вызывать эпигенетические изменения нейроэкспрессии с формированием мозгового фенотипа, чувствительного к перинатальному поражению. Причем эти стрессоры могут действовать в малых экспозициях, кратковременно или длительно, а также в различные периоды беременности, а если говорить о родительских геномах — и до зачатия. Это дополняет представление о патогенезе перинатальных поражений ЦНС и дает объяснение тому, каким образом перинатальные поражения ЦНС могут развиваться у матерей с внешне благополучным течением беременности и отсутствием очевидных прямых повреждающих факторов, а также почему в некоторых случаях клиническая картина повреждения не соответствует силе и длительности повреждающего фактора. Безусловно, дальнейшие исследования детализируют генетические влияния на перинатальные поражения ЦНС и уточнят их

механизмы и клинические корреляции. Но уже сейчас новые представления заставляют менять подходы к профилактике перинатальных поражений ЦНС. В частности, следует добиваться полноценного питания беременной, даже если массо-ростовые показатели беременной и ребенка в период внутриутробного развития не изменены. Необходимо пересматривать недооцениваемую роль стресса у беременной, а также в целом состояние ее стресс-реагирования. Очевидно, что в ограниченных условиях фармакокоррекции на первый план следует выводить психотерапевтические и психологические техники профилактики и устранения стресса у беременной. Курение, алкоголь, наркотики представляют опасность для плода не только в период беременности, но и до нее, и не только применительно к потенциальным матерям, но и к отцам. Поэтому профилактика перинатальных поражений ЦНС расширяется за пределы зачатия и беременности, прибавляясь адресатами в лице всего молодого поколения, а также новыми проводниками — участковыми педиатрами, терапевтами и учителями.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Г.А. Каркашадзе <http://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации как фактор национальной безопасности. Пути решения существующих проблем // *Справочник педиатра*. — 2006. — № 3 — С. 9–14. [Baranov AA. Sostoyanie zdorov'ya detei v Rossiiskoi Federatsii kak faktor natsional'noi bezopasnosti. Puti resheniya sushchestvuyushchikh problem. *Spravochnik pediatria*. 2006;(3):9–14. (In Russ).]
2. Баранов А.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Онтогенез нейрокогнитивного развития детей и подростков // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2012. — Т. 67. — № 8 — С. 26–33. [Baranov AA, Maslova OI, Namazova-Baranova LS. Ontogenesis of neurocognitive development of children and adolescents. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2012;67(8):26–33. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v67i8.346.
3. *Современные медико-социальные проблемы неонатологии* / Под ред. А.А. Баранова, Г.В. Яцык. — М.: ПедиатрЪ; 2015. — С. 225–301. [Sovremennye mediko-sotsial'nye problemy neonatologii. Ed by A.A. Baranov, G.V. Yatsyk. Moscow: Pediatr; 2015. p. 225–301. (In Russ).]
4. *Руководство по педиатрии. Неонатология* / Под ред. Г.В. Яцык, Г.А. Самсыгиной. — М.: Династия; 2006. — 464 с. [Rukovodstvo po pediatrii. Neonatologiya. Ed by G.V. Yatsyk, G.A. Samsygina. Moscow: Dinastiya; 2006. 464 p. (In Russ).]
5. Birney E, Soranzo N. Human genomics: The end of the start for population sequencing. *Nature*. 2015;526(7571):52–53. doi: 10.1038/526052a.
6. Lodato MA, Woodworth MB, Lee S, et al. Somatic mutation in single human neurons tracks developmental and transcriptional history. *Science*. 2015;350(6256):94–98. doi: 10.1126/science.aab1785.
7. Faraone SV. Advances in the genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2014;76(8):599–600. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.07.016.
8. Hoogman M, Guadalupe T, Zwiers MP, et al. Assessing the effects of common variation in the FOXP2 gene on human brain structure. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:473. doi: 10.3389/fnhum.2014.00473.
9. Auton A, Brooks LD, Durbin RM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68–74. doi: 10.1038/nature15393.
10. Jolma A, Kivioja T, Toivonen J, et al. Multiplexed massively parallel SELEX for characterization of human transcription factor binding specificities. *Genome Res*. 2010;20(6):861–873. doi: 10.1101/gr.100552.109.
11. Davies G, Armstrong N, Bis JC, et al. Genetic contributions to variation in general cognitive function: a meta-analysis of genome-wide association studies in the CHARGE consortium (N = 53 949). *Mol Psychiatry*. 2015;20(2):183–192. doi: 10.1038/mp.2014.188.
12. Thompson PM, Andreassen OA, Arias-Vasquez A, et al. ENIGMA and the individual: predicting factors that affect the brain in 35 countries worldwide. *Neuroimage*. 2015;1053-8119(15)01081-2. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.057.
13. Krapohl E, Rimfeld K, Shakeshaft NG, et al. The high heritability of educational achievement reflects many genetically influenced traits, not just intelligence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(42):15273–15278. doi: 10.1073/pnas.1408777111.
14. Beaver KM, Schwartz JA, Al-Ghamdi MS, et al. A closer look at the role of parenting-related influences on verbal intelligence over the life course: Results from an adoption-based research design. *Intelligence*. 2014;46:179–187. doi: 10.1016/j.intell.2014.06.002.
15. Biggio JR, Anderson S. Spontaneous preterm birth in multiples. *Clin Obstet Gynecol*. 2015;58(3):654–667. doi: 10.1097/grf.0000000000000120.
16. Parets SE, Knight AK, Smith AK. Insights into genetic susceptibility in the etiology of spontaneous preterm birth. *Appl Clin Genet*. 2015;8:283–290. doi: 10.2147/tacg.s58612.
17. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75–84. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60074-4.

18. Ward K, Argyle V, Meade M, Nelson L. The heritability of preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1235–1239. doi: 10.1097/01.aog.0000189091.35982.85.
19. Haataja R, Karjalainen MK, Luukkonen A, et al. Mapping a new spontaneous preterm birth susceptibility gene, IGF1R, using linkage, haplotype sharing, and association analysis. *PLoS Genet.* 2011;7(2):e1001293. doi: 10.1371/journal.pgen.1001293.
20. Treloar SA, Macones GA, Mitchell LE, Martin NG. Genetic influences on premature parturition in an Australian twin sample. *Twin Res.* 2000;3(2):80–82. doi: 10.1375/twin.3.2.80.
21. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, TACoO, Gynecologists. Practice bulletin no 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2012;120(4):964–973. doi: 10.1097/aog.0b013e3182723b1b.
22. Wu W, Witherspoon DJ, Fraser A, et al. The heritability of gestational age in a two-million member cohort: implications for spontaneous preterm birth. *Hum Genet.* 2015;134(7):803–808. doi: 10.1007/s00439-015-1558-1.
23. Wilcox AJ, Skjaerven R, Lie RT. Familial patterns of preterm delivery: maternal and fetal contributions. *Am J Epidemiol.* 2008;167(4):474–479. doi: 10.1093/aje/kwm319.
24. Plunkett J, Feitosa MF, Trusgnich M, et al. Mother's genome or maternally-inherited genes acting in the fetus influence gestational age in familial preterm birth. *Hum Hered.* 2009;68(3):209–219. doi: 10.1159/000224641.
25. Romero R, Velez Edwards DR, Kusanovic JP, et al. Identification of fetal and maternal single nucleotide polymorphisms in candidate genes that predispose to spontaneous preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(5):431.e431–e434. doi: 10.1016/j.ajog.2010.03.026.
26. Romero R, Friel LA, Velez Edwards DR, et al. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM). *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(4):361.e1–361.e30. doi: 10.1016/j.ajog.2010.05.026.
27. Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine.* 2014;70(1):11–20. doi: 10.1016/j.cyto.2014.05.024.
28. Gigante B, Strawbridge RJ, Velasquez IM, et al. Analysis of the role of interleukin 6 receptor haplotypes in the regulation of circulating levels of inflammatory biomarkers and risk of coronary heart disease. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119980. doi: 10.1371/journal.pone.0119980.
29. Dolan SM, Hollegaard MV, Meriäldi M, et al. Synopsis of preterm birth genetic association studies: the preterm birth genetics knowledge base (PTBGene). *Public Health Genomics.* 2010;13(7–8):514–523. doi: 10.1159/000294202.
30. Perez N, Plesa I, Peterlin A, et al. Functional polymorphisms of matrix metalloproteinases 1 and 9 genes in women with spontaneous preterm birth. *Dis Markers.* 2014;2014:171036. doi: 10.1155/2014/171036.
31. Wang Y, Zhang XA, Yang X, et al. A MCP-1 promoter polymorphism at G-2518A is associated with spontaneous preterm birth. *Mol Genet Genomics.* 2015;290(1):289–296. doi: 10.1007/s00438-014-0921-6.
32. Karjalainen MK, Huusko JM, Ulvila J, et al. A potential novel spontaneous preterm birth gene, AR, identified by linkage and association analysis of X chromosomal markers. *PLoS One.* 2012;7(12):e51378. doi: 10.1371/journal.pone.0051378.
33. Zhang H, Baldwin DA, Bukowski RK, et al. A genome-wide association study of early spontaneous preterm delivery. *Genet Epidemiol.* 2015;39(3):217–226. doi: 10.1002/gepi.21887.
34. Uzun A, Dewan AT, Istrail S, Padbury JF. Pathway-based genetic analysis of preterm birth. *Genomics.* 2013;101(3):163–170. doi: 10.1016/j.ygeno.2012.12.005.
35. Manuck TA, Lai Y, Meis PJ, et al. Admixture mapping to identify spontaneous preterm birth susceptibility loci in African Americans. *Obstet Gynecol.* 2011;117(5):1078–1084. doi: 10.1097/aog.0b013e318214e67f.
36. Wu W, Clark EAS, Manuck TA, et al. A Genome-Wide Association Study of spontaneous preterm birth in a European population. *F1000Res.* 2013;2:255. doi: 10.12688/f1000research.2-255.v1.
37. Menon R, Conneely KN, Smith AK. DNA methylation: an epigenetic risk factor in preterm birth. *Reprod Sci.* 2012;19(1):6–13. doi: 10.1177/1933719111424446.
38. Yao Y, Robinson AM, Zucchi FC, et al. Ancestral exposure to stress epigenetically programs preterm birth risk and adverse maternal and newborn outcomes. *BMC Med.* 2014;12:121. doi: 10.1186/s12916-014-0121-6.
39. Parets SE, Conneely KN, Kilaru V, et al. DNA methylation provides insight into intergenerational risk for preterm birth in African Americans. *Epigenetics.* 2015;10(9):784–792. doi: 10.1080/15592294.2015.1062964.
40. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(1):2–11. doi: 10.1016/j.siny.2011.10.001.
41. Mendz GL, Kaakoush NO, Quinlivan JA. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3:58. doi: 10.3389/fcimb.2013.00058.
42. Payne MS, Bayatibojakhi S. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease: an overview of the uterine microbiome. *Front Immunol.* 2014;5:595. doi: 10.3389/fimmu.2014.00595.
43. Ma Q, Zhang L. Epigenetic programming of hypoxic-ischemic encephalopathy in response to fetal hypoxia. *Prog Neurobiol.* 2015;124:28–48. doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.11.001.
44. Barker DJ, Osmond C. Low birth weight and hypertension. *BMJ.* 1988;297(6641):134–135. doi: 10.1136/bmj.297.6641.134-b.
45. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001;60(1):5–20. doi: 10.1093/bmb/60.1.5.
46. Harris A, Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm Behav.* 2011;59(3):279–289. doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.06.007.
47. Kim DR, Bale TL, Epperson CN. Prenatal programming of mental illness: current understanding of relationship and mechanisms. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(2):5. doi: 10.1007/s11920-014-0546-9.
48. Li Y, Gonzalez P, Zhang L. Fetal stress and programming of hypoxic/ischemic-sensitive phenotype in the neonatal brain: mechanisms and possible interventions. *Prog Neurobiol.* 2012;98(2):145–165. doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.05.010.
49. Vazquez-Valls E, Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, et al. HIF-1 α expression in the hippocampus and peripheral macrophages after glutamate-induced excitotoxicity. *J Neuroimmunol.* 2011;238(1–2):12–18. doi: 10.1016/j.jneuroim.2011.06.001.
50. Wood IS, de Heredia FP, Wang B, Trayhurn P. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. *Proc Nutr Soc.* 2009;68(4):370–377. doi: 10.1017/s0029665109990206.
51. Milosevic J, Maisel M, Wegner F, et al. Lack of hypoxia-inducible factor-1 α impairs midbrain neural precursor cells involving vascular endothelial growth factor signaling. *J Neurosci.* 2007;27(2):412–421. doi: 10.1523/jneurosci.2482-06.2007.
52. Trollmann R, Rehauer H, Schneider C, et al. Late-gestational systemic hypoxia leads to a similar early gene response in mouse placenta and developing brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;299(6):R1489–1499. doi: 10.1152/ajpregu.00697.2009.
53. Dyrvig M, Hansen HH, Christiansen SH, et al. Epigenetic regulation of Arc and c-Fos in the hippocampus after acute electroconvulsive stimulation in the rat. *Brain Res Bull.* 2012;88(5):507–513. doi: 10.1016/j.brainresbull.2012.05.004.
54. Gonzalez-Rodriguez PJ, Xiong F, Li Y, et al. Fetal hypoxia increases vulnerability of hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats: Role of glucocorticoid receptors. *Neurobiol Dis.* 2014;65:172–179. doi: 10.1016/j.nbd.2014.01.020.
55. Wang X, Meng FS, Liu ZY, et al. Gestational hypoxia induces sex-differential methylation of Crhr1 linked to anxiety-like behavior. *Mol Neurobiol.* 2013;48(3):544–555. doi: 10.1007/s12035-013-8444-4.
56. Watson JA, Watson CJ, McCann A, Baugh J. Epigenetics, the epicenter of the hypoxic response. *Epigenetics.* 2010;5(4):293–296. doi: 10.4161/epi.5.4.11684.
57. Koslowski M, Luxemburger U, Tureci O, Sahin U. Tumor-associated CpG demethylation augments hypoxia-induced effects by positive autoregulation of HIF-1 α . *Oncogene.* 2011;30(7):876–882. doi: 10.1038/onc.2010.481.
58. Kenneth NS, Mudie S, van Uden P, Rocha S. SWI/SNF regulates the cellular response to hypoxia. *J Biol Chem.* 2009;284(7):4123–4131. doi: 10.1074/jbc.m808491200.
59. Crosby ME, Kulshreshtha R, Ivan M, Glazer PM. MicroRNA regulation of DNA repair gene expression in hypoxic stress. *Cancer Res.* 2009;69:1221–1229. doi: 10.1158/0008-5472.can-08-2516.

60. Garcia-Bonilla L, Benakis C, Moore J, et al. Immune mechanisms in cerebral ischemic tolerance. *Front Neurosci.* 2014;8:44. doi: 10.3389/fnins.2014.00044.
61. Wang H, Flach H, Onizawa M, et al. Negative regulation of Hif1a expression and TH17 differentiation by the hypoxia-regulated microRNA miR-210. *Nat Immunol.* 2014;15(4):393–401. doi: 10.1038/ni.2846.
62. Wenger RH, Kvietikova I, Rolfs A, et al. Oxygen-regulated erythropoietin gene expression is dependent on a CpG methylation-free hypoxia-inducible factor-1 DNA-binding site. *Eur J Biochem.* 1998;253(3):771–777. doi: 10.1046/j.1432-1327.1998.2530771.x.
63. Ishida M, Sunamura M, Furukawa T, et al. Elucidation of the relationship of BNIP3 expression to gemcitabine chemosensitivity and prognosis. *World J Gastroenterol.* 2007;13(34):4593–4597. doi: 10.3748/wjg.v13.i34.4593.
64. Bacon AL, Fox S, Turley H, Harris AL. Selective silencing of the hypoxia-inducible factor 1 α target gene BNIP3 by histone deacetylation and methylation in colorectal cancer. *Oncogene.* 2007;26(1):132–141. doi: 10.1038/sj.onc.1209761.
65. Mutoh T, Sanosaka T, Ito K, Nakashima K. Oxygen levels epigenetically regulate fate switching of neural precursor cells via hypoxia-inducible factor 1 α -notch signal interaction in the developing brain. *Stem Cells.* 2012;30(3):561–569. doi: 10.1002/stem.1019.
66. Namihira M, Kohyama J, Semi K, et al. Committed neuronal precursors confer astrocytic potential on residual neural precursor cells. *Dev Cell.* 2009;16(2):245–255. doi: 10.1016/j.devcel.2008.12.014.
67. Fan G, Martinowich K, Chin MH, et al. DNA methylation controls the timing of astrogliogenesis through regulation of JAK-STAT signaling. *Development.* 2005;132(15):3345–3356. doi: 10.1242/dev.01912.
68. Hartley I, Elkhoury FF, Heon Shin J, et al. Long-lasting changes in DNA methylation following short-term hypoxic exposure in primary hippocampal neuronal cultures. *PLoS one.* 2013;8(10):e77859. doi: 10.1371/journal.pone.0077859.
69. Xiong L, Wang F, Huang X, et al. DNA demethylation regulates the expression of miR-210 in neural progenitor cells subjected to hypoxia. *FEBS J.* 2012;279(23):4318–4326. doi: 10.1111/febs.12021.
70. Chio CC, Lin JW, Cheng HA, et al. MicroRNA-210 targets anti-apoptotic Bcl-2 expression and mediates hypoxia-induced apoptosis of neuroblastoma cells. *Arch Toxicol.* 2013;87(3):459–468. doi: 10.1007/s00204-012-0965-5.
71. Zeng L, He X, Wang Y, et al. MicroRNA-210 overexpression induces angiogenesis and neurogenesis in the normal adult mouse brain. *Gene Ther.* 2014;21(1):37–43. doi: 10.1038/gt.2013.55.
72. Manalo DJ, Rowan A, Lavoie T, et al. Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. *Blood.* 2005;105(2):659–669. doi: 10.1182/blood-2004-07-2958.
73. Ryan HE, Lo J, Johnson RS. HIF-1 α is required for solid tumor formation and embryonic vascularization. *EMBO J.* 1998;17(11):3005–3015. doi: 10.1093/emboj/17.11.3005.
74. Tudisco L, Della Ragione F, Tarallo V, et al. Epigenetic control of hypoxia inducible factor-1 α -dependent expression of placental growth factor in hypoxic conditions. *Epigenetics.* 2014;9(4):600–610. doi: 10.4161/epi.27835.
75. Chan YC, Banerjee J, Choi SY, Sen CK. miR-210: the master hypoxamir. *Microcirculation.* 2012;19(3):215–223. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00154.x.
76. Grantham-McGregor S, Baker-Henningham H. Review of the evidence linking protein and energy to mental development. *Public Health Nutr.* 2005;8(7A):1191–1201. doi: 10.1079/phn2005805.
77. Morley R, Lucas A. Nutrition and cognitive development. *Br Med Bull.* 1997;53(1):123–134. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a011595.
78. Olness K. Effects on brain development leading to cognitive impairment: a worldwide epidemic. *J Dev Behav Pediatr.* 2003;24(2):120–130. doi: 10.1097/00004703-200304000-00009.
79. Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet.* 2007;369(9556):145–157. doi: 10.1016/s0140-6736(07)60076-2.
80. Stevens A, Begum G, Cook A, et al. Epigenetic changes in the hypothalamic proopiomelanocortin and glucocorticoid receptor genes in the ovine fetus after periconceptual undernutrition. *Endocrinology.* 2010;151(8):3652–3664. doi: 10.1210/en.2010-0094.
81. Antonow-Schlorke I, Schwab M, Cox LA, et al. Vulnerability of the fetal primate brain to moderate reduction in maternal global nutrient availability. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(7):3011–3016. doi: 10.1073/pnas.1009838108.
82. Florian ML, Nunes ML. Effects of intra-uterine and early extra-uterine malnutrition on seizure threshold and hippocampal morphometry of pup rats. *Nutr Neurosci.* 2011;14(4):151–158. doi: 10.1179/147683010x12611460764804.
83. Torres N, Bautista CJ, Tovar AR, et al. Protein restriction during pregnancy affects maternal liver lipid metabolism and fetal brain lipid composition in the rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(2):E270–277. doi: 10.1152/ajpendo.00437.2009.
84. Ranade SC, Sarfaraz Nawaz M, Kumar Rambhla P, et al. Early protein malnutrition disrupts cerebellar development and impairs motor coordination. *Br J Nutr.* 2012;107(8):1167–1175. doi: 10.1017/s0007114511004119.
85. Melse-Boonstra A, Jaiswal N. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(1):29–38. doi:10.1016/j.beem.2009.09.002.
86. Sanches EF, Arteni NS, Spindler C, et al. Effects of pre- and postnatal protein malnutrition in hypoxic-ischemic rats. *Brain Res.* 2012;1438:85–92. doi: 10.1016/j.brainres.2011.12.024.
87. Albright CD, da Costa KA, Craciunescu CN, et al. Regulation of choline deficiency apoptosis by epidermal growth factor in CWSV-1 rat hepatocytes. *Cell Physiol Biochem.* 2005;15(1–4):59–68. doi: 10.1159/000083653.
88. Craciunescu CN, Albright CD, Mar MH, et al. Choline availability during embryonic development alters progenitor cell mitosis in developing mouse hippocampus. *J Nutr.* 2003;133(11):3614–3618.
89. Mehedint MG, Craciunescu CN, Zeisel SH. Maternal dietary choline deficiency alters angiogenesis in fetal mouse hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(29):12834–12839. doi: 10.1073/pnas.0914328107.
90. Niculescu MD, Lupu DS. High fat diet-induced maternal obesity alters fetal hippocampal development. *Int J Dev Neurosci.* 2009;27(7):627–633. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2009.08.005.
91. Tozuka Y, Wada E, Wada K. Diet-induced obesity in female mice leads to peroxidized lipid accumulations and impairment of hippocampal neurogenesis during the early life of their offspring. *FASEB J.* 2009;23(6):1920–1934. doi: 10.1096/fj.08-124784.
92. Wickstrom R. Effects of nicotine during pregnancy: human and experimental evidence. *Curr Neuropharmacol.* 2007;5(3):213–222. doi: 10.2174/157015907781695955.
93. Pauly JR, Slotkin TA. Maternal tobacco smoking, nicotine replacement and neurobehavioural development. *Acta Paediatr.* 2008;97(10):1331–1337. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00852.x.
94. Dwyer JB, McQuown SC, Leslie FM. The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacol Ther.* 2009;122(2):125–139. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.02.003.
95. Archer T. Effects of exogenous agents on brain development: stress, abuse and therapeutic compounds. *CNS Neurosci Ther.* 2011;17(5):470–489. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00171.x.
96. Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicol Sci.* 2010;116(2):364–374. doi: 10.1093/toxsci/kfq103.
97. Eppolito AK, Smith RF. Long-term behavioral and developmental consequences of pre- and perinatal nicotine. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006;85(4):835–841. doi: 10.1016/j.pbb.2006.11.020.
98. Ernst M, Moolchan ET, Robinson ML. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(6):630–641. doi: 10.1097/00004583-200106000-00007.
99. Suter MA, Abramovici AR, Griffin E, et al. In utero nicotine exposure epigenetically alters fetal chromatin structure and differentially regulates transcription of the glucocorticoid receptor in a rat model. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015;103(7):583–588. doi: 10.1002/bdra.23395.
100. Chhabra D, Sharma S, Kho AT, et al. Fetal lung and placental methylation is associated with in utero nicotine exposure. *Epigenetics.* 2014;9(11):1473–1484. doi: 10.4161/15592294.2014.971593.

101. Paquette AG, Lesseur C, Armstrong DA, et al. Placental HTR2A methylation is associated with infant neurobehavioral outcomes. *Epigenetics*. 2013;8(8):796–801. doi: 10.4161/epi.25358.

102. Markunas CA, Xu Z, Harlid S, et al. Identification of DNA methylation changes in newborns related to maternal smoking during pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2014;122(10):1147–1153. doi: 10.1289/ehp.1307892.

103. Joubert BR, Haberg SE, Nilsen RM, et al. 450K epigenome-wide scan identifies differential DNA methylation in newborns related to maternal smoking during pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2012;120(10):1425–1431. doi: 10.1289/ehp.1205412.

104. King CR. A novel embryological theory of autism causation involving endogenous biochemicals capable of initiating cellular gene transcription: a possible link between twelve autism risk factors and the autism 'epidemic'. *Med Hypotheses*. 2011;76(5):653–660. doi: 10.1016/j.mehy.2011.01.024.

105. Ngai YF, Sulistyoningrum DC, O'Neill R, et al. Prenatal alcohol exposure alters methyl metabolism and programs serotonin transporter and glucocorticoid receptor expression in brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309(5):R613–622. doi: 10.1152/ajpregu.00075.2015.

106. Nagre NN, Subbanna S, Shivakumar M, et al. CB1-receptor knockout neonatal mice are protected against ethanol-induced impairments of DNMT1, DNMT3A, and DNA methylation. *J Neurochem*. 2015;132(4):429–442. doi: 10.1111/jnc.13006.

107. Laufer BI, Kapalanga J, Castellani CA, et al. Associative DNA methylation changes in children with prenatal alcohol

exposure. *Epigenomics*. 2015;7(8):1259–1274. doi: 10.2217/epi.15.60.

108. Lee BY, Park SY, Ryu HM, et al. Changes in the methylation status of DAT, SERT, and MeCP2 gene promoters in the blood cell in families exposed to alcohol during the periconceptional period. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39(2):239–250. doi: 10.1111/acer.12635.

109. Liang F, Diao L, Jiang N, et al. Chronic exposure to ethanol in male mice may be associated with hearing loss in offspring. *Asian J Androl*. 2015;17(6):985–990. doi: 10.4103/1008-682x.160267.

110. Cottrell EC, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Front Behav Neurosci*. 2009;3:19. doi: 10.3389/neuro.08.019.2009.

111. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1032:63–84. doi: 10.1196/annals.1314.006.

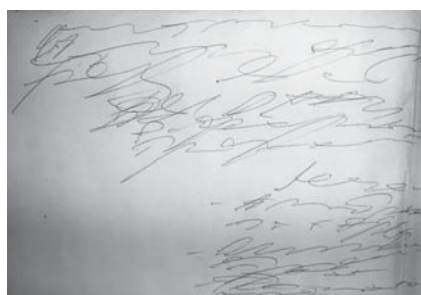
112. Weinstock M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(6):1073–1086. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.03.002.

113. Mairesse J, Lesage J, Breton C, et al. Maternal stress alters endocrine function of the feto-placental unit in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(6):E1526–1533. doi: 10.1152/ajpendo.00574.2006.

114. Meaney MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? *Trends Neurosci*. 2005;28(9):456–463. doi: 10.1016/j.tins.2005.07.006.

115. Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83(2):F154–157. doi: 10.1136/fn.83.2.f154.

Из истории медицины



Почерк врачей: в чем тайна?

По-настоящему лечить свои болезни человечество научилось не так давно, во всяком случае, не раньше, чем началось интенсивное развитие науки и технологий. Так принято считать. А между тем профессиональное врачевание существует с незапамятных времен. Своим становлением современная медицина во многом обязана врачебному искусству Шумера и Древней Греции. Медицинские знания в древней Месопотамии передавались устно. И лишь приблизительно в середине бронзового века (III–II тысячелетие до н. э.) их стали записывать на табличках знаменитой клинописью. Таблички делались из глины — единственного в этой части света материала, который всегда был под рукой. Самый древний из дошедших до нас медицинских текстов на таком носителе информации был обнаружен американской археологической экспедицией в 1889 г. при раскопках шумерского города Ниппура (в 160 км от современного Багдада). Найденная здесь табличка, датированная концом III тысячелетия до н. э., является древнейшей в истории человечества «фармакопеей».

В наши дни среди версий, почему у медицинских работников плохой почерк, если им не приходится «выбивать» рецепты на неудобном материале, рассматриваются чрезмерная загруженность; многолетняя рутинная работа, заставляющая писать одни и те же диагнозы и рецепты, что со временем приводит к отсутствию каллиграфии; и даже лечебная тайна, цель которой — оградить больного, который и без того находится в подавленном состоянии, от лишних эмоциональных волнений.

Социологический опрос, опубликованный в Американской широковебательной компании Эй-Би-Си News, показал, что до 68% пациентов, выйдя из кабинета, сразу забывают, что им назначил врач. Пытаясь припомнить название лекарства, человек может ошибиться и в итоге купить совсем другое, что приведет к риску серьезных осложнений. Так, одному молодому человеку вместо обезболивающего в аптеке дали препарат для лечения лейкемии. Как выяснилось, в аптеке неправильно прочитали назначение в рецепте. Когда молодого человека известили об ошибке, он уже успел принять 17 таблеток (к счастью, обошлось без необратимых последствий).

Университетская клиника Inselspital (Берн, Швейцария) недавно опубликовала в журнале BMC Health Services Research результаты своего исследования о том, что большинство врачей действительно имеют отвратительный почерк. В 52% исследованных случаев почерк, которым были написаны медицинские рецепты, был откровенно плох, а в 4% — просто нечитабелен. Швейцарцы не считают эту особенность врачей умильной, ведь из 200 смертельных случаев по причине неверного назначения медикаментов

25% связано с неразборчивостью рецептов. Даже президент Федерации швейцарских врачей Жак Аллер признался, что его почерк скорее напоминает древнеегипетские иероглифы, чем латинский алфавит.

В исследовании были проанализированы ошибки при выписывании рецептов от руки за один месяц 2005 года (архивные данные). Рецепты изучались на предмет разборчивости почерка с целью установления коэффициента его негативного влияния в процессе обработки рецепта. Результаты показали ошибки в 65 (3,5%) из 1934 исследованных случаев. Вполне вероятно, что хотя бы часть допущенных ошибок связана с неразборчивым почерком врачей. Однако исследование не установило четких причинно-следственных связей между неразборчивым почерком и врачебной ошибкой. Авторы исследования пришли к выводу, что единственная возможность увеличить уровень безопасности рецептурного процесса — перевести документацию клиники в электронный вид. С помощью программы eMedX можно не только устранить ошибки, связанные с плохим почерком, но и проверить правильную дозировку предписанного медикамента, избежать возможного нежелательного или опасного взаимодействия двух или более медикаментов.

Подобных исследований в России не проводилось, однако почерк отечественных врачей также является предметом постоянных насмешек и реальных проблем при приобретении лекарств в аптеках, особенно, когда имеешь дело с молодыми провизорами, не натренированными разбирать врачебные каракули.

(по материалам интернет-ресурсов)

Н.В. Соболюк¹, В.П. Гапоненко¹, С.В. Бочанцев¹, С.А. Голочалова¹, И.В. Сазонова², Т.Н. Харламова²¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация² Городская детская клиническая больница № 2 им. В.П. Бисяриной, Омск, Российская Федерация

Потенциальная роль сывороточного периостина в ранней диагностике бронхиальной астмы у детей

Контактная информация:

Соболюк Николай Васильевич, заслуженный врач Российской Федерации, профессор кафедры педиатрии ОГМУ

Адрес: 644043, Омск, ул. Ленина, д. 12, тел.: +7 (3812) 23-31-55, e-mail: sobolyuk@mail.ru

Статья поступила: 26.09.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Респираторные вирусные инфекции у детей раннего и дошкольного возраста часто сопровождаются повторными эпизодами свистящего дыхания, и с ними связывают повышенный риск развития бронхиальной астмы. Механизмы связи вирусной инфекции с последующим развитием аллергического воспаления в респираторном тракте изучены недостаточно. К сожалению, несмотря на наличие такой связи, на основе клинических симптомов проблематично прогнозировать реализацию риска. В качестве предикторов аллергического воспаления в дыхательных путях было предложено определение оксида азота в выдыхаемом воздухе, числа эозинофилов в периферической крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости, а также IgE, но эти суррогатные маркеры у пациентов, в т. ч. у детей, с бронхиальной астмой имеют умеренную диагностическую точность. Их использование в качестве маркера эозинофилии дыхательных путей может обусловить значительное количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Исследования последних лет показали, что определение уровня сывороточного периостина с большей точностью подтверждает эозинофильное воспаление дыхательных путей. Обсуждается возможность исследования этого маркера при различных вариантах свистящего дыхания у детей как возможного предиктора развития бронхиальной астмы с учетом его надежности, стабильности и небольшой вариативности в определении эозинофильного воспаления в дыхательных путях при симптомах бронхиальной обструкции.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, фенотипы свистящего дыхания, маркеры эозинофильного воспаления, периостин.

(Для цитирования: Соболюк Н.В., Гапоненко В.П., Бочанцев С.В., Голочалова С.А., Сазонова И.В., Харламова Т.Н. Потенциальная роль сывороточного периостина в ранней диагностике бронхиальной астмы у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (5): 452–456. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1619)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ни значительные достижения в диагностике бронхиальной астмы (БА), ни внедрение в практику современных методов контроля и профилактики бронхиальной обструкции так и не привели к снижению заболеваемости, особенно среди детского населения. В наши дни БА — наи-

более распространенная хроническая форма патологии дыхательных путей в младшей возрастной группе [1, 2].

В конце XX — начале XXI века исследователи на экспериментальных моделях убедительно показали, что Т-хелперы второго типа (Th2) играют важнейшую роль в развитии аллергической БА, и с их активацией связаны

Nickolai V. Sobolyuk¹, Valentina P. Gaponenko¹, Sergei V. Bochantsev¹, Svetlana A. Golochalova¹, Irina V. Sazonova², Tatiana N. Kharlamova²¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation² Bisyarina Municipal Children's Clinical Hospital № 2, Omsk, Russian Federation

Potential Role of Serum Periostin in the Early Detection of Bronchial Asthma in Children

Respiratory viral infections in infants and preschool children are often accompanied by repeated episodes of wheezing, which is associated with an increased risk of asthma development. Mechanisms of connection between a viral infection and the subsequent development of allergic inflammation in the respiratory tract are insufficiently studied. Unfortunately, despite the existence of such connection, it is difficult to predict the risk occurrence on the basis of clinical symptoms. Determination of nitrogen oxide in the exhaled air, of the number of eosinophils in the peripheral blood and of bronchoalveolar lavage fluid as well as of IgE was suggested as predictors of allergic inflammation in the airways. But these surrogate markers in patients including children with asthma have a moderate diagnostic accuracy. Their use as a marker of airway eosinophilia can cause a significant amount of false-positive and false-negative results. Recent studies have shown that determination of serum periostin more accurately confirms eosinophilic airway inflammation. The possibility to study this marker in different variants of wheezing in children as a possible predictor of asthma development is discussed based on its reliability, stability and a small variation in determination of eosinophilic inflammation in the airways with symptoms of bronchial obstruction.

Key words: children, bronchial asthma, wheezing phenotypes, eosinophilic inflammation markers, periostin.

(For citation: Sobolyuk Nickolai V., Gaponenko Valentina P., Bochantsev Sergei V., Golochalova Svetlana A., Sazonova Irina V., Kharlamova Tatiana N. Potential Role of Serum Periostin in the Early Detection of Bronchial Asthma in Children. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (5): 452–456. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1619)

воспаление и гиперреактивность дыхательных путей [3, 4]. Экспериментальные работы были подтверждены клиническими исследованиями [5] и привели к широкому использованию в лечении противовоспалительных (глюкокортикостероиды, ГКС) и бронхорасширяющих препаратов.

Сформированное представление, что БА — это аллергическое, «эозинофильное», Th2-опосредованное заболевание, обусловленное экспозицией к аллергенам, с хорошим (в большинстве случаев) ответом на лечение ингаляционными глюкокортикостероидными препаратами, стало основой упрощенного понимания сложных патогенетических звеньев [6]. Создание гипоаллергенной среды в качестве одного из основных профилактических мероприятий не привело к предотвращению естественного течения заболевания [7]. В этой связи ведущий клинический журнал The Lancet отмечал, что термин «астма» устарел, и что усилия исследователей должны сосредоточиться на более подробных клинических и биологических аспектах заболевания [8].

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

С момента создания концепции о том, что иммунный ответ организма определяется Th1- и Th2-типами лимфоцитов, развитие бронхиальной астмы ассоциировали с активацией Th2 лимфоцитов, которая тесно связана с развитием реакции гиперчувствительности 1-го типа и эозинофильным воспалением [9]. При аллергической БА пролиферация Th2 лимфоцитов и синтез интерлейкина (*Interleukin*, IL) 4 активированными тучными клетками способствует переключению изотипа В лимфоцитов на синтез иммуноглобулина (*Immunoglobulin*, Ig) Е. С позиций современных данных, активация тучных клеток антителами IgE не ограничивается реакцией немедленного типа при встрече с установленным аллергеном. Тучные клетки играют важную роль в развитии хронического воспаления дыхательных путей, опосредованного синтезом IL4, IL5 и IL13, которые в свою очередь стимулируют пролиферацию Th2 лимфоцитов, дальнейший синтез IgE-антител, рекрутирование и дифференцировку эозинофилов [10]. Установлено, что инфильтрация респираторного тракта дыхательных путей эозинофилами и последующая их дегрануляция сопровождается высвобождением цитотоксических продуктов (эозинофильные катионные белки, нейротоксины, пероксидазы), которые вносят значительный вклад в повреждение эпителия дыхательных путей, гиперпродукцию слизи бокаловидными клетками, бронхиальную гиперреактивность и нарушение функции мерцательного эпителия. Эозинофилы секретируют цистеиниловые лейкотриены (*Cysteinyl leukotrienes*, LTC4, LTD4 и LTE4), которые являются мощными провоспалительными медиаторами и вызывают бронхоспазм, повышение проницаемости сосудов, гиперсекрецию слизи и активацию эозинофилов [11, 12]. Кроме того, эозинофилы синтезируют факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста (*Transforming growth factor*, TGF) β , тем самым участвуют в развитии таких структурных изменений дыхательных путей, как утолщение эпителиальной базальной мембраны и гипертрофия гладких мышц [13]. В последние годы установлено, что эозинофилы поддерживают аллергическое воспаление, действуя как антигенпрезентирующие клетки, представляя аллергены Т лимфоцитам [14]. Пролонгированная инфильтрация респираторного тракта эозинофилами и их дегрануляция с выделением цитотоксических продуктов повреждает эпителий, сопровождается избыточной продукцией слизи бокаловидными клетками, бронхиальной гиперреактив-

ностью и нарушением мукоцилиарного клиренса, обуславливает ремоделирование дыхательных путей [15].

Таким образом, воспаление дыхательных путей с участием эозинофилов при БА играет ключевую роль.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Глюкокортикостероиды

Топические глюкокортикостероидные препараты составляют основу современной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. Их основной механизм действия заключается в модуляции экспрессии генов клеток, вовлеченных в процесс воспаления [16]. Кроме того, глюкокортикостероиды (ГКС) ускоряют апоптоз эозинофилов [17], что рассматривается как дополнительный положительный механизм действия [18]. Проапоптотический эффект на эозинофилы оказывают и антагонисты цистеинил-лейкотриеновых рецепторов, которые широко используются в комплексном лечении БА у взрослых и детей [19]. Тем не менее в ряде случаев не удается эффективно контролировать симптомы бронхиальной астмы, несмотря на высокие дозы ингаляционных ГКС в сочетании с длительно действующими β -агонистами (*long-acting β_2 -agonists*, LABA) или даже применение системных ГКС [20]. Среди взрослых пациентов примерно в 5–10% случаев выявляется рефрактерная, плохо контролируемая астма, несмотря на максимальную ингаляционную терапию [21], и на нее приходится значительная доля потребления ресурсов здравоохранения [22].

Гуманизированные моноклональные IgE

В дополнение к традиционной терапии (ГКС, β_2 -агонисты и антилейкотриеновые препараты) для лечения тяжелой, неконтролируемой БА у детей и взрослых начали применять гуманизированные моноклональные IgE-антитела (омализумаб, *omalizumab*). Включение омализумаба в комплексную терапию уменьшало выраженность симптомов и частоту обострений заболевания у детей, подростков и молодых взрослых с персистирующей аллергической астмой [23], способствовало снижению среднего количества системных ГКС при лечении обострений и сопровождалось значительным улучшением фактических и прогнозных показателей объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) [24], однако благоприятная динамика симптомов наблюдалась лишь в 30% случаев [25]. Более обнадеживающие результаты применения омализумаба приведены в исследовании отечественных специалистов [26], которые полный контроль или выраженное улучшение заболевания отметили у 73% пациентов.

Антагонисты Th2 цитокинов

В последние годы антагонисты Th2 цитокинов (IL4, IL5, IL13) находятся на стадии активного изучения их эффективности при тяжелой, недостаточно контролируемой БА, несмотря на применение максимальных доз ингаляционных и системных ГКС [27, 28].

Моноклональные антитела

Персистирование эозинофильного воспаления в дыхательных путях связывают с IL5, который играет ключевую роль в индукции дифференцировки и созревания эозинофилов в костном мозге, а также их активации и выживания [29]. Однако, оказалось, что при использовании моноклональных антител, нейтрализующих IL5 (меполизумаб, *meplizumab*), в сочетании с ингаляционными ГКС лишь частично снижалось количество эози-

нофилов в дыхательных путях [30]. Клинически при применении меполизумаба отмечалось снижение частоты обострений БА, улучшение качества жизни без улучшения функции дыхательных путей и снижения гиперреактивности бронхов [31]. Апробация другого препарата, нейтритализующего IL5, — реслизумаба (reslizumab) в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании показала его положительное влияние на контроль астмы, документированный улучшением показателя ОФВ₁, что, по мнению исследователей, подтверждало влияние эозинофилов на течение БА и ее исходы [32].

Противоречивые результаты получены при применении моноклональных IL13 антител — лебрикизумаба (lebrikizumab) и тралокинумаба (tralokinumab). Как известно, IL13 стимулирует синтез плазматическими клетками IgE, хемоаттрактантов эозинофилов, сокращение гладкомышечных волокон бронхов [33]. Уровень этого цитокина увеличен у пациентов с тяжелой астмой, что связывают с резистентностью к терапии ГКС. Применение антагонистов IL13 лебрикизумаба и тралокинумаба при тяжелой бронхиальной астме в ряде исследований дало разочаровывающий результат. Отмечался лишь небольшой физиологический эффект, а симптомы и частота обострений сохранялись [34, 35].

Более обнадеживающие результаты у пациентов с трудно контролируемой бронхиальной астмой получены при применении комбинированного препарата дупилумаба (dupilumab), блокирующего IL4 и IL13 рецепторы [36]. Препарат заметно уменьшал частоту обострений астмы (до 87%), улучшались респираторные симптомы и функция легких (ОФВ₁ > 200 мл), отмечалось значительное снижение Th2-ассоциированных воспалительных биомаркеров (оксид азота в выдыхаемом воздухе, уровень сывороточного IgE и эотаксин-3), но эозинофилия в крови сохранялась.

Неоднозначные результаты применения дорогостоящих антицитокиновых препаратов в силу сложности и гетерогенности патогенеза различных фенотипов БА привели к пониманию того, что для эффективного использования биологической терапии необходимы расширение и углубление знаний о генетических и биологических особенностях заболевания, поиск индикаторов (маркеров), позволяющих прогнозировать ответ на лечение [37, 38].

ПЕРИОСТИН КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Одним из таких индикаторов может быть периостин (periostin), роль которого как потенциального маркера эозинофильного воспаления в дыхательных путях и индикатора, определяющего возможность прогнозирования эффективности применения биологических препаратов при бронхиальной астме, в последнее десятилетие активно изучается.

Периостин, известный как остеобластспецифичный фактор 2, впервые был описан в 1993 г. и получил название благодаря своей способности к экспрессии в периодонтальной связке и надкостнице взрослых мышей [39]. Этот белок опосредует активацию клетки путем связывания с рецепторами на ее поверхности [40]. Повышенный уровень периостина в тканях наблюдают при различных воспалительных заболеваниях, сопровождающихся эозинофилией [41, 42].

При БА роль периостина является предметом научных дискуссий. Некоторые исследователи в эксперименте на периостиндефицитных мышах показали, что этот белок действует как защитная молекула против аллергического

воспаления дыхательных путей [43]. В других экспериментальных работах была найдена связь периостина с более тяжелым воспалением в респираторном тракте и более выраженной гиперреактивностью бронхов [44].

У пациентов с БА отмечено, что периостин влияет на длительность персистирования Th2-эозинофильного воспаления и тем самым усугубляет ремоделирование бронхов [45]. Эти эффекты сочетались с нарастанием IL4/IL13 [46] и увеличением числа эозинофилов в дыхательных путях [47]. По данным С. Blanchard и соавт. [48], периостин способствует инфильтрации эозинофилов в зону воспаления, вызванного Th2 лимфоцитами, и модулирует IL13- и IL5-стимулированную адгезию и подвижность эозинофилов. Стимулированная периостином эозинофильная инфильтрация дыхательных путей вносит значительный вклад в опосредованные эозинофилами воспаление и фиброз [49]. Высокий уровень периостина в сыворотке крови является достаточно надежным предиктором положительного ответа у пациентов на введение омализумаба [50]. Ученые установили, что у пациентов с тяжелой БА при высоком уровне периостина введение в комплексную терапию омализумаба сопровождалось 30% снижением частоты тяжелых обострений, тогда как при низких его уровнях такой эффект наблюдался только у 3% пациентов.

Выше мы отмечали разочаровывающие результаты применения лебрикизумаба (моноклональные анти-IL13 антитела) [34, 35]. Дальнейшие исследования показали, что у пациентов с высоким сывороточным периостином по сравнению с больными, у которых его уровень был низким, применение лебрикизумаба сопровождалось выраженным улучшением функции легких (определяли ОФВ₁) [51]. Такая же закономерность наблюдалась при включении в терапию БА меполизумаба (моноклональные анти-IL5 антитела). Недавнее многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование показало, что у пациентов старше 12 лет с тяжелой формой бронхиальной астмы, имеющих доказательства эозинофильного воспаления, назначение меполизумаба сопровождалось снижением частоты и тяжести обострений заболевания [52]. Кроме того, на фоне приема препарата на 50% снижалась потребность в ГКС [53].

Анализ данных литературы и метаанализ оценки диагностической значимости исследования оксида азота в выдыхаемом воздухе, эозинофилии и IgE для определения эозинофильного воспаления в дыхательных путях показали, что эти суррогатные маркеры у пациентов с бронхиальной астмой, включая детский возраст, имеют умеренную диагностическую точность. Их использование в качестве маркера эозинофилии дыхательных путей может обусловить значительное количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов [54], тогда как повышение уровня периостина в сыворотке крови больных БА достаточно стабильное, имеет небольшую вариабельность, определяет хроническое/латентное воспаление и ремоделирование дыхательных путей и является надежным биомаркером эозинофильного воспаления [55]. К такому же выводу пришла группа исследователей по изучению биомаркеров кортикостероидрефрактерной астмы (Bronchoscopic Exploratory Research Study of Biomarkers in Corticosteroid-refractory Asthma, BOBCAT), убедительно показавшая, что периостин с большей точностью подтверждает эозинофильное воспаление дыхательных путей по сравнению с определением оксида азота в выдыхаемом воздухе и числа эозинофилов в периферической крови [56].

Как известно, свистящее дыхание у детей раннего возраста часто ассоциируется с вирусной инфекцией и последующим развитием БА, особенно у детей, перенесших

тяжелую форму респираторного синцитиального бронхолита [57]. При проспективном наблюдении [58] установлено, что симптомы одышки и свистящего дыхания при острой респираторной вирусной инфекции встречаются в среднем у 33% детей до 3-летнего возраста и у 50% — до 6 лет. У большинства таких детей к шести годам эпизоды свистящего дыхания проходят, и только у 1 (!) из 3 детей дошкольного возраста с продолжающимися эпизодами свистящего дыхания после 6 лет диагностируют астму.

По данным многоцентрового проспективного наблюдения и обследования 1314 детей с рождения и до 13 лет (German Multicentre Allergy Study, MAS), у 90% участников, имевших эпизоды свистящего дыхания в раннем возрасте без признаков атопии в школьные годы, не наблюдалось респираторных симптомов, и к половому созреванию у них полностью восстанавливалась нормальная функция легких. Напротив, сенсibilизация в раннем возрасте (до 3 лет) ассоциировалась со сниженной функцией респираторного тракта в школьные годы, что авторы связывали с продолжающимся воспалением в дыхательных путях [59]. В исследовании не уточняется, какие механизмы определяют «продолжающееся воспаление в дыхательных путях». Возможно, у пациентов с атопией имелось эозинофильное воспаление дыхательных путей. Такое предположение подтверждается исследованием P. Rohunek с соавт. [60], которые на основе биопсии слизистой оболочки бронхов и проспективного наблюдения (в течение 22–80 мес) детей с эпизодами свистящего дыхания показали, что БА развилась у тех пациентов, которые имели эозинофилию слизистой оболочки бронхов и признаки утолщения субэпителиальной базальной ретикулярной мембраны.

С учетом убедительных данных последних лет, показавших, что уровень сывороточного периостина может слу-

жить в качестве системного биомаркера эозинофильного воспаления дыхательных путей, Th2-ассоциированного воспаления в респираторном тракте [61, 62], а также что его уровень значительно повышен у детей с БА [63], следует продолжить исследование этого индикатора у детей с различными фенотипами свистящего дыхания. Возможно, оценка уровня сывороточного периостина позволит прогнозировать развитие БА при различных фенотипах свистящего дыхания или же с большей вероятностью диагностировать БА в раннем возрасте, поскольку есть данные, что у детей с БА экспрессия периостина эпителиальными клетками в 3,7 раза выше, чем у здоровых детей и детей с атопией, но без астмы [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом надежности, стабильности и небольшой вариативности сывороточного периостина при определении эозинофильного воспаления в дыхательных путях при симптомах бронхиальной обструкции следует продолжить исследования этого маркера при различных фенотипах свистящего дыхания у детей в качестве возможного предиктора развития бронхиальной астмы в педиатрической популяции.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Н. В. Соболюк <http://orcid.org/0000-0003-0006-1674>

С. В. Бочанцев <http://orcid.org/0000-0003-2369-9080>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Burr ML, Wat D, Evans C, et al. Asthma prevalence in 1973, 1988 and 2003. *Thorax*. 2006;61:296–299. doi: 10.1136/thx.2005.045682.
- Braman SS. The global burden of asthma. *Chest*. 2006;130 Suppl 1:S4–12. doi: 10.1378/chest.130.1_suppl.4s.
- Gavett SH, Chen X, Finkelman F, Wills-Karp M. Depletion of murine CD4+ T-lymphocytes prevents antigen-induced airway hyper-reactivity and pulmonary eosinophilia. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1994;10(6):587–593. doi: 10.1165/ajrcmb.10.6.8003337.
- Lukacs NW, Strieter RM, Chensue SW, Kunkel SL. Interleukin-4 dependent pulmonary eosinophil infiltration in a murine model of asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1994;10(5):526–532. doi: 10.1165/ajrcmb.10.5.8179915.
- Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med*. 1992 Jan 30;326(5):298–304. doi: 10.1056/NEJM199201303260504.
- Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, et al. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1422–1431. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61600-6.
- Holgate S, Bisgaard H, Bjermer L, et al. The Brussels Declaration: the need for change in asthma management. *Eur Respir J*. 2008; 32(6):1433–1442. doi: 10.1183/09031936.00053108.
- A plea to abandon asthma as a disease concept. *Lancet*. 2006;368:705. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69257-X.
- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approach. *Nat Med*. 2012;18(5):716–725. doi: 10.1038/nm.2678.
- Kobayashi T, Miura T, Haba T, et al. An essential role of mast cells in the development of airway hyperresponsiveness in a murine asthma model. *J Immunol*. 2000;164(7):3855–3861. doi: 10.4049/jimmunol.164.7.3855.

- Hallstrand TS, Henderson WR. An update on the role of leukotrienes in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(1):60–66. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833489c3.
- Hall S, Agrawal DK. Key mediators in the immunopathogenesis of allergic asthma. *Int Immunopharmacol*. 2014;23(1):316–329. doi: 10.1016/j.intimp.2014.05.034.
- Humbles AA, Lloyd CM, McMillan SJ, et al. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science*. 2004; 305(5691):1776–1779. doi: 10.1126/science.1100283.
- Jacobsen EA, Helters RA, Lee JJ, Lee NA. The expanding role(s) of eosinophils in health and disease. *Blood*. 2012;120(19): 3882–3890. doi: 10.1182/blood-2012-06-330845.
- Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):451–462. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.047.
- Barnes PJ. Biochemical basis of asthma therapy. *J Biol Chem*. 2011;286(38):32899–32905. doi: 10.1074/jbc.R110.206466.
- Zhang X, Moilanen E, Kankaanranta H. Enhancement of human eosinophil apoptosis by fluticasone propionate, budesonide, and beclomethasone. *Eur J Pharmacol*. 2000;406:325–332. doi: 10.1016/S0014-2999(00)00690-7.
- Park YM, Bochner BS. Eosinophil survival and apoptosis in health and disease. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010;2(2): 87–101. doi: 10.4168/aaair.2010.2.2.87.
- Montuschi P, Peters-Golden ML. Leukotriene modifiers for asthma treatment. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(12):1732–1741. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03630.x.
- Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet*. 2013;382(9901): 1360–1372. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61536-6.
- Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet*. 2006;368(9537): 780–793. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69288-X.

22. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(2):405–413. doi: 10.1016/j.jaci.2006.11.639.
23. Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1210–1216. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.021.
24. Massanari M, Milgrom H, Pollard S, et al. Adding omalizumab to the therapy of adolescents with persistent uncontrolled moderate-severe allergic asthma. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009;48(8):859–865. doi: 10.1177/000922809339054.
25. Haland G, Carlsen KC, Sandvik L, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1682–1689. doi: 10.1056/NEJMoa052885.
26. Аллергия у детей: от теории к практике / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России; 2010–2011. 668 с. [Allergy u detei: ot teorii k praktike. Ed by L.S. Namazova-Baranova. Moscow: Soyuz pediaterov Rossii; 2010–2011. 668 p. (In Russ.)]
27. Oh CK, Geba GP, Molfino N. Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma. *Eur Respir Rev*. 2010;19:46–54. doi: 10.1183/09059180.00007609.
28. Walsh GM. Emerging drugs for asthma. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2008;13(4):643–653. doi: 10.1517/14728210802591378.
29. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2013;12(2):117–129. doi: 10.1038/nrd3838.
30. Flood-Page P, Swenson C, Faierman I, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11):1062–1071. doi: 10.1164/rccm.200701-0850C.
31. Halder P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360:973–984. doi: 10.1056/NEJMoa0808991.
32. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1125–1132. doi: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
33. Walter DM, McIntire JJ, Berry G, et al. Critical role for IL-13 in the development of allergen-induced airway hyperreactivity. *J Immunol*. 2001;167(8):4668–75. doi: 10.4049/jimmunol.167.8.4668.
34. De Boever EH, Ashman C, Cahn AP, et al. Efficacy and safety of an anti-IL-13 mAb in patients with severe asthma: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):989–996. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.002.
35. Piper E, Brightling C, Niven R, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J*. 2013;41:330–338. doi: 10.1183/09031936.00223411.
36. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368:2455–2466. doi: 10.1056/NEJMoa1304048.
37. Levine SJ, Wenzel SE. The role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes: Are we getting closer? *Ann Intern Med*. 2010;152(4):232–237. doi: 10.7326/0003-4819-152-4-201002160-00008.
38. Taube C. Bronchial asthma: is personalized therapy on the horizon? *Allergo J Int*. 2014;23(7):246–251. doi: 10.1007/s40629-014-0028-y.
39. Takeshita S, Kikuno R, Tezuka K, Amann E. Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I. *Biochem J*. 1993;294(1):271–278. doi: 10.1042/bj2940271.
40. Izuhara K, Arima K, Ohta S, et al. Periostin in allergic inflammation. *Allergol Int*. 2014;63(2):143–151. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0663.
41. Nair P, Kraft M. Serum periostin as a marker of Th2-dependent eosinophilic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):655–656. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.021.
42. Conway SJ, Izuhara K, Kudo Y, et al. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(7):1279–88. doi: 10.1007/s00018-013-1494-y.
43. Gordon ED, Sidhu SS, Wang ZE, et al. A protective role for periostin and TGF- β in IgE-mediated allergy and airway hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(1):144–55. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03840.x.
44. Bentley JK, Chen Q, Hong JY, et al. Periostin is required for maximal airways inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1433–42. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.029.
45. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Mishima M. KiHAC Respiratory Medicine Group. Factors contributing to an accelerated decline in pulmonary function in asthma. *Allergol Int*. 2014;63(2):181–188. doi: 10.2332/allergolint.13-RA-0670.
46. Yamaguchi Y. Periostin in skin tissue and skin-related diseases. *Allergol Int*. 2014;63(2):161–170. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0685.
47. Kim MA, Shin YS, le Pham D, Park HS. Adult asthma biomarkers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(1):49–54. doi: 10.1097/ACI.0000000000000028.
48. Blanchard C, Mingler MK, McBride M, et al. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. *Mucosal Immunol*. 2008;1(4):289–296. doi: 10.1038/mi.2008.15.
49. Johansson MW, Annis DS, Mosher DF. $\alpha(M)\beta(2)$ integrin-mediated adhesion and motility of IL-5-stimulated eosinophils on periostin. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;48(4):503–510. doi: 10.1165/rccm.2012-0150OC.
50. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):804–811. doi: 10.1164/rccm.201208-1414OC.
51. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1088–1098. doi: 10.1056/NEJMoa1106469.
52. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651–659. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
53. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1403291.
54. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):290–300. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00050-8.
55. Matsumoto H. Serum periostin: a novel biomarker for asthma management. *Allergol Int*. 2014;63(2):153–160. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0678.
56. Guikan J, Erickson RW, Choy DF, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):647–654. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.025.
57. Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, et al. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;13(12):1091–1097. doi: 10.1164/rccm.200809-1471OC.
58. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008;32:1096–1110. doi: 10.1183/09031936.00002108.
59. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*. 2006;368(9537):763–770. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69286-6.
60. Pohunek P, Warner JO, Turzikova J, et al. Markers of eosinophilic inflammation and tissue re-modelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(1):43–51. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00239.x.
61. Izuhara K, Conway SJ, Moore BB, et al. Roles of periostin in respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):949–956. doi: 10.1164/rccm.201510-2032PP.
62. Parulekar AD, Atik MA, Hanania NA. Periostin, a novel biomarker of TH2-driven asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(1):60–65. doi: 10.1097/MCP.0000000000000005.
63. Inoue T, Akashi K, Watanabe M, et al. Periostin as a biomarker for the diagnosis of pediatric asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(5):521–526. doi: 10.1111/pai.12575.
64. Lopez-Guisa JM, Powers C, File D, et al. Airway epithelial cells from asthmatic children differentially express proremodeling factors. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):990–997. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.035.

П.Ф. Литвицкий, Т.Н. Жевак

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Гемобластозы. Лейкозы лимфоидного происхождения

Контактная информация:

Литвицкий Пётр Францевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: +7 (495) 708-34-81, e-mail: litvicki@mma.ru

Статья поступила: 19.10.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

В лекции приводится характеристика гемобластозов: опухолей из гемопоэтических клеток, их виды, этиология и ключевые звенья патогенеза, клинические проявления и механизмы их развития, обусловленные ими системные расстройства, принципы их диагностики и лечения.

Ключевые слова: гемобластозы, патогенез, опухолевый атипизм, лимфолейкоз.

(Для цитирования: Литвицкий П.Ф., Жевак Т.Н. Гемобластозы. Лейкозы лимфоидного происхождения. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (5): 457–470. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1620)

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Гемобластозы (от др.-греч. αἷμα — кровь, βλαστός — росток, зародыш) — новообразования, возникающие из гемопоэтических клеток, — составляют более 1/3 всех опухолей в педиатрической популяции и являются основной причиной смерти среди всех болезней системы крови у детей.

В последние десятилетия взгляды на природу и патогенез гемобластозов существенно изменились; их классификация, диагностические и прогностические критерии постоянно совершенствуются; стратегия и тактика лечения преследуют все более оптимистичные цели.

Этиология гемобластозов

Причина гемобластозов — канцерогенные агенты. Различные канцерогены, действуя на геном кроветворной клетки, вызывают трансформацию ее нормальной генетической программы на программу формирования злокачественного новообразования [1].

Канцерогенные агенты по происхождению делят на три группы.

1. Химические канцерогены.

Доказано, что многие химические вещества, в т.ч. некоторые лекарственные средства, способны (при определенных условиях) вызывать гемобластоз. Из лекар-

ственных препаратов, используемых для проведения высокодозной химиотерапии, сильными мутагенами являются хлорамбуцил, прокарбазин, циклофосфамид, ломустин, тенипозид, этопозид. Регистрируемая частота развития лейкозов через 2–10 лет после их применения достигает 5–15%. К возникновению опухолей могут приводить химические агенты, входящие в состав пищи, и соединения, используемые в различных сферах производства. Известно более 1500 органических и неорганических химических соединений, потенциально обладающих канцерогенным эффектом (рис. 1).

Важно, что большинство потенциально канцерогенных веществ сами по себе не вызывают развитие гемобластоза. Проканцерогены, или преканцерогены, — патогенные агенты непрямого действия — в организме подвергаются физико-химическим превращениям, в результате чего становятся конечными — истинными — канцерогенами (рис. 2). Конечными канцерогенами, вызывающими изменения в геноме нормальной клетки, которые ведут к ее трансформации в опухолевую, являются алкилирующие соединения, эпоксиды, диолэпоксиды, свободнорадикальные формы ряда веществ.

2. Физические канцерогены.

К физическим канцерогенам относят радиоактивное излучение веществ, содержащих ^{32}P , ^{131}I , ^{90}Sr и др., рент-

Peter F. Litvitsky, Tatyana N. Zhevak

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Hematological Malignancies. Lymphocytic Leukaemia

The lecture gives characteristics of leukaemia: tumours of hematopoietic cells, its types, etiology and pathogenesis key links, clinical manifestations and mechanisms of its development, caused systemic disorders, principles of its diagnosis and treatment.

Key words: haematological malignancies, pathogenesis, tumour atypia, lymphocytic leukaemia.

(For citation: Litvitsky Peter F., Zhevak Tatyana N. Hematological Malignancies. Lymphocytic Leukaemia. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (5): 457–470. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1620)

Рис. 1. Основные классы химических канцерогенов

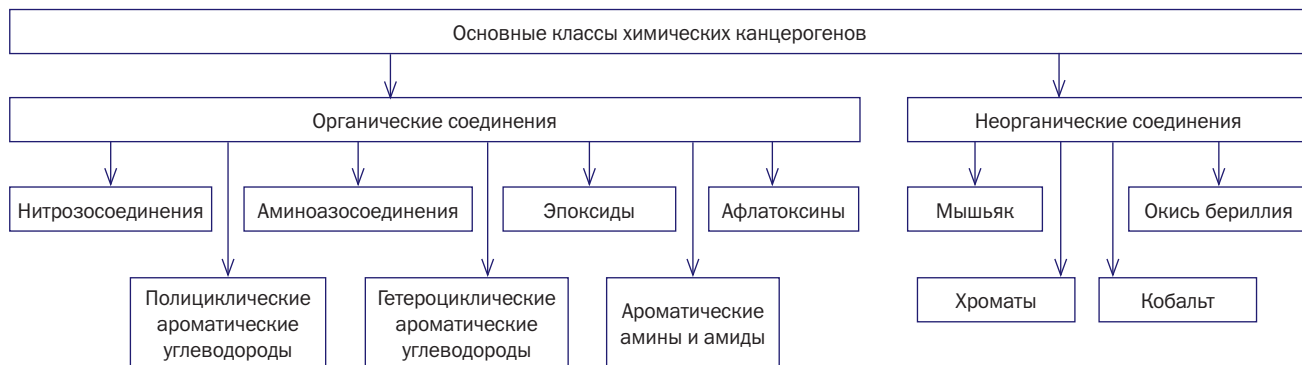


Рис. 2. Трансформация и реализация канцерогенного действия химических веществ



геновские лучи; поток нейтронов; α -, β - и γ -частицы; ультрафиолетовый спектр. ДНК — основная мишень канцерогенных агентов — подвергается либо их прямому действию, либо через своеобразные медиаторы канцерогенеза — свободные радикалы кислорода, липидов и других органических и неорганических веществ. Лица, хронически, периодически или даже однократно подвергавшиеся воздействию физических мутагенов, в т.ч. с лечебной целью, представляют группу риска по развитию различных видов гемобластозов. Доказанным является факт развития гемобластозов после высокодозной лучевой терапии опухолей (у 5–10% пациентов). У врачей-рентгенологов лейкозы выявляются чаще, чем у врачей других специальностей. Воздействие радиации при нарушении технической безопасности, при авариях на атомных реакторах, при ядерных испытаниях (в качестве примера можно привести бомбардировку Хиросимы и Нагасаки в 1945 г.) повышает уровень заболеваемости среди пострадавших по сравнению с общей популяцией. Как правило, после эпизода или курса облучения, лейкоз развивается в течение 5–10 лет.

3. Биологические канцерогенные агенты (онкогенные вирусы).

Доказан факт инициации гемобластозов под влиянием онкогенных вирусов. Так, вирус Эпштейна–Барр приводит к развитию лимфомы Беркитта, вирус Т-клеточного лейкоза человека типа I — к Т-лимфолейкозу. Ретровирусы, аденовирусы и аденоассоциированные вирусы могут встраиваться в геном кроветворных клеток человека и вызывать их опухолевую трансформацию. По типу вирусной нуклеиновой кислоты онкогенные вирусы подразделяют на ДНК- и РНК-содержащие. Гены ДНК онковирусов непосредственно внедряются в геном клетки-мишени. Участок ДНК онковируса (собственно онкоген), интегрированный с клеточным геномом, вызывает опухолевую трансформацию клетки, при этом не исключается, что

один из генов онковируса может играть роль промотора клеточного протоонкогена. К ДНК-содержащим онковирусам относятся некоторые виды аденовирусов, паповавирусы и герпесвирусы (например, вирус Эпштейна–Барр). РНК-содержащие вирусы — онкорнавирусы, или ретровирусы, — интегрируют свою нуклеиновую кислоту в клеточный геном не непосредственно, а после образования ДНК-копий на матрице РНК. Такая ДНК-копия беспрепятственно встраивается в геном гемопоэтической клетки-мишени, гены ее экспрессируются, что обуславливает ее трансформацию в клетку гемобластога.

Факторы риска гемобластозов

Выявлен ряд факторов, с одной стороны, не способных вызывать гемобластоз, однако, с другой, создающих условия, существенно повышающие эффект действия канцерогенных агентов.

1. Генетическая предрасположенность к онкогенезу.

Описано доминантное и рецессивное наследование хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), а также низкая заболеваемость этим лейкозом в одних этнических группах и высокая — в других. Чаще в этих случаях наследуется не сам лейкоз, а «нестабильность» генома — сниженная резистентность хромосом гемопоэтических клеток к действию мутагенов, что предрасполагает эти клетки к опухолевой трансформации. В ряде случаев генетическая природа предрасположенности к возникновению опухолей определена. К числу наиболее значимых относятся:

- аномалии генов репарации ДНК (определяют повышенную «чувствительность» к канцерогенным факторам);
- дефекты генов-супрессоров опухолевого роста (например, при многих гемобластозах выявляется дефект белка p53);
- другие генные и хромосомные дефекты, выявляемые при лейкозах (так, при хроническом миелолейкозе нередко выявляется филадельфийская хромосома — результат реципрокной транслокации локусов хромосом 9 и 22 с формированием гена *BCR-ABL1*, его экспрессией и синтезом белка с тирозинкиназной активностью).

При В-клеточных лимфомах и лейкозах часто обнаруживают разрывы в хромосоме 14 в локусе 32q, где локализируются гены, кодирующие синтез тяжелых цепей иммуноглобулинов. Более высокая заболеваемость лейкозами наблюдается при врожденном агранулоцитозе, целиакии, анемии Фанкони, синдроме Дауна, синдроме Вискотта–Олдрича, нейрофиброматозе Реклингхаузена и ряде других.

2. Сниженная активность механизмов противоопухолевой защиты организма (см. ниже).

Под воздействием того или иного канцерогена и при наличии факторов риска гемопоэтическая клетка претерпевает ряд последовательных изменений, которые приводят к гемобластозу. Следует отметить, что особенностью этиологии хронического лимфолейкоза является тот факт, что до настоящего момента не установлена роль каких-либо канцерогенов в развитии этой патологии. В литературе обсуждается точка зрения о причинной роли многократной экспозиции антигенов (в частности, бактериальных и аутоантигенов, образовавшихся в процессе апоптоза), приводящей к стимуляции лимфоидной ткани.

Патогенез гемобластозов

Трансформация нормальной гемопоэтической клетки в опухолевую — результат изменений в ее генетической программе. В большинстве случаев это изменение определяет прогноз болезни и стратегию лечения. Нестабильность генома клетки, ставшей опухолевой, приводит к появлению в первоначальном опухолевом клоне новых субклонов, среди которых в процессе жизнедеятельности организма, а также под воздействием лечения «отбираются» наиболее автономные клетки новообразования (феномен «опухолевой прогрессии»). Этим феноменом объясняют прогрессивность течения гемобластозов, их резистентность к цитостатикам, генерализацию процесса и нарастание степени злокачественности.

Единый конечный результат действия канцерогенов различной природы (химической, биологической, физической) на гемопоэтические клетки (их опухолевая трансформация) обеспечивается нарушением взаимодействия в клеточном геноме онкогенов и антионкогенов. Стимуляция канцерогенами экспрессии онкогенов

и/или депрессия антионкогенов и обеспечивает опухолевую трансформацию клеток. В этом процессе выделяют несколько общих этапов (рис. 3).

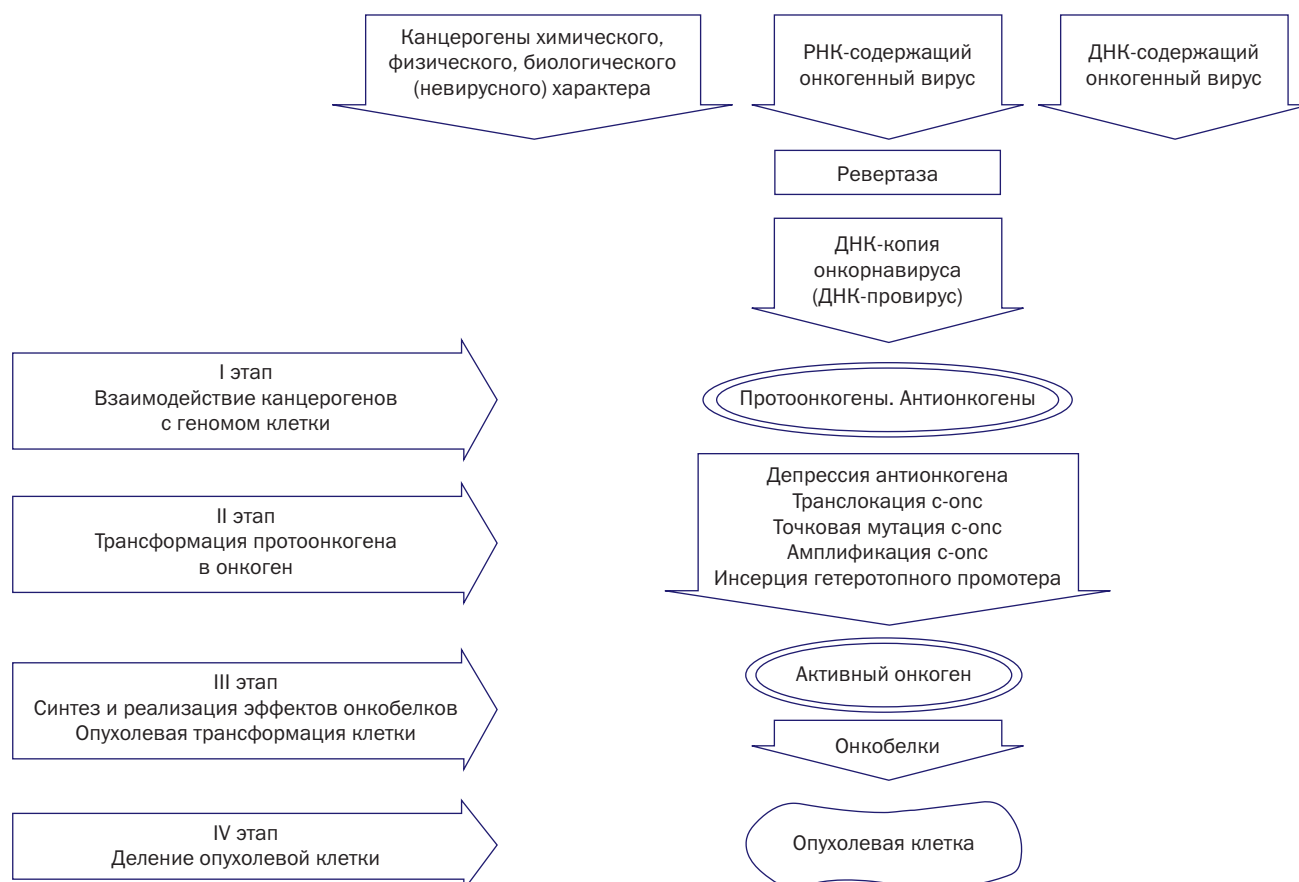
На *первом этапе* происходит взаимодействие канцерогенов с прото- и антионкогенами (онкосупрессорами) генома нормальной гемопоэтической клетки. На *втором этапе* канцерогенеза вследствие этого взаимодействия подавляется активность онкосупрессоров, а также происходит трансформация протоонкогенов в онкогены. Экспрессия онкогена — необходимое и достаточное условие для трансформации нормальной клетки в опухолевую. В результате подавления активности онкосупрессоров и экспрессии онкогенов на *третьем этапе* синтезируются и реализуют свои эффекты (непосредственно или с участием клеточных факторов роста и рецепторов к ним) онкобелки. С этого момента генотипически измененная гемопоэтическая клетка приобретает опухолевый фенотип. На *четвертом этапе* клетка гемобластоза начинает делиться с образованием клона подобных ей атипичных клеток.

Неопластический клон при гемобластозах имитирует иерархическую структуру нормального кроветворения. Аргументами этому тезису являются:

- обнаружение пролиферирующих клеток, способных к самоподдержанию и самообновлению;
- наличие меняющегося числа клеток с высоким, но не бесконечным пролиферативным потенциалом;
- выявление большого числа гемопоэтических клеток в покоем состоянии (аналог дифференцированного пула кроветворных клеток при нормальном гемопоэзе).

Указанные клеточные пулы находятся в динамическом равновесии, изменение которого влияет на клиническое течение, прогноз заболевания и ответ на терапию. Пул самообновляющихся опухолевых клеток (0,2–1%), спо-

Рис. 3. Общие этапы канцерогенеза



способных давать начало новым гемопоэтическим клеткам, подобен (но не идентичен!) стволовым кроветворным клеткам. Эти клетки получили название *лейкозных стволовых клеток*. Эта клеточная популяция гетерогенна, чему способствуют их aberrантная дифференцировка, а также постоянные мутации и эпигенетические изменения [2]. Результаты специальных исследований позволили сделать вывод, что лейкозные стволовые клетки образуются вследствие лейкомогенных мутаций на уровне стволовой кроветворной клетки. Исключением являются некоторые виды лейкозов (например, острый промиелоцитарный лейкоз), когда лейкозная стволовая клетка имеет фенотип более зрелых предшественников. Как следствие, лейкозные стволовые клетки и стволовые кроветворные клетки имеют большое сходство (наряду с рядом фенотипических и молекулярно-генетических отличий). Основными маркерами и тех и других клеток являются CD34+, CD38-, CD71-, HLA-DR-, CD90-. На лейкозных стволовых клетках дополнительно экспрессирован антиген CD123 (рецептор к интерлейкину 3) и отсутствует CD117 (KIT-рецептор). Лейкозные стволовые клетки при остром лимфобластном лейкозе экспрессируют и CD58. Считается, что лейкозогенные мутации приводят к усилению эффектов пролиферативных сигналов, к отмене апоптоза опухолевых клеток и/или блоку их дифференцировки, повышению способности к самообновлению. Указанные изменения сопровождаются формированием состояния нестабильности генома. Методы молекулярной генетики выявили в лейкозных стволовых клетках признаки мутации генов опухолевой супрессии (*IRF1*, *DAPK*), генов транскрипционного антиапоптотического фактора NF-kB и тирозинкиназного рецептора FLT3 и др. [1–5].

Формирование нестабильного генома лейкозных стволовых клеток обусловлено повышением их способности к самообновлению и, соответственно, к нарушению реализации механизмов репликативного старения. Это создает условия для отмены теломеразного контроля пролиферации клеток гемобластоза. Теломерные участки хромосом (теломеры) представляют собой концевые повторяющиеся строго определенные нуклеотидные последовательности (TTAGGG)_n. Образующиеся теломерные «шапочки» предохраняют хромосомы от слияний, транслокаций и других аномальных изменений в процессе митоза. В норме при пролиферации клеток имеет место неполная репликация концевых участков, происходит их укорочение. «Концевая недорепликация» частично компенсируется специализированным ферментом — теломеразой. В подавляющем большинстве клеток человека теломераза надежно репрессируется. Именно поэтому при каждом делении происходит укорочение теломерных участков. И лишь в митотически активных клетках сохраняется ограниченная, временно индуцируемая теломеразная активность. Сигналом для выхода клетки из митоза служит достижение теломером минимальной длины, обеспечивающей защиту хромосомы от повреждения. Это явление названо репликативным старением. Репликативное старение у человека — мощный барьер на пути развития опухолей. Однако в 85–90% всех опухолей человека обнаруживают активацию теломеразы, что создает условия безграничной пролиферации опухолевых клеток. Известно, что ~95% лейкозных стволовых клеток находится в покоем состоянии, и, несмотря на малое общее количество этих клеток, по-видимому, именно они избегают медикаментозного уничтожения и образуют резидуальную опухолевую популяцию, которая может быть основой рецидива гемобластоза [2, 4].

Развитие любого новообразования проходит несколько стадий — инициации, промоции, опухолевой прогрес-

сии. Стадия инициации может быть спровоцирована генетическим повреждением, определяющим развитие болезни (Disease-defining lesion), то есть специфической мутацией, обеспечивающей формирование клона клеток гемобластоза. Клетки этого клона, обладая высоким пролиферативным потенциалом, активно делятся (стадия промоции); на этом этапе возможно формирование нестабильного генома и, соответственно, его новых аномалий, способствующих или активации пролиферации, и/или угнетению апоптоза, и/или дисрегуляции клеточного цикла. В частности, при лимфоидных опухолях возможна состыковка кодирующих последовательностей протоонкогена и сильных промоторов генов TcR (T-cell receptor) или иммуноглобулинов, что приводит к количественным изменениям в экспрессии протоонкогенов [3]. Мутации могут представлять не только нарушения в геноме, но и носить эпигеномный характер (в частности, в результате нарушения метилирования ДНК или ацетилирования гистонов и, соответственно, изменения экспрессии генов, регулирующих пролиферативную активность клеток гемобластоза или их способность к выживанию) [6]. Накопление этих повреждений и формирование все более и более агрессивного клона опухолевых клеток характеризует стадию опухолевой прогрессии.

Биологические особенности гемобластозов

Для гемобластоза (как для любого новообразования) характерно формирование атипизма, нарастающего в ходе опухолевой прогрессии.

Атипизм гемобластозов — это совокупность существенных качественно и количественно измененных биологических свойств клеток и ткани новообразования, отличающих их от аутологичных нормальных и других патологически измененных клеток и тканей. Различают тканевую и клеточный атипизм.

• Тканевая атипизм.

Свойство солидных опухолей, которое характеризуется нарушением структуры опухолевой ткани. Что касается гемобластозов, то структурный атипизм характерен, в частности, для таких онкогематологических заболеваний, как лимфомы, опухоль при которых может иметь различную форму и размеры.

• Клеточный атипизм.

Может проявляться в виде структурных (морфологических), обменных (биохимических) и функциональных нарушений.

• Структурный, или морфологический, атипизм.

Структурный атипизм клеток при онкогематологических заболеваниях проявляется, например, наличием двух типов клеток в гемопоэтической ткани и периферической крови — нормальных и опухолевых. Опухолевые клетки имеют необычное строение и отличаются от нормальных клеток по величине, форме, антигенам мембраны (возможно появление маркеров опухолей, то есть изменение иммунофенотипа неопластических клеток). Изменяются количество и структура мембранных рецепторов лейкозных клеток, ядра отличаются по величине и форме, структуре хроматина. Наблюдаются различные цитогенетические и генетические дефекты.

• Биохимический атипизм лейкозных клеток.

Характеризуется отклонением от нормы биохимических характеристик клеток и/или продуктов их метаболизма. В опухолевых клетках усилены все виды обмена (углеводов, белков, липидов), повышен синтез нуклеиновых кислот, что необходимо для обеспечения митотической активности этих клеток. В малигнизированных клетках возможно нарушение водно-электролитного обмена. При

онкогематологических заболеваниях помимо общих возможно формирование и специфических признаков опухолевого атипизма: прекращение синтеза лейкозными клетками отдельных ферментов (например, кислой фосфатазы, миелопероксидазы) и, как следствие, катализируемых ими процессов; пара- и диспротеинемии (наблюдается, например, при миеломной болезни, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей Франклина).

• *Атипизм функций клеток гемобластозов.*

При гемобластозах нарушаются функции как трансформированных (опухолевых), так и нормальных форменных элементов крови. Это приводит к существенным нарушениям фагоцитарной активности лейкоцитов, механизмов реализации клеточного и гуморального иммунитета, транспорта кислорода, CO_2 , микроэлементов, субстратов обмена веществ и метаболитов. В совокупности указанные нарушения кроме развития различных типов иммунодефицитов, геморрагий и/или тромбозов, гипоксии и других состояний обуславливают снижение противомикробной устойчивости и антибластомной резистентности организма.

Нарастание структурного, биохимического и функционального атипизма проявляется [6]:

- в виде нестабильности генома клеток новообразования;
- отсутствия их репликативного старения (иммортализация);
- снижения чувствительности их к ростосупрессирующим сигналам;
- способности к генерации пролиферативных сигналов и, соответственно, пониженной потребности во внешних сигналах для инициации и поддержания клеточной пролиферации;
- нарушения процессов апоптоза, некроптоза и аутофагии;
- нарушения дифференцировки клеток опухоли;
- изменения структуры цитоскелета клеток новообразования;
- взаимодействия их со стромальными клетками с взаимопотенцирующим влиянием продуцируемых ими цитокинов;
- индукции ангиогенеза;
- нарушения межклеточного взаимодействия, создающего условия к инвазии в нормальные ткани;
- способности к метастазированию (при лейкозах — инфильтрации тканей).

Одной из важных особенностей атипизма опухолевых клеток является изменение их цитоскелета. В связи с этим нарушается адгезионное взаимодействие клеток друг с другом и с внеклеточным матриксом, в результате чего формируется так называемый локомоторный фенотип клеток новообразования. Способность клеток новообразования к инвазии сочетается с увеличением продукции ими протеолитических ферментов, которые разрушают внеклеточный матрикс и обеспечивают трансформацию неактивных форм «мотогенных» цитокинов в активные, способствуя миграции клеток. Установлено, что многие цитокины являются одновременно и митогенами и мотогенами (например, EGF, HGF/SF, PDGF, VEGF и др.). Имеет значение и активация белков семейства Ras, что приводит к повышению активности малых ГТФаз семейства Rho, играющих ключевую роль в полимеризации актина, реорганизации цитоскелета и регуляции движения клеток [6].

Приобретение клетками гемобластоза локомоторного фенотипа происходит параллельно с повреждением эндотелия. Это проявляется изменением адгезивно-агрегационных свойств сосудистой стенки, усилением лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия, адгезией лейкоцитов и их миграцией через эндотелий. Таким

образом, создаются условия для инфильтрации органов и тканей клетками гемобластоза, в результате чего развиваются лимфаденопатии, гепато- и спленомегалия, формируются лейкемиды.

В последнее время пересмотрены представления о значении неоангиогенеза в патогенезе лейкозов. Считается, что наблюдаемая при лейкозах повышенная васкуляризация красного костного мозга является следствием продукции опухолевыми клетками сосудистого эндотелиального фактора роста типа A (VEGF-A), обладающего ангиогенным эффектом. Проллиферирующие эндотелиальные клетки также продуцируют указанный фактор. В свою очередь образующийся в большом количестве VEGF-A может взаимодействовать с неопластическими клетками, имеющими рецепторы к нему, — VEGFR-1 и VEGFR-2 [6]. Таким образом, имеет место ауто- и паракринная активация пролиферации неопластического клона клеток.

В отличие от солидных опухолей при лейкозах наблюдается и выступает на первый план недостаточность гемопоэтической ткани. Это происходит в результате вытеснения нормальных кроветворных клеток неограниченно размножающимися лейкозными клетками, а также вследствие угнетения пролиферации нормальных элементов под влиянием факторов, синтезируемых малигнизированными клетками. В результате развиваются анемия, тромбоцитопения, уменьшается количество нормальных лейкоцитов. Прогрессирование тромбоцитопении создает условия для развития геморрагического синдрома. Уменьшение количества нормальных лейкоцитов даже при высоком содержании клона лейкозных клеток сопровождается нарушением специфических и неспецифических механизмов иммунобиологической защиты организма и, соответственно, снижением устойчивости организма к возбудителям инфекций и нередко к развитию других опухолей. Последние часто являются непосредственной причиной гибели больных с гемобластозами. При нарушении функций лимфоидных клеток возможно развитие и иммунопатологических состояний, в частности иммунной аутоагрессии [3–6]. В основу формирования и нарастания атипизма гемобластозов заложен процесс опухолевой прогрессии (рис. 4). По существу, это механизм нарастания степени злокачественности гемобластозов в результате изменений генетической программы их клеток: клетки, становясь гетерогенными и получая своего рода автономность, приспосабливаются к условиям среды, становятся невосприимчивыми к цитостатической терапии.

Гематологические и системные проявления гемобластозов

Костный мозг при лейкозах характеризуется изменением общего числа форменных элементов крови, относящихся к двум качественно разным типам гемопоэза — нормальному и опухолевому, и увеличением числа делящихся гемопоэтических клеток гемобластоза («омоложение» состава гемопоэтических клеток), что сопровождается нарастанием количества атипичных бластных клеток (рис. 5).

В периферической крови выявляется ряд характерных признаков.

1. Изменение общего количества клеток гемобластоза различной степени зрелости (бластных, созревающих).

В зависимости от этого выделяют четыре формы лейкоза: лейкемический (число лейкоцитов превышает $30-50 \times 10^9/\text{л}$, большое количество бластных форм лейкозных клеток); сублейкемический [общее количество лейкоцитов выше нормы ($N\ 30-50 \times 10^9/\text{л}$), большое

Рис. 4. Признаки опухолевой прогрессии гемобластозов

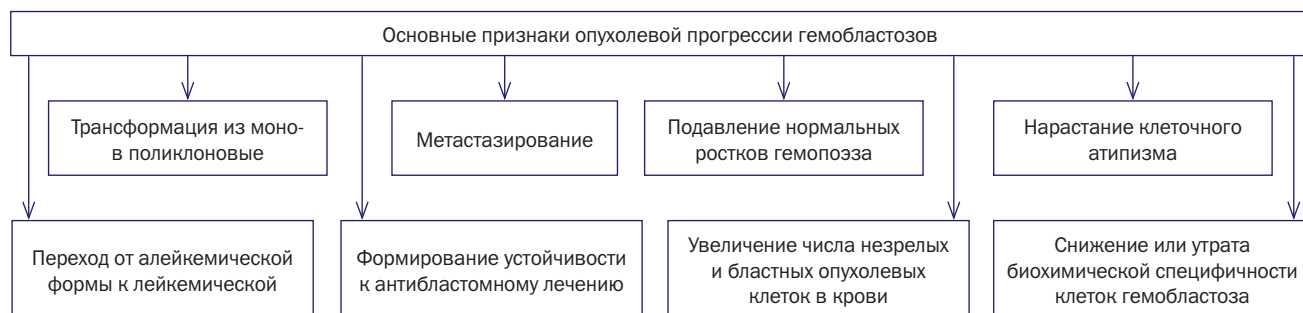
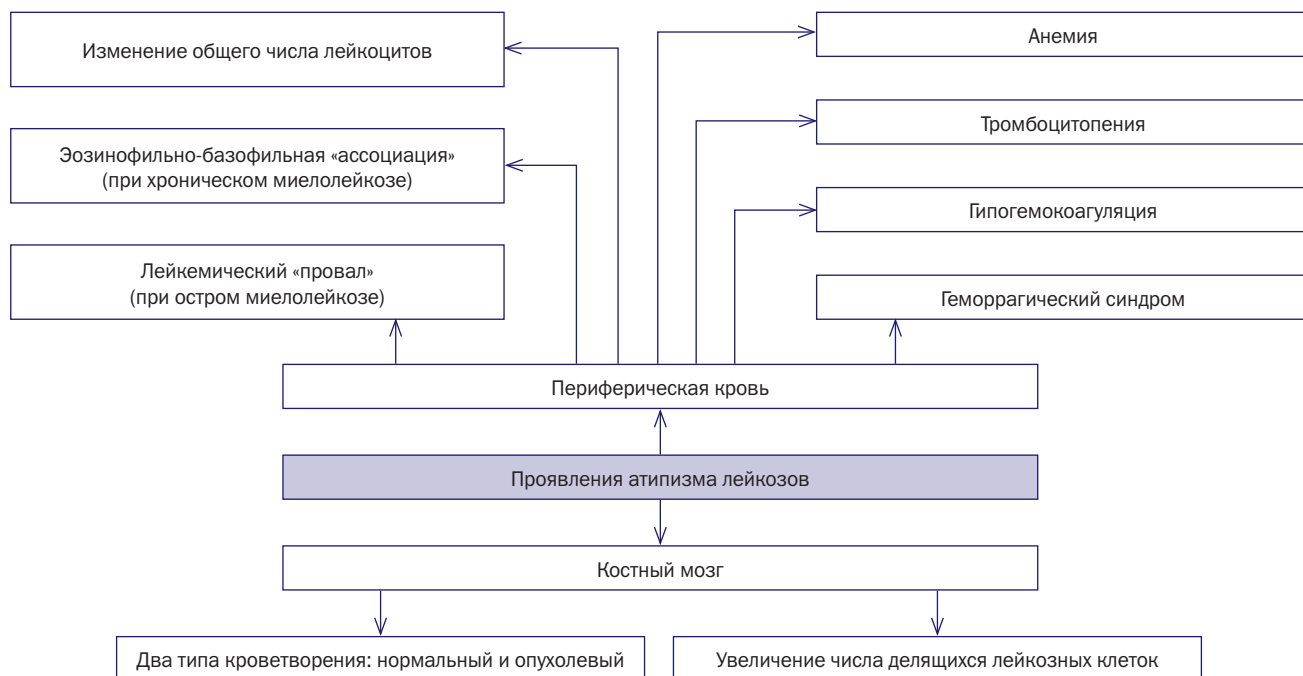


Рис. 5. Основные проявления атипизма роста гемобластозов на примере лейкозов



число бластных клеток]; лейкопенический (общее число лейкоцитов ниже нормы, сравнительно небольшое количество клеток гемобластома); алейкемический (количество лейкоцитов в диапазоне нормы, отсутствие бластных клеток; атипичные клетки — бластные и молодые формы — находят лишь в ткани костного мозга).

2. Лейкемический «провал» (*hiatus leukaemicus*; лейкокемические «ворота», или лейкокемическое «зияние»).

Выявляется этот феномен при остром миелобластном лейкозе и характеризуется наличием в периферической крови бластных, молодых и зрелых форм лейкозных клеток при отсутствии («провал») одной или нескольких переходных форм.

3. Анемия, сопровождающая большинство лейкозов, особенно острых.

4. Тромбоцитопения и снижение свертываемости крови.

5. Геморрагический синдром, характеризующийся кровоизлияниями и частыми кровотечениями, в т.ч. в полости тела и полые органы (желудок, кишечник, пищевод, мочевой пузырь и др.).

Виды гемобластозов

В соответствии с классификацией экспертов Всемирной организации здравоохранения (2008, модификация в апреле 2016 г.), все опухоли из клеток гемопоэтической

ткани (гемобластозы) делятся на **лимфоидные** и **миелоидные** [7, 8].

Ведущее место среди опухолей детского возраста отводится острым лейкозам (30%), при этом 4/5 всех случаев острых лейкозов у детей приходится на острый лимфобластный лейкоз, 1/5 — на острый миелобластный лейкоз [9] (рис. 6).

Как уже отмечалось, острый лейкоз — наиболее частый вариант опухолей (30% от всех новообразований). Формы хронического лейкоза и миелодиспластического синдрома в педиатрической практике встречаются редко, поэтому на представленной диаграмме они не выделены (включены в категорию «Другие опухоли»).

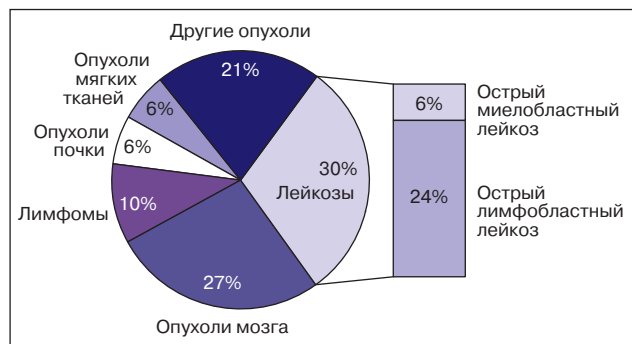
Ниже приводится характеристика именно лимфолейкозов.

ОСТРЫЕ ЛИМФОБЛАСТНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Развиваются у детей в 80%, у взрослых пациентов — примерно в 20% случаев. Это наиболее частый вариант опухолей, встречающихся в детском возрасте. Около 80% всех случаев острого лейкоза приходится на острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ), в 15–20% случаев диагностируется острый миелолейкоз.

Пик заболеваемости ОЛЛ регистрируется в возрасте 2–3 лет. В последние несколько десятилетий наблюдаются значительные успехи в лечении этого вида лей-

Рис. 6. Наиболее частые виды опухолей у детей



коза: длительный период выживаемости отмечается в 90% случаев. Однако некоторые варианты опухоли по-прежнему сопровождаются высоким уровнем летальности. Последнее обстоятельство продиктовано наличием определенных цитогенетических и молекулярно-генетических аномалий.

Из других гемобластозов относительно часто встречаются лимфомы — не менее 10% случаев от всех неоплазий (см. рис. 6). Около 90% всех лимфом у детей приходится на лимфому Беркитта и анапластическую крупноклеточную лимфому с Ki-1-иммунофенотипом.

Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов — наиболее частый вариант лейкоза у взрослых пациентов (25–30% всех случаев). Из других вариантов лимфом у взрослых относительно широко распространены крупноклеточные лимфомы — диффузная (30–40%) и фолликулярная (20–35%). Важными нозологическими формами являются также лимфома из зоны мантии и лимфома маргинальной зоны лимфоузла. Нередко встречается множественная миелома, характеризующаяся клональной пролиферацией атипичных плазматических клеток. По данным ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, в России в 2009 г. заболеваемость этой формой патологии составила 1,9 на 100 000 человек в год [3].

Виды лимфоидных опухолей

Среди лимфоидных новообразований выделяют *острый лимфобластный лейкоз* и *лимфоидные опухоли из зрелых клеток*. Важно, что современная классификация не дифференцирует лейкозы и лимфомы как самостоятельные формы злокачественных опухолей. Считается неоспоримым факт биологического единства опухолей из клеток-предшественников (ОЛЛ и лимфобластная лимфома) либо из зрелых В-клеток (хронический лимфолейкоз и В-клеточная лимфома из малых лимфоцитов). Соответствующие лейкоз и лимфома рассматриваются как разные стадии одного процесса. При этом лейкоз характеризуется первичным поражением костного мозга, в то время как при лимфоме опухоль имеет нодальную или экстранодальную локализацию с последующим возможным вовлечением в процесс костного мозга и периферической крови, то есть лейкометризацией лимфомы.

Острые лейкозы — это гетерогенная группа клональных опухолей из клеток кроветворной ткани, характеризующихся повышенной пролиферацией, нарушением дифференцировки, накоплением в костном мозге и периферической крови опухолевых гемопоэтических клеток.

Острые лимфобластные лейкозы образуют группу заболеваний, отличающихся по клиническим признакам, иммунологическим, цитохимическим, генетическим и прогностическим особенностям.

Классификация ОЛЛ

В предложенной в 1976 г. и пересмотренной в 1991 г. франко-американо-британской (FAB) группой исследователей морфологической классификации выделяются L1, L2 и L3 варианты ОЛЛ. Однако цитологическая классификация имеет ограниченное значение, так как не описывает корреляции ни с иммунологическими и молекулярно-генетическими характеристиками, ни с ответом на полихимиотерапию и прогнозом. Именно поэтому данная классификация не используется для определения различных групп риска и, соответственно, для проведения эффективной терапии. В 1995 г., согласно предложению Европейской группы по изучению иммунологии лейкозов (European Group for the Immunological Characterization of Leukemia, EGIL), все ОЛЛ делят на две большие группы — В- и Т-линейной направленности, которые в свою очередь подразделяют на подтипы в зависимости от стадии дифференцировки лимфоцитов. При этом специалисты ориентируются на последовательное изменение набора антигенов (цитоплазматических и мембранных). Эта иммунологическая классификация способствовала более эффективному прогнозированию и лечению ОЛЛ [3].

В настоящее время наиболее признана в клинической практике классификация острых лейкозов, предложенная экспертами ВОЗ в 2008 г. В соответствии с ней на основе клонального происхождения и предполагаемого прогноза выделяют следующие подгруппы ОЛЛ [3, 10]:

- В-лимфобластный лейкоз/лимфома, никак более не категоризированный;
- В-лимфобластный лейкоз с характерными (рекуррентными) генетическими нарушениями;
- В-лимфобластный лейкоз с $t(9;22)(q34;q112)$; BCR-ABL1;
- В-лимфобластный лейкоз с $t(v;11q23)$; MLL реаранжировкой;
- В-лимфобластный лейкоз с $t(12;21)(p13;q22)$ TEL-AML1 (ETV6-RUNX1);
- В-лимфобластный лейкоз с гипердиплоидией;
- В-лимфобластный лейкоз с гиподиплоидией;
- В-лимфобластный лейкоз с $t(5;14)(q31;q32)$ IL3-IGH;
- В-лимфобластный лейкоз с $t(1;19)(q23;p133)$; TCF3-PBX1;
- Т-лимфобластный лейкоз/лимфома, никак более не категоризированный.

В 2016 г. гематологи осознали факт существенного расхождения реальной клинической практики и имеющихся классификаций ОЛЛ, не учитывающих последние достижения медицинской науки и, следовательно, препятствующих осуществлению эффективного диагностического поиска и формированию стратегии лечения ОЛЛ. В связи с этим в Чикаго 31 марта и 1 апреля 2016 г. патологами, гематологами, онкологами и генетиками многих стран мира было проведено 2 рабочих совещания (Clinical Advisory Committees), целью которых стала модификация классификации лейкозов, предложенной экспертами ВОЗ в 2008 г. [8].

Эта классификация была дополнена двумя нозологическими формами ОЛЛ:

- В-лимфобластным лейкозом с транслокацией, включающей гены тирозинкиназных рецепторов или цитокинных рецепторов ($BCR-ABL1$ -подобный *острый лимфобластный лейкоз*);
- В-лимфобластным лейкозом с интрахромосомной амплификацией хромосомы 21 (iAMP21).

Учитывая постоянное выявление новых генетических повреждений при ОЛЛ, не исключено, что вскоре в принятые классификации будут введены и другие ранее не извест-

ные подтипы заболевания. В соответствии с литературными данными, такими подтипами могут быть варианты патологии с генетическими аномалиями генов *PAX5*, *NOTCH1*, *IKZF1*, *JAK1/2*, *CRLF2*, активация киназного пути при Ph-подобном остром лимфолейкозе, *CREBBP*, *NT5C2* и др. [11].

Лимфоидные новообразования из зрелых гемопоэтических клеток. В клинической практике также используется классификация экспертов ВОЗ (2008), дополненная в 2016 г. новыми вариантами патологии (табл. 1) [7]. Ниже приводится характеристика этиологии,

Таблица 1. Классификация зрелых лимфоидных, гистиоцитарных опухолей и опухолей из дендритических клеток (ВОЗ, 2008, 2016)

Зрелые В-клеточные опухоли	Зрелые Т- и NK-клеточные опухоли
- Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов - Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз* - В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз - Лимфома маргинальной зоны селезенки - Волосатоклеточный лейкоз - Лимфома/лейкоз селезенки, неклассифицированная — диффузная мелкоклеточная В-клеточная лимфома красной пульпы селезенки — вариант волосатоклеточного лейкоза - Лимфоплазмочитарная лимфома — макроглобулинемия Вальденстрема - Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS), IgM* — μ-болезнь тяжелых цепей — γ-болезнь тяжелых цепей — α-болезнь тяжелых цепей - Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS), IgG/A* - Плазмноклеточная миелома - Солитарная плазмочитома костей - Внекостномозговая плазмочитома - Болезнь, обусловленная депонированием моноклонального иммуноглобулина* - Экстранодальная лимфома маргинальной зоны malt-типа (Mucosa-associated lymphoid tissue) - Нодальная лимфома маргинальной зоны — нодальная лимфома маргинальной зоны у детей* - Фолликулярная лимфома — фолликулярная опухоль <i>in situ</i>* — дуоденальный тип фолликулярной лимфомы* - Фолликулярная лимфома у детей* - Крупноклеточная В-клеточная лимфома с IRF4 реаранжировкой* - Первичная кожная лимфома фолликулярных центров - Лимфома из клеток мантии — опухоль из клеток мантии <i>in situ</i>* - Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДКВКЛ), NOS - Т-клеточная/богатая гистиоцитами крупноклеточная В-лимфома - Первичная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДКВКЛ) центральной нервной системы - Первичная кожная ДКВКЛ, leg-тип - ВЭБ-позитивная ДКВКЛ, NOS* - ДКВКЛ, ассоциированная с хроническим воспалением - Лимфоматоидный гранулематоз - Первичная медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома - Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома - АЛК-позитивная крупноклеточная В-клеточная лимфома - Плазмобластная лимфома - Первичная лимфома серозных полостей - HHV8-позитивная ДКВКЛ, NOS* - Лимфома Беркитта - Беркитт-подобная лимфома с 11q абберацией* - Высокодифференцированная В-клеточная лимфома, с MYC и Bcl2 и/или Bcl6 реаранжировками* - Высокодифференцированная В-клеточная лимфома, NOS* - В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между ДКВКЛ и классической лимфомой Ходжкина	- Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз - Т-клеточный лейкоз из БГЛ - Хроническое ЛПЗ из NK-клеток - Агрессивный NK-клеточный лейкоз - Системная ВЭБ-позитивная Т-клеточная лимфома у детей* - Оспоподобное ЛПЗ* - Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых - Экстранодальная NK-/Т-клеточная лимфома, назальный тип - Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией - Мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома* - Индолентное Т-клеточное ЛПЗ желудочно-кишечного тракта* - Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома - Т-клеточная паникулитоподобная лимфома подкожной клетчатки - Грибовидный лейкоз - Синдром Сезари - Первичные кожные СБ30-позитивные Т-ЛПЗ - Первичная кожная $\gamma\delta$-Т-клеточная лимфома - Первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропическая цитотоксическая Т-клеточная лимфома - Первичная кожная акральная CD8+ Т-клеточная лимфома* - Первичное кожное CD4+ мелко-/среднеклеточное Т-клеточное ЛПЗ* - Периферическая Т-клеточная лимфома, NOS - Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома - Фолликулярная Т-клеточная лимфома* - Нодальная периферическая Т-клеточная лимфома с TFH-фенотипом* - Анапластическая крупноклеточная лимфома, АЛК-позитивная - Анапластическая крупноклеточная лимфома, АЛК-негативная - Анапластическая крупноклеточная лимфома, ассоциированная с грудным имплантатом* Лимфома Ходжкина - Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием - Классическая лимфома Ходжкина — нодулярный склероз — с обогащением лимфоцитами — смешанно-клеточный вариант — лимфоидное истощение Посттрансплантационные ЛПЗ - Плазмочитарная гиперплазия PTLD - Инфекционный мононуклеоз PTLD - Флоридная (прогрессирующая) фолликулярная гиперплазия PTLD* - Полиморфная PTLD - Мономорфная PTLD (В- и Т-/NK-клеточные типы) - Классическая лимфома Ходжкина PTLD Гистиоцитарные опухоли и опухоли из дендритных клеток - Гистиоцитарная саркома - Гистиоцитоз из клеток Лангерганса - Саркома из клеток Лангерганса - Опухоль из дендритных клеток, неуточненная - Саркома из интердигитирующих дендритных клеток - Фолликулярная саркома из дендритных клеток - Опухоль из фибробластических ретикулярных клеток - Диссеминированная ювенильная ксантогранулема - Болезнь Эрдагейма–Честера (Erdheim–Chester disease)*

Примечание. * — нозологические единицы, дополненные в классификацию экспертов ВОЗ в 2016 г. NK — натуральные киллеры, БГЛ — большие гранулярные лимфоциты, ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание, ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр, ДКВКЛ — диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, PTLD (от Posttransplant lymphoproliferative disorder) — посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание. NOS (от Not otherwise specified) — не указано иное.

патогенеза и клинико-лабораторных особенностей хронического лимфолейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов.

Лимфолейкозы
Хронический лимфолейкоз — это лимфопролиферативный лейкоз, морфологическим субстратом которого является клон зрелых CD5+CD19+CD20+CD23+ В-лимфоцитов, обнаруживаемых преимущественно в крови, костном мозге, лимфатических узлах, печени и селезенке.

Проявления лимфолейкозов
Жалобы пациента и клинические симптомы при острых лейкозах, в т.ч. при ОЛЛ, вызваны несколькими факторами — интоксикацией организма, инфильтрацией органов лейкозными клетками, развитием инфекций, геморрагическим синдромом, развитием анемии.

Интоксикация организма и инфекционные осложнения обуславливают неспецифические жалобы пациентов на слабость, потливость, отсутствие аппетита, озноб, повышение температуры тела до субфебрильных и фебрильных цифр, боли в костях, суставах и мышцах, высыпания на коже, головную боль. Развитие анемии, геморрагического синдрома, инфекционных осложнений вызваны угнетением нормальных ростков кроветворения лейкозными клетками. Анемический синдром проявляется бледностью, одышкой, сердцебиением, сонливостью. Геморрагический синдром характеризуется появлением петехий, экхимозов на коже, развитием носовых, желудочно-кишечных кровотечений, метrorрагий, кровоизлияний в мозг. В ряде случаев имеет место синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В 10–20% случаев диагностируются инфекционные осложнения бактериальной, грибковой или вирусной природы.

Инфильтрация органов и тканей клетками гемобластоза сопровождается лимфаденопатией, гепатоспленомегалией (в ~75% случаев), формированием лейкомидов. Возможно также развитие гингивитов, гиперплазии слизистой оболочки ротовой полости и желудочно-кишечного тракта. При морфологическом исследовании ликвора, компьютерной и магнитно-резонансной томографии в 5–20% при ОЛЛ наблюдается поражение центральной нервной системы (нейролейкоз). Для 50% больных характерны клинические симптомы менингита или состояния, обусловленные как повышенным внутричерепным дав-

лением (головная боль, тошнота, рвота, сонливость), так и поражением нейронов 2, 3, 4, 6, 7, 8 пар черепно-мозговых нервов. В результате нарушения кровообращения, лейкоэмической инфильтрации органов и тканей, анемического синдрома, инфекционных осложнений возможно нарушение работы различных органов, в связи с чем могут возникать респираторные расстройства, нарушение функции сердца, почек, желудочно-кишечного тракта [3].

Для ОЛЛ характерны *метаболические и электролитные нарушения* — гиперкалиемия (в результате повышенного распада клеток гемобластоза и/или при нарушении функций почек), гипер- или гипокальциемия с гиперфосфатемией, увеличение в крови уровня лактатдегидрогеназы, лактатацидоз [3].

Системы дифференцировки ХЛЛ
Хронический лимфолейкоз — заболевание, характеризующееся стадийным течением. Существуют две общепризнанные системы дифференцировки ХЛЛ, основанные на клинико-лабораторных критериях (табл. 2).

Приведенные выше системы не позволяют определить, у кого из пациентов на ранних стадиях заболевания оно будет прогрессировать, а у кого останется индолентным. В связи с этим неоднократно были предприняты попытки классификации ХЛЛ по течению. В 2004 г. О.А. Рукавицын и В.П. Поп предложили выделять такие варианты течения ХЛЛ, как медленно текущий (индолентный), прогрессирующий, трансформирующийся в ХЛЛ с более злокачественным течением [3].

Медленно текущий ХЛЛ характеризуется длительным сохранением стадии 0 (I) по К. Rai или стадии А по J. Binet, а также отсутствием инфекционных осложнений. У пациентов выявляются мутации генов вариабельных участков тяжелых цепей (Vh-генов), отсутствуют маркеры ZAP70, часто наблюдается делеция 13q14. Прогноз благоприятный.

Прогрессирующее течение ХЛЛ проявляется быстрым нарастанием симптомов заболевания. Болезнь диагностируется обычно на III или IV стадиях. Для этого варианта ХЛЛ характерны высокий лимфоцитоз, диффузная инфильтрация костного мозга лимфоцитами, атипичная морфология клеток неопластического клона, нарастающие лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия, симптомы общей интоксикации, частые инфекционные осложнения в связи с гипогаммаглобулинемией, развитие

Таблица 2. Системы дифференцировки хронического лимфолейкоза на основе классификации K.R. Rai и J.L. Binet (по [3])

Стадирующая система	Стадия	Риск	Клинические признаки	Медиана выживаемости (годы)
K. Rai	0	Низкий	Только лимфоцитоз (кровь и костный мозг)	> 10
	I	Промежуточный	Лимфоцитоз + лимфаденопатия	7
	II		Лимфоцитоз + спленомегалия и/или гепатомегалия ± лимфаденопатия	7
	III	Высокий	Лимфоцитоз + анемия (Hb < 110 г/л) ± лимфаденопатия ± спленомегалия ± гепатомегалия	1,5
	IV		Лимфоцитоз + тромбоцитопения (тромбоцитов < 100×10 ⁹ /л) ± анемия ± лимфаденопатия ± спленомегалия ± гепатомегалия	
J. Binet	A	Низкий	Увеличение лимфатических узлов менее чем в 3 областях	> 10
	B	Промежуточный	Увеличение лимфатических узлов в 3 и более областях	5
	C	Высокий	Анемия и/или тромбоцитопения	2

иммунных аутоагрессивных анемии и тромбоцитопении. У большей части пациентов отсутствуют мутации V_H -генов, экспрессируются молекулы ZAP70; часто определяются цитогенетические и молекулярно-генетические дефекты, предвещающие плохой прогноз — делеции 11q22-23 и 17p, трисомия 12 или мутации в гене TP53; возможны первичная или вторичная рефрактерность к лечению, эффект его кратковременный; наблюдаются признаки неуклонной опухолевой прогрессии.

Трансформация ХЛЛ/лимфомы из малых лимфоцитов в крупноклеточную лимфому или пролимфоцитарный лейкоз (синдром Рихтера) означает нарастание степени опухолевой прогрессии новообразования. В результате трансформации возможно формирование диффузной В-крупноклеточной лимфомы или пролимфоцитарного лейкоза. Значительно реже развиваются лимфома Ходжкина, острый лейкоз или множественная миелома [3, 10].

Диагностика лимфолейкозов

Заподозрить наличие ОЛЛ необходимо при обнаружении в мазках крови или костного мозга $\geq 20\%$ бластных клеток. Диагноз основывается на результатах морфологических, цитохимических, иммунологических, цитогенетических, молекулярно-генетических исследований. Методы, используемые для диагностики острых лейкозов, приведены в табл. 3.

Верифицировать иммунологические варианты ОЛЛ можно при помощи минимального набора моноклональных антител, рекомендованного экспертами ВОЗ и Европейской группы иммунофенотипирования лейкозов (EGIL): HLA-DR, TdT, CD19, CD79a, CD22, CD34, CD10, ilg , sig , CD2, CD7, CD4, CD8, CD1a, CD5, sCD3, iCD3. Большинство антигенов свидетельствует в пользу В-линейной принадлежности острого лейкоза, sCD3 и iCD3 выявляются при Т-клеточном варианте лейкоза.

Наиболее информативные генетические аномалии, наблюдаемые при ОЛЛ, перечислены выше. Следует отметить, что комплекс накапливающихся генетических повреждений может представлять не только диагностическую, но и прогностическую ценность, а также быть предиктором прогноза. Например, наличие таких генетических отклонений, как t(9;22) BCR/ABL1ж t(4;11) или реаранжировка MLL, гиподиплоидия (< 44 хромосом), комплексные аномалии кариотипа (> 5), t(17;19)(q23; p13), а также 17p-, 13q-, свидетельствуют о высокой вероятности наличия у пациента именно ОЛЛ. Прогностически неблагоприятными факторами течения ОЛЛ являются отсутствие ремиссии после курса ее индукции, выявление резидуальных лейкозных клеток после курсов индукции и консолидации ремиссии, неадекватный ранний ответ на терапию [3, 10].

Диагностическими критериями ХЛЛ, рекомендуемыми рабочей группой Национального института рака США (National Cancer Institute-sponsored Working Group, NCI-WG), являются пороговое количество зрелых опухолевых лимфоцитов в периферической крови $5 \times 10^9/\text{л}$, наличие теней Гумпрехта (опухолевые клетки, подвергшиеся лизису), иммунофенотип CD19+, CD20+, CD23+ и CD5+. Дифференциальная диагностика ХЛЛ и других лимфом проводится по результатам иммунофенотипирования (табл. 4).

Стратегия лечения лимфолейкозов

Лечение ОЛЛ основано на специфической противоопухолевой и сопутствующей (сопроводительной) терапии [3].

- Специфическая терапия включает использование различных схем полихимиотерапии (ПХТ), например Hyper CVAD, протокол Larson, протокол Линкера и др. Терапия ОЛЛ позволяет достигнуть полной ремиссии у 70–93% пациентов. Отсутствие полной ремиссии может быть результатом интоксикации при ПХТ или осложнений,

Таблица 3. Методы исследований при острых лейкозах (по [3])

Исследования	Методы
Морфологические	Световая микроскопия мазков крови и костного мозга Гистологическое исследование костного мозга (трепанобиопсия) Микроскопия ликвора
Цитохимические	Световая микроскопия Ультроструктурная цитохимия
Иммунологические	Проточная цитометрия Флюоресцентная микроскопия Иммуноцитохимия с фиксацией клеток на стекле Иммуногистохимическое исследование костного мозга
Цитогенетические	Метод бандирования хромосом
Молекулярно-генетические	Флюоресцентная <i>in situ</i> гибридизация (FISH) Полимеразная цепная реакция
Дополнительные	Секвенирование Коагулограмма Биохимические методы исследования активности лактатдегидрогеназы HLA-типирование
Инструментальные	Рентгенологические Ультразвуковые Магнитно-резонансная томография Мультиспиральная компьютерная томография Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной Электрокардиография Сцинтиграфия

Таблица 4. Сравнительная характеристика иммунофенотипов лимфопролиферативных заболеваний (F. Craig, K. Foon, 2008)

Заболевание	Типичный иммунофенотип
Хронический лимфолейкоз	CD20 (d), CD19+, CD22 (d), slg (d), CD23+, CD5+, FMC7-, CD10-, ZAP70, CD38, CD200+*
Лимфома мантийных клеток	CD20 (i), slg (i), CD23+/-, CD5+, FMC7+/-, CD10-, cyclin-D1
В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	CD20 (+i), slg (+i), CD5+/-, FMC7+/-, CD10-
Лимфома маргинальной зоны	CD23-, CD11c+/-, CD103+/-, CD5+/-, CD10-, CD138 (b)
Лимфоплазмочитарная лимфома	CD23 (-/d), slg+/-, clg +, CD5+/-
Фолликулярная лимфома	CD20 (+i), CD5-, CD10+, bcl2+, CD43-
Диффузная крупноклеточная лимфома	CD20 (+i), CD5+/-, CD10+, bcl-2+/-, CD43+/-
Лимфома Беркитта	Bcl2-, CD10 (+b), CD43+, CD5-
Волосатоклеточный лейкоз	CD20 (b), CD22 (b), CD11c (b), CD25+, CD103+, slg (i), CD123+, CD5-

Примечание. b — яркая экспрессия, d — слабая экспрессия, i — промежуточная экспрессия. slg — поверхностный иммуноглобулин, clg — цитоплазматический иммуноглобулин. * — добавлено из [10].

связанных с лейкозным процессом, а также иметь место при первичной или вторичной резистентности лейкозного клона к цитостатическому воздействию.

ПХТ при ОЛЛ заключается в поэтапном проведении курсов индукции, консолидации ремиссии/интенсификации лечения, поддержании ремиссии, профилактики нейтролейкоза. Терапия индукции ремиссии характеризуется не сверхинтенсивным химиотерапевтическим воздействием, а пролонгированным непрерывным использованием комбинации препаратов (винкристина, преднизолона, циклофосфида, доксорубина, аспарагиназы) в течение 4–6 нед (не меньше 28–35 дней, а по протоколу BFM 2002 длительность индукционной терапии составляет до 64 дней). Существуют различные схемы введения вышеуказанных препаратов.

Терапия консолидации ремиссии/интенсификации лечения характеризуется использованием больших или средних доз метотрексата и цитарабина. На этапе поддержания ремиссии рекомендована комбинация 6-меркаптопурина, метотрексата, винкристина, преднизолона.

В настоящее время интенсивно развивается таргетная терапия пациентов с ОЛЛ, учитывающая мелекулярно-генетические нарушения и иммунофенотип клеток ОЛЛ. Так, при Ph+ ОЛЛ в сочетании с химиотерапией используют ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб); при выявлении онкогенов NUP214-ABL1, EBF1-PDGFRB возможно применение иматиниба и дазатиниба; у больных с CD20+ В-клеточным ОЛЛ применяют ритуксимаб. При реаранжировке генов *CRLF2*, *EPOR* назначают ингибиторы JAK (руксолитиниб); при мутациях *CREBBP* и реаранжировке гена *MLL* (*DOTL1*, *FLT3*) — ингибиторы гистондеацетилазного комплекса (вориностат); при мутациях в системе генов *RAS/RTK*, включающих *FLT3*, *NF1*, *NRAS*, *KRAS*, *MAPK1*, *PTPN11*, *TP53*, — ингибиторы mTOR/PI3K (сиролимус). Использование указанных препаратов в сочетании с ПХТ позволяет достичь полной гематологической ремиссии, а дальнейшее развитие фармакоиндустрии может способствовать излечению больных.

При лечении групп высокого и промежуточного риска ОЛЛ рекомендовано использование аутологичной и аллогенной трансплантации костного мозга. Это обеспечивает иммунное уничтожение лейкозных клеток (в т. ч. лейкозных стволовых) донорскими Т лимфоцитами, однако, следует помнить, что при этом уничтожаются и нормальные стволовые кроветворные клетки, что требует их восполнения донорскими.

- Сопутствующая (сопроводительная) терапия.

С целью успешного проведения ПХТ пациент в течение 1–3 сут должен пройти специальную подготовку, направленную на снижение гиперлейкоцитоза до уровня $10-20 \times 10^9/\text{л}$ (аппаратный лейкоцитоферез, дексаметазон), коррекцию водно-электролитных нарушений и кислотно-основного состояния, устранение коагулопатий и тромбоцитопении (переливание лечебной дозы концентрата тромбоцитов при уровне тромбоцитов в крови $< 10 \times 10^9/\text{л}$ — заместительная терапия), ликвидацию или уменьшение степени анемии и гипоксемии (при уровне гемоглобина в крови $< 80-90 \text{ г/л}$), излечение инфекций и коррекцию коморбидных заболеваний, профилактику мочекишечной нефропатии (аллопуринол, расбуриказа), предотвращение синдрома чрезмерного лизиса клеток опухоли. Кроме того, должно быть проведено HLA-типирование ОЛЛ, предприняты меры по сохранению репродуктивной функции (криоконсервирование спермы или яйцеклеток, если позволяет клиническая ситуация), обеспечен постоянный венозный доступ и предоставлена психологическая поддержка.

Лечение ХЛЛ

В настоящее время ХЛЛ относят к разряду неизлечимых заболеваний. Однако возможность выздоровления может стать реальной в связи с развитием молекулярно-генетических методов исследования и созданием новых фармакологических препаратов [3].

Вопрос о показаниях к началу лечения ХЛЛ остается важным и не до конца решенным. По отношению к пациентам на ранних (0–I по K. Rai или A по J. Binet) стадиях ХЛЛ применима наблюдательно-выжидательная стратегия (Watch and Wait). Существуют следующие показания к началу терапии:

- связанные с болезнью конституциональные симптомы (слабость, повышенная ночная потливость, снижение массы тела $> 10\%$ за 6 мес);
- признаки недостаточности костного мозга, связанные с его инфильтрацией клетками ХЛЛ (уровень гемоглобина $< 110 \text{ г/л}$, тромбоцитов — $< 100 \times 10^9/\text{л}$);
- прогрессирующий лимфоцитоз с увеличением количества лимфоцитов более чем на 50% за 2 мес;
- массивная или прогрессирующая лимфаденопатия и/или гепатоспленомегалия;
- рекуррентные инфекции;
- иммунопатологические осложнения, резистентные к глюкокортикостероидам;
- III–IV стадии ХЛЛ по K. Rai или стадия C по J. Binet.

Эффективными и успешно используемыми препаратами для лечения ХЛЛ считаются:

- препараты алкилирующего действия (хлорамбуцил, циклофосфамид) в режимах монотерапии и в комбинации с другими средствами;
- аналоги пуриновых нуклеотидов (флударабин, кладрибин);
- бендамустин, имеющий сходство структуры с алкилирующими препаратами и с аналогами пурина;
- генно-инженерные биологические препараты для таргетной терапии — ритуксимаб (анти-CD20 антитело), алемтузумаб (анти-CD52 антитело), гуманизированные анти-CD20 антитела (обинтузумаб, офатумумаб); ингибитор тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб), ингибитор δ -изоформы фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K δ ; иделалисиб); изучается возможность применения ингибитора киназы Syk (фостаматиниб) и мультикиназного ингибитора (дазатиниб); ингибиторы белков семейства Bcl2 (Bcl-XL, Bcl2, Bcl-w и Bcl-B) — генасенс (облимерсен натрия, G3139), навитоклак и пан-Bcl2-антагонист (обатоклак мезилат) и др.;
- при наличии иммунных аутоагрессивных реакций применяют глюкокортикостероиды.

В настоящее время указанные выше препараты применяются в виде монотерапии и/или комбинированных схем ПХТ. Эффективной и распространенной стала терапия по программе R-FC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид). Аналогичная схема с включением кладрибина вместо флударабина показала сходную эффективность и безопасность. Широко используются также бендамустинсодержащие режимы.

Из других современных препаратов используются олтертузумаб (B-селективное гуманизированное анти-

CD37 антитело), лумиликсимаб (анти-CD23 молекула), ATRA (активатор каспазы 3), антипролиферативные ингибиторы гистоновой деацетилазы (панобиностат и вориностат), ингибитор PI3K/АКТ/mTOR эверолимус, проапоптотический препарат ресвератрол, протеасомные ингибиторы лактастатин, MG132 и бортезомиб, антибиотик тетракарцин А, выделенный из актиномицетов, а также пуриновый аналог неларабин — аналог гуанозина. С помощью генных технологий созданы модифицированный рецептор к опухолеспецифическому антигену CD19 — CART19, а также аденовирусный вектор Ad-CD154, способный превратить лейкозные клетки в активные антигенпрезентирующие клетки, экспрессирующие CD40L (CD154), что способствует стимуляции цитотоксических Т лимфоцитов.

Применение аблятивной аллогенной трансплантации костного мозга у больных ХЛЛ сопровождается высокой смертностью, в связи с чем оно ограничено. Возможны мини-трансплантации в немиелоаблятивном режиме и инфузии донорских лимфоцитов как методы выбора у пациентов с рецидивами заболевания и с del (17p) при наличии адекватного донора [3].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ORCID

П.Ф. Литвицкий <http://orcid.org/0000-0003-0151-9114>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neoplastic proliferation of white cells. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. Ed. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 586–622.
2. Владимирская Е.Б. Механизмы кроветворения и лейкогенеза. Цикл лекций. — М.: Династия; 2007. — 152 с. [Vladimirskaia EB. *Mekhanizmy krovetvoreniya i leukomogeneza. Tsikl lektzii*. Moscow: Dinastiya; 2007. 152 p. (In Russ).]
3. Гематология: национальное руководство / Под ред. Руквицына О.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. — 776 с. [*Gematologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Ed by Rukavitsyn O.A. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 776 p. (In Russ).]
4. Клиническая онкогематология. Руководство для врачей / Под ред. Волковой М.А. 2-е изд. — М.: Медицина; 2007. — 1120 с. [*Klinicheskaya onkogematologiya. Rukovodstvo dlya vrachei*. Ed by Volkova M.A. 2nd ed. Moscow: Meditsina; 2007. 1120 p. (In Russ).]
5. Руководство по гематологии / Под ред. Воробьева А.И. 4-е изд. — М.: Ньюдиамед; 2007. — 1275 с. [*Rukovodstvo po gematologii*. 4th ed. Ed by Vorob'ev A.I. Moscow: N'yudiamed; 2007. 1275 p. (In Russ).]
6. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста: сходства и различия солидных опухолей и лейкозов // *Клиническая онкогематология*. — 2012. — Т. 5. — № 3. — С. 165–185. [Kopnin BP. Modern concepts of the mechanisms of tumor growth: similarities and differences between solid tumors and leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2012;5(3):165–185. (In Russ).]
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
9. Tosi S, Mostafa Kamel Y, Owoka T, et al. Paediatric acute myeloid leukaemia with the t(7;12)(q36;p13) rearrangement: a review of the biological and clinical management aspects. *Biomark Res*. 2015;3:21. doi: 10.1186/s40364-015-0041-4.
10. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. 4-е изд., доп. — Тверь: Триада; 2016. — 434 с. [Lugovskaya SA, Pochtar' ME. *Gematologicheskii atlas*. 4th ed, enlarged. Tver: Triada; 2016. 434 p. (In Russ).]
11. Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. *Blood*. 2015;125(26):3977–3987. doi: 10.1182/blood-2015-02-580043.

ТЕСТЫ К ЛЕКЦИИ

Примечание. (4) — в круглых скобках рядом с вопросом указано число правильных ответов.

1. Гемобластомами являются: (7)

- 1) миелолейкоз
- 2) миелобластный лейкоз
- 3) лимфобластный лейкоз
- 4) лимфосаркома
- 5) лимфома Беркитта
- 6) лимфолейкоз
- 7) карцинома
- 8) эритремия
- 9) рабдомиосаркома

2. Лейкоз — это: (2)

- 1) доброкачественная опухоль
- 2) злокачественная опухоль
- 3) диффузная опухоль из клеток гемопоэтической ткани костного мозга
- 4) диффузно поражает органы и ткани, содержащие гемопоэтические клетки, до этапа метастазирования
- 5) солидная опухоль из клеток гемопоэтической ткани

3. Об опухолевой природе острых лейкозов свидетельствуют: (4)

- 1) активация нормальных ростков кроветворной ткани
- 2) инфильтративный рост
- 3) интоксикация организма
- 4) метастазирование
- 5) клеточный атипизм
- 6) гиперальбуминемия
- 7) опухолевая прогрессия

4. При лейкозах в периферической крови всегда можно обнаружить бластные лейкозные клетки: (1)

- 1) да
- 2) нет

5. Лейкоз вызывают: (5)

- 1) реципрокная транслокация между хромосомами 22 и 9
- 2) аберрация хромосомы 1
- 3) полициклические углеводороды
- 4) ионизирующая радиация
- 5) инфракрасные лучи
- 6) вирусы

6. Наиболее частыми причинами смерти при лейкозах являются: (4)

- 1) инфильтрация жизненно важных органов лейкозными клетками
- 2) кровоизлияния в жизненно важные органы
- 3) сепсис
- 4) кахексия
- 5) анемия
- 6) пневмония

7. Развитие анемии при лейкозе вызывают или потенцируют: (3)

- 1) угнетение эритропоэза
- 2) вытеснение эритробластного ростка лейкозными клетками
- 3) снижение свертываемости крови
- 4) образование гемолизина
- 5) усиление образования внутреннего фактора Касла
- 6) внекостномозговое метастазирование

8. Иммунодепрессия развивается: (6)

- 1) при остром мегакариобластном лейкозе
- 2) остром эритробластном лейкозе
- 3) хроническом миелолейкозе
- 4) хроническом лимфолейкозе
- 5) остром миелолейкозе
- 6) остром лимфолейкозе

9. Бластный криз при лейкозах характеризуется: (3)

- 1) резким усилением размножения бластных клеток в кроветворных органах
- 2) усиленным размножением мегалобластов
- 3) резким усилением аутоиммунного разрушения клеток лейкозного кроветворного ростка
- 4) блоком созревания бластных клеток
- 5) усилением транспорта бластных клеток из кроветворных органов в кровь

10. Для хронического лимфолейкоза характерны: (3)

- 1) наличие не менее 40% лимфобластов
- 2) наличие нейтрофилов с токсогенной зернистостью
- 3) наличие большого числа лимфобластов
- 4) абсолютный и относительный лимфоцитоз
- 5) анемия
- 6) нейтрофилия
- 7) нейтропения

11. Использование цитостатиков для лечения лейкозов в недостаточной дозировке может ускорить развитие опухолевой прогрессии, потому что: (1)

- 1) усиливается скорость деления лейкозных клеток в костном мозге
- 2) в значительной степени подавляется пролиферация неизмененных клеток костного мозга
- 3) возможен отбор из лейкозных клеток наиболее злокачественных клонов

12. К факторам, вызывающим геморрагический синдром при лейкозах, относятся: (2)

- 1) повышение активности антикоагулянтов, в т.ч. гепарина
- 2) образование экстрамедуллярных очагов кроветворения в стенках сосудов, их «лейкозная инфильтрация»
- 3) значительная эритропения
- 4) гемоконцентрация
- 5) тромбоцитопения

13. Снижение эффективности иммунитета при хронических лимфолейкозах является результатом: (3)

- 1) подавления интенсивности бласттрансформации лимфоцитов
- 2) увеличения числа Т лимфоцитов
- 3) снижения синтеза Ig опухолевыми лимфоцитами
- 4) уменьшения титра Ig, синтезируемых нормальными лимфоцитами
- 5) внекостномозгового метастазирования лейкозных клеток
- 6) повышения титра антиэритроцитарных АТ

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА К ЛЕКЦИИ

Девушка Ф., 18 лет, поступила в клинику с диагнозом «Рецидивирующая бронхопневмония». Жалобы на общую слабость, быструю утомляемость, одышку; эпизодические носовые кровотечения, кровоточивость десен; немотивированные приступы лихорадки фебрильного типа.

При осмотре: бледность кожи и слизистых оболочек; слабая иктеричность склер; регионарные узлы увеличены; границы печени и селезенки умеренно увеличены.

Рентгенологически: признаки правосторонней бронхопневмонии; увеличение прикорневых лимфоузлов.

Фрагмент анализа крови			
Hb	94 г/л	Эритроциты	$3,1 \times 10^{12}/л$
Цветовой показатель	0,9	Ретикулоциты	0,8%
Тромбоциты	$115 \times 10^9/л$	Лейкоциты	$58 \times 10^9/л$

В крови: повышение уровня непрямого билирубина, наличие антиэритроцитарных и антитромбоцитарных антител, уровень γ -глобулинов снижен.

ВОПРОСЫ

1. Каково Ваше заключение по результатам анализа фрагмента гемограммы в сопоставлении с клиническими симптомами у Ф.?
2. Можно ли в данном случае ограничиться заключением о наличии у Ф. лишь пневмонии?
3. Наличие каких еще форм патологии можно допустить у Ф.?
4. Какие дополнительные данные необходимы Вам для уточнения заключения?
5. Каковы механизмы развития симптомов у Ф.?
6. Что могло стать фактором риска развития бронхопневмонии?

ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННОЙ ЗАДАЧЕ

1. У Ф. анемия нормобластическая (мегалобласты отсутствуют), нормохромная (цветовой показатель 0,9), регенераторная; тромбоцитопения; значительный лейкоцитоз.
2. Ограничиться заключением о наличии у Ф. пневмонии нельзя, т.к. у нее имеются признаки поражения печени и системы крови. Следовательно, у Ф. может быть несколько форм патологии.
3. У Ф. возможны инфекционные заболевания (например, туберкулез, краснуха), патология печени, иммунопатологические состояния, патология системы крови.
4. Для уточнения заключения о формах патологии у Ф. необходимо выполнить полный анализ крови; провести морфологическое исследование мазков периферической крови, исследовать миелограмму; провести иммунофенотипирование; выполнить КТ-исследование (или рентгенологическое) органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости.

Дополнительное исследование крови показало:			
Лейкоциты	$58,5 \times 10^9/л$	Миелоциты	0%
Метамиелоциты	0%	Палочкоядерные	1,5%
Сегментоядерные	17%	Базофилы	0%
Эозинофилы	0,5%	Лимфобласты	1,5%
Лимфоциты	78%	Моноциты	1,5%

В мазке крови обнаружены тени Боткина–Клейна–Гумпрехта (клетки лейколиза).

В миелограмме: признаки гиперплазии лимфоидной ткани.

В пунктате лимфоузла корня правого легкого обнаружен клеточный полиморфизм, лимфобласты.

Иммунофенотипирование: иммунофенотип лимфоцитов CD19+CD5+CD20+CD23+.

Совокупность данных: наличие лимфобластов в периферической крови в сочетании с увеличением числа лимфоцитов, обнаружением в мазке крови теней Боткина–Клейна–Гумпрехта (т.е. лимфобластов); признаки угнетения миело- и эритропоэза; гиперплазия лимфоидной ткани (данные миелограммы и КТ-исследования). Характерный иммунофенотип В лимфоцитов дает основание сделать заключение о генерализованном поражении системы кроветворения: у пациентки развилась лейкемическая форма хронического лимфолейкоза. Гемобластоз — основная форма патологии у Ф. Другие формы патологии — анемия, тромбоцитопения, экстрамедуллярные очаги опухолевого гемопоэза (в лимфоузлах, печени, селезенке), эпизоды лихорадки, геморрагический синдром, бронхопневмония — симптомы лейкоза.

5. Анемия является следствием иммуноагрессивного гемолиза эритроцитов (вторичная гемолитическая анемия), что сопровождается иктеричностью склер у Ф. При лимфолейкозе обычно наблюдается образование аутоагрессивных лимфоцитов с нарушенной (опухолевой) генетической программой. Анемия может потенцироваться дефицитом трансферрина и уменьшением запаса железа (поражение печени, кровотечения), а также метаплазией красного костного мозга.
Геморрагии — результат тромбоцитопении (вследствие разрушения кровяных пластинок аутоантителами и наличия экстрамедуллярных очагов гемопоэза в стенках сосудов).
Одышка обусловлена бронхопневмонией. Нарушение вентиляции легких вызывается также увеличением прикорневых лимфоузлов, сдавливающих и деформирующих бронхи.
Увеличение печени, селезенки и лимфоузлов обусловлено их инфильтрацией лейкозными клетками и формированием в них экстрамедуллярных очагов опухолевого гемопоэза.
Развитие лихорадки связано с образованием вторичных пирогенов (ФНО α и др.).
Слабость, утомляемость являются признаком общепринятых интоксикационного синдрома у пациентки.
6. Фактором риска развития бронхопневмонии является состояние иммунодефицита у Ф.

ОТВЕТЫ НА ТЕСТЫ К ЛЕКЦИИ

1 — 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	8 — 1, 2, 3, 4, 5, 6
2 — 2, 3	9 — 1, 4, 5
3 — 2, 4, 5, 7	10 — 4, 5, 7
4 — 2	11 — 3
5 — 1, 2, 3, 4, 6	12 — 2, 5
6 — 1, 2, 3, 6	13 — 1, 3, 4
7 — 1, 2, 4	

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Бзарова^{1, 2}, С.И. Валиева^{1, 3}, Р.В. Денисова¹, К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}, А.М. Чомахидзе¹, Т.В. Слепцова¹, А.Н. Фетисова¹, О.Л. Ломакина¹, Н.И. Тайбулатов¹, А.В. Карасёва¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Эффективность и безопасность лечения этанерцептом пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Результаты открытого проспективного исследования на базе Научного центра здоровья детей (Москва)

471

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, член-корр РАН, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 21.09.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Включение генно-инженерных биологических препаратов в парадигму лечения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) значительно повысило эффективность противоревматической терапии у пациентов с этим тяжелым хроническим заболеванием. **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность терапии этанерцептом у пациентов с ЮИА без системных проявлений. **Методы.** В исследование включены пациенты с ЮИА без системных проявлений, которым назначался этанерцепт. Лечение проводилось на базе ревматологического отделения Научного центра здоровья детей (Москва) в период с декабря 2009 по август 2014 г. Для оценки эффективности терапии через 1 год применяли критерии улучшения для пациентов детского возраста Американского колледжа ревматологов (АКР_{педи}) 30, 50, 70 и 90. Достижение стадии неактивной болезни/ремиссии регистрировали по критериям С. Wallace и пороговому значению индекса активности ЮИА (JADAS71). **Результаты.** Всего в исследование были включены 197 пациентов. Через 1 год от начала лечения улучшение АКР_{педи} 30 было зарегистрировано у 179 (90,9%) пациентов, АКР_{педи} 50 — у 177 (89,8%), АКР_{педи} 70 — у 168 (85,3%) АКР_{педи} 90 — у 135 (68,5%). Стадия неактивной болезни/ремиссии по критериям С. Wallace была констатирована у 132 (67,0%), по индексу JADAS71 — у 92 (46,7%) пациентов. **Заключение.** Через 1 год лечения этанерцептом стадия неактивной болезни/ремиссии и улучшение по критерию АКР_{педи} 90 были зарегистрированы почти у половины (45,7%) пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Предикторами высокого ответа на этанерцепт являлись небольшая продолжительность заболевания, меньшее число применяемых болезньюмодифицирующих антиревматических препаратов и низкий уровень С-реактивного белка в сыворотке крови перед назначением этанерцепта. Через 1 год терапии этанерцептом высокий результат был зарегистрирован почти у половины пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, этанерцепт, стадия неактивной болезни/ремиссия.

(Для цитирования: Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Чомахидзе А.М., Слепцова Т.В., Фетисова А.Н., Ломакина О.Л., Тайбулатов Н.И., Карасёва А.В. Эффективность и безопасность лечения этанерцептом пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Результаты открытого проспективного исследования на базе Научного центра здоровья детей (Москва). Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (5): 471–480. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1621)

ОБОСНОВАНИЕ

Международная лига ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) относит ювенильный идиопатический артрит (ЮИА)

к группе клинически гетерогенных заболеваний суставов длительностью более 6 нед, которые развиваются у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [1]. ЮИА является одним

из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний костно-мышечной системы в детском возрасте и нередко приводит к инвалидности пациентов [2–5]. Заболеваемость ЮИА в России составляет 53,8 на 100 000 детского населения [6].

В зависимости от характера дебюта заболевания, наличия или отсутствия ревматоидного фактора, семейной истории псориаза, наличия энтезита выделяют семь вариантов ЮИА [7]. В настоящее время для каждой формы болезни разработаны соответствующие рекомендации по лечению [7]. Для лечения ЮИА применяют нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды для системного и/или внутрисуставного введения, а также биологические и небιологические болезньюмодифицирующие антиревматические препараты (БМАП).

Метотрексат является одним из наиболее широко используемых БМАП и рекомендуется в качестве препарата первого выбора для лечения больных с ЮИА без активных системных проявлений [8]. Тем не менее у отдельных категорий пациентов препарат не предотвращает прогрессирования заболевания, что является основанием для эскалации терапии. Это побудило многих исследователей сосредоточиться на поиске не только предикторов высокой и низкой эффективности терапии метотрексатом, но и новых методов лечения [9].

Одним из препаратов нового поколения стал этанерцепт — растворимый рецептор к фактору некроза опу-

холи альфа, который стал первым цитокином, роль которого в качестве мишени при лечении воспалительных заболеваний суставов была доказана. Применение этанерцепта было одобрено Администрацией США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMEA) для лечения ЮИА. Эффективность этанерцепта была подтверждена в контролируемых клинических исследованиях, где более чем у 70% пациентов зафиксировано 30% улучшение по педиатрическому критерию Американского колледжа ревматологов (АКР_{педи}) [10].

Однако в реальной клинической практике основной целью лечения всех категорий пациентов с ЮИА является достижение стадии неактивной болезни или ремиссии [11, 12]. Также одной из нерешенных проблем остается прогнозирование ответа на применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [13, 14]. На сегодняшний день существует несколько опубликованных наблюдательных исследований с размером выборки от 61 до 863 пациентов, преследовавших цель найти факторы, связанные с реакцией на применение этанерцепта у детей [10, 15, 16].

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Ekaterina I. Alekseeva^{1, 2}, Tatyana M. Bzarova^{1, 2}, Saniya I. Valieva^{1, 3}, Rina V. Denisova¹, Kseniya B. Isaeva¹, Evgenia G. Chistyakova^{1, 2}, Alexandra M. Chomahidze¹, Tatyana V. Sleptsova¹, Anna N. Fetisova¹, Olga L. Lomakina¹, Nikolay I. Taybulatov¹, Anna V. Karaseva¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

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

Efficacy and Safety of Etanercept Treatment in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations. The Results of an Open Prospective Study on the Basis of the Scientific Center of Children's Health (Moscow)

Background: Addition of genetically engineered biological agents in the paradigm of juvenile idiopathic arthritis (JIA) treatment significantly increased the efficacy of the antirheumatic therapy in patients with this severe chronic disease. **Objective.** Our aim was to assess the efficacy and safety of etanercept treatment in patients with JIA without systemic manifestations. **Methods.** The open prospective study included patients with JIA without systemic manifestations treated with etanercept. The treatment was carried out on the basis of the rheumatological department of the Scientific Center of Children's Health (Moscow) in the period from December 2009 to August 2014. To assess the therapy efficacy in a year, we used the improvement definition for pediatric patients of the American College of Rheumatology (ACR_{pedi}) 30, 50, 70, and 90. Reaching the stage of inactive disease/remission were recorded under C. Wallace criteria and threshold value of the JIA activity index (JADAS71). **Results.** Totally, the study included 197 patients. After 1 year from the treatment beginning, the ACR_{pedi}30 improvement was reported in 179 (90.9%) patients, ACR_{pedi}50 — in 177 (89.8%), ACR_{pedi}70 — in 168 (85.3%), and ACR_{pedi}90 — in 135 (68.5%). The stage of inactive disease/remission under C. Wallace criteria was ascertained in 132 (67.0%), under JADAS71 index — in 92 (46.7%) patients. **Conclusion.** After 1 year of etanercept treatment, the stage of inactive disease/remission and the improvement under ACR_{pedi}90 criterion have been reported in almost half (45.7%) of patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations. The predictors of a high response to etanercept were a short disease duration, less number of used disease-modifying antirheumatic drugs, and a low level of C-reactive protein in the blood serum before etanercept prescription.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, inhibitors of tumour necrosis factor alpha, etanercept, stage of inactive disease/remission.

(**For citation:** Alekseeva Ekaterina I., Bzarova Tatyana M., Valieva Saniya I., Denisova Rina V., Isaeva Kseniya B., Chistyakova Evgenia G., Chomahidze Alexandra M., Sleptsova Tatyana V., Fetisova Anna N., Lomakina Olga L., Taybulatov Nikolay I., Karaseva Anna V. Efficacy and Safety of Etanercept Treatment in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations. The Results of an Open Prospective Study on the Basis of the Scientific Center of Children's Health (Moscow). *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (5): 471–480. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1621)

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое проспективное исследование на базе ревматологического отделения Научного центра здоровья детей. В исследование были включены пациенты с ЮИА, которые наблюдались в отделении с декабря 2009 по август 2014 г.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: подтвержденный диагноз ЮИА по критериям ILAR, отсутствие системных проявлений, отсутствие признаков туберкулеза, отсутствие данных о лечении этанерцептом.

Работа осуществлялась в соответствии со стандартами/рекомендациями по лечению детей, что гарантирует надежность дизайна исследования, сбора и передачи данных, защиту прав пациентов и сохранение конфиденциальности данных субъектов.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ревматологического отделения Научного центра здоровья детей.

Описание медицинского вмешательства

Этанерцепт назначали в дозе 0,4 мг/кг массы тела подкожно (максимальная разовая доза 25 мг) 2 раза/нед с интервалами 3–4 сут между инъекциями.

В каждый контрольный момент времени врачом оценивались число суставов с активным артритом, опухших суставов, суставов с болью и суставов с ограниченными движениями; продолжительность утренней скованности в минутах; скорость оседания эритроцитов (СОЭ), активность ЮИА по индексу JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71). Врач осуществлял также глобальную оценку активности заболевания по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 — лучший результат; функциональную способность пациентов — по вопроснику CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) с диапазоном 0–3, где 0 — лучший результат. Пациентами или родителями выполнена общая оценка состояния здоровья по ВАШ (0–100 мм).

Исходы исследования

Анализ эффективности терапии проводился через 1, 3, 6, 9 и 12 мес лечения и далее каждые 6 мес.

Эффективность терапии оценивали в соответствии с критериями улучшения для пациентов детского возраста АКР_{педи} 30, 50, 70 и 90. Улучшение по критериям АКР_{педи} 30, 50, 70 и 90 определяется как 30%, 50%, 70% или 90% улучшение трех и более показателей активности ЮИА при возможном ухудшении на 30% не более чем одного показателя по сравнению с исходным значением. В качестве критериев оценки стадии неактивного заболевания мы использовали пороговое значение индекса JADAS71 [17] и модифицированные критерии С. Wallace (2011), подразумевающие отсутствие суставов с активным артритом, системных проявлений, увеита, а также нормальные значения СОЭ (< 20 мм/ч), С-реактивного белка (СРБ).

Лечение считали высокоэффективным при достижении через 12 мес стадии неактивной болезни/ремиссии

по критериям С. Wallace, порогового значения индекса JADAS71 и показателя АКР_{педи} 90. Лечение считалось неэффективным в случае недостижения улучшения по критерию АКР_{педи} 70 или стадии неактивной болезни/ремиссии в соответствии с критериями С. Wallace и JADAS71 даже в случае улучшения по критерию АКР_{педи} 70. В группу «промежуточного» ответа на лечение вошли все пациенты, которые не были включены в группы высокой или низкой эффективности терапии этанерцептом.

Предикторы ответа на лечение этанерцептом

В качестве возможных предикторов ответа на лечение этанерцептом оценивались следующие показатели:

- демографические характеристики (пол, возраст в дебюте заболевания, длительность заболевания до начала терапии этанерцептом);
- вариант ЮИА (олигоартрит персистирующий, олигоартрит распространенный, полиартрит отрицательный по ревматоидному фактору, РФ; полиартрит положительный по РФ, псориатический артрит, энтезитассоциированный артрит);
- активность болезни (число пораженных суставов, индекс функциональной недостаточности по вопросу CHAQ, оценка активности болезни врачом по ВАШ, оценка состояния здоровья пациентом или родителем по ВАШ, длительность утренней скованности);
- предшествующая противоревматическая терапия (число БМАП и ГИБП);
- фоновая терапия (пероральные глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства, сульфасалазин, метотрексат);
- лабораторные показатели (СОЭ, СРБ).

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей. Перед началом лечения все пациенты и их родители давали письменное информированное согласие на его проведение в соответствии с Хельсинской декларацией (последний пересмотр в 2013 г.).

Статистический анализ

Для расчетов использовался пакет программ обработки статистических данных R (<http://www.r-project.org>). Описательные статистические данные были представлены как абсолютные частотные или медианные значения с допустимым интерквартильным коэффициентом (IQR). В зависимости от типа обрабатываемых данных использовались критерий U Манна–Уитни или критерий согласия Пирсона и непараметрический критерий Краскела–Уоллиса для оценки разностей по рангу и между медианами. Одномерный и многомерный логистический регрессионный анализ (log-rank test) был использован для определения значимости потенциальных предикторов ответа на лечение этанерцептом среди базовых показателей (сравнение группы пациентов с высокой эффективностью лечения этанерцептом с общими показателями групп больных с низкой

эффективностью и «промежуточным» ответом на лечение, а также группы низкой эффективности с общими показателями высокой эффективности лечения и «промежуточного» ответа на лечение). Результаты были представлены в виде скорректированных отношений шансов (ОШ) — ОШ для каждого ковариата было скорректировано с учетом влияния других ковариатов) — с 95% доверительными интервалами; были вычислены значения p . Все приведенные значения p были основаны на двусторонних тестах значимости, а значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Приверженность лечению этанерцептом у пациентов с различными вариантами ЮИА была проанализирована с использованием графика Каплана–Мейера (усеченного до 10% от исходной совокупности, включенной в катamnестический анализ). Различие между категориями больных в зависимости от варианта ЮИА определяли с помощью логарифмического рангового критерия (log-rank test).

Обработку данных производили с использованием пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., программное обеспечение, Tulsa, Оклахома, США) и R-Studio версия программного обеспечения 0.99.484 (Free Software Foundation, Inc., Бостон, США) с R-пакетами версии 3.2.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 198 детей с ЮИА, 137 (69,2%) девочек и 61 (30,8%) мальчик. Один пациент мужского пола выбыл из исследования на ранней стадии в связи с тяжелой аллергической реакцией на этанерцепт. Таким образом, в анализ эффективности этанерцепта включены 197 детей, из них с олигоартритом персистирующим — 84 (42,6%), полиартритом РФ-отрицательным — 64 (32,5%), олигоартритом распространившимся — 23 (11,7%), псориатическим артритом — 1 (0,5%), энтезитным артритом — 24 (12,2%), полиартритом РФ-положительным — 1 (0,5%) (табл. 1).

На момент начала исследования у 7 (3,6%) пациентов в анамнезе диагностировался хронический передний увеит. У 163 (82,7%) больных в анамнезе применялся как минимум один БМАП, из них у 84 (42,6%) — метотрексат; 17 (8,6%) пациентам ранее назначались два или более БМАП. Этанерцепт был первым ГИБП у 153 (77,7%) больных, у 7 (3,6%) пациентов до включения в исследование применялись два или более ГИБП (табл. 2).

На момент включения в исследование средний возраст пациентов составил 7,25 (IQR 4–12) года, средняя продолжительность заболевания — 2,1 (IQR 1–5) года (см. табл. 2). Индекс CHAQ — 1,25 (IQR 0,5–1,875), СОЭ — 21 (IQR 12–35) мм/ч, СРБ — 6,6 (IQR 1,86–19,72) мг/мл. Медиана числа суставов с активным артритом — 4 (IQR 2–10), опухших суставов — 4 (IQR 2–8), суставов с болью — 4 (IQR 2–10), суставов с ограничением подвижности — 4 (IQR 2–11); средняя продолжительность утренней скованности — 30 (IQR 0–60) мин. Средний показатель активности болезни по ВАШ, по мнению врача, составил 60,0 (IQR 45,0–80,0); показатель состояния здоровья, по мнению родителя/пациента, — 68,0 (IQR 50,0–82,5).

Этанерцепт у 136 (69,0%) пациентов назначался на фоне сопутствующей терапии метотрексатом, у 10 (5,1%) — на фоне пероральных стероидов, у 6 (3,0%) — на фоне сульфасалазина; 121 (61,4%) больной получал нестероидные противовоспалительные средства. Ни одному из пациентов в течение всего периода исследования внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов не проводились.

Основные результаты исследования

Эффективность этанерцепта через 12 мес

Из 197 пациентов, включенных в анализ, 51 (25,9%) был досрочно исключен из исследования в течение первого года: из них 7 прекратили исследование из-за несоблюдения назначений, 4 — в связи с возникновением серьезных нежелательных явлений, 5 — из-за первичной неэффективности, 2 — в связи с развитием увеита *de novo*, 2 — с окончанием периода наблюдения (переход

Таблица 1. Исходные и итоговые показатели активности болезни, достигнутые по различным параметрам Международной лиги ревматологических ассоциаций в течение годового курса терапии этанерцептом

Формы ювенильного идиопатического артрита	Исходные	По истечении 1 года					
	JADAS71, среднее (IQR)	JADAS71, среднее (IQR)	АКР _{педи}				Неактивная стадия болезни, %
			30%	50%	70%	90%	
Все пациенты (<i>n</i> = 197)	19,2 (13,8–28,5)	1,1 (0,2–3,3)*	90,9	89,8	85,3	68,5	67
Олигоартрит персистирующий (<i>n</i> = 84)	14,9 (11,4–18,9)	0,5 (0–1,1)*	90,5	90,5	88,1	77,4	86,9
Олигоартрит распространившийся (<i>n</i> = 23)	21,8 (16,3–28,5)	1,2 (0,6–3,5)*	95,7	95,7	95,7	73,9	65,2
Полиартрит, серонегативный (<i>n</i> = 64)	29,6 (20,6–39,8)	2 (0,9–6,9)*	90,6	87,5	85,4	57,8	45,3
Полиартрит, серопозитивный (<i>n</i> = 1)	31	16,2	100	100		0	0
Псориатический артрит (<i>n</i> = 1)	13,8	0	100	100	100	100	100
Энтезитный артрит (<i>n</i> = 24)	20,6 (15,6–30,7)	1,3 (0,25–3,9)*	87,5	87,5	83,3	62,5	58,3

Примечание. * — существенные различия в сравнении с исходным показателем ($p < 0,05$). JADAS71 — индекс оценки активности болезни 71; стадия неактивной болезни/ремиссии определялась по критерию C. Wallace.

Таблица 2. Исходные и итоговые характеристики пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), прошедших годовой курс терапии этанерцептом

Характеристики	Исходные (n = 197)	Спустя 1 год (n = 177)
Девочки, n (%)	137 (69,5)	-
1 БМАП (за исключением метотрексата) в анамнезе, n (%)	84 (42,6)	-
1 БМАП в анамнезе, n (%)	163 (82,7)	-
≥ 2 БМАП в анамнезе, n (%)	17 (8,6)	-
Хронический передний увеит в анамнезе, n (%)	7 (3,6)	-
1 ГИБП в анамнезе, n (%)	44 (22,3)	-
≥ 2 ГИБП в анамнезе, n (%)	7 (3,6)	-
Применение пероральных стероидов в анамнезе, n (%)	55 (27,9)	-
Сопутствующее применение метотрексата, n (%)	136 (69,0)	109 (74,7)
Сопутствующее применение сульфасалазина, n (%)	6 (3,0)	4 (2,7)
Применение пероральных стероидов, n (%)	10 (5,1)	5 (3,4)
Внутрисуставные инъекции стероидов, n (%)	0 (0)	0 (0)
Применение НПВП, n (%)	121 (61,4)	2 (1,4)
Возраст при дебюте ЮИА, среднее (IQR), лет	3 (2–7)	-
Возраст при начале лечения этанерцептом, среднее (IQR), лет	7,25 (4–12)	-
Продолжительность болезни до начала лечения этанерцептом, среднее (IQR), лет	2,1 (1–5)	-
Активность проявления болезни, среднее (IQR)		
Кол-во суставов с активным артритом	4 (2–10)	0 (0–3)
Кол-во суставов с ограничением подвижности	4 (2–11)	0 (0–2)
Продолжительность утренней скованности, мин	30 (0–60)	0 (0–15)
Общая оценка болезни врачом (ВАШ, 0–100 мм)	60 (45–80)	5 (0–15)
Общая оценка состояния здоровья пациентом/родителем (ВАШ, 0–100 мм)	68 (50–82,5)	6,5 (2,8–14,3)
CHAQ (0–3)	1,3 (0,5–1,9)	0 (0–0,2)
JADAS71	19,2 (13,8–28,5)	1,1 (0,3–3,9)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	21 (12–35)	5 (2–7)
С-реактивный белок, мг/л	6,6 (1,9–19,7)	1 (0–4,6)

Примечание. БМАП — болезньюмодифицирующие антиревматические препараты, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ВАШ — визуально-аналоговая шкала. CHAQ — индекс функциональной способности, JADAS71 — индекс активности болезни.

во взрослую клинику); 31 пациент был направлен в клинику по месту проживания.

Согласно итоговому анализу эффективности этанерцепта у каждого пациента через 12 мес, у 179 (90,9%) было зарегистрировано улучшение по критерию АКР_{педи}30, у 177 (89,8%) — по критерию АКР_{педи}50, у 168 (85,3%) — по критерию АКР_{педи}70, у 135 (68,5%) — по критерию АКР_{педи}90. Стадия неактивной болезни/ремиссия по критериям С. Wallace была констатирована у 132 (67,0%), по индексу JADAS71 — у 92 (46,7%) пациентов.

Таким образом, высокая эффективность терапии этанерцептом в течение 1 года была зарегистрирована у 90/197 (45,7%) пациентов, низкая — у 48/197 (24,4%); «промежуточный» ответ на лечение отмечен у 59/197 (29,9%) пациентов.

Предикторы ответа на терапию этанерцептом

При сравнении общих результатов групп пациентов с высокой и низкой или «промежуточной» эффективно-

стью этанерцепта методом одномерного и многомерного анализа было выявлено, что предикторами наилучшего ответа на лечение растворимым рецептором к фактору некроза опухоли альфа можно считать минимальное число применявшихся БМАП (скорректированное ОШ на точку увеличения 1,53; 95% ДИ 1,04–2,31) и низкий показатель СРБ (скорректированное ОШ на точку увеличения 1,63; 95% ДИ 1,09–2,63) до назначения этанерцепта. При сравнении группы пациентов с низкой эффективностью этанерцепта с общими результатами групп с высоким и «промежуточным» ответом предиктором низкой эффективности ГИБП можно считать большую продолжительность заболевания до начала терапии этанерцептом (скорректированное ОШ на точку увеличения 0,66; 95% ДИ 0,43–1,01).

В табл. 3 представлены скорректированные ОШ, которые интерпретируются как взаимосвязь между исходными показателями и ответом на терапию этанерцептом в рамках логистического регрессионного анализа.

Таблица 3. Одномерный и многомерный анализ показателей, влияющих на результат лечения этанерцептом в течение 12 мес

Исходные характеристики	Одномерный анализ, ОШ (95% ДИ)	p	Многомерный анализ, ОШ (95% ДИ)	p
Группа с высокой эффективностью в сравнении с группами с низким и «промежуточным» ответом				
Пол	0,77 (0,58–1,03)	0,08	-	-
Возраст при начале лечения этанерцептом	1,66 (1,24–2,25)	0,00	-	-
Продолжительность болезни до начала лечения этанерцептом	1,33 (0,99–1,81)	0,06	0,85 (0,55–1,28)	0,44
Возраст при дебюте болезни	1,25 (0,94–1,69)	0,13	-	-
Активный увеит	0,91 (0,67–1,21)	0,53	-	-
Кол-во назначенных БМАП в анамнезе до начала терапии этанерцептом (за исключением метотрексата)	1,55 (1,15–2,14)	0,01	1,53 (1,04–2,31)	0,04
Кол-во назначенных ГИБП в анамнезе до начала терапии этанерцептом	1,55 (1,12–2,25)	0,01	1,44 (0,94–2,31)	0,11
Доза метотрексата при начале лечения этанерцептом	1,55 (1,15–2,11)	0,00	1,87 (1,24–2,91)	0,00
Доза глюкокортикостероидов при начале лечения этанерцептом	1,10 (0,83–1,58)	0,52	-	-
Сопутствующее применение сульфасалазина при начале лечения этанерцептом	1,29 (0,94–2,14)	0,19	-	-
Сопутствующее применение НПВП при начале лечения этанерцептом	1,06 (0,80–1,40)	0,71	-	-
Кол-во суставов с активным артритом	1,20 (0,91–1,59)	0,20	-	-
Продолжительность утренней скованности, мин	1,64 (1,18–2,39)	0,01	-	-
Оценка активности болезни по ВАШ пациентом/родителем при начале лечения этанерцептом	1,23 (0,93–1,65)	0,15	-	-
Оценка активности болезни по ВАШ врачом при начале лечения этанерцептом	1,39 (1,04–1,86)	0,03	1,13 (0,71–1,83)	0,60
Индекс СНАQ на начало лечения	1,39 (1,04–1,88)	0,03	1,17 (0,72–1,87)	0,52
Уровень СОЭ на начало лечения	1,12 (0,85–1,50)	0,43		
Уровень СРБ на начало лечения	1,43 (1,04–2,08)	0,04	1,63 (1,09–2,63)	0,02
Группа с низкой эффективностью в сравнении с группами с высоким и «промежуточным» ответом				
Пол	0,80 (0,59–1,10)	0,17	-	-
Возраст при начале лечения этанерцептом	1,76 (1,26–2,48)	0,00	-	-
Продолжительность болезни до начала лечения этанерцептом	2,19 (1,58–3,13)	0,00	0,66 (0,43–1,01)	0,05
Возраст при дебюте болезни	1,30 (0,95–1,76)	0,10	-	-
Активный увеит	1,04 (0,72–1,39)	0,81	-	-
Кол-во назначенных БМАП в анамнезе до начала терапии этанерцептом (за исключением метотрексата)	1,67 (1,22–2,31)	0,00	1,28 (0,79–2,14)	0,33
Кол-во назначенных ГИБП в анамнезе до начала терапии этанерцептом	1,68 (1,23–2,35)	0,00	0,81 (0,54–1,19)	0,28
Доза метотрексата при начале лечения этанерцептом	2,95 (2,00–4,55)	0,00	0,35 (0,20–0,57)	0,00
Доза пероральных глюкокортикостероидов при начале лечения этанерцептом	1,16 (0,85–1,56)	0,32	-	-
Сопутствующее применение сульфасалазина при начале лечения этанерцептом	0,92 (0,55–1,26)	0,64	-	-
Сопутствующее применение НПВП при начале лечения этанерцептом	1,23 (0,88–1,74)	0,23	-	-
Кол-во суставов с активным артритом	1,28 (0,91–1,85)	0,17	-	-
Продолжительность утренней скованности, мин	1,53 (1,13–2,09)	0,01	-	-
Оценка активности болезни по ВАШ пациентом/родителем при начале лечения этанерцептом	1,17 (0,85–1,64)	0,34	-	-
Оценка активности болезни по ВАШ врачом при начале лечения этанерцептом	1,68 (1,19–2,41)	0,00	0,70 (0,39–1,22)	0,21
Индекс СНАQ на начало лечения	1,86 (1,33–2,67)	0,00	0,83 (0,47–1,47)	0,52
Уровень СОЭ на начало лечения	1,13 (0,82–1,54)	0,45	-	-
Уровень СРБ на начало лечения	1,38 (1,02–1,87)	0,03	1,00 (0,64–1,62)	1,00

Примечание. БМАП — болезньюмодифицирующие антиревматические препараты (базисные противоревматические препараты), ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок. СНАQ — индекс функциональной способности.

Результаты долгосрочного наблюдения

В ходе исследования у 69 (35,0%) больных зарегистрировано возникновение нежелательных явлений (НЯ). У 11 пациентов наблюдалось 21 СНЯ, у 53 — 66 серьезных НЯ (табл. 4). У 17 (8,6%) из общего числа пациентов были отмечены 2 или более НЯ одновременно или одновременно.

Из 197 больных, включенных в анализ, лечение было прекращено у 52 (26,2%) детей по следующим причинам: несоблюдение назначений (19 пациентов), СНЯ (11 пациентов), первичная неэффективность (6 пациентов), вторичная неэффективность (6 пациентов), увеит *de novo* (8 пациентов) и длительные ремиссии (2 пациента).

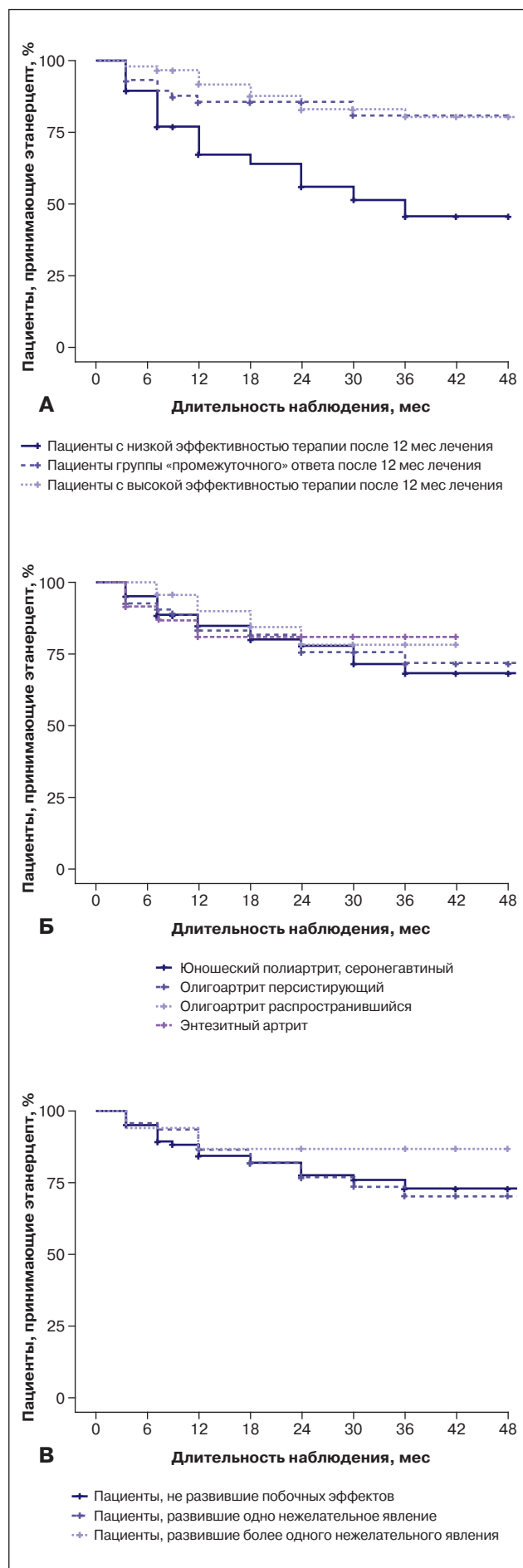
Анализ долгосрочной приверженности терапии к этанерцепту проводился в группах пациентов с различным ответом на лечение ГИБП (рис. 1А), у больных с различными вариантами ЮИА (за исключением псо-

риатического и полиартикулярного РФ-положительного артрита) (рис. 1Б), а также при возникновении любого нежелательного явления (рис. 1В). Средняя продолжительность терапии этанерцептом от первой инъекции до первого прекращения в связи с неэффективностью, возникновением побочных эффектов или несоблюдением назначений составила 24 (IQR 9–36) мес. В группе пациентов с высокой эффективностью этанерцепта медиана продолжительности лечения препаратом составила 24 (IQR 12–36) мес, в группе «промежуточного» ответа — 24 (IQR 9–30) мес, в группе с низкой эффективностью этанерцепта — 12 (IQR 6–30) мес. При распространенном олигоартрите медиана продолжительности лечения ингибитором фактора некроза опухоли альфа составила 30 (IQR 3–36) мес, при полиартрите РФ-отрицательном — 24 (IQR 10,5–36) мес, при олигоартрите персистирующем — 18 (IQR 12–30) мес, при энтезитассоциированном артрите — 18 (IQR 6–30)

Таблица 4. Нежелательные явления, возникающие при длительном лечении (до 4,5 лет) этанерцептом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом

Показатель	Число пациентов (%)
Нежелательные явления, возникшие в результате прекращения терапии этанерцептом	11 (5,6)
Увеит <i>de novo</i>	8 (4,1)
Аллергические реакции кожи	4 (2,0)
Гепатотоксичность	2 (1,0)
Инфекции уха, горла, носа	2 (1,0)
Ангионевротический отек	1 (0,5)
Лихорадка неизвестного происхождения	1 (0,5)
Положительная туберкулиновая проба	1 (0,5)
Инфекции, вызванные вирусом <i>Varicella zoster</i> (ветряная оспа и опоясывающий герпес)	1 (0,5)
Пневмония	1 (0,5)
Нежелательные явления, возникшие на фоне терапии этанерцептом	53 (26,9)
Инфекции верхних дыхательных путей	28 (14,2)
Пневмония	10 (5,1)
Положительная туберкулиновая проба	6 (3,0)
Нейтропения	4 (2,0)
Инфекция простого герпеса (герпесвирусная инфекция)	2 (1,0)
Желудочно-кишечные инфекции	2 (1,0)
Аллергические реакции кожи	2 (1,0)
Гепатотоксичность	2 (1,0)
Фолликулярный кератоз	1 (0,5)
Очаг Гона	1 (0,5)
Коклюш	1 (0,5)
Дизорексия	1 (0,5)
Илеит	1 (0,5)
Мезентериальный лимфаденит	1 (0,5)
Инфекции, вызванные вирусом <i>Varicella zoster</i> (ветряная оспа и опоясывающий герпес)	1 (0,5)
Инфекции уха, горла, носа	1 (0,5)
Дистальный эзофагит и гастрит	1 (0,5)
Аппендицит и медиастинальная киста	1 (0,5)

Рис. 1. Приверженность терапии этанерцептом



мес. Медиана продолжительности лечения этанерцептом у пациентов без каких-либо побочных эффектов составила 18 (IQR 6–30) мес, у больных с одним нежелательным явлением — 30 (IQR 18–36) мес, с 2 или более — 24 (IQR 12–36) мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Настоящее открытое проспективное исследование, выполненное в Российской Федерации, представляет данные, подтверждающие эффективность и безопасность первого курса терапии этанерцептом у детей с ЮИА без активных системных проявлений. Исследование было проведено на крупнейшей в РФ группе больных с ЮИА, получавших этанерцепт, с соблюдением принципов надлежащей клинической практики.

Результаты исследования показали, что через 12 мес терапии этанерцептом улучшение по критерию АКР_{педи} 30 не было зарегистрировано только у 18 (9,1%) пациентов, в то время как улучшение по критерию АКР_{педи} 90 достигнуто у 135 (68,5%), а стадия неактивной болезни/ремиссия по критериям C. Wallace — у 132 (67,0%) больных. В нашем исследовании сделана попытка определить предикторы ответа на этанерцепт у пациентов с ЮИА без системных проявлений. Высокая эффективность лечения этанерцептом (в 45,7% случаев) была связана с меньшим числом применявшихся БМАП (за исключением метотрексата), используемых до начала лечения этанерцептом, и низким показателем СРБ в начале исследования. Низкая эффективность этанерцепта (примерно у 1/4 пациентов) была связана с большей продолжительностью заболевания перед назначением препарата.

Обсуждение результатов исследования

Результаты различных исследований показывают, что некоторые демографические показатели, такие как возраст начала лечения [10, 18], возраст при развитии ЮИА [10, 16] и длительность заболевания [10, 15], могут быть прогностическими факторами ответа на лечение этанерцептом. В нашем исследовании из перечисленных трех показателей только продолжительность заболевания имела значение как важный параметр: при большей продолжительности ЮИА перед началом терапии этанерцептом регистрировался худший ответ на лечение.

В нашем исследовании было установлено, что самый лучший ответ через 12 мес лечения этанерцептом наблюдался у пациентов с персистирующим олигоартритом: высокая эффективность препарата зарегистрирована у 65,5% больных; хуже ответ был у пациентов с энтезитным артритом (36%) и с РФ-негативным полиартритом (23,4%). Так как эффективность препарата отличалась у пациентов с различными вариантами ЮИА, это позволило нам предположить связь между диагнозом и ответом на лечение. Тем не менее ни один из диагнозов не был значимым предиктором плохого или хорошего ответа на этанерцепт.

В различных исследованиях также предпринимались попытки оценить влияние предыдущего лечения нестероидными противовоспалительными средствами,

глюкокортикостероидами (системные или внутрисуставные), метотрексатом и другими иммунодепрессантами на эффективность лечения этанерцептом [10]. В нашем исследовании показано, что высокая эффективность этанерцепта зарегистрирована у пациентов, у которых до назначения препарата применялось небольшое число БМАП (за исключением метотрексата). Из лабораторных показателей значимым предиктором высокого ответа на этанерцепт оказался низкий уровень СРБ перед включением в исследование.

Общее время наблюдения за пациентами составило 357,5 человеко-лет. За это время показатель возникших серьезных нежелательных явлений составил 0,059 на пациента в год, что сопоставимо с данными других крупных исследований и регистров: 0,029 — в голландском национальном регистре [19], 0,02 — в немецком регистре [20], 0,12 — в открытом расширенном рандомизированном контролируемом исследовании [21]. Среди наиболее часто возникающих серьезных нежелательных явлений отмечались увеит *de novo* (у 8), кожные аллергические реакции (у 4), гепатотоксичность (у 2), инфекции ЛОР-органов (у 2). Наиболее частыми несерьезными нежелательными явлениями были инфекции верхних дыхательных путей (у 28), пневмония (у 10), положительный тест на туберкулиновую пробу (у 6) и нейтропения (у 4). В общей сложности 52 из 198 пациентов прекратили лечение этанерцептом в течение долгосрочного наблюдения (от 3 мес до 4,5 лет), из них 19 (9,6%) — в связи с возникновением нежелательных явлений (включая развитие увеита *de novo*), после того как медиана периода лечения составила 12,0 мес (диапазон 0–36,0).

Проведенное в Российской Федерации исследование включало самую многочисленную когорту пациентов с ЮИА, применявшую этанерцепт. Результаты исследования подтвердили высокую эффективность и безопасность препарата у больных с ЮИА без системных проявлений. В общей когорте у 45,7% детей зарегистрирована высокая эффективность (улучшение по критерию АКР_{педи} 90 и стадия неактивной болезни/ремиссия) при низком уровне побочных явлений (0,059 на пациента в год). В нашем исследовании более высокий ответ на этанерцепт достигнут у больных на ранней стадии заболевания (при продолжительности 1,4–2 года), что может указывать на «окно возможностей», когда использование этанерцепта оказывается наиболее эффективным.

Ограничения исследования

Тем не менее данное исследование имеет некоторые ограничения. Несмотря на перспективную конструкцию, в исследовании не было контрольной группы. Таким образом, мы не смогли оценить выявленные предикторы как прогностические маркеры и не смогли оценить, было бы другое лечение в группе с низким ответом более эффективным по сравнению с применением этанерцепта. В нашем исследовании не рассматривались иммунологические и генетические параметры как предик-

торы ответа на лечение. В текущем исследовании полноценные данные за 3,5 года наблюдения были получены только у 10% пациентов, что исключало анализ факторов, связанных с долгосрочной устойчивостью ответа на терапию этанерцептом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, этанерцепт является эффективным и безопасным препаратом, который через 12 мес лечения обеспечивает улучшение по критерию АКР_{педи} 90 и достижение стадии неактивной болезни/ремиссии у 45,7% детей с ЮИА без системных проявлений. Однако, по предварительным данным, служить предикторами высокого ответа на терапию могут лишь немногие клинические и анамнестические показатели, к которым можно отнести более короткую продолжительность заболевания, меньшее число БМАП (за исключением метотрексата) и низкий показатель СРБ до начала терапии этанерцептом. Полученные результаты показывают, что применение этанерцепта может быть значительно более эффективным в группе пациентов с такой комбинацией исходных параметров.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Это исследование не было бы возможным без сотрудничества с многочисленными российскими детскими ревматологами, пациентами и их родителями.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет средств бюджетного финансирования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева получила гранты на исследования от компаний Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

Т. М. Бзарова получила гранты на исследования от компаний Pfizer, Roche.

С. И. Валиева получила исследовательские гранты от компаний Roche, Bristol-Myers Squibb.

Р. В. Денисова получила гранты на исследования от компаний Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

Т. В. Слепцова получила исследовательские гранты от компаний Centocor, Novartis.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы принимали участие в подготовке статьи или пересмотре ее интеллектуального содержания, все авторы поддержали окончательный вариант, одобренный к публикации. Профессор Е. И. Алексеева имела полный доступ ко всем данным исследования и берет на себя ответственность за целостность и точность анализа данных.

ORCID

Е. И. Алексеева <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

Т. В. Слепцова <http://orcid.org/0000-0003-2827-3812>

Р. В. Денисова <http://orcid.org/0000-0002-1317-9914>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(7):929–36. doi: 10.1002/acr.20497.
- Brewer EJ, Bass J, Baum J, et al. Current proposed revision of JRA criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of the Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum*. 1977;20(Suppl):195–199.
- Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997. *J Rheumatol*. 1998;25:1991–1994.
- Woo P, Wedderburn LR. Juvenile chronic arthritis. *Lancet*. 1998;351:969–973.
- Overall incidence in children in Russia (under age of 14 years) in 2014.
- Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(9):1163–72. doi: 10.1007/s10067-011-1720-7.
- Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):1093–101. doi: 10.1002/art.10885.
- Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2499–512. doi: 10.1002/art.38092.
- van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM. Early predictors of prognosis in juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1996–2005. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205265.
- Otten MH, Prince FH, Armbrust W, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2011;306(21):2340–7. doi: 10.1001/jama.2011.1671.
- Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–82. doi: 10.1002/acr.20460.
- Southwood TR, Foster HE, Davidson JE, et al. British Society for Adolescent and Paediatric Rheumatology Biologics and New Drugs Register. Duration of etanercept treatment and reasons for discontinuation in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):189–95. doi: 10.1093/rheumatology/keq308.
- Romano M, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Drug survival and reasons for discontinuation of the first course of biological therapy in 301 juvenile idiopathic arthritis patients. *Reumatismo*. 2014;65(6):278–85. doi: 10.4081/reumatismo.2013.682.
- Esbjornsson AC, Aalto K, Brostrom EW, et al. Nordic Study Group of Paediatric Rheumatology (NoSPeR). Ankle arthritis predicts polyarticular disease course and unfavourable outcome in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5):751–7.
- Kearsley-Fleet L, Davies R, Lunt M, et al. Factors associated with improvement in disease activity following initiation of etanercept in children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):840–7. doi: 10.1093/rheumatology/kev434.
- Solari N, Palmisani E, Consolaro A, et al. Factors associated with achievement of inactive disease in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol*. 2013;40(2):192–200. doi: 10.3899/jrheum.120842.
- Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organization. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2366–74. doi: 10.1002/art.34373.
- Geikowski T, Becker I, Horneff G. German BIKER Registry Collaborative Study Group. Predictors of response to etanercept in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(7):1245–9. doi: 10.1093/rheumatology/ket490.
- Prince FH, Twilt M, ten Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):635–41. doi: 10.1136/ard.2007.087411.
- Papsdorf V, Horneff G. Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):214–21. doi: 10.1093/rheumatology/keq292.
- Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(9):2794–804. doi: 10.1002/art.24777.

Из истории медицины



Василий Парменович Образцов

В.П. Образцов — профессор Киевского университета (1849–1920) — первый врач в мире, который разработал методику диагностирования органов брюшной полости не ножом, а методом глубокой скользящей пальпации (1887); его заслугой является и метод выстукивания грудной клетки

непосредственно одним пальцем (1910). Образцов был талантливым диагностом, и о нем говорили, что если бы он больше ничего не сделал, кроме разработки метода глубокой пальпации, то лишь благодаря этому вошел бы в историю медицины.

Тем не менее, так о Василии Парменовиче говорят сегодня. А тогда, в конце XIX столетия, его даже откровенно высмеивали. Метод диагностики Образцова вызвал скептические выступления в медицинской печати. Тогдашняя медицина утверждала, что прощупать желудок или кишечник невозможно и считала это выдумкой, которая граничит с шарлатанством. Один из киевских профессоров тогда заявил: «Ну, знаете, я думал, что Образцов чужак, а он совсем идиот. Говорит, что можно прощупать кишечник!» Однако диагноз, установленный Образцовым, почти всегда подтверждался при операции или разрезе.

Когда же был внедрен рентгеновский метод, который прижизненно подтверждал данные пальпации, метод Образцова был введен в общую клиническую практику. Сам Василий Парменович имел уникальную способность распознавать заболевания. Он впервые прижизненно диагностировал грыжу Трейца, одним из первых описал аппенди-

цит и его формы, а также определил энтериты как самостоятельную клиническую форму заболеваний. Когда же диагноз установить не удавалось, выдающийся терапевт, не стыдясь, говорил: «Не знаю, братцы».

В историю медицины Василий Образцов вошел не только как талантливый гастроэнтеролог, а и как диагност болезней сердца. Он вместе с учеником Стражеским впервые в мире диагностировал инфаркт миокарда и установил его причину (1910).

Это медицинское открытие начало новую эру в кардиологии. В 1915 г. была напечатана книга В.П. Образцова «К физическому исследованию шлунково-кишечного канала и сердца», которая стала чрезвычайно популярной в среде медиков и переиздавалась несколько раз.

Василий Образцов впервые в мире сказал слово «инфаркт» и объяснил его причину. Он описал тромбоз венечных артерий, который и служит причиной инфаркта миокарда.

Гениальность Василия Образцова была в том, что он ставил диагнозы интуитивно, на основе лишь своих знаний, умений и жалоб больного. Важно, чтобы эти качества врач не терял даже при современном техническом прорыве.

(по материалам интернет-ресурсов)

А.С. Колбин^{1, 2}, С.В. Сидоренко³, Ю.В. Лобзин³, Д.О. Иванов⁴, Н.П. Шабалов⁵, А.В. Михайлов⁶, Н.Н. Климко⁶, Г.В. Долгов⁵, А.А. Шмидт⁵, Т.Л. Галанкин¹, А.А. Курылёв¹, Е.А. Маликова¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Фармакоэпидемиология противомикробных средств в неонатологии: результаты ретроспективного исследования

Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, тел.: +7 (812) 338-66-00, e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила: 07.07.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

481

Инфекционные заболевания остаются значимой причиной заболеваемости и смертности во всем мире. На фоне постоянно растущей резистентности бактерий необходима разработка эффективных мероприятий, направленных на оптимизацию структуры потребления антимикробных препаратов, для чего требуются фармакоэпидемиологические данные по назначению таких средств новорожденным детям и уровню развития патогенной устойчивости к используемым препаратам. **Цель исследования:** оценить антибактериальную нагрузку у доношенных и недоношенных новорожденных детей за время их пребывания в родильных домах и/или отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). **Методы.** Проведено ретроспективное исследование. В анализ включены данные 419 историй болезней новорожденных детей из пяти медицинских центров. Исследование проведено в рамках многоцелевой программы по сдерживанию антибиотикорезистентности, проводимой в Санкт-Петербурге с 2014 г. **Результаты.** Противомикробная нагрузка на организм ребенка, выраженная в днях противомикробной терапии, составила 1838 на 1000 пациенто-дней у детей, находившихся в ОРИТ не более 16 сут, и 1434 на 1000 пациенто-дней — у младенцев, находившихся в ОРИТ более 16 сут. Средняя продолжительность противомикробной терапии — 28 сут в ОРИТ и 5 сут вне ОРИТ (отделения новорожденных, физиологические отделения). Наиболее часто детям назначали ампициллин (384 назначения; 91,6%), гентамицин (254; 60,6%) и флуконазол (150; 35,8%). Распространенность назначений по показаниям (off-label) составила 41% (от 1557 проанализированных назначений), назначений по незарегистрированным показаниям (unlicensed) — 10%. Врожденные инфекции были основной причиной назначения противомикробных лекарств (225/349; 64,5%) детям. **Заключение.** Выявлена высокая антибактериальная нагрузка у новорожденных детей. Показатель «Дни противомикробной терапии» в отделениях ОРИТ превышает аналогичный показатель в США в 4 раза. Распространенность off-label и unlicensed назначений была сравнима с зарубежными данными.

Ключевые слова: новорожденные дети, противомикробные средства, инфекционные возбудители.

(Для цитирования: Колбин А.С., Сидоренко С.В., Лобзин Ю.В., Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Михайлов А.В., Климко Н.Н., Долгов Г.В., Шмидт А.А., Галанкин Т.Л., Курылёв А.А., Маликова Е.А. Фармакоэпидемиология противомикробных средств в неонатологии: результаты ретроспективного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (5): 481–488. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1622)

ОБОСНОВАНИЕ

Инфекционные заболевания остаются значимой причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1–3] — и это на фоне снижения активности исследований и разработок антимикробных лекарственных средств [4, 5]. В связи с этим актуальность сохраняет разработка мероприятий по оптимизации структуры потребления противомикробных средств на основании фармакоэпидемиологических данных, характеризующих как потребление, так и уровень бактериальной

устойчивости к ним. Результаты оценки использования противомикробных средств у взрослых пациентов (СПб: ФГБУ НИИДИ. 2014; данные не опубликованы) показывают, что антибактериальная терапия чаще носит эмпирический характер (в 67%), ее проводят без предварительного забора биоматериала (80%), первичная профилактика в хирургии остается неадекватной как минимум по критерию длительности (86%), эмпирическая противомикробная терапия не соответствует национальным клиническим рекомендациям (> 70%),

уровень резистентности к наиболее часто используемым противомикробным средствам, по некоторым российским данным, превышает 70%. Адекватная информация о результатах применения противомикробных средств (дозы, кратность применения, частота нежелательных явлений) у новорожденных фактически отсутствует [6, 7].

Целью нашего исследования было изучить лекарственную противомикробную нагрузку и распространенность антибиотикорезистентности микроорганизмов у новорожденных.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование историй болезней.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- новорожденные обоего пола, закончившие лечение в 2015 г.;
- хотя бы однократное назначение противомикробной терапии в период новорожденности (в первые 28 сут жизни).

Критерии не включения:

- ВИЧ-инфицированная мать;
- первичные иммунодефициты.

Условия проведения

В исследовании приняли участие 5 медицинских учреждений Санкт-Петербурга: родильный дом № 16, родильный дом № 17, ОРИТ новорожденных детской

больницы № 1, ОРИТ новорожденных детской больницы № 17, клиника акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

Источники данных

Вся необходимая информация была получена из истории болезни пациентов. Контроль качества получения информации осуществлен путем выборочной проверки каждой 20-й истории болезни и индивидуальной регистрационной карты.

Исходы исследования

Основные исходы: лекарственная нагрузка и распространенность антибиотикорезистентности.

Дополнительные исходы: распространенность нозологических форм инфекции, показания к назначению противомикробных средств (документирование инфекционного процесса), распространенность назначения противомикробных средств по категориям *on-label*, *off-label* и *unlicensed*.

Методы регистрации исходов

Лекарственная нагрузка рассчитывалась по формуле:

$$\sum_{i=1}^n (N_i \times T_i / 24),$$

где $\sum$ — лекарственная нагрузка (дни терапии); N_i — число получаемых доз данного противомикробного средства за курс терапии, назначенного врачом; T_i — интервал введения в часах; i — порядковый номер противомикробного средства; n — число назначенных лекарств. Рассчитываемая величина (количество проти-

Alexey S. Kolbin^{1, 2}, Sergey V. Sidorenko³, Yuri V. Lobzin³, Dmitry O. Ivanov⁴, Nikolay P. Shabalov⁵, Anton V. Mikhailov⁶, Nikolay N. Klimko⁶, Gennadiy V. Dolgov⁵, Andrey A. Shmidt⁵, Timofey L. Galankin¹, Alexey A. Kurylev¹, Elena A. Malikova¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁴ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁵ Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁶ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

Pharmacoepidemiology of Antimicrobial Agents in Neonatology: Results of the Retrospective Cross-Sectional Study

Background. Infectious diseases remain the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Against the background of ever-increasing resistance of bacteria, it is necessary to develop effective measures aimed at the structure optimization of consumption of antimicrobial agents. Therefore, the pharmacoepidemiological data describing either the consumption of antimicrobial agents or the resistance level to them is required. **Objective:** Our aim was to assess the antimicrobial load in term and preterm newborns during their stay in the maternity wards and/or in the intensive care units (ICU). **Methods.** A retrospective cross-sectional study has been carried out. The analysis included data of 419 newborns from 5 medical centers. The study has been carried out as part of a multi-purpose program on antibiotic resistance containment being held in St. Petersburg from 2014. **Results.** The antimicrobial load on the child's body expressed in days of the antimicrobial therapy was 1,838 per 1,000 patient-days in children staying in the ICU for not more than 16 days, and 1,434 per 1,000 patient-days when staying in the ICU for more than 16 days. The average duration of the antimicrobial therapy is 28 days in the ICU and 5 days out the ICU (department for newborns, physiological departments). The most commonly, the children were treated with ampicillin — 384 (92%), gentamicin — 254 (61%), and fluconazole — 150 (36%). The prevalence of off-label prescriptions was 41% (of 1,557 analyzed prescriptions), unlicensed prescriptions — 10%. Congenital infections were the main reasons for prescription of antimicrobial drugs — 225 (62%). **Conclusion.** The high anti-bacterial load in newborns has been established. The indicator 'days of antimicrobial therapy' in the ICU is 4 times higher than that in the United States. The prevalence of off-label and unlicensed prescriptions is comparable with foreign data.

Key words: newborns, antimicrobial agents, infectious viruses.

(For citation: Kolbin Alexey S., Sidorenko Sergey V., Lobzin Yuri V., Ivanov Dmitry O., Shabalov Nikolay P., Mikhailov Anton V., Klimko Nikolay N., Dolgov Gennadiy V., Shmidt Andrey A., Galankin Timofey L., Kurylev Alexey A., Malikova Elena A. Pharmacoepidemiology of Antimicrobial Agents in Neonatology: Results of the Retrospective Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (5): 481–488. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1622)

вомикробных средств/пациенто-дни) позволяет оценить нагрузку противомикробной терапии на организм ребенка и не является эквивалентной фактической продолжительности противомикробной терапии при назначении нескольких лекарств одновременно (рис. 1).

Особые категории применения лекарств в педиатрии
Применяли классификацию лекарственных средств, предложенную S. Turner (1999): «неразрешенные в педиатрии» (unlicensed); «разрешенные в педиатрии, но используемые с нарушением инструкций по применению, — доза, кратность, путь введения» (off-label); «разрешенные в неонатологии» (on-label) [9].

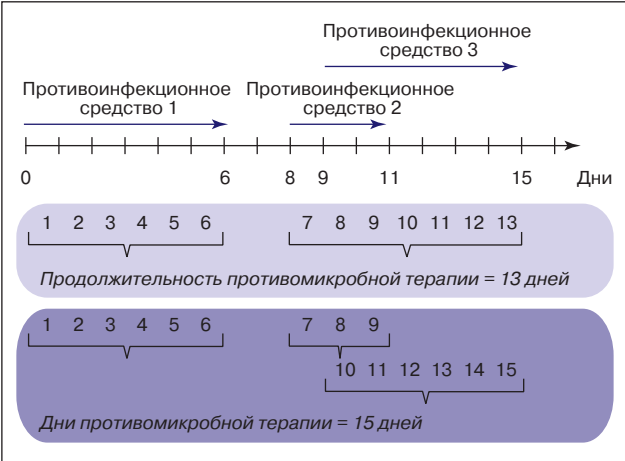
- Виды противомикробной терапии**
При анализе историй болезни показания к противомикробной терапии были объединены в 3 группы:
- профилактическое назначение: отсутствие в истории болезни данных о наличии у пациента инфекции при условии факторов риска развития инфекции или наличии у пациента группы риска развития инфекции;
 - доказанная инфекция: наличие задокументированного инфекционного процесса, выделенного возбудителя с определением чувствительности;
 - предполагаемая инфекция: подозрение на инфекционный процесс, но без его подтверждения и документации.

Распространение антибиотикорезистентности
При статистическом анализе чувствительности микроорганизмов к противомикробным средствам исключали дублирующие посевы, в которых для одного и того же ребенка повторно определялась чувствительность одного и того же микроорганизма к одним и тем же лекарствам. В таком случае в анализ брали только первый посев из серии.

Этическая экспертиза
До начала исследования протокол и шаблон индивидуальной регистрационной карты были одобрены Локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская больница № 1» (протокол № 5/15 от 30 июня 2015 г.), Комитетом по этике ООО «ФармНадзор» (протокол № 31 от 16 июля 2015 г.) и независимым Этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол № 167 от 20 октября 2015 г.).

Статистический анализ
Статистический анализ (описательная и аналитическая статистика, а также построение таблиц и графи-

Рис. 1. Расчет фактической продолжительности противомикробной терапии и лекарственной нагрузки (суммарное число дней противомикробной терапии) [8]



ков по результатам анализа) выполнены в статистическом пакете R (версия 3.0.2, 2013 The R Foundation for Statistical Computing). Все переменные анализировали отдельно: для детей, наблюдавшихся в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и для младенцев, находящихся в отделениях новорожденных/физиологических отделениях (вне ОРИТ). Сравнение показателей проводили с помощью двустороннего F-критерия Фишера, или критерия согласия Пирсона χ^2 (для частотных показателей), или U-теста Манна–Уитни (количественные показатели). Точный критерий Фишера для таблиц крупнее 2×2 использовался в модификации Patefield [10]. Множественные сравнения одного и того же показателя проводили с учетом уровней ложноположительных результатов (False Discovery Rate, FDR) [11]. Описание количественных признаков выполнено в виде медианы (25; 75-й перцентили) и/или кумулятивных сумм, приведенных к 1000 пациенто-дней.

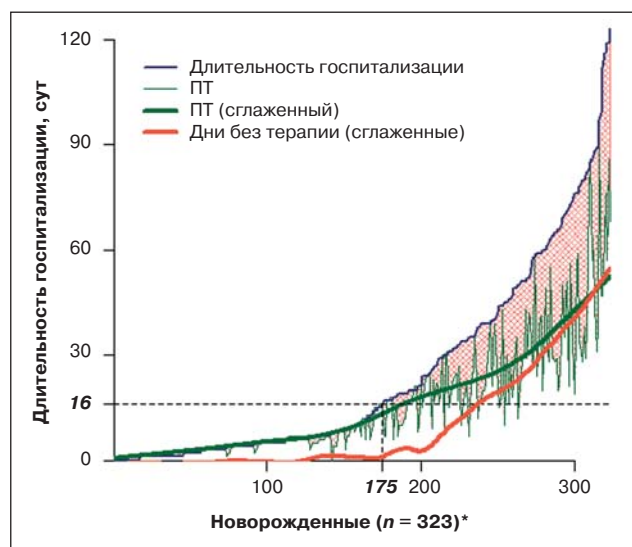
РЕЗУЛЬТАТЫ
Характеристика выборки
Проанализированы данные 419 новорожденных, 348 из которых находились в условиях ОРИТ (использованы для анализа всех показателей в ОРИТ), 43 — вне ОРИТ (использованы для анализа всех показателей вне ОРИТ); для 28 детей тип отделения не установлен. Для анализа общих показателей использовались данные всех 419 детей. В исследование не попал ни один ребенок с предшествующей терапией системными противоопухолевыми иммуносупрессивными средствами или вторичным иммунодефицитом. Характеристика детей в группах ОРИТ и вне ОРИТ представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика детей, наблюдавшихся в/вне ОРИТ

Показатель	ОРИТ, n = 348	вне ОРИТ, n = 43	p
Срок гестации, нед	31 (28; 34)	38,5 (36; 40)	0,001
Девочки, абс. (%)	166 (49)	22 (52)	0,786
Вес при рождении, кг	1500 (1100; 2400)	3060 (2535; 3450)	0,001
Рост при рождении, см	40 (36; 46)	50 (47,5; 52)	0,001
Возраст при поступлении, сут	1 (1; 2)	1 (1; 1)	0,001

Примечание. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Рис. 2. Зависимость продолжительности противомикробной терапии (ПТ) от длительности госпитализации детей в ОРИТ



Примечание. * — участники упорядочены по продолжительности противомикробной терапии.

Основные результаты исследования

Анализ продолжительности противомикробной терапии и дней противомикробной терапии выполнен по данным 366 детей. Детей, наблюдавшихся вне ОРИТ, анализировали единой группой, тогда как дети из ОРИТ были

разделены на подгруппы на основании длительности госпитализации и массы тела при рождении. Пороговым значением для длительности госпитализации в ОРИТ считали 16 сут, т.к. до этого срока большинство детей получали антибиотики практически ежедневно (рис. 2). Лекарственная нагрузка на детей, госпитализированных в ОРИТ или находящихся под наблюдением вне ОРИТ, представлена в табл. 2.

Микробиологические данные

Проанализированы результаты 875 исследований биосубстратов от 221 (52,7%) ребенка из 419 участников, абсолютное большинство которых находились в ОРИТ — 95,9% (из 212 детей с указанием отделения). В табл. 3 приведены наиболее частые виды биосубстратов. На одного ребенка брали 4 (1; 9) пробы какого-либо биоматериала. Выявлены 42 различных микроорганизма, чаще других обнаруживали *Staphylococcus epidermidis* — у 62 (40,0%) из 155, *Staphylococcus haemolyticus* — у 33 (21,3%), *Escherichia coli* — у 28 (18,1%), *Enterococcus faecium* — у 25 (16,1%), *Enterococcus faecalis* — у 22 (14,2%) детей. Обращает на себя внимание, что при посеве крови микроорганизмы были выделены в 11 (35,5%) образцах из 31, чаще всего — *S. epidermidis* (в 6 случаях из 11; 54,5%).

Резистентность

Наиболее качественные данные по резистентности, включающие посевы из разных учреждений (один ребенок — одна антибиотикограмма), получены для *E. coli*,

Таблица 2. Лекарственная нагрузка на детей, госпитализированных в ОРИТ или находящихся вне ОРИТ

Группы	Длительность госпитализации, сут	Лекарственная нагрузка, в сут		Кумулятивная лекарственная нагрузка, на 1000 пациенто-дней	
		ПТ	ДТ	ПТ	ДТ
Дети в ОРИТ (n = 323)	11 (4; 39)	8 (4; 23)	17 (6; 54)	637	1476
Длительность госпитализации, сут:					
≤ 16 (n = 175)	4 (1; 7)	4 (2; 7)	7 (3; 12)	1025	1838
> 16 (n = 148)	42 (29; 64)	24 (18; 34)	58 (41; 83)	592	1434
Масса тела при рождении, г:					
≥ 1500 (n = 166)	7 (3; 19)	6 (3; 10)	8 (5; 22)	718	1579
< 1500 (n = 146)	34 (5; 62)	20 (6; 31)	42 (13; 80)	607	1428
< 1000 (n = 48)	35 (4; 79)	24 (5; 40)	51 (17; 88)	621	1425
Дети вне ОРИТ (n = 43)	6 (4; 7)	5 (4; 6)	5 (4; 6)	860	955

Примечание. ПТ/ДТ — продолжительность/дни противомикробной терапии, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 3. Биосубстраты, бравшиеся на посев у детей (n = 221)

Биосубстрат	Дети, у которых брали биосубстрат, абс. (%)	Дети, у которых высеван микроорганизм, абс. (%)
Желудочное содержимое	108 (48,0)	64 (59,3)
Кал	89 (40,3)	38 (42,7)
Мокрота	79 (35,7)	56 (70,9)
Кровь	31 (14,0)	11 (35,5)
Зев, полость рта	25 (11,3)	10 (40,0)
Пупочная рана	19 (8,6)	9 (47,4)
Верхние дыхательные пути	15 (6,8)	8 (53,3)

для которой наибольшая резистентность была выявлена к ампициллину (75% посевов из 16), цефазолину (65% посевов из 17), цефтриаксону (53% посевов из 15), цефепиму (42% посевов из 12), гентамицину (25% посевов из 20). В то же время было обнаружено большое число методических ошибок. Так, в перечень антибиотиков для анализа чувствительности *E. coli* включали оксациллин, эритромицин и ванкомицин, однако данный возбудитель проявляет природную устойчивость к этим противомикробным средствам.

Дополнительные результаты исследования Нозологическая форма инфекции

Форма инфекции была указана у 349/419 (83,3%) детей, их них самой частой была врожденная инфекция (в историях болезни записаны как «внутриутробные инфекции») — у 225/349 (64,5%) детей. В табл. 4 приведены данные по 342 детям, для которых были указаны отделения.

Информация о противомикробных средствах

Данные о назначениях получены от 417/419 (99,5%) детей, участвовавших в исследовании. Всего проанализировано 1557 назначений. Показания были следующими: в качестве профилактической терапии — в 12,2% случаев, эмпирической терапии предполагаемой инфекции — в 17,6%, направленной терапии доказанной инфекции — в 70,2%. В ОРИТ чаще лечение проводилось по поводу доказанной инфекции (52,5 против 25,6%

вне ОРИТ; $p < 0,001$) и реже по поводу предполагаемой инфекции (10,1 против 39,5%; $p < 0,0001$). В среднем ребенку производили 3,5 назначений (от 1 до 17).

Наиболее часто назначаемые противомикробные средства у младенцев представлены в порядке убывания:

- ампициллин (в 92% случаев): средняя разовая доза 150 мг (71 мг/кг), средняя длительность назначения 4,5 дня, средняя кумулятивная доза 1493 мг;
- гентамицин (60,6%): средняя разовая доза 8,2 мг (5,4 мг/кг), средняя длительность назначения 5 дней, средняя кумулятивная доза 58,7 мг;
- флуконазол (35,8%): средняя разовая доза 6,4 мг (4,4 мг/кг), средняя длительность назначения 16 дней, средняя кумулятивная доза 116,2 мг;
- ванкомицин (29,0%): средняя разовая доза 14,4 мг (12,2 мг/кг), средняя длительность назначения 11,6 дней, средняя кумулятивная доза 343,2 мг;
- меропенем (22,3%): средняя разовая доза 25,1 мг (22,0 мг/кг), средняя длительность назначения 12 дней, средняя кумулятивная доза 587,2 мг.

Применение противомикробных средств по категориям разрешения

В табл. 5 указаны противомикробные средства, используемые в ОРИТ, по категориям разрешения применения в педиатрии [9, 12–14]. Как видно из представленных данных, частота применения unlicensed-средств составила 10%, off-label — 41%.

Таблица 4. Ведущие нозологические формы инфекций новорожденных и степень подверженности (по данным историй болезни) заболеванию

Нозологическая форма инфекции	Документирование инфекционного процесса	ОРИТ, $n = 300$, абс. (%)	вне ОРИТ, $n = 42$, абс. (%)	p^*
Врожденная инфекция	Профилактическое назначение	12 (6,5)	12 (32,4)	0,001
	Доказанная инфекция	148 (80,0)	10 (27,0)	
	Предполагаемая инфекция	25 (13,5)	15 (40,5)	
Сепсис	Доказанная инфекция	6 (85,7)	0 (0,0)	1,000
	Предполагаемая инфекция	1 (14,3)	0 (0,0)	
Госпитальная пневмония	Доказанная инфекция	1 (100,0)	0 (0,0)	1,000
	Предполагаемая инфекция	0 (0,0)	0 (0,0)	
Осложненная интраабдоминальная инфекция	Профилактическое назначение	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
	Доказанная инфекция	2 (100,0)	0 (0,0)	
	Предполагаемая инфекция	0 (0,0)	0 (0,0)	
Осложненная инфекция мочевыводящих путей	Профилактическое назначение	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
	Доказанная инфекция	2 (0,0)	0 (0,0)	
	Предполагаемая инфекция	0 (0,0)	0 (0,0)	
Другая	Профилактическое назначение	6 (23,1)	2 (40,0)	1,000
	Доказанная инфекция	16 (61,5)	3 (60,0)	
	Предполагаемая инфекция	4 (15,4)	0 (0,0)	
Неясная	Профилактическое назначение	69 (79,3)	1 (33,3)	0,222
	Доказанная инфекция	10 (11,5)	0 (0,0)	
	Предполагаемая инфекция	8 (9,2)	2 (66,7)	

Примечание. * — рассчитано с помощью точного критерия Фишера с использованием поправки средней доли ложных отклонений гипотез среди всех отклонений (False discovery rate, FDR). У 13 детей было сочетание двух форм инфекций, поэтому суммирование дает большее значение (355), чем указано для групп ОРИТ/вне ОРИТ. Диагнозы с неясными формулировками (например, «Сочетанная бактериально-вирусная инфекция») и без указания локализации инфекционного процесса выделены в группу «Предполагаемые инфекции». ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 5. Противомикробные средства по категориям разрешения применения в педиатрии

МНН	Путь введения	Возраст, разрешенный к применению в Российской Федерации [12, 14]	Использование от общего числа назначений, %, n = 1557	Международные категории [9, 13]
Ампициллин	в/в, в/м	> 1 мес жизни*	27,8	on-label
Гентамицин	в/в, в/м	Доношенные	21,0	off-label
Ванкомицин	per os, в/в	> 1 мес жизни*	10,6	off-label
Флуконазол	per os, в/в	Нет ограничений	13,0	on-label
Меропенем	в/в	> 3 мес жизни	7,5	unlicensed
Метронидазол	per os, в/в	Нет ограничений	5,5	on-label
Амикацин	в/в, в/м	Доношенные, > 1 мес жизни	6,3	off-label
Нетилмицин	в/в, в/м	Доношенные, > 1 мес жизни	2,6	off-label
Азитромицин	в/в	Запрещен до 18 лет	2,5	unlicensed
	per os	Запрещен до 6 мес		
Цефтазидим	в/в, в/м	Нет ограничений	2,6	on-label

Примечание. * — с учетом новорожденных в возрасте до 1 мес жизни и недоношенных. МНН — международное непатентованное наименование, в/в — внутривенное введение; в/м — внутримышечное введение.

Исходы

Данные о клиническом исходе были собраны для 416 детей (99,3%). Выздоровление и улучшение были отмечены у 227/348 (65,2%) и 34/43 (79,1%) детей в ОРИТ и других отделениях соответственно ($p = 0,105$). Летальные исходы зарегистрированы только в группе ОРИТ — 7 (2%) случаев. Микробиологический исход (результат повторного посева) был определен у 93 детей, при этом эрадикация микроорганизма зафиксирована у 89 детей из ОРИТ и у 2 из других отделений; присоединение нового микроорганизма — у 2 в ОРИТ. По остальным детям данные о микробиологическом исходе отсутствовали. По этой причине вычисление доли микробиологического исхода было невозможным.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Была проведена оценка антибактериальной нагрузки у доношенных и недоношенных новорожденных детей за время их пребывания в родильных домах и/или в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Исследование было ретроспективным. В анализ включены данные 419 историй болезней новорожденных детей из 5 медицинских центров. Исследование проведено в рамках многоцелевой программы по сдерживанию антибиотикорезистентности, проводимой в Санкт-Петербурге с 2014 г. Противомикробная нагрузка на организм ребенка была выражена в днях противомикробной терапии и в средней продолжительности противомикробной терапии. Наиболее часто детям назначали ампициллин (384; 91,6%), гентамицин (254; 60,6%) и флуконазол (150; 35,8%). Распространенность *off-label* назначений составила 41% (от 1557 проанализированных назначений), *unlicensed* — 10%. Врожденные инфекции были основной причиной назначения противомикробных лекарств (225/349; 64,5%) детям.

Обсуждение основных результатов исследования

В связи с невозможностью расчета для новорожденных стандартных суточных доз (Daily defined doses) для оценки антибактериальной нагрузки нами был использован альтернативный показатель «Дни противомикробной терапии», заимствованный из аналогичной работы, прове-

денной в США. Так, в США число дней противомикробной терапии у детей в ОРИТ составило 342 на 1000 пациенто-дней [8], в нашем исследовании этот показатель был в 4–5 раз выше — 1434 и 1837 на 1000 пациенто-дней соответственно у детей с длительностью госпитализации более 16 сут и до 16 сут включительно. Одной из причин такой высокой лекарственной нагрузки может быть то, что в 64,5% случаев дети получали противомикробные средства по поводу врожденных инфекций, однако основания для постановки такого диагноза в большинстве случаев были связаны с наличием факторов риска и не включали лабораторного подтверждения.

Продemonстрированная высокая резистентность микробактерий в целом соответствует полученным показателям резистентности в исследованиях на взрослых пациентах (данные не опубликованы), однако мы не можем считать полученные оценки достаточно репрезентативными в силу серьезных недостатков в микробиологической диагностике инфекций, с которыми мы столкнулись при работе с историями болезней. Так, несмотря на назначение длительных и интенсивных курсов противомикробной терапии, микробиологическое обследование было проведено лишь у 52,7% пациентов. Но даже если микробиологическое обследование проводилось, оно часто содержало методологические ошибки и не всегда было информативным. Например, чувствительность стафилококков оценивали к цефалоспорином и карбапенемам, что сопряжено со значительным количеством ошибок. Чувствительность стафилококков к ванкомицину оценивали диско-диффузионным методом, что недопустимо. Отмечена высокая частота устойчивости стафилококков и энтерококков к линезолиду, хотя до сих пор таких фактов в Российской Федерации не описано.

Обсуждение дополнительных результатов исследования

В целом, большинство исследований из различных регионов мира свидетельствует, что в ОРИТ новорожденных антибиотики получают до 100% пациентов (особенно глубоко недоношенных) [15–17], что показано и в нашем исследовании. В международной практике антибактериальной терапии одной из основных тенденций является также стремление к сокращению объема потребления

антибиотиков. Так, согласно рекомендациям Британского национального института качества медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [18], антибиотикотерапия у новорожденных может быть прекращена через 36 ч от ее начала по поводу предполагаемого сепсиса, если к этому времени получены отрицательные результаты гемокультуры и других лабораторных тестов. В исследовании из Тайваня приведены данные о снижении частоты назначения антибиотиков в ОРИТ новорожденных с 94,8 до 60,3% [19]. В исследовании, проведенном в Индии в отделениях реанимации новорожденных, сходных по профилю с отделениями, участвовавшими в нашем исследовании, антибиотики получали всего 70,1% детей [20]. Наличие указанной тенденции объясняется стремлением сдерживать рост антибактериальной резистентности и ограничить число нежелательных явлений, связанных с применением антибиотиков в раннем детском возрасте. К таким эффектам относят повышение риска развития в зрелом возрасте бронхиальной астмы, диабета, ожирения, а также других эндокринологических и метаболических нарушений, связанных с изменением состава кишечной микробиоты [21, 22].

Двумя наиболее часто назначаемыми противомикробными средствами в нашем исследовании, как в ОРИТ, так и вне его, были ампициллин и гентамицин, что соответствует международной практике [13, 23]. На третьем месте по частоте назначения оказалось антифунгальное средство флуконазол, которое применялось исключительно в ОРИТ у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, что можно расценивать как обоснованное назначение, т.к. этот препарат рекомендован в качестве первичной профилактики инвазивного кандидоза [6]. Более необоснованным представляется применение антианэробного метронидазола, на который пришлось 6,2% назначений (все дети находились в ОРИТ), хотя анаэробные микроорганизмы не были выделены ни разу. Обращает на себя внимание высокая частота использования в нашем исследовании гентамицина — 60,6%. К примеру, в Великобритании и Австралии у новорожденных, находящихся в условиях ОРИТ, частота использования гентамицина составляет 10,8 и 14,1% соответственно [24–26]. Частота использования ванкомицина и флуконазола в нашем исследовании составила 29,0 и 35,8% соответственно, в указанных выше странах — 8,0 и 30,0%.

Мы проводили подобное исследование у той же категории новорожденных в 2004 г. [26] и можем отметить увеличение частоты применения ванкомицина в 2016 г. с 9 до 29%. Частота применения остальных препаратов не изменилась.

Особый интерес представляет частота применения препаратов в режиме *unlicensed* и *off-label* [27]: 10 и 41% в настоящем исследовании; в 2004 г. — 18 и 35%, а в европейских странах и Австралии — 11 и 47% соответственно [24–26].

Ограничения исследования

Данное исследование является ретроспективным, поэтому мы не можем исключить наличие систематических ошибок, зависящих от полноты заполнения историй болезней: в частности, вероятны ошибки в оценке формы инфекции и характера противомикробной терапии. Также нельзя исключить ошибок смешивания

(от англ. *confounding factor*): например, нами была выявлена связь между антибактериальной нагрузкой и длительностью госпитализации, где длительность госпитализации можно расценить как искажающий фактор (конфаундер). Почти все собранные переменные имели некоторое количество пропущенных значений, которые исключались при анализе. Систематического характера пропущенные значения не носили. В подгруппах детей с пропусками в тех или иных переменных оценка параметров остальных переменных (не обязательно имеющих пропуски) не выявила отличий от общих оценок. Низкая доля больных с микробиологическим обследованием и методологические ошибки, допущенные при этом виде обследования, не позволяют надежно оценить распространенность антибиотикорезистентности среди возбудителей инфекций у новорожденных, поэтому к полученным нами цифрам следует относиться критически.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакоэпидемиологическая информация по применению противомикробных средств у новорожденных в Российской Федерации представлена в недостаточном объеме. В данном исследовании выявлен факт высокой частоты назначения противомикробных средств новорожденным детям. К тройке лидеров относятся ампициллин, гентамицин и флуконазол. Распространенность использования *off-label* и запрещенных в неонатологии противомикробных средств соответствует международным данным. Основными причинами назначения противомикробных средств являются предполагаемые инфекции и недостаточно подтвержденные врожденные инфекции. Дни терапии (противомикробная нагрузка на организм ребенка) в отделениях ОРИТ в 4 раза выше, чем в аналогичных исследованиях в США.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование спонсировано Территориальным фондом обязательного медицинского страхования (Санкт-Петербург).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

А. С. Колбин — участие в научно-исследовательских работах с последующей подготовкой отчетов; написание статей и подготовка презентаций для следующих компаний (в алфавитном порядке): Аллерган, Амджен, Астеллас, Берингер Ингельхайм, Новартис, Ново Нордиск, Пфайзер, Рош, Р-фарма, Санофи-Авентис.

Остальные соавторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

А. С. Колбин <http://orcid.org/0000-0002-1919-2909>
С. В. Сидоренко <http://orcid.org/0000-0003-3550-7875>
Ю. В. Лобзин <http://orcid.org/0000-0002-6934-2223>
Ю. О. Иванов <http://orcid.org/0000-0002-0060-4168>
Н. П. Шабалов <http://orcid.org/0000-0002-4267-8843>
А. В. Михайлов <http://orcid.org/0000-0002-0343-8820>
Н. Н. Климко <http://orcid.org/0000-0001-6095-7531>
Г. В. Долгов <http://orcid.org/0000-0003-0993-9973>
А. А. Шмидт <http://orcid.org/0000-0002-2167-6558>
Т. Л. Галанкин <http://orcid.org/0000-0002-8784-856X>
А. А. Курылёв <http://orcid.org/0000-0003-3031-4572>
Е. А. Маликова <http://orcid.org/0000-0002-2450-9894>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Савинова Т.А., Сидоренко Н.Б., Буданов С.В., Грудина С.А. Динамика распространения резистентности к бета-лактамам среди *Streptococcus pneumoniae* и ее клиническая значимость // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2010. — Т. 55. — № 1–2. — С.12–20. [Savinova TA, Sidorenko SV, Budanov SV, Grudina SA. Dynamics of beta-lactams resistance distribution in *Streptococcus pneumoniae* and its clinical significance. *Antibiot Khimioter*. 2010;55(1–2):12–20. (In Russ).]
2. Сидоренко С.В., Резван С.П., Еремина Л.В. и др. Этиология и антибиотикочувствительность возбудителей тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2005. — Т. 50. — № 2–3 — С. 33–41. [Sidorenko SV, Rezvan SP, Eremina LV, et al. Etiology of severe hospital infections in intensive care units and antibiotic resistance of the pathogens. *Antibiot Khimioter*. 2005;50(2–3):33–41. (In Russ).]
3. *Introduction to drug utilization research* [Internet]. Oslo: WHO; 2003. 49 p. [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4876e/>.
4. Hamad B. The antibiotics market. *Nat Rev Drug Discov*. 2010; 9(9):675–676. doi: 10.1038/nrd3267.
5. Donadio S, Maffioli S, Monciardini P, et al. Antibiotic discovery in the twenty-first century: current trends and future perspectives. *J Antibiot (Tokyo)*. 2010;63(8):423–430. doi: 10.1038/ja.2010.62.
6. Шабалов Н.П. *Неонатология. Учебное пособие*. В 2-х томах. 5-е изд., испр. и доп. — М.: МЕДпресс-информ; 2009. [Shabalov NP. *Neonatologiya. Uchebnoe posobie*. In 2 Volumes. 5th ed., enlarged. Moscow: MEDpress-inform; 2009. (In Russ).]
7. *Руководство по перинатологии* / Под ред. Иванова Д.О. — СПб.: Информ-Навигатор; 2015. — 1216 с. [*Rukovodstvo po perinatologii*. Ed by Ivanov D.O. St. Petersburg: Inform-Navigator; 2015. 1216 p. (In Russ).]
8. Cantey JB, Wozniak PS, Sanchez PJ. Prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: results from the SCOUT study. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(3):267–72. doi: 10.1097/INF.0000000000000542.
9. Turner S. Unregistered and off-label drug use in paediatric inpatients. *Aust J Hosp Pharm*. 1999;29(5):265–268. doi: 10.1002/jppr.1999295265.
10. Patefield WM. Algorithm AS 159: an efficient method of generating random $R \times C$ tables with given row and column totals. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat*. 1981;30(1):91–97. doi: 10.2307/2346669.
11. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Series B*. 1995;57(1):289–300.
12. grls.rosminzdrav.ru [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств РФ. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv RF. (In Russ).] [доступ от 04.10.2016]. Доступ по ссылке <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
13. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. American academy of pediatrics; 2015. 1151 p.
14. *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)*. Выпуск XVII. — М.: Видокс; 2016. — 1045 с. [*Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema)*. Vypusk XVII. Moscow: Vidoks; 2016. 1045 p. (In Russ).]
15. Vaniya HV, Agrawal JM, Patel NM, et al. Antimicrobial drug utilization pattern in neonatal sepsis in a tertiary care hospital. *Journal of Clinical and Experimental Research*. 2014;2(2):110–114. doi: 10.5455/jcer.201422.
16. Patel Brijal S, KubavatAmita R, Sondarva Divyesh B, Piparva Kiran G. Drug utilization study in neonatal intensive care unit at tertiary care hospital, Rajkot, Gujarat: a prospective study. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2015;4(7):2034–2042.
17. Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA, et al. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83(3):F182–F185. doi: 10.1136/fn.83.3.f182.
18. nice.org.uk [Internet]. Neonatal infection (early onset): antibiotics for prevention and treatment. Clinical guideline of NICE. 2012. [cited 2016 Sep 9]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg149>.
19. Yang YN, Tseng HI, Yang SN, et al. A strategy for reduction of antibiotic use in new patients admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatr Neonatol*. 2012;53(4):245–251. doi: 10.1016/j.pedneo.2012.06.009.
20. Suryawanshi S, Pandit V, Suryawanshi P, Panditrao A. Antibiotic prescribing pattern in a tertiary level neonatal intensive care unit. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(11):FC21–FC24. doi: 10.7860/jcdr/2015/14764.6807.
21. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med*. 2015;7(307):307ra152. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2271.
22. Barlow GM, Yu A, Mathur R. Role of the gut microbiome in obesity and diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(6):787–797. doi: 10.1177/0884533615609896.
23. Bradley JS, Nelson JD. *Nelsons pediatric antimicrobial therapy*. 22nd ed. American Academy of Pediatrics; 2016. 278 p.
24. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80(2):142–145. doi: 10.1136/fn.80.2.f142.
25. O'Donnell CP, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2002; 110(5):e52. doi: 10.1542/peds.110.5.e52.
26. Колбин А.С., Шабалов Н.П., Карпов О.И. Фармакоэпидемиология противомикробных средств у недоношенных новорожденных // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2004. — Т. 83. — № 5 — С. 69–73. [Kolbin AS, Shabalov NP, Karpov OI. Pharmacoeepidemiology of anti-infectious medicaments in premature born neonates. *Pediatrriia*. 2004;83(5):69–73. (In Russ).]
27. Зырянов С.К. Использование нерекомендованных лекарств в педиатрии // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2005. — Т.84. — №5 — С. 19–22. [Zyryanov SK. Usage of non-recommended drugs in pediatric practice. *Pediatrriia*. 2005; 84(5):19–22. (In Russ).]

А.А. Тарасова¹, Е.В. Колбасина², Е.Ф. Лукушкина¹, Ю.Г. Кузмичёв¹, М.П. Костинов³¹ Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Российская Федерация² Нижегородская областная детская клиническая больница, Нижний Новгород, Российская Федерация³ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

Иммуногенность и безопасность трехвалентной иммуноадыювантной субъединичной противогриппозной вакцины у детей с сахарным диабетом 1-го типа: результаты проспективного сравнительного исследования

Контактная информация:

Тарасова Алла Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии НижГМА

Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, тел.: +7 (831) 467-12-09, e-mail: taras.al@mail.ru

Статья поступила: 21.09.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

489

Дети с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) относятся к группе высокого риска тяжелого течения гриппа. **Цель исследования:** изучить иммуногенность и безопасность трехвалентной иммуноадыювантной субъединичной противогриппозной вакцины у детей с СД1. **Методы.** В проспективное исследование с сентября по ноябрь 2014 г. включали детей с СД1 в возрасте от 3 до 17 лет, вакцинированных против гриппа трехвалентной иммуноадыювантной субъединичной противогриппозной вакциной и невакцинированных вследствие отказа родителей. Антитела к вирусу гриппа определяли с помощью реакции пассивной гемагглютинации. Безопасность вакцинации оценивали по числу нежелательных явлений, возникших в течение 6 сут после ее введения. Наблюдение осуществлялось в течение 1 года после вакцинации (по октябрь-ноябрь 2015 г. включительно). **Результаты.** Из 780 детей с СД1, состоявших на учете у эндокринологов в Нижегородской обл., в исследование были включены 94 ребенка — 44 вакцинированных и 50 невакцинированных, сопоставимых по полу и возрасту. В отношении штамма вируса гриппа А/Н1N1/Калифорния/07/09 уровень серопротекции (титр антител > 1:40) составил 84%, уровень сероконверсии (4-кратное увеличение титра антител) — 66%, фактор сероконверсии (средняя кратность увеличения титра антител и 95% доверительный интервал) — 20,6 (10,4–30,9); у вируса гриппа А/Н3N2/Техас/50/12 — 98%, 41% и 9,9 (3,2–16,6), у вируса гриппа В/Массачусетс/2/12 — 77%, 49% и 7,7 (4,0–11,4) соответственно. Через 1 год условно-защитные титры антител (> 1:40) к вирусу гриппа А/Н1N1/Калифорния/07/09 были у 32/43 (74%), к вирусу гриппа А/Н3N2/Техас/50/12 — у 38/43 (88%), к вирусу гриппа В/Массачусетс/2/12 — у 25/43 (58%) вакцинированных детей, среди невакцинированных — у 23/49 (47%), 37/49 (76%) и 6/49 (12%) соответственно. Легкие местные нежелательные явления отмечены у 5/44 (11%), общие — у 1/44 (2%), интеркуррентные заболевания — у 8/44 (18%) вакцинированных детей. **Заключение.** Подтверждены иммуногенность и безопасность трехвалентной иммуноадыювантной субъединичной противогриппозной вакцины у детей с СД1.

Ключевые слова: дети, трехвалентная иммуноадыювантная противогриппозная вакцина, сахарный диабет 1-го типа, безопасность, иммуногенность.

(Для цитирования: Тарасова А.А., Колбасина Е.В., Лукушкина Е.Ф., Кузмичёв Ю.Г., Костинов М.П. Иммуногенность и безопасность трехвалентной иммуноадыювантной субъединичной противогриппозной вакцины у детей с сахарным диабетом 1-го типа: результаты проспективного сравнительного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (5): 489–496. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1623)

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема предотвращения вирусных инфекций у детей продолжает волновать медицинское сообщество. Особое внимание уделяется профилактике гриппозной инфекции, которую не удастся контролировать, несмотря на ежегодную предэпидемическую подготовку. Пандемия гриппа 2009 г. и постпандемический период в очередной раз доказали, что вакцинопрофилактика остается самой эффективной и безопасной мерой защиты против гриппа как в отношении тяжести течения, так и предупреждения развития заболевания: так, в работе Л.С. Карповой и соавт. сообщалось, что среди умерших от гриппа детей практически не было привитых [1].

Пациенты с хроническими заболеваниями по-прежнему составляют группу риска по тяжелому течению гриппа. Новый пандемический штамм А/Н1N1/pdm09 способствовал утяжелению течения гриппа и развитию опасных осложнений у пациентов с хроническими заболеваниями респираторного тракта, сахарным диабетом, а также в группе беременных [1–3]. Следует отметить, что после пандемии гриппа 2009 г. среди умерших продолжает увеличиваться доля лиц, имеющих нарушение обмена веществ, включая сахарный диабет (СД) [1, 4]. Именно поэтому Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) указывает на необходимость расширения охвата прививками против гриппа населения из групп риска [5].

На современном этапе во всем мире отработана практика ежегодной вакцинации против гриппа пациентов с СД [6]. При этом считается, что иммунопрофилактика больных СД 1-го и 2-го типов (СД1, СД2) должна стать такой же рутинной процедурой, как и определение гликозилированного гемоглобина [7]. В России вакцинация против гриппа пациентов с метаболическими нарушениями включена в Национальный календарь прививок с 2014 г. (Приказ Минздрава России № 125н от 21 марта 2014). Несмотря на положительные тенденции в области иммунизации против гриппа и пневмококковой инфекции пациентов с СД, темпы профилактических мероприятий этой группы риска остаются пока еще крайне низкими [8].

Анализ немногочисленных зарубежных публикаций по проблеме вакцинопрофилактики гриппа у взрослых пациентов с СД 1-го и 2-го типов показал неоднозначные результаты по выработке поствакцинальных антител. Так, в одних работах сообщается, что более низкие титры антител у пациентов с СД2 связаны с высоким уровнем гликозилированного гемоглобина, пожилым возрастом, наличием Т-клеточного дефицита, поэтому требуется повторное введение вакцин [9]. Но чаще всего исследования показывают, что у взрослых пациентов с СД антительный ответ на вакцинацию против гриппа не нарушен, особенно при использовании вакцин с адъювантами [10–12]. Исследования по вакцинации против гриппа детей с СД1 единичны [13, 14], в связи с чем возникают сомнения в возможности и эффективности вакцинации против гриппа детей с этой аутоиммунной патологией.

Наш предыдущий опыт по применению отечественной противогриппозной вакцины у детей с СД1 свидетель-

ствовал о том, что иммунный ответ был сопоставим с таковым в группе детей с рецидивирующими респираторными инфекциями [13]. Вместе с тем известно, что эффективность вакцинации зависит от сезона, соответствия состава вакцин циркулирующим штаммам, а также от антигенных свойств вакцины или инфекции [15]. В последнее время эпидемическая обстановка по гриппу разительно отличалась в разные годы. Так, сезон 2013/2014 г. характеризовался самыми низкими показателями заболеваемости, числа госпитализаций и летальных исходов от гриппа. Напротив, в сезоне 2014/2015 г. число заболевших и тяжесть гриппозной инфекции были выше, преобладали вирусы гриппа А(Н3N2) и В, имело место несоответствие состава вакцины циркулирующим штаммам по компоненту А(Н3N2), к тому же произошло дальнейшее изменение вирусов этой группы [1, 16, 17].

Целью настоящего исследования стало изучение иммуногенности и безопасности трехвалентной иммуноадъювантной субъединичной противогриппозной вакцины у детей с СД 1-го типа.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное нерандомизированное исследование в параллельных группах.

Участники исследования

Основную группу составили вакцинированные против гриппа пациенты, группу сравнения — дети с СД1, родители которых отказались от вакцинации против гриппа. Прививочный анамнез уточнялся по данным компьютерной программы «Вакцинопрофилактика» и картам индивидуального развития ребенка (ф. 112/у). Диагноз СД

Alla A. Tarasova¹, Elena V. Kolbasina², Elena F. Lukushkina¹, Yury G. Kuzmichev¹, Mikhail P. Kostinov³

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³ Mechnikov Research Institute of Vaccine and Sera, Moscow, Russian Federation

Immunogenicity and Safety of a Trivalent Subunit Immunoadjuvant Influenza Vaccine in Children with Type 1 Diabetes: Results of a Prospective Comparative Study

Background: Children with type 1 diabetes (T1D) are at high risk for severe influenza. **Objective.** Our aim was to assess immunogenicity and safety of a trivalent subunit immunoadjuvant influenza vaccine in children with T1D. **Methods.** The prospective study carried out from September to November 2014 included children with T1D at the age from 3 to 17 years vaccinated against influenza by a trivalent subunit immunoadjuvant influenza vaccine and unvaccinated due to parental refusal. Anti-influenza virus antibodies were determined by passive hemagglutination reaction. Vaccine safety was assessed by a number of adverse events occurred within 6 days after its administration. Observation was carried out during 1 year after vaccination (to October–November 2015 inclusive). **Results.** Of 780 children with T1D followed-up by endocrinologists in Nizhny Novgorod region, the study included 94 children — 44 vaccinated and 50 unvaccinated matched by sex and age. As for influenza A/H1N1/California/07/09 virus strain, the seroprotection rate (antibody titre > 1:40) was 84%, seroconversion rate (4-fold increase in antibody titre) was 66%, seroconversion factor (average increase of the antibody titre and 95% confidence interval) was 20.6 (10.4–30.9); as for influenza A/H3N2/Texas/50/12 virus, it was 98%, 41%, and 9.9 (3.2–16.6), as for influenza B/Massachusetts/2/12 virus, it was 77%, 49%, and 7.7 (4.0–11.4), respectively. After 1 year, the conditionally protective antibody titres (> 1:40) to influenza A/H1N1/California/07/09 virus were in 32/43 (74%), to influenza A/H3N2/Texas/50/12 virus — in 38/43 (88%), to influenza B/Massachusetts/2/12 virus — in 25/43 (58%) vaccinated children, in unvaccinated ones — 23/49 (47%) 37/49 (76%), and 6/49 (12%), respectively. Mild local adverse events were observed in 5/44 (11%), general — in 1/44 (2%), intercurrent diseases — in 8/44 (18%) vaccinated children. **Conclusion.** Immunogenicity and safety of a trivalent subunit immunoadjuvant influenza vaccine in children with T1D have been confirmed.

Key words: children immunoadjuvant trivalent influenza vaccine, type 1 diabetes, safety, immunogenicity.

(For citation: Tarasova Alla A., Kolbasina Elena V., Lukushkina Elena F., Kuzmichev Yury G., Kostinov Mikhail P. Immunogenicity and Safety of a Trivalent Subunit Immunoadjuvant Influenza Vaccine in Children with Type 1 Diabetes: Results of a Prospective Comparative Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (5): 489–496. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1623)

устанавливали на основании диагностических критериев ВОЗ [18].

Критерии соответствия

Критерии включения — дети в возрасте от 3 до 17 лет с СД1.

Критерии не включения:

- наличие кетоновых тел (ацетона) в моче;
- острые инфекционные и соматические заболевания или обострения хронических заболеваний в период менее 1 мес до вакцинации;
- наличие органических поражений центральной нервной системы, онкологических заболеваний, ВИЧ-инфекции;
- аллергические реакции на белок куриного яйца и другие компоненты противогриппозной вакцины;
- предыдущая вакцинация против гриппа менее чем за 6 мес до настоящего исследования;
- введение других вакцин менее чем за 1 мес до прививки против гриппа.

Условия проведения

Отбор детей в исследование проводился одновременно на базах эндокринологического отделения и консультативно-диагностического центра ГБУЗ «Нижегородская областная детская клиническая больница». Распределение пациентов по группам проводилось в порядке поступления в стационар или обращения за амбулаторной консультативной помощью.

Продолжительность исследования

Включение в исследование осуществлялось в период с сентября по ноябрь 2014 г. Последующее наблюдение осуществлялось по октябрь-ноябрь 2015 г. включительно.

Описание медицинского вмешательства

В рамках Национального календаря прививок дети с СД1 вакцинировались против гриппа трехвалентной гриппозной инактивированной субъединичной вакциной Гриппол плюс (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия). В одной дозе вакцины содержится по 5 мкг гемагглютинаина каждого из трех эпидемических штаммов вируса гриппа (А/Н1N1, А/Н3N2 и В), выращенных на куриных эмбрионах (Эбботт Биолоджиалз Б. В., Нидерланды), и 500 мкг водорастворимого иммуноадьюванта полиоксидония (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия). Антигенный состав вакцины в соответствии с рекомендациями ВОЗ для северного полушария и решением Евросоюза по составу гриппозных вакцин на сезон 2014/2015 г. включал:

- 1) подтип (H1N1)A/Калифорния/7/2009pdm09-подобный (NYMCX-181);
- 2) подтип (H3N2)A/Виктория/361/2011-подобный (NYMCX-223 A);
- 3) антиген вируса гриппа типа В аллантаисный В/Массачусетс/2/2012-подобный (NYMC BX-51 B).

Вакцина вводилась внутримышечно в верхнюю треть плеча в дозе 0,5 мл (одноразовый шприц) однократно после осмотра врачом — эндокринологом или педиатром — и предварительной термометрии.

Исходы исследования

Основной исход исследования: иммуногенность противогриппозной вакцины и динамика титра антител к трем штаммам вируса гриппа.

Дополнительные исходы исследования: безопасность вакцины в раннем поствакцинальном периоде, включая определение титра антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты и β-клеткам поджелудочной железы — маркерам аутоиммунной деструкции β-клеток поджелудочной железы, а также контроль гликемии, развитие новых осложнений СД.

Методы регистрации исходов

Определение титра антител и оценка иммуногенности вакцины

Определение титра антител к вирусам гриппа проводилось по методике реакции торможения гемагглютинации с использованием гриппозных диагностикумов следующих штаммов: А/Н1N1/Калифорния/07/09-подобный с149, А/Н3N2/Техас/50/12-подобный с129, В/Массачусетс/2/12-подобный с21 (ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов», Россия). Забор образцов крови в обеих группах осуществляли при включении детей в исследование, а также через 1 и 12 мес после иммунизации. Серопротективным уровнем антител считали титр 1:40. К серонегативным относили пациентов, имеющих титры антител ≤ 1:10. Иммуногенность противогриппозной вакцины оценивали по критериям эффективности для взрослых пациентов в возрасте 18–60 лет, установленным Комитетом по Патентам медицинских продуктов (Committee for Proprietary Medicinal Products; CPMP/BWP/214/96):

- 1) уровень серопротекции — доля привитых, у которых титр гемагглютинирующих антител превысил 1:40 к 21-м сут после вакцинации (должны иметь > 70%);
- 2) уровень сероконверсии или иммунологическая активность вакцины — отношение числа привитых, у которых титр гемагглютинирующих антител повысился более чем в 4 раза по сравнению с исходным уровнем, и у которых на 21-е сут титр был не ниже 1:40 (должны иметь > 40%);
- 3) фактор сероконверсии или средний геометрический прирост: повышение средних геометрических титра гемагглютинирующих антител на 21-е сут по сравнению с исходным уровнем, выражающегося в кратности увеличения (должен быть > 2,5).

Вакцина считалась иммуногенной, если она удовлетворяла по крайней мере одному из трех перечисленных выше критериев для каждого штамма.

Оценка реактогенности

Вакцинированные пациенты находились под наблюдением медицинских работников в течение первых 30 мин после вакцинации. Изучение течения поствакцинального периода включало сбор информации о нежелательных явлениях путем ежедневного заполнения дневника наблюдений родителями в последующие 6 сут. В качестве местных реакций оценивались боль, покраснение, припухлость, инфильтрат, зуд в месте инъекций, в качестве общих — температура, недомогание, головная боль, нарушения сна и аппетита. Учитывались и тошнота, рвота, боли в животе, насморк, кашель, гиперемия в зеве, повышенное потоотделение, увеличение лимфоузлов, а также уровень глюкозы в крови. Повторную оценку реактогенности вакцины через 1 и 12 мес осуществляли также на основании дневников наблюдений родителей и информации, полученной из карт индивидуального развития (ф. 112/у).

Маркеры аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы

С целью оценки безопасности иммуноадаьювантной вакцины определяли антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (Glutamate decarboxylase, GAD) и β -клеткам поджелудочной железы. Использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) на тест-системе Isletest-GAD (Biomerica, США) в лаборатории СИТИЛАБ (Россия). На основе построения калибровочной кривой (зависимость оптической плотности от концентрации стандартов, выраженных в Ед/мл) качественный результат определения антител к GAD оценивался как положительный при концентрации антител $> 1,05$ Ед/мл, как пограничный результат — при $0,95$ – $1,05$ Ед/мл, как отрицательный — при $< 0,95$ Ед/мл; значение минимального стандарта — $0,6$ Ед/мл. Качественный результат определения антител к β -клеткам поджелудочной железы оценивался по формуле:

$$\text{КП (x)} = \text{ОП (x)} / \text{ОП (референсного контроля)},$$

где ОП — оптический контроль, ОП (x) — оптическая плотность исследуемого образца. Положительный результат фиксировали при значениях отношения $> 1,05$, пограничный — при $0,95$ – $1,05$, отрицательный — при $< 0,95$.

Контроль гликемии

Уровень HbA1c определяли при включении пациентов в исследование, а также спустя 3 и 12 мес наблюдения в биохимической лаборатории ГБУЗ «НОДКБ». Тестирование выполнено на автоматическом анализаторе DS5 Glycomat (ЗАО «БиоХимМак», Россия) с помощью катионообменной хроматографии низкого давления. Уровень глюкозы крови определяли при включении в исследование с помощью индивидуальных глюкометров, ацетон в моче — по тест-полоскам Dirui для профессионального использования (Dorui Industrial Company, Ltd., Китай).

Состояние компенсации при отсутствии жалоб соответствовало уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $< 7,5\%$, глюкозы крови натощак — 4 – 8 ммоль/л, глюкозы крови после еды — 5 – 10 ммоль/л. Состояние субкомпенсации соответствовало уровню HbA1c $7,5$ – $9,0\%$, глюкозы крови натощак — $8,0$ – $8,9$ ммоль/л и/или глюкозы крови после еды 10 – 14 ммоль/л. Декомпенсацию СД устанавливали при уровне HbA1c $> 9\%$, глюкозы крови натощак > 9 ммоль/л и/или глюкозы крови после еды > 14 ммоль/л. Нормальным уровнем HbA1c считали $< 6\%$ [18].

Другие исследования

Общий белок, уровень холестерина и креатинина сыворотки крови определяли при включении, через 1 и 12 мес исследования с помощью анализатора акустического компьютеризированного безреагентного АКБа-01 (ООО «БИОМ», Россия). Ориентировались на нормы, принятые в биохимической лаборатории ГБУЗ «НОДКБ». Определение уровня микроальбуминурии до начала исследования осуществлялось с помощью автоматического биохимического анализатора Konelab Prime 60 (Thermo Fischer Scientific, Финляндия) методом иммунотурбидиметрии.

В начале исследования и через 12 мес пациенты по показаниям осматривались окулистом, неврологом;

выполнялись электромиография, электрокардиография, исследование глазного дна.

Этическая экспертиза

Протокол исследования в этическом комитете не рассматривался. Включение в исследование проводилось после подписания родителями и подростками в возрасте 14 лет и старше формы информированного согласия.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений, титры антител — в виде средних геометрических значений и геометрического стандартного отклонения, а также 95% доверительного интервала (ДИ). Сравнение количественных показателей в сравниваемых группах (вакцинированные и невакцинированные дети с СД1) выполнено с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок, при парных сравнениях (значения признака до/после) использовали t -критерий Стьюдента для зависимых выборок. Для анализа качественных данных применяли критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 < 5$). Для сравнения качественных показателей в зависимых выборках использовали критерий МакНемара.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

Скринировано 780 детей в возрасте от 0 до 17 лет с СД 1-го типа, из них в основную группу (привитые) включены 44 ребенка, в группу сравнения (непривитые в связи с отказом родителей) — 50. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности заболевания, доле детей с осложнениями СД. Вместе с тем в группе привитых детей отмечен более высокий средний уровень HbA1c и, соответственно, более высокая доля пациентов в состоянии декомпенсации. Большинство пациентов получали базис-болюсную терапию аналогами генно-инженерного инсулина ультракороткого и длительного действия (табл. 1).

Основные результаты исследования

При включении в исследование условно защитный титр антител к вирусу гриппа А/Н1N1/Калифорния/07/09 имели 14/44 (32%) детей в группе привитых и 27/50 (54%) в группе непривитых ($p = 0,038$). Индивидуальные титры антител были в диапазоне от 1:5 до 1:320. С низкими (1:5–1:10) титрами антител в группе привитых было 18/44 (41%), в группе непривитых — 15/50 (30%) детей ($p = 0,288$), со средними значениями титров антител (1:20) — соответственно 12/44 (27%) и 8/50 (16%) ($p = 0,213$). В последующем, по техническим причинам, титр антител к вирусам гриппа не был определен у 1 привитого через 12 мес и 1 непривитого ребенка через 1 мес и 12 мес от начала исследования. Через 1 мес после вакцинации максимальные уровни антител достигли 1:1280 в группе привитых и не превышали 1:320 в группе сравнения. Уровень серопротекции (дети с титрами антител $> 1:40$) увеличился в группе привитых до 84% (37/44; $p < 0,001$), в то время как в группе сравнения не изменился — условно-защитный уровень был

Таблица 1. Характеристика пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа, включенных в исследование

Показатель	Вакцинированные, n = 44	Непривитые, n = 50	p
Возраст, лет ≤ 6, абс. (%)	11,6 ± 4,1 6 (14)	11,8 ± 3,4 3 (6)	0,875 0,374
Девочки, абс. (%)	23 (52)	29 (58)	0,493
Продолжительность заболевания, лет	4,5 ± 3,5	4,5 ± 3,2	0,964
Осложнения СД, абс. (%)			
нефропатия	11 (25)	6 (12)	0,116
полинейропатия	23 (52)	29 (58)	0,678
кардиопатия	1 (2)	0	0,468
гепатопатия	3 (8)	2 (4)	0,662
ретинопатия	2 (5)	2 (4)	1,000
Состояние компенсации СД, абс. (%)*			
компенсированный	11 (25)	19 (38)	0,192
субкомпенсированный	10 (23)	17 (34)	0,260
декомпенсированный	23 (52)	14 (28)	0,021
Инсулинотерапия, абс. (%)			
базисно-болюсная	40 (91)	43 (86)	0,533
помповая	4 (9)	7 (14)	-
Глюкоза крови (натощак), ммоль/л	8,3 ± 2,7	7,9 ± 2,2	0,503

Примечание. * — критерии компенсации СД указаны в разделе «Методы».

зафиксирован у 23/49 (47%) детей ($p = 1,000$ в сравнении с исходным значением; $p < 0,001$ — в сравнении со значением в группе привитых). Число детей со средними титрами антител значимо не отличался — соответственно 2/44 (5%) и 7/49 (14%) ($p = 0,164$). В группе привитых с 4-кратной сероконверсией было 29/44 (66%) детей, фактор сероконверсии (среднее и 95% ДИ) составил 20,6 (10,4–30,9). Через 12 мес условно-защитные титры антител сохранялись у 32/43 (74%) детей в группе привитых и у 23/49 (47%) в группе сравнения ($p = 0,010$). Индивидуальные значения антител в обеих группах не превышали 1:320. Процент детей со средними значениями антител был выше в группе непривитых — 10/49 (20%), в то время как в группе привитых остался прежним — 2/43 (5%) ($p = 0,031$).

Условно-защитный уровень антител ($> 1:40$) к вирусу гриппа А/Н3N2/Техас/50/12 при включении в исследование был у 32/44 (73%) детей в группе вакцинированных и 39/50 (78%) — в группе сравнения ($p = 0,634$). Спустя 1 мес условно-защитные титры антител обнаруживались у 43/44 (98%; в сравнении с исходным значением $p = 0,002$) и 32/49 (65%; $p = 0,186$) детей соответственно. В группе привитых уровень сероконверсии составил 41% (18/44), фактор сероконверсии — 9,9 (3,2–16,6). Максимальные значения титров в группе привитых достигали 1:1280, в группе сравнения не превышали 1:160. Через 12 мес условно-защитные титры антител сохранялись у 38/43 (88%) детей в группе привитых и у 37/49 (76%) в группе сравнения ($p = 0,203$). Индивидуальные значения антител в группе привитых не превышали 1:640, в группе непривитых — 1:160.

Условно-защитный уровень антител ($> 1:40$) к вирусу гриппа В/Массачусетс/2/12 при включении в исследование был у 15/44 (46%) в группе привитых и у 14/50 (28%) в группе сравнения ($p = 0,655$). Через 1 мес уровень серопротекции в группе вакцинированных составил 75% (33/44), уровень сероконверсии — 48% (21/44), фактор сероконверсии — 7,7 (4,0–11,4). Максимальные уровни титров антител в группе привитых достигали 1:640, в то время как в группе сравнения только 1:160.

Через 12 мес условно-защитные титры антител сохранялись у 25/43 (58%) детей в группе привитых и у 8/49 (16%) — в группе сравнения ($p < 0,001$). Индивидуальные значения антител в обеих группах не превышали 1:160.

Динамика абсолютных значений титров антител у вакцинированных и невакцинированных детей на протяжении всего периода наблюдения представлена в табл. 2.

Дополнительные результаты исследования

При включении в исследование уровень HbA1c у детей в группе вакцинированных был выше, чем в группе сравнения (табл. 3). Однако спустя 3 мес после вакцинации показатели HbA1c значимо снизились ($p < 0,001$). Через 12 мес средняя концентрация HbA1c вернулась к исходным значениям.

Показатели креатинина во все периоды обследования в сравниваемых группах были в пределах нормы (табл. 4). Средние показатели холестерина в группе привитых значимо не менялись, в то время как у непривитых детей содержание холестерина повысилось ($p = 0,02$), но также не выходило за пределы нормы. Повышенный уровень холестерина исходно был обнаружен у 3/50 (6%) детей; к концу исследования новых случаев гиперхолестеринемии не зафиксировано. Содержание общего белка у 2/50 (4%) привитых детей изначально было ниже нормы, но уже через 1 мес после прививки показатели пришли в норму.

Осложнения СД1 в начале исследования в группе привитых были диагностированы у 25/44 (57%), через 12 мес — у 23/44 (52%; $p = 0,658$) пациентов; в группе непривитых — у 32/50 (64%) и 28/50 (56%) соответственно ($p = 0,221$). Детей с полинейропатией в группе привитых на старте исследования было 23/44 (52%), через 12 мес — 25/44 (57%; $p = 0,658$), в группе непривитых — 29/50 (58%) и 33/50 (66%) соответственно ($p = 0,134$). По данным обследования у окулиста состояние глазного дна в обеих группах не ухудшилось, число детей с ретинопатией осталось прежним (см. табл. 1). Отмечена положительная динамика в уровне микроальбуминурии: в начале исследования в группе привитых — $30,2 \pm 52,2$, в группе

Таблица 2. Динамика значений титров антител к вирусам гриппа у вакцинированных и невакцинированных детей с сахарным диабетом 1-го типа

Штамм вируса гриппа	Группы	Период исследования		
		Исходно	Через 1 мес	Через 12 мес
A/H1N1/Калифорния/07/09	Вакцинированные	22,0 ± 6,4	143,3 ± 8,3	58,0 ± 6,6
	Невакцинированные	31,6 ± 6,4	26,5 ± 6,0	27,7 ± 6,0
	p*	0,183	0,001	0,006
H3N2/Техас/50/12	Вакцинированные	60,3 ± 7,2	187,9 ± 7,7	92,5 ± 7,4
	Невакцинированные	59,0 ± 7,0	34,0 ± 5,6	48,9 ± 6,9
	p*	0,985	0,001	0,02
B/Массачусетс/2/12	Вакцинированные	16,6 ± 5,2	56,6 ± 6,9	29,4 ± 5,5
	Невакцинированные	14,5 ± 6,0	9,9 ± 4,8	9,2 ± 4,8
	p*	0,316	0,001	0,001

Примечание. * — результаты статистического анализа различий между группами вакцинированных и невакцинированных детей. Титры антител представлены в виде средних геометрических значений и геометрического стандартного отклонения.

Таблица 3. Динамика уровня HbA1c у вакцинированных и невакцинированных детей с сахарным диабетом 1-го типа в ходе исследования

Группы	Период исследования		
	Исходно	Через 3 мес	Через 12 мес
Вакцинированные, n = 44	9,45 ± 2,84	8,36 ± 2,18	9,25 ± 2,25
Невакцинированные, n = 50	8,33 ± 1,91	8,52 ± 1,93	8,14 ± 1,51
p*	0,025	0,717	0,006

Примечание. * — результаты статистического анализа различий между группами вакцинированных и невакцинированных детей.

Таблица 4. Динамика значений биохимических показателей у вакцинированных и невакцинированных детей с сахарным диабетом 1-го типа в ходе исследования

Показатель	Группы	Период исследования		
		Исходно	Через 1 мес	Через 12 мес
Креатинин, мкмоль/л (норма 0–90)	Вакцинированные, n = 44	54 ± 15	56 ± 13	60 ± 10
	Невакцинированные, n = 50	57 ± 17	58 ± 16	58 ± 9
	p*	0,340	0,390	0,520
Холестерин, ммоль/л (норма 2,9–5,2)	Вакцинированные, n = 44	4,03 ± 0,95	4,14 ± 0,81	4,28 ± 0,82
	Невакцинированные, n = 50	3,82 ± 0,74	4,05 ± 0,67	4,12 ± 0,77
	p*	0,220	0,560	0,350
Общий белок, г/л (норма 60–80)	Вакцинированные, n = 44	65,1 ± 4,46	67,5 ± 4,1	70,7 ± 6,78
	Невакцинированные, n = 50	65,6 ± 4,5	66,6 ± 4,0	70,4 ± 5,89
	p*	0,580	0,270	0,790

Примечание. * — результаты статистического анализа различий между группами вакцинированных и невакцинированных детей.

непривитых — 18,0 ± 30,1 мг/сут ($p = 0,169$), через 12 мес — 17,2 ± 19,9 ($p = 0,049$ по сравнению с исходным уровнем) и 9,6 ± 9,8 мг/сут ($p = 0,039$ по сравнению с исходным уровнем; $p = 0,023$ при межгрупповом сравнении) соответственно. Число детей с микроальбуминурией снизилось в группе привитых с 11/44 (25%) до 7/44 (16%) ($p < 0,001$) и с 6/50 (12%) до 2/50 (4%) в группе непривитых ($p < 0,001$; $p = 0,078$ при межгрупповом сравнении).

Безопасность вакцинации

Антитела к β-клеткам поджелудочной железы у детей, включенных в исследование, не выявлялись; антитела к GAD обнаружены у 2/44 (5%) вакцинированных и 1/50 (2%) невакцинированного пациента с СД1 ($p = 0,910$). Местные реакции на введение вакцины в первые четверо суток из 6 дней наблюдения отмечались у 5/44 (11%) детей преимущественно в виде умеренной болезненности в месте введения вакцины. Легкая местная

реакция в виде зуда на третьи сутки, гиперемии и инфильтрации до 3×3 см была зафиксирована только у 1 пациента (девочка в возрасте 12 лет). Четверо из 5 человек получали прививки против гриппа в предыдущий сезон. Общая реакция в виде головной боли, онемения первых пальцев ноги отмечалась у 1/44 (2%) мальчика в течение первой недели. Повышение дозы инсулина потребовалось одному пациенту в первые двое суток после прививки. Жалоб на нарушение сна, снижение аппетита, тошноту, рвоту, боли в животе, повышенное потоотделение, увеличение лимфоузлов не предъявлял ни один из вакцинированных детей. Пациенты, получавшие помповую инсулинотерапию, каких-либо жалоб в поствакцинальном периоде не предъявляли.

Присоединение интеркуррентных инфекций в первые 5 сут после прививки зафиксировано у 8/44 (18%) вакцинированных: повышение температуры до субфебрильных цифр продолжительностью 6–10 сут (у 2/44; 5%), недомогание, кашель, боли в горле, гиперемия в зеве. У 1 мальчика на 3–4-е сут отмечался жидкий стул, снижение температуры до 34,6°C. В течение 1 мес после прививки присоединение вирусных инфекций наблюдалось еще у 3 детей, обострение герпетической инфекции на 6-й день в течение 1 нед — у 1. Эти заболевания протекали в легкой форме и не требовали назначения антибиотикотерапии. В группе непривитых в течение 1 мес присоединение интеркуррентных инфекций в виде острых респираторных инфекций и ротавирусной инфекции (у 1 пациента) отмечено в 10/50 (20%) случаях ($p = 0,739$).

Родителям пациентов было предложено оценить переносимость прививки против гриппа. В большинстве случаев (38/44; 86%) родители оценили переносимость как хорошую, 6/44 (14%) — как удовлетворительную.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании доказано, что на использовании современных противогриппозных вакцин, имеющих в своем составе иммуноадьювант, дети с СД1 способны ответить выраженным нарастанием защитных титров антител ко всем трем штаммам. Данное исследование впервые показало, что у пациентов, получающих помповую инсулинотерапию, антительный ответ ко всем компонентам вакцины, также не нарушен. В поствакцинальном периоде ухудшение течения диабета не зарегистрировано.

Обсуждение основного результата исследования

Из-за ежегодных мутаций вирусов гриппа, особенно типа А, а также в связи с высокой вероятностью появления нового пандемического штамма защита пациентов с хроническими аутоиммунными заболеваниями против гриппа приобрела в последние годы особую актуальность. Для пациентов с СД, у которых имеются ангиопатии, вирус гриппа еще в большей степени может усилить повреждение эндотелия, так как он полноценно репродуцируется в эндотелии кровеносных сосудов и вызывает поражение его клеток [19]. Поскольку противовирусная эффективность применения различных противовирусных препаратов, индукторов интерферона, витаминов у пациентов с СД считается недоказанной, единственным способом защиты против гриппа остается вакцинопрофилактика.

Наличие исходных высоких титров антител к вирусу гриппа А/Н3N2/Техас свидетельствует о встрече с данным возбудителем не только лиц из группы привитых, но и тех, кто никогда не прививался против гриппа, т. е. контактировал с данным штаммом вируса, доминировавшим в предыдущем сезоне [12]. Несмотря на то, что вирус гриппа В также часто являлся причиной инфекции, средняя геометрическая титров антител у непривитых была меньше защитного во все периоды обследования. Возможно, это связано с циркуляцией другой разновидности вируса гриппа В, к которой мы не определяли антитела. Значимое снижение уровня гликозилированного гемоглобина через 3 мес после вакцинации свидетельствует о положительном влиянии прививок против гриппа на течение сахарного диабета. Аналогичные результаты нами получены и при применении другой отечественной иммуноадьювантной противогриппозной вакцины [13]. Других исследований результатов вакцинации против гриппа детей с СД, в которых была бы изучена динамика гликозилированного гемоглобина, не опубликовано [20]. В исследованиях по вакцинации взрослых пациентов не выявлено снижения этого показателя [11].

Ограничения исследования

В связи с необходимостью вакцинации против гриппа в короткие сроки проведение рандомизации не представлялось возможным. Другим ограничением исследования была небольшая выборка исследования. Кроме того, не был проведен анализ напряженности поствакцинального иммунитета в зависимости от типа СД1 — иммуноопосредованного или идиопатического.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрирована высокая иммунологическая эффективность и безопасность вакцинации против гриппа у детей с СД1 с применением субъединичной трехвалентной инактивированной вакцины, содержащей водорастворимый иммуноадьювант. Для достижения защитных уровней антител у детей с СД1 с 3-летнего возраста достаточно однократного введения вакцины. Независимо от эпидемиологической ситуации и предшествующего прививочного анамнеза вакцинация против гриппа должна проводиться ежегодно.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Пациенты прививались бесплатно в рамках Национального календаря прививок. Исследование проведено при поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Благодарим главного врача Нижегородской областной детской клинической больницы и заместителя главного врача по поликлинической работе, заведующего КДМ С. В. Морозова.

ORCID

А. А. Тарасова <http://orcid.org/0000-0002-2591-6571>

М. П. Костинов <http://orcid.org/0000-0002-5818-9569>

Ю. Г. Кузмичёв <http://orcid.org/0000-0002-1525-3444>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карпова Л.С., Бурцева Е.И., Поповцева Н.М., Столярова Т.П. Сравнение эпидемий гриппа в России 2009 и 2011 годов, вызванных пандемическим вирусом гриппа A(H1N1) // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2011. — № 5(60) — С. 6–15. [Karpova LS, Burtseva EI, Popovtseva NM, Stolyarova TP. Comparison of influenza epidemics in Russia 2009 and 2011, caused by pandemic influenza A(H1N1). *Epidemiol Vakcinoprofil.* 2011;(5(60)):6–15. (In Russ).]
2. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом A/H1N1 SWL: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации № 28. — М.; 2009. — 18 с. [Gripp, vyzvannyi novym pandemicheskim virusom A/H1N1 SWL: klinika, diagnostika, lechenie. Metodicheskie rekomendatsii № 28. Moscow; 2009. 18 p. (In Russ).]
3. Update: influenza activity — United States, August 30, 2009 – March 27, 2010, and composition of the 2010–11 influenza vaccine. *MMWR*. 2010;59(14):423–430.
4. Plessa E, Diakakis P, Gardelis J, et al. Clinical features, risk factors, and complications among pediatric patients with pandemic influenza A (H1N1). *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49(8):777–781. doi: 10.1177/0009922810368558.
5. who.int [интернет]. Грипп. Информационный бюллетень № 211. Март, 2014 [доступ от 21.09.2016]. [Influenza (Seasonal). Fact sheet №211. March 2014. (In Russ).] Доступ по ссылке <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/>.
6. Casanova L, Gobin N, Villani P, Verger P. Bias in the measure of the effectiveness of seasonal influenza vaccination among diabetics. *Prim Care Diabetes*. Forthcoming 2016. doi: 10.1016/j.pcd.2016.05.005.
7. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1491–1493. doi: 10.2337/dc09-2215.
8. Тарасова А.А., Лукушкина Е.Ф., Колбасина Е.В., и др. Вакцинация против гриппа пациентов с сахарным диабетом 1-го типа // *Актуальная инфектология*. — 2015. — № 1(6) — С. 74–77. [Tarasova AA, Lukushkina YeF, Kolbasina YeV, et al. Influenza vaccination in patients with diabetes mellitus Type 1. *Actual infectology*. 2015;(1(6)):74–77. (In Russ).]
9. Egawa Y, Ohfuji S, Fukushima W, et al. Immunogenicity of influenza A(H1N1)PDM09 vaccine in patients with diabetes mellitus: with special reference to age, body mass index, and HbA1C. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(5):1187–1194. doi: 10.4161/hv.28252.
10. Frasca D, Diaz A, Romero M, et al. Young and elderly patients with type 2 diabetes have optimal B cell responses to the seasonal influenza vaccine. *Vaccine*. 2013;31(35):3603–3610. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.05.003.
11. Seo YB, Baek JH, Lee J, et al. Long-term immunogenicity and safety of a conventional influenza vaccine in patients with type 2 diabetes. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(11):1160–1165. doi: 10.1128/cvi.00288-15.
12. Sheridan PA, Paich HA, Handy J, et al. The antibody response to influenza vaccination is not impaired in type 2 diabetics. *Vaccine*. 2015;33(29):3306–3313. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.05.043.
13. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. — М.: МДВ; 2009. — 252 с. [Kostinov MP, Tarasova AA. *Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoi infektsii i grippa pri autoimmunnykh zabolevaniyakh*. Moscow: MDV; 2009. 252 p. (In Russ).]
14. Svenson M, Ramelius A, Nilson AL, et al. Antibodies to influenza virus A/H1N1 hemagglutinin in Type 1 diabetes children diagnosed before, during and after the SWEDISH A(H1N1) pdm09 vaccination campaign 2009–2010. *Scand J Immunol*. 2014;79(2):137–148. doi: 10.1111/sji.12138.
15. Кузнецов О.К., Степанова Л.А., Головачева Е.Г., Гашинская О.В. Длительность активно приобретенной иммунной защиты от гриппа // *Медицинский академический журнал*. — 2010. — Т. 10. — № 1 — С. 11–23. [Kuznetsov OK, Stepanova LA, Golovacheva EG, Gashinskaya OV. Duration of actively obtained immune response from influenza. *Med Akad Z*. 2010;10(1):11–23. (In Russ).]
16. Еропкин М.Ю., Карпова Л.С., Коновалова Н.И., и др. Грипп в сезоне 2014–2015 гг. в России: эпидемиология и свойства вирусов // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2015. — Т. 20. — № 6 — С. 4–11. [Eropkin MYu, Karpova LS, Konovalova NI, et al. Influenza in the season of 2014–2015 in Russia: epidemiology and properties of viruses. *Epidemiology and infectious diseases*. 2015;20(6):4–11. (In Russ).]
17. Государственный доклад Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Нижегородской области. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Нижегородской области в 2014 году. — Нижний Новгород; 2015. — 291 с. [Gosudarstvennyi doklad Upravleniya Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka po Nizhegorodskoi oblasti. O sostoyanii sanitarno-epidemicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Nizhegorodskoi oblasti v 2014 godu. Nizhny Novgorod; 2015. 291 p. (In Russ).]
18. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. Выпуск 7 / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.; 2015. — 112 с. [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharным диабетом. Klinicheskie rekomendatsii. Vypusk 7. Ed by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow; 2015. 112 p. (In Russ).]
19. Жилинская Н.И., Азаренок А.А., Ильинская Е.В., и др. Репродукция вируса гриппа в клетках эндотелия кровеносных сосудов человека // *Вопросы вирусологии*. — 2012. — Т. 57. — № 2 — С. 20–23. [Zhilinskaya IN, Azarenok AA, Ilyinskaya EV, et al. Influenza virus reproduction in the endothelial cells of hu-20 man blood vessels. *Vopr Virusol*. 2012;57(2):20–23. (In Russ).]
20. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13:53. doi: 10.1186/s12916-015-0295-6.

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Р.В. Денисова¹, С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова^{1, 2}, Т.В. Слепцова¹,
А.М. Чомахидзе¹, К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}, Е.Л. Семикина^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Эффективность и безопасность ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: результаты ретроспективного исследования серии случаев

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 20.09.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

497

Блокирование В лимфоцитов, продуцирующих аутоантитела при системной красной волчанке (СКВ), может быть эффективной стратегией патогенетического лечения, в том числе и у детей. **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность терапии ритуксимабом (химерные моноклональные антитела к CD20) у детей с тяжелым течением СКВ, рефрактерной к глюкокортикостероидам и иммунодепрессантам. **Методы.** Изучали истории болезни детей с СКВ, госпитализированных в ревматологическое отделение НЦЗД в период с 2004 по 2013 г. Результаты лечения оценивали по индексу активности болезни SLEDAI, шкале Damage Index, динамике значений лабораторных показателей активности болезни. **Результаты.** Проанализированы результаты лечения ритуксимабом 12 пациентов в течение 24 нед, 11 из них — в течение 48 нед. Препарат вводился внутривенно в дозе 375 мг/м² стандартной поверхности тела на введение еженедельно 4 раза (n = 10) или 2 раза с интервалом 2 нед (n = 2). Через 48 нед терапии ритуксимабом значения индекса SLEDAI снизились с 16 (11; 21) до 1 (0; 2) (p < 0,001), Damage Index — с 3,5 (1,0; 5,0) до 1,0 (0,0; 3,0) (p = 0,024), концентрация С4-компонента комплемента повысилась с 0,13 (0,04; 0,19) до 0,43 (0,18; 0,50) г/л (p = 0,017), число антител к двуспиральной ДНК снизилось с 73,5 (11,5; 245,0) до 1,9 (0,0; 40,0) МЕ/мл (p = 0,004). Деплеция в В лимфоцитах была зарегистрирована у всех пациентов через 24 и 48 нед терапии ритуксимабом. Доза преднизолона была снижена с исходной 0,80 (0,43; 1,00) мг/кг в сут до 0,20 (0,17; 0,30) через 48 нед (p = 0,025). Обострений болезни в течение 48 нед не зарегистрировано. Отмечены такие серьезные нежелательные явления, как пневмония (n = 2), нейтропения (n = 5), инфекция Herpes zoster (n = 2), гипогаммаглобулинемия (n = 8). **Заключение.** Показаны высокая эффективность и удовлетворительный профиль безопасности терапии ритуксимабом у детей с тяжелым течением СКВ, рефрактерной к глюкокортикостероидам и иммунодепрессантам.

Ключевые слова: дети, системная красная волчанка, тяжелое течение, рефрактерность, ритуксимаб.

(Для цитирования: Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Слепцова Т.В., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Семикина Е.Л. Эффективность и безопасность ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: результаты ретроспективного исследования серии случаев. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (5): 497–504. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1624)

ОБОСНОВАНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное заболевание, при котором наблюдается генерализованное воспаление сосудов и соединительной ткани. Распространенность СКВ у детей зависит от их этнической принадлежности и составляет от 10 до 20 случаев на 100 тыс. педиатрической популяции [1, 2]. До 20% случаев СКВ манифестируют в детском возрасте, при этом отличаются более тяжелым и агрессивным началом по сравнению с дебютом болезни у взрослых [3–5].

В этиопатогенезе СКВ играют роль генетические, гормональные, иммунные факторы, а также факторы внешней среды. У пациентов с СКВ выявляют высокую концентрацию аутоантител и иммунных комплексов, что может быть результатом гиперпродукции В лимфоцитов

[6, 7], увеличения продолжительности их жизни и длительной активации [8, 9].

Ритуксимаб — это моноклональное химерное антитело к CD20 антигену, который экспрессируется как на зрелых В лимфоцитах, так и на их предшественниках, но отсутствует на гемопоэтических и нормальных плазматических клетках. В результате антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплементсвязанного лизиса, апоптоза, ингибирования клеточного роста происходит деструкция В лимфоцитов [10]. Хороший клинический ответ на терапию ритуксимабом у больных СКВ обусловлен длительной деплецией В лимфоцитов в периферической крови [11–14]. В связи с рефрактерностью к стандартной терапии ритуксимаб успешно применяется для лечения как лимфопролиферативных, так

и аутоиммунных заболеваний у детей, например, таких как синдром Эванса, аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, СКВ, ювенильный идиопатический артрит, ювенильный дерматомиозит, васкулит [15, 16].

Целью настоящего исследования было оценить эффективность и безопасность терапии ритуксимабом у детей с тяжелым течением СКВ, рефрактерной к глюкокортикостероидам и иммунодепрессантам.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с СКВ, лечившихся в ревматологическом отделении НЦЗД в период с 2004 по 2013 г.

Критерии соответствия

В исследование были включены дети, удовлетворяющие следующим критериям:

- диагноз СКВ, установленный по критериям Американской коллегии ревматологов [17, 18];
- возраст дебюта заболевания младше 16 лет;
- лечение анти-CD20 моноклональными антителами (ритуксимаб);
- длительность наблюдения не менее 6 мес.

Оценка результатов лечения

Клинические и лабораторные параметры оценивали в период госпитализации, перед инфузией ритуксимаба, и далее каждые 6 мес.

Индексы активности СКВ

Клиническая активность болезни оценивалась по индексу SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) в модификации SELENA (Safety of Estrogen in

Lupus Erythematosus National Assessment, Национальная оценка безопасности эстрогенов при красной волчанке) [19]. Индекс рассчитывался с учетом 24 показателей (16 клинических и 8 лабораторных), при этом каждый признак оценивался в баллах от 1 до 8. По индексу SLEDAI выделяют следующие степени активности СКВ:

- 0 баллов — нет активности;
- 1–5 баллов — низкая;
- 6–10 баллов — средняя;
- 11–19 баллов — высокая;
- ≥ 20 баллов — очень высокая степень активности.

Кумулятивное повреждение органов и систем, связанное с течением СКВ, проводимой терапией или наличием сопутствующих заболеваний, оценивалось с помощью педиатрического индекса повреждений Damage Index [20]. При его расчете учитывались признаки, сохраняющиеся более 6 мес. По сумме баллов определялась степень повреждения органов:

- 0 — отсутствие повреждений;
- 1 — низкий;
- 2–4 — средний;
- > 4 — высокий индекс повреждений.

Оценка лабораторной активности СКВ

Анализ лабораторных показателей включал клинический анализ крови (определение числа эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина), биохимический анализ крови (определение концентрации общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, общего и прямого билирубина, электролитов, амилазы, аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы, мочевой кислоты, холестерина, щелочной фосфатазы, глюкозы), определение концентрации иммуноглобулинов, антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, С3 и С4 компонентов комплемента. Анализ субпопуляций лимфоцитов

Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Rina V. Denisova¹, Saniya I. Valieva¹, Tatyana M. Bzarova^{1, 2}, Tatyana V. Sleptsova¹, Alexandra M. Chomakhidze¹, Kseniya B. Isayeva¹, Evgeniya G. Chystyakova^{1, 2}, Elena L. Semikina^{1, 2}

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

Efficacy and Safety of Rituximab in Children with Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Retrospective Study of the Case Series

Background. Blocking of B lymphocytes producing autoantibodies in systemic lupus erythematosus (SLE) may be an effective strategy for pathogenetic treatment, including in children. **Objective:** Our aim was to assess the efficacy and safety of rituximab treatment (chimeric monoclonal antibodies to CD20) in children with severe SLE refractory to glucocorticosteroids and immunosuppressants. **Methods.** We studied the case histories of children with SLE admitted to the rheumatology department of the SCCH between 2004 and 2013. The treatment results were assessed by the SELENA SLEDAI Disease Activity Index, Damage Index scale, and dynamics of the values of laboratory disease activity indices. **Results.** We analyzed the results of rituximab treatment in 12 patients for 24 weeks, 11 of them — for 48 weeks. The preparation was administered intravenously at a dose of 375 mg/m² of the body surface area to administer 4 times weekly ($n = 10$) or 2 times with an interval of 2 weeks ($n = 2$). After 48 weeks of rituximab treatment, SELENA SLEDAI index values decreased from 16 (11; 21) to 1 (0, 2) ($p < 0.001$), Damage Index — from 3.5 (1.0; 5.0) to 1.0 (0.0; 3.0) ($p = 0.024$), complement component C4 concentration increased from 0.13 (0.04; 0.19) to 0.43 (0.18; 0.50) g/l ($p = 0.017$), the number of antibodies to double-stranded DNA decreased from 73.5 (11.5; 245.0) to 1.9 (0.0; 40.0) IU/ml ($p = 0.004$). Depletion of B lymphocytes was recorded in all patients after 24 and 48 weeks of rituximab treatment. Prednisolone dose was reduced from the initial 0.80 (0.43; 1.00) mg/kg per day to 0.20 (0.17; 0.30) after 48 weeks ($p = 0.025$). Disease exacerbations during 48 weeks have not been reported. Such serious adverse events as pneumonia ($n = 2$), neutropenia ($n = 5$), Herpes zoster infection ($n = 2$), hypogammaglobulinemia ($n = 8$) were noted. **Conclusion.** High efficacy and satisfactory risk-benefit profile of rituximab treatment in children with severe SLE refractory to glucocorticosteroids and immunosuppressants have been shown.

Key words: children, systemic lupus erythematosus, severe course, refractoriness, rituximab.

(For citation: Alexeeva Ekaterina I., Denisova Rina V., Valieva Saniya I., Bzarova Tatyana M., Sleptsova Tatyana V., Chomakhidze Alexandra M., Isayeva Kseniya B., Chystyakova Evgeniya G., Semikina Elena L. Efficacy and Safety of Rituximab in Children with Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Retrospective Study of the Case Series. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (5): 497–504. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1624)

(определение CD20+ В лимфоцитов) проводился методом проточной цитометрии перед каждым курсом терапии ритуксимабом. У пациентов с волчаночным нефритом учитывались результаты определения уровня протеинурии, концентрации креатинина, альбумина в сыворотке крови. Все лабораторные анализы проводились в централизованной клинической лаборатории НЦЗД.

Нежелательные явления

Учитывали все нежелательные явления, отмеченные в медицинской документации с момента первой инфузии ритуксимаба. Нежелательными считали инфекционные заболевания и отклонения лабораторных показателей (учитывали результаты клинического и биохимического анализов крови, проводимых каждые 2 нед, иммунологического анализа — каждые 3 мес).

Этическая экспертиза

Проведение настоящего исследования с Этическим комитетом не согласовывалось. Применение ритуксимаба у пациентов было одобрено Локальным независимым этическим комитетом Научного центра здоровья детей. Перед началом терапии родители и пациенты в возрасте старше 14 лет подписывали информированное согласие.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с помощью программы IBM SPSS Statistics v. 21 (IBM, США). Количественные данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й процентиля). При сравнении значений связанных выборок использовали тест Вилкоксона с расчетом точного значения величины p и поправкой Бонферрони при множественных сравнениях (статистически значимыми считали значения величины $p < 0,0167$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

В исследование были включены данные 12 пациентов с СКВ в возрасте 14,6 (10–17,5) года, из них 11 девочек. Медиана возраста дебюта СКВ составила 12,5 (8–15,5) года, медиана возраста на момент первой инфузии — 14,8 (10–17,5) года, медиана длительности болезни на момент назначения ритуксимаба — 3,7 года (от 3 мес до 13,7 года). У 2 больных (3 и 4,8 мес) была ранняя волчанка, длительностью до 1 года, у 10 (от 1,5 до 13,7 года) — более 1,5 лет. У 11 больных заболевание уже в дебюте характеризовалось агрессивным течением, у 1 пациентки генерализация процесса наступила через 2 года после самостоятельной отмены иммуносупрессивной терапии.

Все больные до назначения ритуксимаба получали иммунодепрессанты: 12/12 — преднизолон перорально в средней дозе 0,80 (0,43; 1,00) мг/кг в сут, пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 10–15 мг/кг на введение; 9/12 — циклофосфамид в дозе 15 мг/кг ежемесячно; 10/12 — сеансы плазмафереза (от 3 до 5); 10/12 — мофетила микофенолат; 11/12 — иммуноглобулин человека нормальный; 11/12 — гидроксихлорохин (табл. 1). Средняя длительность лечения составила 2,8 года (от 1,5 мес до 13 лет). На фоне длительного лечения циклофосфамидом и глюкокортикостероидами в высоких дозах у пациентов развились следующие нежелательные явления: синдром Кушинга ($n = 10$), остеопороз ($n = 8$), стероидная катаракта ($n = 5$), эрозивный гастрит ($n = 4$), рецидивирующие гнойные инфекции ($n = 3$), задержка роста ($n = 2$) и полового развития ($n = 2$), стероидный диабет ($n = 1$). О тяжести нежелательных явлений свиде-

тельствовало относительно высокое медианное значение индекса повреждений — 3,5 (1,0; 5,0) балла.

На фоне иммуносупрессивной терапии у всех больных сохранялась высокая активность болезни с тяжелыми системными проявлениями: васкулит ($n = 8$) и цитопения ($n = 8$), нефрит ($n = 5$), антифосфолипидный синдром ($n = 5$), стоматит ($n = 5$), артрит ($n = 4$), гепатит ($n = 3$), хейлит ($n = 3$). Зарегистрировано по 1 случаю гемолитической анемии, пневмонита, геморрагического синдрома, периферического некроза мягких тканей и алопеции (см. табл. 1).

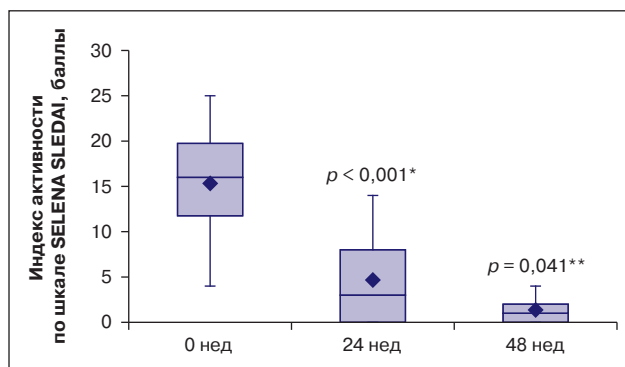
Ритуксимаб назначался на фоне уже проводимой терапии без периода вымывания. Препарат вводился внутривенно в дозе 375 мг/м² стандартной поверхности тела на введение еженедельно 4 раза ($n = 10$) или 2 раза с интервалом 2 нед ($n = 2$). Длительность инфузии составляла от 3 до 6 ч. Премедикация включала внутривенную инфузию трописетрона гидрохлорида в дозе 0,2 мг/кг на введение (не более 5 мг) или ондансетрона гидрохлорида дигидрата в дозе 5 мг/м² за 30 мин до введения ритуксимаба. Премедикация глюкокортикостероидами не проводилась. Всем пациентам через 24 нед наблюдения в связи с высокой клинико-иммунологической активностью по шкале SELENA SLEDAI, высоким индексом повреждений был проведен повторный курс терапии ритуксимабом.

Основные результаты исследования

Активность СКВ и аутоантитела

Длительность наблюдения за 12 пациентами составила 24 нед, из них за 11 — 48 нед. Анализ эффективности ритуксимаба показал, что уже через 24 нед после первого курса лечения активность болезни снизилась у всех пациентов. До начала лечения ритуксимабом у всех пациентов волчанка характеризовалась высокой степенью активности, о чем свидетельствовали высокие значения индекса SELENA SLEDAI — 16 (11; 21) баллов. Через 24 нед после первого курса терапии ритуксимабом зарегистрировано снижение индекса активности у всех пациентов, включенных в исследование, до 3 (0; 8) баллов. Через 24 нед после второго курса терапии ритуксимабом положительная динамика сохранялась, купировались такие опасные для жизни проявления, как поражения центральной нервной системы (ЦНС), антифосфолипидный синдром, васкулит. Индекс SELENA SLEDAI продолжал снижаться и составил 1 (0; 2) балл (рис. 1).

Рис. 1. Динамика значений индекса активности системной красной волчанки по шкале SELENA SLEDAI



Примечание. * — при сравнении с исходным значением индекса; ** — при сравнении со значением показателя на 48-й нед лечения. Здесь и на последующих рисунках представлены значения медианы (ромб), 25–75-го процентиля (границы коробчатой диаграммы) и 95% доверительного интервала («усы»).

Таблица 1. Характеристика пациентов перед назначением ритуксимаба

№ п/п	Возраст на момент назначения ритуксимаба, лет	Пол	Клиническая картина	Предшествующая терапия	Результат терапии ритуксимабом
1	17,5	Ж	Васкулит, дерматит, панцитопения, поражение ЦНС, антифосфолипидный синдром	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, циклофосфамид, гидроксихлорохин	Неполная ремиссия
2	10	Ж	Васкулит, поражение ЦНС, лейкопения, тромбоцитопения, антифосфолипидный синдром, дерматит, хейлит, стоматит, алопеция, гепатит, тромбоцитопения, анемия	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, циклофосфамид, мофетила микофенолат, гидроксихлорохин	Неполная ремиссия
3	16,9	Ж	Лейкопения, стоматит, дерматит	Пульс-терапия метилпреднизолоном, мофетила микофенолат	Ремиссия
4	14,6	Ж	Волчаночный нефрит, афтозный стоматит, дерматит, лейкопения, артрит	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, циклофосфамид, мофетила микофенолат, гидроксихлорохин	Ремиссия
5	15,6	М	Волчаночный нефрит, пневмонит	Пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, циклофосфамид, мофетила микофенолат, гидроксихлорохин	Ремиссия
6	13,8	Ж	Лейкопения, тромбоцитопения, волчаночный нефрит, васкулит, дерматит, алопеция	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, циклофосфамид, мофетила микофенолат, гидроксихлорохин	Неполная ремиссия
7	16,2	Ж	Волчаночный нефрит, васкулит, панцитопения, поражение ЦНС, антифосфолипидный синдром, дерматит	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, циклофосфамид, мофетила микофенолат, гидроксихлорохин	Ремиссия
8	14	Ж	Артрит, хейлит, стоматит, гепатит, цереброваскулит, анемия, дерматит	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, мофетила микофенолат, гидроксихлорохин	Ремиссия
9	13,2	Ж	Антифосфолипидный синдром, нейтропения, васкулит, артрит, хейлит, стоматит, гепатит, анемия, дерматит	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, циклофосфамид, мофетила микофенолат, гидроксихлорохин	Ремиссия
10	14,9	Ж	Васкулит, антифосфолипидный синдром, периферические некрозы, алопеция, миоперикардит, полимиозит, дерматит	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, циклофосфамид, мофетила микофенолат, гидроксихлорохин	Ремиссия
11	12,7	Ж	Тромбоцитопения, гемолитическая анемия, геморрагический синдром, дерматит	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, мофетила микофенолат, гидроксихлорохин	Ремиссия
12	16,2	Ж	Артрит, васкулит, поражение ЦНС	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, циклофосфамид, гидроксихлорохин	Ремиссия

Примечание. М/Ж — мужской/женский пол, ЦНС — центральная нервная система, ВВИГ — иммуноглобулин человека нормальный.

К 24-й нед лечения отмечена положительная динамика лабораторных показателей активности болезни: повысились число лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, концентрация С3 и С4 компонентов комплемента в крови (табл. 2), снизилась сывороточная концентрация антинуклеарного фактора и антител к двуспиральной ДНК (рис. 2, 3). До назначения ритуксимаба лейкопения была зарегистрирована у 9 пациентов, тромбоцитопения — у 4, эритропения — у 5, низкий уровень гемоглобина — у 7, низкая концентрация С3 компонента комплемента — у 5, С4 компонента комплемента — у 7, повышенная концентрация антинуклеарного фактора — у 11, антител к двуспиральной ДНК — у 10. Через 24 (48) нед терапии

ритуксимабом лейкопения сохранялась только у 2 из 12 (у 1 из 11) пациентов, эритропения — у 2 (0), низкий уровень гемоглобина — у 3 (0), низкая концентрация С3 компонента комплемента — у 1 (1), С4 компонента комплемента — у 2 (1), повышенная концентрация антинуклеарного фактора — у 9 (8), антител к двуспиральной ДНК — у 7 (6) больных соответственно. Число тромбоцитов нормализовалось у всех больных уже через 24 нед терапии и сохранялось таковым к году лечения. На протяжении периода наблюдения концентрация антинуклеарного фактора сохранялась повышенной у большинства больных, однако отмечено снижение значений этого показателя: через 24 нед лечения с 11,2 (5,3; 12,0)

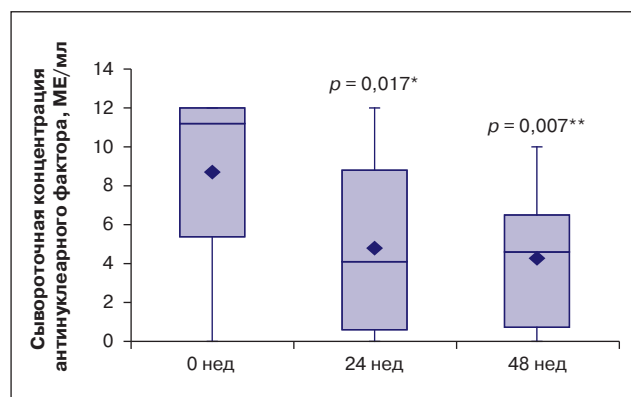
Таблица 2. Динамика значений лабораторных показателей активности системной красной волчанки у детей на фоне терапии ритуксимабом

Показатель	Нормальные значения	До назначения ритуксимаба	Через 24 нед терапии ритуксимабом	Через 48 нед терапии ритуксимабом
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,5–8,5	4,9 (3,4; 5,5) [2,2–10,1]	6,8 (5,6; 7,8)** [2,8–8,5]	6,5 (5,5; 6,9) [3,5–8,7]
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	150–450	169 (133; 218) [67–300]	228 (203; 323)** [128–420]	250 (230; 277)** [195–376]
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,1–5,1	4,6 (3,2; 4,8) [2,1–5,7]	5,0 (4,2; 5,3)** [3,2–5,5]	5,2 (4,9; 5,5)** [4,4–5,6]
С3 компонент комплемента, г/л	0,74–1,27	0,79 (0,61; 1,09) [0,45–1,01]	1,15 (0,94; 1,28)** [0,72–1,43]	1,25 (1,10; 1,30)** [0,63–1,78]
С4 компонент комплемента, г/л	0,14–0,47	0,13 (0,04; 0,19) [0,01–0,9]	0,25 (0,17; 0,45)* [0,06–1,25]	0,43 (0,18; 0,50)* [0,09–0,66]
Гемоглобин, г/л	120–155	117 (93; 135) [68–143]	142 (117; 150)** [98–158]	140 (132; 148)** [128–158]
IgG, г/л	5,49–15,84	12,2 (5,4; 16,8) [2,7–19,8]	7,1 (5,1; 9,0)* [2,1–10,4]	6,3 (5,3; 8,4)* [3,2–10,0]
IgM, г/л	0,23–2,59	1,7 (0,8; 2,8) [0,5–3,7]	0,6 (0,4; 0,9)** [0,1–1,2]	0,6 (0,3; 1,0)** [0,1–1,4]
Альбумин, г/л ($n = 5$)	32–45	29 (18; 30) [17–30]	37 (35; 40)* [25–45]	39 (37; 40)* [35–45]
Креатинин в сыворотке крови, мкмоль/л ($n = 5$)	53–97	100 (79; 106) [60–110]	62 (46; 84) [36–99]	67 (55; 79)* [55–79]
Мочевина, ммоль/л ($n = 5$)	3,3–5,5	14,1 (9,1; 15,9) [4,8–17,0]	4,5 (3,0; 6,8) [2,1–8,4]	2,2 (1,7; 2,7)* [1,7–2,7]
Белок в моче, г/сут	< 0,1	0 (0; 3) [0–15]	0 (0; 1,5)* [0–5]	0 (0; 0)* [0–1]

Примечание. В круглых скобках указаны значения 25-го; 75-го перцентилей, в квадратных — разброс данных (min–max).

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — в сравнении с исходным значением (до назначения ритуксимаба).

Рис. 2. Динамика концентрации антинуклеарного фактора на фоне терапии ритуксимабом



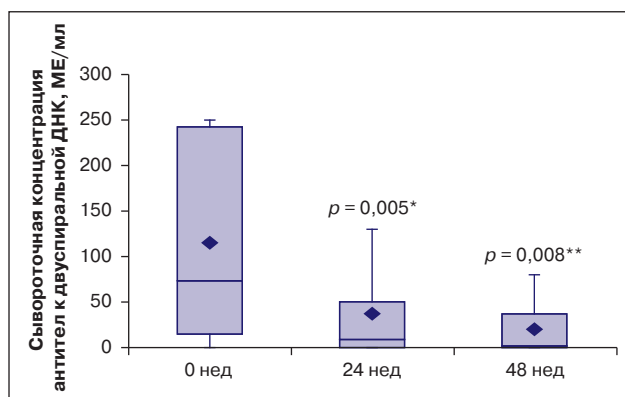
Примечание. *, ** — по сравнению с исходным значением.

до 4,1 (0,4; 9,2) МЕ/мл ($p = 0,017$), через 48 нед — до 4,6 (0,0; 7,0) МЕ/мл ($p = 0,007$) (см. рис. 2). Концентрация антител к двуспиральной ДНК снизилась с 73,5 (11,5; 245,0) до 9,0 (0,0; 73,5) МЕ/мл ($p = 0,005$) и до 1,9 (0,0; 40,0) МЕ/мл ($p = 0,008$) соответственно (см. рис. 3).

Дополнительные результаты исследования Результаты терапии у больных волчаночным нефритом

Значительная положительная динамика на фоне лечения ритуксимабом наблюдалась у пациентов с волчаночным нефритом ($n = 5$). До начала лечения ритук-

Рис. 3. Динамика концентрации антител к двуспиральной ДНК на фоне терапии ритуксимабом



Примечание. *, ** — по сравнению с исходным значением.

симабом у 3 больных наблюдался стероидрезистентный нефротический синдром, у 2 — только протеинурия. Концентрация белка в моче у разных больных варьировала в пределах от 0,3 до 15 г/сут. Через 24 нед лечения уровень протеинурии значительно снизился, а через 48 нед терапии у 4 из 5 пациентов было зарегистрировано полное исчезновение протеинурии, у 1 — протеинурия сохранялась на низком уровне (рис. 4).

У всех пациентов с волчаночным нефритом была зарегистрирована гипоальбуминемия (мин. 17, макс. 30 г/л). Через 24 нед терапии ритуксимабом сывороточная концентрация альбумина нормализовалась

Рис. 4. Динамика концентрации белка в моче у пациентов с волчаночным нефритом

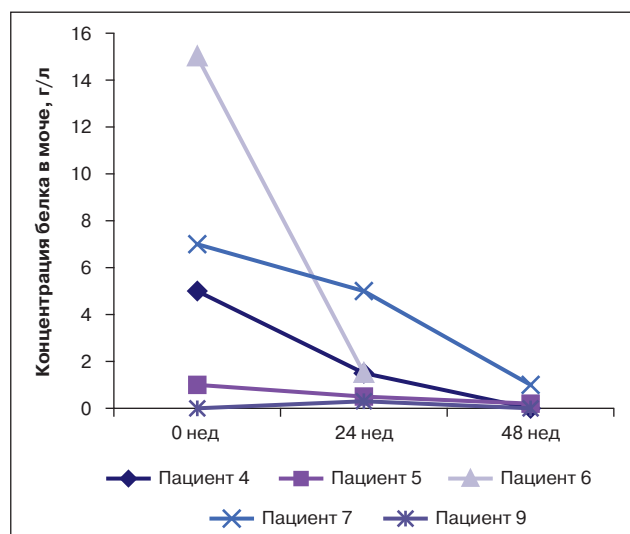
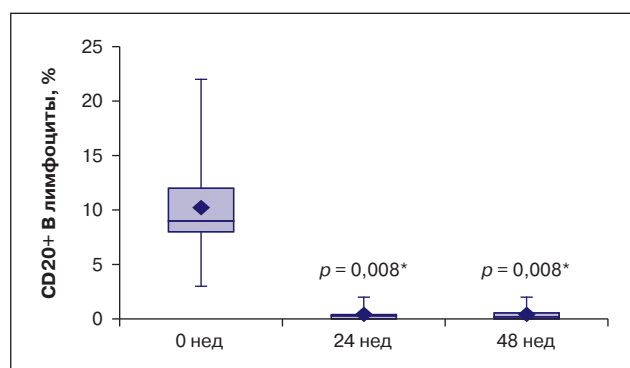


Рис. 5. Динамика доли CD20+ В лимфоцитов на фоне терапии ритуксимабом



Примечание. * — в сравнении с исходным значением.

у всех пациентов и сохранялась в пределах нормы через 48 нед после второго курса терапии. До назначения ритуксимаба концентрации креатинина и мочевины были повышены у 3 пациентов: максимально до 110 мкмоль/л и 17 ммоль/л соответственно (см. табл. 2). У всех пациентов с волчаночным нефритом концентрации креатинина и мочевины к 48-й нед лечения нормализовались (см. табл. 2).

Динамика фоновой терапии и индекса повреждений

В связи с улучшением клинико-лабораторных показателей у всех пациентов с СКВ после лечения ритуксимабом удалось значительно снизить дозу глюкокортикостероидов с исходных 0,80 (0,43; 1,00) до 0,44 (0,25; 0,75) мг/кг в сут через 24 нед ($p = 0,03$) и до 0,2 (0,17; 0,3) мг/кг в сут через 48 нед терапии ($p = 0,025$) (см. табл. 2), отказаться от проведения повторных курсов пульс-терапии метилпреднизолоном, у всех больных — избежать повышения дозы глюкокортикостероидов, 4 пациентам отменить циклофосфамид, а 4 — не назначать этот токсический препарат.

Уменьшение дозы глюкокортикостероидов и отказ от назначения циклофосфамади позволили снизить педиатрический индекс повреждений у пациентов с СКВ, включенных в исследование, с исходных 3,5 (1,0; 5,0) до 2,0 (0,5; 3,5) баллов через 24 нед ($p = 0,016$) и до 1,0 (0,0; 3,0) балла через 48 нед терапии ($p = 0,024$).

Через 24 нед после второго курса терапии ритуксимабом ремиссия болезни была зарегистрирована у 9 из 12 больных, неполная ремиссия — у 3 (см. табл. 1).

Деплеция В лимфоцитов

Деплеция В лимфоцитов наблюдалась у всех пациентов после первого курса лечения ритуксимабом. Доля CD20+ В лимфоцитов от общего числа лимфоцитов периферической крови до первой инфузии ритуксимаба составляла 9,0% (8,0; 12,0) (нормальные значения 6–23%). Деплеция была стойкая, и через 24 нед после первого курса введения препарата уровень CD20+ В лимфоцитов не повышался. Через 24 нед после второго курса лечения ритуксимабом деплеция CD20+ В лимфоцитов сохранялась (рис. 5).

Нежелательные явления

Ни у кого из пациентов не было зарегистрировано инфузионных реакций на введение ритуксимаба. У 2 больных диагностирована долевая пневмония, которая разрешилась выздоровлением на фоне антибактериального лечения. Необходимо отметить, что все пациенты получали ко-тримоксазол в дозе 5 мг/кг в сут для профилактики пневмоцистной пневмонии. Случаев пневмоцистной инфекции зарегистрировано не было.

К серьезным инфекционным нежелательным явлениям относились 2 случая опоясывающего герпеса у двух девочек-подростков. Заболевания завершились выздоровлением на фоне противовирусной терапии, однако у одной пациентки сформировался келоидный рубец.

К неинфекционным побочным эффектам относились случаи гипогаммаглобулинемии (снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов М и G) у 8 пациентов и нейтропении у 5 больных, которые развивались в среднем через 16–20 нед после очередного курса терапии ритуксимабом. Для коррекции концентрации иммуноглобулинов проводилась заместительная терапия иммуноглобулином человеческого нормальным в дозе 0,3–0,5 г/кг на курс. Был зарегистрирован 1 случай фебрильной нейтропении. При снижении числа нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$ назначался филграстим из расчета 5–10 мкг/кг на введение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование демонстрирует опыт применения ритуксимаба у детей с СКВ. Показана высокая эффективность ритуксимаба у пациентов с тяжелым течением болезни, рефрактерной к стандартной терапии, что согласуется с результатами подобных исследований [21–23], опубликованных ранее, у взрослых пациентов и детей [24–29]. Важно отметить, что ритуксимаб оказался высокоэффективен для лечения волчаночного нефрита [25–27], что также подтверждают ранее опубликованные данные о лечении волчаночного нефрита у детей [30, 31].

Системные глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии в лечении СКВ у детей [1]. Монотерапия преднизолоном или метилпреднизолоном позволяет контролировать заболевание легкой или средне-тяжелой степени [1]. При недостаточной эффективности или прогрессирующем тяжелом течении болезни применяют пульс-терапию метилпреднизолоном. Кроме того, необходимым становится назначение препаратов второй линии терапии, таких как иммуноглобулин человеческого нормальный, циклофосфамид, гидроксихлорохин, циклоспорин, мофетила микофенолат, метотрексат [1].

Развитие у пациентов с СКВ жизнеугрожающих состояний, торпидных к стандартной иммуносупрессивной терапии, таких как волчаночный нефрит, поражение ЦНС, является показанием для интенсификации терапии и назначения ритуксимаба [24]. Опубликованы клинические случаи терапии гемолитической анемии, волчаночного нефрита у детей с СКВ, а также результаты анализа эффективности ритуксимаба при волчаночном нефрите у 18 пациентов [25]. Анализ серии клинических примеров детей с различными формами СКВ показал, что терапия ритуксимабом более эффективна у больных с кожными и суставными проявлениями болезни [27, 29, 32]. Клинический ответ, как правило, коррелировал с селективной деплецией В лимфоцитов в среднем через 4 нед после первой инфузии ритуксимаба [33]. В нашем исследовании деплеция В лимфоцитов была зарегистрирована во всех случаях применения ритуксимаба у детей с СКВ. Более того, показано, что ритуксимаб был эффективен не только при кожных и суставных проявлениях СКВ, но и при таких тяжелых системных проявлениях, как поражение ЦНС, антифосфолипидный синдром, некротизирующий васкулит, нефрит, пневмонит. До начала лечения ритуксимабом число CD20+ В лимфоцитов у всех наблюдаемых пациентов было в пределах нормальных значений, несмотря на очень высокую активность заболевания. Вероятно, это объясняется длительным применением иммунодепрессантов. В течение 48 нед наблюдения ни у из больных восстановления числа CD20+ В лимфоцитов не зарегистрировано. По литературным данным, восстановление числа В клеток обычно наблюдалось через 6–9 мес от начала терапии, однако зависимость между числом В лимфоцитов и временем обострения заболевания в ряде исследований не прослеживалась [27, 32, 34]. По другим данным, во время обострения болезни регистрировалось повышение числа В лимфоцитов, что требовало проведения повторных курсов терапии ритуксимабом [33]. Стоит отметить, что титр антител к вакцинальным штаммам на фоне терапии ритуксимабом не уменьшился [33]. Длительность эффекта от терапии ритуксимабом может быть также обусловлена образованием аутоантител к химерному белковому компоненту препарата или полиморфизмом гена *FcγRIIIa*, ответственного за Fc-γ рецептор, контролирующий взаимодействие ритуксимаба с фагоцитами [33].

У большинства больных в нашем исследовании ритуксимаб был эффективен для лечения поражений ЦНС, волчаночного нефрита, гемолитической анемии, тромбоцитопении, панцитопении. Как и в опубликованных ранее исследованиях, в нашей работе терапия ритуксимабом позволила отменить циклофосфамид 4 пациентам, не назначать его 4 больным и избежать развития таких тяжелых нежелательных явлений, как миелодепрессия, геморрагический цистит, угнетение функции яичников, которые часто ассоциируются с цитотоксичностью циклофосфамида [35]. Важно отметить, что во время терапии ритуксимабом доза преднизолона была снижена всем пациентам и ни в одном случае не была повышена. Это позволило уменьшить риск развития нежелательных явлений, связанных с терапией высокими дозами глюкокортикостероидов (остеопороз, задержка роста и полового развития и др.). Это не только предотвратило повышение индекса повреждения, а, напротив, обеспечило его статистически значимое снижение.

По литературным данным, ритуксимаб обладает стероидсберегающим эффектом, и некоторым пациентам удалось полностью отменить преднизолон в связи с ремиссией болезни [25, 29]. Благодаря высокой эффек-

тивности ритуксимаба полной ремиссии болезни в нашем исследовании достигли 9 пациентов, неполной — 3.

Безопасность ритуксимаба

Наиболее часто репортируемые нежелательные явления терапии ритуксимабом включают трансфузионные реакции, вызванные повышением концентрации провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α, интерлейкин 8, интерферон γ), возникающие вследствие деструкции В клеток [36]. Клинически такие нежелательные эффекты проявляются лихорадкой, ознобом, головной болью, зудом и иногда гипотензией. Для предотвращения развития инфузионных реакций в ряде случаев мы применяли премедикацию (антигистаминные средства, метилпреднизолон). В нашем исследовании мы использовали только противорвотные средства и не наблюдали трансфузионных реакций. Другие нежелательные явления, связанные с назначением ритуксимаба, — это инфекционные заболевания, возможно, обусловленные гипогаммаглобулинемией. В нашем исследовании были зарегистрированы такие серьезные нежелательные явления, как пневмония и опоясывающий герпес.

Данные по безопасности ритуксимаба у детей с СКВ противоречивы. Полученные нами данные по безопасности ритуксимаба сопоставимы с опубликованными ранее. Так, в исследовании S.D. Marks и соавт. у 7 детей с СКВ, лечившихся ритуксимабом, не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений [27]. В другом исследовании эффективности и безопасности ритуксимаба было выявлено только 5 случаев инфекции *Herpes zoster* из 19 детей с СКВ [28]. Напротив, в исследовании эффективности препарата серьезные нежелательные явления, включавшие септицемию, нейтропению, тромбоцитопению, были зарегистрированы у 5 из 11 пациентов с ювенильной СКВ [25]. Опубликованы данные о развитии тяжелого инфекционного эндокардита с летальным исходом у пациента с СКВ, лечившегося ритуксимабом [29].

Несмотря на успешное лечение, смертность детей с СКВ остается высокой в силу тяжелого течения болезни и токсичности медикаментозной терапии. Повысить эффективность терапии и даже уменьшить число нежелательных явлений у большого числа детей с тяжелым течением СКВ позволяет комбинированная терапия ритуксимабом и циклофосфамидом [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования и опубликованные данные демонстрируют высокую эффективность ритуксимаба у детей с тяжелым течением СКВ, с одной стороны, и риск развития тяжелых нежелательных явлений — с другой. В этой связи для определения длительности эффекта, безопасности и подбора оптимальной дозы препарата необходимо проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований ритуксимаба.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева получала исследовательские гранты от компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis и гонорары за выступления от компаний Roche, Merck Sharp & Dohme, Abbott, Bristol-Myers Squibb, Medac, Novartis, Pfizer.

Р. В. Денисова получала исследовательские гранты от компаний Roche, Centocor, Novartis, UCB и гонора-

ры за выступления от компаний Roche, Merck Sharp & Dohme, Abbott, Medac.

С. И. Валиева получала исследовательские гранты от компаний Roche, Bristol-Myers Squibb и гонорары за выступления от компаний Roche, Merck Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb, Medac, Novartis.

Т. М. Бзарова получала исследовательские гранты от компаний Roche, Pfizer, Centocor и гонорары за выступления от компаний Roche, Merck Sharp & Dohme, Abbott, Pfizer.

К. Б. Исаева получала исследовательские гранты от компаний Roche, Novartis.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Petty RE, Laxer RM. Systemic lupus erythematosus. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of pediatric rheumatology*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005. p. 342–391.
- Tucker LB, Menon S, Scharler JG, Isenberg DA. Adult and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology and outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 1995;34(9):866–872. doi: 10.1093/rheumatology/34.9.866.
- Carreno L, Lopez-Longo FJ, Monteagudo I, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1999;8(4):287–292. doi: 10.1191/096120399678847786.
- Costallat LT, Coimbra AM. Systemic lupus erythematosus; clinical and laboratory aspects related to age at disease onset. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12(3):603–607.
- Cervera R, Kamalitha MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine*. 1993;72(2):113–124. doi: 10.1097/00005792-199303000-00005.
- Pugh-Bernard AE, Cambier JC. B cell receptor signaling in human systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(5):451–455. doi: 10.1097/01.bor.0000240353.99808.5f.
- Mohan C, Datta SK. Lupus: key pathogenic mechanisms and contributing factors. *Clin Immunol Immunopathol*. 1995;77(3):209–220. doi: 10.1006/clin.1995.1146.
- Prodeus AP, Goerg S, Shen L-M, et al. A critical role for complement in maintenance of self-tolerance. *Immunity*. 1998;9(5):721–731. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80669-x.
- Yurasov S, Wardemann H, Hammersen J, et al. Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med*. 2005;201(5):703–711. doi: 10.1084/jem.20042251.
- Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Signaling events involved in anti-CD20 — induced apoptosis of malignant human B cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2000;48(12):673–683. doi: 10.1007/s002620050016.
- Flieger D, Renoth S, Beier I, et al. Mechanism of cytotoxicity induced by chimeric mouse human monoclonal antibody IDEC-C2B8 in CD20-expressing lymphoma cell lines. *Cell Immunol*. 2000;204(1):55–63. doi: 10.1006/cimm.2000.1693.
- Alas S, Emmanouilides C, Bonavida B. Inhibition of interleukin 10 by rituximab results in down-regulation of bcl-2 and sensitization of B-cell non-Hodgkin's lymphoma to apoptosis. *Clin Cancer Res*. 2001;7(3):709–723.
- Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, et al. The relationship of Fc RIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):455–459. doi: 10.1002/art.10764.
- Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol*. 2003;14(6):520–535. doi: 10.1093/annonc/mdg175.
- El-Hallak M, Binstadt BA, Leichtner AM, et al. Clinical effects and safety of rituximab for treatment of refractory pediatric autoimmune diseases. *J Pediatr*. 2007;150(4):376–382. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.10.067.
- Giulino LB, Brussel JB, Neufeld EJ. Treatment with Rituximab in benign and malignant hematologic disorders in children. *J Pediatr*. 2007;150(4):338–344. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.12.038.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271–1277. doi: 10.1002/art.1780251101.
- rheumatology.org [Internet]. American College of Rheumatology. Clinical Support [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/indexes/sledai.asp>.
- Gladman EM, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics / American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363–369. doi: 10.1002/art.1780390303.
- Furtado J, Isenberg DA. Reprint of: B cell elimination in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2013;148(3):344–358. doi: 10.1016/j.clim.2013.04.001.
- Davies RJ, Sangle SR, Jordan NP, et al. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus*. 2013;22(6):574–582. doi: 10.1177/0961203313483376.
- Gunnarsson I, Jonsdottir T. Rituximab treatment in lupus nephritis — where do we stand? *Lupus*. 2013;22(4):381–389. doi: 10.1177/0961203312471574.
- Saito K, Nawata M, Nakayamada S, et al. Successful treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) of life threatening refractory systemic lupus erythematosus with renal and central nervous system involvement. *Lupus*. 2003;12(10):798–800. doi: 10.1191/0961203303lu450xx.
- Willems M, Haddad E, Naudet P, et al. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 2006;148(5):623–627. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.01.041.
- MacDermott EJ, Lehman TJ. Prospective, open-label trial of rituximab in childhood systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2006;8(6):439–441. doi: 10.1007/s11926-006-0038-y.
- Marks SD, Patey S, Brogan PA, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3168–3173. doi: 10.1002/art.21351.
- Abdwanji R, Mani R. Anti-CD20 monoclonal antibody in acute life threatening haemolytic anaemia complicating childhood onset SLE. *Lupus*. 2009;18(5):460–464. doi: 10.1177/0961203308098360.
- Edelbauer M, Junggraithmayr T, Zimmerhackl LB. Rituximab in childhood systemic lupus erythematosus refractory to conventional immunosuppression. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:811–813.
- Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C, et al. B cell depletion therapy for 19 patients with refractory lupus erythematosus. *Arch Dis Child*. 2008;93(5):401–406. doi: 10.1136/adc.2007.126276.
- Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J, et al. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(3):413–419. doi: 10.1007/s00467-007-0694-9.
- Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, et al. B cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: A longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(12):1542–1545. doi: 10.1093/rheumatology/kei080.
- Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: History and mechanism of action. *Am J Transpl*. 2006;6(5p1):859–866. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01288.x.
- Salama AD, Pusey CD. Drug insight: rituximab in renal disease and transplantation. *Nat Clin Prac Nephrol*. 2006;2(4):221–230. doi: 10.1038/ncpneph0133.
- Laxer RM. *Pharmacology and drug therapy*. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of pediatric rheumatology*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005. p. 76–141.
- Byrd JC, Murphy T, Howard RS, et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol*. 2001;19(8):2153–2164.

М.М. Костик¹, О.Л. Копчак^{1,2}, И.А. Чикова¹, Е.А. Исупова¹, В.В. Масалова¹, М.Ф. Дубко¹, Л.С. Снегирёва¹, О.В. Калашникова¹, А.Ю. Мушкин³, В.Г. Часнык¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Кировская детская областная клиническая больница, Киров, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Дифференцированный подход к лечению небактериального остеомиелита у детей: результаты ретроспективного исследования

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 01.09.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Недостаточная эффективность терапии детей с небактериальным остеомиелитом остается актуальной проблемой современной педиатрии и ревматологии. **Цель исследования:** провести оценку эффективности и безопасности лечения небактериального остеомиелита у детей. **Методы.** Проведено ретроспективное исследование историй болезни детей с небактериальным остеомиелитом. Эффективность терапии (наступление ремиссии) оценивали по следующим критериям: отсутствие лихорадки, болевого синдрома, клинически активных очагов, лабораторной активности заболевания. Лабораторные и лучевые методы исследования проводились во время диагностики патологического процесса и в последующем через каждые 3–6–12 мес с целью оценки активности заболевания в зависимости от степени исходного поражения скелета. Оценка клинической активности производилась при помощи визуальной аналоговой шкалы. **Результаты.** Проанализированы результаты лечения 52 детей (68 курсов терапии) с небактериальным остеомиелитом. Нестероидные противовоспалительные препараты получали 19 больных, сульфасалазин — 7, метотрексат — 9, памидроновую кислоту — 18, ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF) α — 15. Ремиссия была достигнута у 10 (53%), 4 (57%), 4 (44%), 16 (89%) и 11 (73%) больных ($p = 0,001$) соответственно. Нежелательные явления на фоне лечения возникли у 21 (40%) ребенка. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось. **Заключение.** Показана эффективность разных схем терапии. Установлено, что наиболее эффективными в лечении детей с небактериальным остеомиелитом были препарат памидроновой кислоты и ингибиторы TNF α .

Ключевые слова: дети, небактериальный остеомиелит, памидроновая кислота, ингибиторы TNF α .

(Для цитирования: Костик М. М., Копчак О. Л., Чикова И. А., Исупова Е. А., Масалова В. В., Дубко М. Ф., Снегирёва Л. С., Калашникова О. В., Мушкин А. Ю., Часнык В. Г. Дифференцированный подход к лечению небактериального остеомиелита у детей: результаты ретроспективного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (5): 505–512. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1625)

ОБОСНОВАНИЕ

Небактериальный остеомиелит — гетерогенная группа неинфекционных воспалительных поражений костной ткани [1]. Патогенез небактериального остеомиелита изучен недостаточно. Однако, учитывая его частую ассоциацию с различными иммунопатологическими состояниями, такими как воспалительные заболевания кишечника, псориаз, ладонно-подошвенный пустулез, считается, что сходные иммунопатологические нарушения лежат и в основе небактериального остеомиелита [2–4]. В нескольких исследованиях указано на патогенетическое значение дисбаланса цитокинов — снижение продукции противовоспалительного цитокина интерлейкина 10 в сочетании с гиперпродукцией провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α [5, 6].

В настоящее время подходы к лечению детей с небактериальным остеомиелитом остаются предметом

обсуждений. До сих пор не вполне ясны сроки проведения той или иной терапии, критерии ее эффективности, частота рецидивирования процесса, а также отдаленные исходы терапии. В различных исследованиях показана эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), метотрексата, сульфасалазина, памидроновой кислоты, ингибиторов интерлейкина 1 и ингибиторов TNF α в лечении заболевания [7, 8]. НПВП могут быть применены в качестве средств первой линии терапии небактериального остеомиелита, а в ряде случаев — в составе многокомпонентных схем терапии. Обычно используется напроксен в дозе 10–15 мг/кг в сут в течение 12–25 мес [9]. Метотрексат и сульфасалазин использовались при заболеваниях со схожим патогенезом, такими как анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, энтезитассоциированный артрит, воспалительные заболевания кишечника, и могут быть использованы при нетяже-

лых формах небактериального остеомиелита, особенно в случаях, ассоциированных с этими заболеваниями и, как правило, в комбинации с НПВП [7]. Сульфасалазин оказался эффективным у 66% детей [8].

Метотрексат — базисный противоревматический препарат, используемый в лечении таких заболеваний, как ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, псориаз и псориатический артрит у взрослых и детей. Однако патогенез этих заболеваний несколько отличается от небактериального остеомиелита, в связи с чем эффективность метотрексата у больных с небактериальным остеомиелитом непредсказуема. Метотрексат эффективнее у пациентов с небактериальным остеомиелитом с сопутствующим артритом. Наибольшая эффективность метотрексата (у 91% детей) показана в многоцентровом исследовании с участием трех крупнейших детских ревматологических центров США [8].

Бисфосфонаты — препараты с антирезорбтивным механизмом действия — используются для лечения различных форм остеопороза и других метаболических заболеваний костей, а также для уменьшения степени деструкции костной ткани в случае метастатического поражения костей опухолями [10]. Также известен противовоспалительный эффект бисфосфонатов, однако механизм их действия изучен недостаточно. Ранее продемонстрирована эффективность бисфосфонатов в лечении анкилозирующего спондилита [11]. Памидроновая кислота — наиболее часто используемый препарат этой группы — применяется для лечения небактериального остеомиелита [12, 13]. Основные ее преимущества — способность быстро купировать боль, местное и системное воспаление, предотвращать костную деструкцию

и патологические переломы в очагах костного воспаления [12, 13].

Использование ингибиторов TNF α является сравнительно новым подходом к лечению небактериального остеомиелита. Данные о гиперпродукции TNF α и ассоциации небактериального остеомиелита с TNF α -зависимыми заболеваниями послужили основанием для успешного применения лекарственных препаратов, блокирующих этот цитокин [14].

Цель исследования: провести оценку эффективности и безопасности лечения небактериального остеомиелита у детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное сплошное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст до 18 лет;
- наличие костной патологии, соответствующей критериям A. F. Jansson и соавт. [15, 16].

Критерии невключения:

- положительные результаты посевов на специфическую и неспецифическую флору;
- наличие в биоптате продуктивно-некротического воспаления, характерного для туберкулезного процесса;
- подозрение на доброкачественные и злокачественные новообразования костей;
- костные метаболические заболевания;
- костные дисплазии;

Mikhail M. Kostik¹, Olga L. Kopchak^{1, 2}, Irina A. Chikova¹, Eugenia A. Isupova¹, Vera V. Masalova¹, Margarita F. Dubko¹, Ludmila S. Snegireva¹, Olga V. Kalashnikova¹, Alexandr Y. Mushkin³, Vyacheslav G. Chasnyk¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Kirov Children's Regional Clinical Hospital, Kirov, Russian Federation

³ Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russian Federation

Differentiated Approach to Non-Bacterial Osteomyelitis Treatment in Children: the Retrospective Study Results

Background. Low efficacy of the therapy of children with non-bacterial osteomyelitis remains a topical problem of modern pediatrics and rheumatology. **Objective:** Our aim was to assess the efficacy and safety of non-bacterial osteomyelitis treatment in children. **Methods.** A retrospective study of the case records of children with non-bacterial osteomyelitis has been carried out. The therapy efficacy (remission) was assessed by the following criteria: absence of fever, pain, clinically active lesions, laboratory disease activity. Laboratory and radiological methods were carried out during diagnosis of the pathological process, and subsequently every 3–6–12 months to assess disease activity depending on the initial injury extent of the skeleton. Clinical activity assessment was carried out by means of a visual analogue scale. **Results.** We analyzed treatment results of 52 children (68 therapy courses) with non-bacterial osteomyelitis. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs were administered to 19 patients, sulfasalazine — to 7, methotrexate — to 9, pamidronic acid — to 18, inhibitors of tumour necrosis factor (TNF) α — to 15. Remission was achieved in 10 (53%) 4 (57%) 4 (44%), 16 (89%), and 11 (73%) patients ($p = 0.001$), respectively. Adverse events during treatment occurred in 21 (40%) children. No serious adverse events were reported. **Conclusion.** The efficacy of different regimens has been shown. It was found that pamidronic acid drug and TNF α inhibitors were the most effective in treating children with non-bacterial osteomyelitis.

Key words: children, non-bacterial osteomyelitis, pamidronic acid, TNF α inhibitors.

(For citation: Kostik Mikhail M., Kopchak Olga L., Chikova Irina A., Isupova Eugenia A., Masalova Vera V., Dubko Margarita F., Snegireva Ludmila S., Kalashnikova Olga V., Mushkin Alexandr Y., Chasnyk Vyacheslav G. Differentiated Approach to Non-Bacterial Osteomyelitis Treatment in Children: the Retrospective Study Results. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (5): 505–512. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1625)

- продолжительность наблюдения за пациентом с небактериальным остеомиелитом менее 1 года.

Источники данных

Анализировали истории болезни детей, проходивших обследование и лечение в период с 2009 по 2016 г. в педиатрическом отделении № 3 клиники СПбГПМУ Санкт-Петербург) и клиники детской хирургии и ортопедии СПбНИИФ (Санкт-Петербург).

Исходы исследования

Основной исход исследования: достижение ремиссии на фоне лекарственной терапии детей с небактериальным остеомиелитом.

Дополнительные исходы исследования: динамика показателей активности болезни и возникновение нежелательных явлений на фоне терапии.

Методы регистрации исходов

Ремиссия небактериального остеомиелита устанавливалась при наличии всех перечисленных критериев: отсутствие клинически активных очагов болезни (т.е. при отсутствии признаков воспаления, таких как лихорадка, боль, локальный отек и/или гипертермия), клинических проявлений артрита, отсутствие лабораторной активности заболевания (число лейкоцитов $4-9 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина $120-140 \text{ г/л}$, СОЭ $< 20 \text{ мм/ч}$, С-реактивный белок $< 5,0 \text{ мг/л}$, число тромбоцитов $150-350 \times 10^9/\text{л}$), а также оценка врачом активности болезни по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ) $< 10 \text{ мм}$. Допускалось наличие радиологически активных очагов (отек костного мозга по данным магнитно-резонансной томографии) при отсутствии клинических и лабораторных признаков активности заболевания.

Нежелательными явлениями считали эпизоды возникновения на фоне терапии гастропатии, аллергических реакций, гриппоподобного синдрома, транзиторной гипокальциемии, задержки линейного роста.

Анализ в подгруппах

Проводился анализ эффективности терапии, включавшей:

- 1) НПВП;
- 2) сульфасалазин;
- 3) метотрексат;
- 4) памидроновую кислоту;
- 5) ингибиторы TNF α .

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом СПбГПМУ (заключение № 7 от 16.05.2016 г.).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ выполнен при помощи пакетов статистических программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных переменных выполнено с помощью медианы (25; 75-й процентиля). Для сравнения количественных переменных двух связанных выбо-

рок использовался критерий Вилкоксона. Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана–Мейера с использованием достижения ремиссии в качестве интересующего события. Для сравнения кривых выживаемости применяли логранговый критерий (log-rank test).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

В исследовании были проанализированы результаты лечения 52 больных с небактериальным остеомиелитом (табл. 1). Отягощенная наследственность по ревматическим заболеваниям выявлена у 7 (13%) пациентов. У 35 (67%) детей наблюдались коморбидные ревматические заболевания (ювенильный артрит, энтезитассоциированный артрит, псориазический артрит, болезнь Бехтерева), воспалительные заболевания кишечника; 2 детям выставлен диагноз «Синдром SAPHO», включающий в себя синовит, акне, пустулез, остит; у одной

Таблица 1. Характеристика пациентов ($n = 52$) с небактериальным остеомиелитом в дебюте заболевания (до начала терапии)

Параметры	Значения
Девочки, абс. (%)	27 (52)
Возраст, лет	8,4 (5,4; 11,0)
Монофокальная форма, абс. (%)	10 (19)
Поражение скелета, абс. (%):	
позвоночник	18 (35)
бедренная кость	18 (35)
большеберцовая кость	23 (44)
малоберцовая кость	9 (17)
кости стопы	22 (42)
кости таза	12 (23)
ключица	6 (12)
грудина	5 (10)
плечевая кость	6 (12)
ребро	4 (8)
лучевая кость	3 (6)
локтевая кость	2 (4)
кости кисти	3 (6)
верхняя челюсть	1 (2)
лопатка	1 (2)
Лихорадка, абс. (%)	20 (39)
Клинически активные очаги у 1 больного, абс.	3 (2; 6)
Гемоглобин, г/л	120 (109; 128)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,8 (6,7; 9,2)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	331 (262; 399)
СОЭ, мм/ч ($n = 48$)	26 (11; 41)
$> 15 \text{ мм/ч}$, абс. (%)	32/48 (67)
С-реактивный белок, мг/л ($n = 46$)	8,2 (4,3; 34,0)
$> 5 \text{ мг/л}$, абс. (%)	27/46 (59)
Оценка активности болезни по ВАШ, мм: пациентом или родителем	46 (36; 67)
врачом	45 (29; 77)
Оценка боли пациентом или родителем по ВАШ, мм	47 (35; 71)
Время до постановки диагноза*, мес	6,3 (2,0; 17,8)

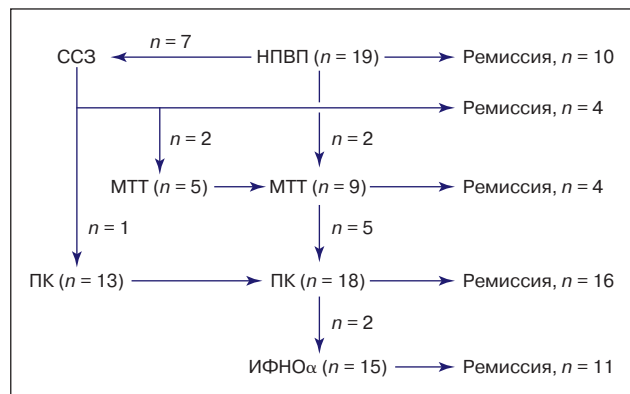
Примечание. * — с момента появления первых симптомов заболевания. ВАШ — визуальная аналоговая шкала, СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Таблица 2. Терапия детей с небактериальным остеомиелитом ($n = 52$)

Показатель	Исходно*, абс. (%)	Через 1 год	По последним данным**
НПВП			
индометацин	10 (19)	8 (15)	0
диклофенак	5 (10)	5 (10)	0
нимесулид	4 (8)	6 (12)	0
Бисфосфонаты (памидроновая кислота)	18 (35)	16 (31)	0
Сульфасалазин	7 (13)	4 (8)	0
Метотрексат	9 (17)	4 (8)	3 (6)
Ингибиторы TNF α			
этанерцепт	7 (13)	6 (12)	6 (12)
адалимумаб	5 (10)	6 (12)	6 (12)
инфликсимаб	2 (4)	2 (4)	2 (4)
цертолизумаба пэгол	1 (2)	1 (2)	1 (2)

Примечание. * — после установления диагноза (при поступлении в стационар); ** — через 2,0 (2,0; 4,0) года после установления диагноза небактериального остеомиелита.

Рис. 1. Динамика терапии небактериального остеомиелита (68 курсов терапии)



Примечание. ССЗ — сульфасалазин, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, МТТ — метотрексат, ПК — памидроновая кислота, ИФНО — ингибиторы фактора некроза опухоли α .

девочки диагностирована болезнь Бехчета. Пациенты имели преимущественно мультифокальную форму небактериального остеомиелита. У 1/3 пациентов выявлена вертебральная форма болезни, из них у 6 проведена хирургическая коррекция в связи с наличием нестабильности позвоночника.

Описание лекарственной терапии

После установления диагноза небактериального остеомиелита НПВП были назначены 19 (37%) больным, бисфосфонаты (при наличии вертебрального поражения с признаками деструкции либо при неэффективности предшествующей терапии) — каждому третьему, ингибиторы TNF α — в 15 (29%) случаях. Реже всего назначали метотрексат и сульфасалазин (табл. 2). Из числа НПВП использовали индометацин (по 2–3 мг/кг в сут), диклофенак (2–3 мг/кг массы тела в 2–3 приема), нимесулид (4–5 мг/кг в 2 приема). Длительность применения НПВП во всех случаях составляла не менее 1 года.

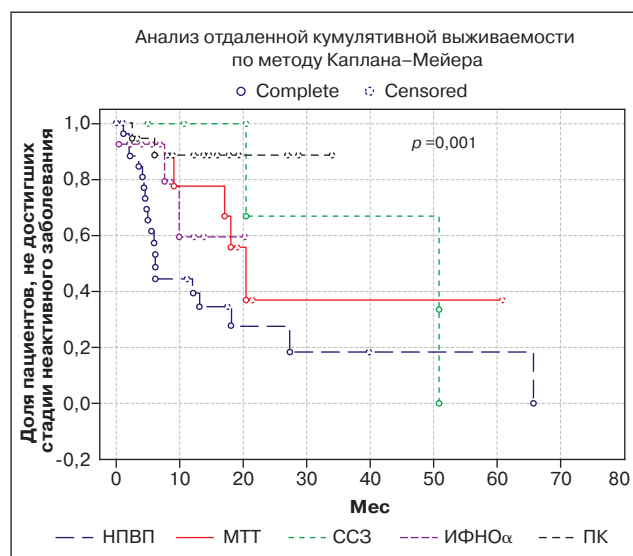
При невертебральной форме небактериального остеомиелита в случае отсутствия эффекта от терапии НПВП и наличии клинической картины сопутствующего артрита к терапии могли быть добавлены сульфасалазин (по 30–50 мг/кг в сут, но не более 2000 мг/сут) или метотрексат (15 мг/м² в нед). Длительность терапии сульфасалазином составляла 1,5 (1,2; 2,1) года, метотрексатом — 2,0 (2,0; 3,7) года.

При неэффективности терапии (отсутствие приемлемой динамики процесса, по мнению лечащего врача, на протяжении 3 мес; невозможность достижения ремиссии) назначался препарат следующей линии — памидроновая кислота или ингибитор TNF α . Длительность наблюдения на каждой линии терапии составляла не менее 3 мес, медиана — 12 (6; 18) мес. Комбинированная терапия бисфосфонатом и ингибитором TNF α была назначена 2 (4%) пациентам, метотрексатом и ингибитором TNF α — 9 (17%). В случаях, когда признаки поражения скелета развивались у пациента с иммунопатологическим заболеванием (ювенильный артрит, воспалительные заболевания кишечника) на фоне базисной терапии метотрексатом или сульфасалазином, назначенных в других центрах до первого обращения в клинику СПбГПМУ и СПбНИИФ, мы не оценивали эффективность этих препаратов, поскольку данные пациенты не имели исходных количественных оценок активности небактериального остеомиелита. В случае добавления следующей линии терапии, когда ее первая линия расценивалась как неэффективная, результативность второй линии терапии оценивалась самостоятельно, без учета предыдущей. Мы не сравнивали и не оценивали эффективность комбинированной терапии небактериального остеомиелита. Сроки перехода на терапию второй и третьей линии составляли 12 (9; 15) мес*. На рис. 1 представлена схема последовательной смены лекарственных препаратов при неэффективности той или иной предшествующей терапии.

При неэффективности НПВП у 9/19 пациентов (47%) терапией второй линии были сульфасалазин (7/9; 78%)

* Схема терапии опубликована ранее [17].

Рис. 2. Сохранение активности болезни у детей с небактериальным остеомиелитом



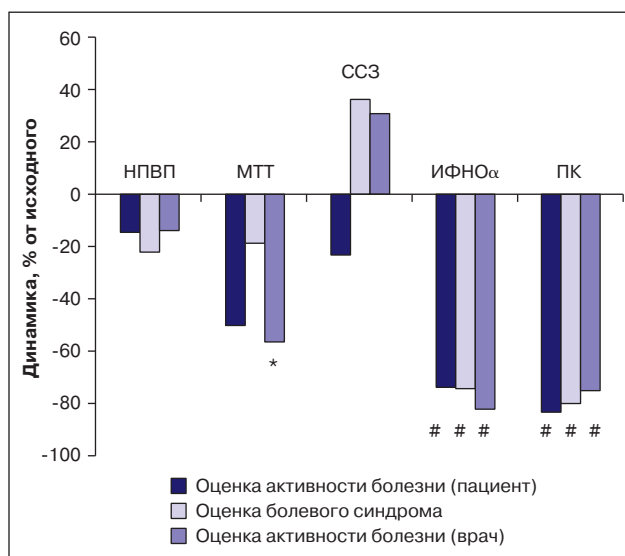
Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, МТТ — метотрексат, ССЗ — сульфасалазин, ИФНО — ингибиторы фактора некроза опухоли α , ПК — памидроновая кислота.

и метотрексат (2/9; 22%). Пациентам, получавшим сульфасалазин (3/9; 33%), потребовалось назначение терапии третьей линии — памидроновой кислоты либо метотрексата. Метотрексат как препарат первой линии получали 5/9 (56%) пациентов. При его неэффективности препаратами второй линии были памидроновая кислота или ингибитор TNF α . Памидроновая кислота как препарат первой линии при вертебральном поражении с признаками деструкции был назначен 13/18 (72%) пациентам, как препарат второй линии (при появлении признаков поражения позвоночника) — 5/18 (28%). При неэффективности бисфосфоната к терапии добавлялись ингибиторы TNF α . При достижении ремиссии памидроновая кислота отменялась ($n = 2$). Комбинацию НПВП и памидроновой кислоты получали все пациенты в течение первого года терапии бисфосфонатом. Ингибиторы TNF α как терапия первой линии использовались у 9/15 (60%) пациентов, ранее уже получавших другие виды терапии (назначенные до первого обращения в нашу клинику). Остальным пациентам ингибиторы TNF α назначались как терапия второй либо третьей линии (при неэффективности метотрексата или памидроновой кислоты).

Оценка эффективности лечения

Медиана времени наблюдения для оценки эффективности и безопасности лечения составила 36 (24; 60) мес. Ремиссия была достигнута у 45 (87%) детей. Сроки достижения ремиссии составили 18 (12; 24) мес. При применении НПВП ремиссия была достигнута у 10/19 (53%), сульфасалазина — у 4/7 (57%), метотрексата — у 4/9 (44%), памидроновой кислоты — у 16/18 (89%), ингибитора TNF α — у 11/15 (73%) детей (рис. 2). Оценка активности небактериального остеомиелита проводи-

Рис. 3. Динамика активности небактериального остеомиелита (по визуальной аналоговой шкале) на фоне лечения



Примечание. * — $p < 0,05$; # — $p < 0,005$ — в сравнении с исходным значением (при поступлении в стационар). НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, МТТ — метотрексат, ССЗ — сульфасалазин, ИФНО — ингибиторы фактора некроза опухоли α , ПК — памидроновая кислота.

лась исходно, в момент постановки диагноза, затем каждые 3 мес, а также при переходе на другой вид терапии.

На рис. 3 показана динамика показателей клинической активности заболевания на фоне различных методов лечения. Наиболее существенное снижение оценки клинической активности небактериального остеомиелита отмечено в группах пациентов, получавших препарат памидроновой кислоты и ингибиторы TNF α .

Нежелательные явления

Нежелательные явления, по данным медицинской документации, отмечены у 21 (40%) пациента. У 4/19 (21%) пациентов, получавших НПВП, наблюдались эпизоды гастропатии, потребовавшие смены препарата. В 3 из 4 случаев гастропатия отмечалась у пациентов, получавших терапию индометацином. Среди пациентов, получавших сульфасалазин, нежелательных явлений не зафиксировано. Среди пациентов, получавших метотрексат, у 2 пациентов были отмечены эпизоды гиперферментемии (не более 1,5 верхних границ нормы), не потребовавшие отмены препарата. Других нежелательных симптомов в ходе исследования не выявлено. Не отмечено увеличения частоты инфекционных заболеваний на фоне терапии метотрексатом.

Среди детей, получавших препарат памидроновой кислоты, наиболее частым нежелательным явлением было развитие гриппоподобного синдрома — у 15/18 (83%). Для профилактики развития этого синдрома использовалась премедикация с внутривенным введением преднизолона из расчета 1–2 мг/кг перед первыми тремя инфузиями. При развитии гриппоподобного синдрома останавливали инфузию, купировали его проявления антипиретиками либо НПВП и при норма-

лизации температуры тела продолжали инфузию. Для профилактики острой постинфузионной гипокальциемии после введения бисфосфоната вводили препараты кальция внутривенно капельно. Для профилактики гипокальциемии и развития остеомалации все пациенты получали препарат кальция (500–1000 мг/сут элементарного кальция) и витамина D (400–2000 МЕ/сут). В результате, случаев гипокальциемии, вторичной хрупкости костной ткани и задержки линейного роста не зафиксировано. При контрольных радиологических исследованиях у всех пациентов, получавших памидроновую кислоту, зафиксировано наличие линейных зон гиперминерализации метаэпифизарных зон (рис. 4), которые не сопровождались какими-либо клиническими проявлениями.

Среди пациентов, получавших ингибиторы $TNF\alpha$, не было зафиксировано увеличения числа острых инфекционных заболеваний за год, предшествующий терапии, и на ее фоне, а также тяжести инфекционных заболеваний, случаев туберкулеза, новообразований или случаев иммунопатологических заболеваний *de novo*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В исследовании представлены результаты оценки эффективности и безопасности лекарственных препаратов, применяемых для лечения небактериального остеомиелита. Показана динамика показателей активности небактериального остеомиелита на фоне проводимой терапии. Наибольшая способность достижения ремиссии, а также наиболее выраженное снижение показателей активности выявлены у пациентов, получавших памидроновую кислоту и ингибитор $TNF\alpha$. Не выявлено серьезных нежелательных эффектов, потребовавших прекращения терапии.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные нами данные об эффективности НПВП сопоставимы с результатами ранее выполненных исследований [9, 18, 19]. Так, данные немецкого регистра больных с небактериальным остеомиелитом указывают, что монотерапия напроксеном (15 мг/кг в сут) в течение 1 года уменьшала количество клинических и рентгенологических очагов в 2,5–4 раза и снижала показатели активности болезни [18]. Эффект индометацина в дозе 1,5–2,5 мг/кг в сут также послужил рекомендацией для лечения небактериального остеомиелита с целью уменьшения формирования остеосклероза вследствие ингибирования простагландинов [20]. В лечении мы использовали различные препараты группы НПВП: индометацин, диклофенак, нимесулид, однако чаще назначался индометацин. Сравнение эффективности препаратов внутри данной группы не являлось целью нашего исследования. Выбор препарата осуществлялся в соответствии с возможностью применения в данной возрастной группе и индивидуальной переносимостью. Длительность лечения определялась индивидуально — как правило, не менее 1 года. НПВП использовались в качестве монотерапии при наличии одного либо нескольких клинических очагов невертебральной локали-

зации. Также практически всегда НПВП использовались в качестве составной части многокомпонентной терапии. При высокой активности заболевания принималось решение о назначении глюкокортикостероидов, которые использовались обычно коротким курсом (2–3 нед) ввиду их способности быстро снимать воспаление в кости, боль, лихорадку. Достижение как минимум частичного улучшения на фоне терапии глюкокортикостероидами, по данным литературы, отмечено у 95% пациентов с небактериальным остеомиелитом [9]. Мы не оценивали эффективность данных препаратов, поскольку они были назначены только 4 пациентам, а само назначение было обусловлено наличием тяжелых сопутствующих ревматических заболеваний, таких как болезнь Бехчета и др.

Метотрексат — лекарственный препарат, разрешенный для лечения детей с ревматическими заболеваниями, часть из которых ассоциируется с небактериальным остеомиелитом. В группе детей с небактериальным остеомиелитом ($n = 70$) метотрексат индуцировал ремиссию у 20% пациентов [9]. В нашей когорте больных ответ на лечение метотрексатом был выше, при том что лучший ответ на терапию отмечен у пациентов с сопутствующим артритом.

Памидроновая кислота является одним из наиболее эффективных препаратов для лечения пациентов с вертебральными формами небактериального остеомиелита [12, 13]. При лечении бисфосфонатом пациенты с небактериальным остеомиелитом отмечают уменьшение боли, признаков воспаления, восстановление костной ткани в очаге повреждения [21]. По данным нашего исследования, при невертебральной форме небактериального остеомиелита памидроновая кислота использовалась после НПВП, метотрексата, сульфасалазина. Но при вовлечении позвоночника первой линией терапии была комбинация бисфосфоната и НПВП, поскольку в случае вертебрального поражения только такое сочетание препаратов может предотвратить переломы, деформацию позвоночника и другие ортопедические осложнения [13, 22]. Введение памидроновой кислоты сопровождалось развитием гриппоподобного синдрома — типичным для всего класса бисфосфонатов осложнением, развивающимся чаще при использовании парентеральных форм [12]. Как правило, гриппоподобный синдром развивается

Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма: зоны гиперминерализации метаэпифиза большеберцовой кости (указано стрелкой) у девочки 6 лет с небактериальным остеомиелитом на фоне терапии препаратом памидроновой кислоты. Собственное наблюдение



при первом трехдневном цикле инфузий, при последующих введениях уже не наблюдается.

Широкое применение бисфосфонатов в детской практике ограничено отсутствием разрешения на их применение в детском возрасте и риском развития нежелательных явлений, связанных с накоплением и длительным персистированием (иногда более 10 лет) бисфосфонатов в костях. В связи с этим терапия назначалась после получения письменного согласия родителей и решения врачебной комиссии. Также вызывают опасения осложнения, связанные с вторичной гипокальциемией, вторичной хрупкостью костей и возможным поражением эмбрионального скелета в случаях, если беременность наступила у молодых женщин, получавших терапию бисфосфонатами (длительное персистирование в кости с последующим проникновением из кости в кровоток и транспортом через плаценту к плоду). Отрицательное влияние бисфосфонатов на развитие костей у эмбрионов животных было показано ранее [23]. Данные о влиянии у людей ограничены двумя метаанализами. Первый включает 51 случай в период с 1950 по 2008 г., второй — 65 случаев применения бисфосфонатов во время беременности в период с 1945 по 2014 г. [24, 25]. В результате, не отмечено вовлечения скелета у эмбрионов человека, тем не менее необходимо с осторожностью использовать бисфосфонаты у детей. Также использование бисфосфонатов может вызвать транзиторную гипокальциемию, в связи с чем необходимо контролировать уровень кальция в крови после инфузии и проводить коррекцию электролитных изменений. При лечении бисфосфонатами необходима адекватная сапплементация препаратами кальция и витамином D для предотвращения остеопении [26].

В предыдущих исследованиях с участием больных с небаактериальным остеомиелитом наибольшая частота ремиссии была отмечена при лечении ингибиторами TNF α [9]. Однако все исследования были проведены в небольших группах. В сравнении с ранее выполненными исследованиями эффективность ингибиторов TNF α оценивалась нами на самой большой выборке — 15 детей. Была показана схожая с памидроновой кислотой эффективность ингибиторов TNF α . Обычно ингибиторы TNF α упоминались как последняя линия терапии небаактериальных остеомиелитов, но их высокая результативность и отсутствие побочных эффектов со стороны костной ткани, таких как у бисфосфонатов, могут служить поводом для их более раннего использования. Ингибиторы TNF α можно комбинировать с другими препаратами, такими как НПВП, метотрексат, сульфасалазин, что часто используется в педиатрической ревматологической практике при лечении пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. В настоящее время отсутствуют рекомендации о применении ингибиторов TNF α в лечении небаактериального остеомиелита. Ингибиторы TNF α имеют устойчивый и длительный противовоспалительный эффект, могут уменьшать боль, а также процессы резорбции кости, стимулировать синтез, улучшать качество и прочность

костной ткани [27, 28]. Ингибиторы TNF α официально утверждены при некоторых ревматических заболеваниях, таких как ювенильный идиопатический артрит, псориаз, псориатический артрит и воспалительные заболевания кишечника, которые могут быть ассоциированы с небаактериальным остеомиелитом. Однако наличие указаний на повышенный риск инфекций, особенно туберкулеза, риск злокачественных опухолей у пациентов, получавших препараты, ингибирующие TNF α [29–31], требуют проведения рандомизированных исследований для определения показаний к их применению в терапии пациентов с небаактериальным остеомиелитом.

Ограничения исследования

Исследование было ретроспективным с небольшой численностью исследуемой группы и относительно коротким для заболеваний скелета периодом наблюдения. Следует отметить, что именно ограниченный период наблюдения больных, данные которых были учтены в настоящем исследовании, вносит существенные ограничения в исследования безопасности изученных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании показана эффективность разных схем терапии, основанных на клинической картине и степени тяжести небаактериального остеомиелита. Нестероидные противовоспалительные препараты, метотрексат и сульфасалазин могут использоваться у пациентов с неосложненным течением небаактериального остеомиелита, без признаков деструктивного процесса в позвоночнике. Бисфосфонаты наиболее эффективны у пациентов с наличием деструктивного процесса в позвоночнике, ингибиторы TNF α используются как следующая линия терапии при неэффективности предыдущих.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. М. Костик — получение гонораров за чтение лекций для компаний Pfizer, AbbVie, Roche, Novartis.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

М. М. Костик <http://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

О. Л. Копчак <http://orcid.org/0000-0002-3187-8997>

И. А. Чикова <http://orcid.org/0000-0003-4636-5825>

Е. А. Исупова <http://orcid.org/0000-0002-0911-7817>

В. В. Масалова <http://orcid.org/0000-0002-3703-4920>

М. Ф. Дубко <http://orcid.org/0000-0002-6834-1413>

Л. С. Снегирёва <http://orcid.org/0000-0001-6778-4127>

О. В. Калашникова <http://orcid.org/0000-0002-8683-4270>

А. Ю. Мушкин <http://orcid.org/0000-0002-1342-3278>

В. Г. Часнык <http://orcid.org/0000-0001-5776-1490>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stern SH, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(4):735–749. doi: 10.1016/j.rdc.2013.05.002.
2. Bazrafshan A, Zanjani KS. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with ulcerative colitis: A case report. *J Pediatr Surg*. 2000;35(10):1520–1522. doi: 10.1053/jpsu.2000.16431.
3. Huber AM, Lam PY, Duffy CM, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Clinical outcomes after more than five years of follow-up. *J Pediatr*. 2002;141(2):198–203. doi: 10.1067/mpd.2002.126457.
4. Schilling F, Marker-Hermann E. Die chronische rekurrende multifokale Osteomyelitis in Assoziation mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: die enteropathische CRMO. [Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in association with chronic inflammatory bowel disease: enteropathic CRMO (In German).] *Z Rheumatol*. 2003;62(6):527–538. doi: 10.1007/s00393-003-0526-7.
5. Hofmann SR, Schwarz T, Moller JC, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis is associated with impaired Sp1 signaling, reduced IL10 promoter phosphorylation and reduced myeloid IL10 expression. *Clin Immunol*. 2011;141(3):317–327. doi: 10.1016/j.clim.2011.08.012.
6. Hofmann SR, Rosen-Wolff A, Tsokos GC, Hedrich CM. Biological properties and regulation of IL10 related cytokines and their contribution to autoimmune disease and tissue injury. *Clin Immunol*. 2012;143(2):116–127. doi: 10.1016/j.clim.2012.02.005.
7. Girschick HJ, Zimmer C, Klaus G, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(12):733–738. doi: 10.1038/ncprheum0653.
8. Borzutzky A, Stern S, Reiff A, et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics*. 2012;130(5):e1190–1197. doi: 10.1542/peds.2011-3788.
9. Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):274–285. doi: 10.1136/ard.2004.023838.
10. Bellido T, Plotkin LI. Novel actions of bisphosphonates in bone: Preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone*. 2011;49(1):50–55. doi: 10.1016/j.bone.2010.08.008.
11. Santra G, Sarkar RN, Phaujdar S, et al. Assessment of the efficacy of pamidronate in ankylosing spondylitis: an open prospective trial. *Singapore Med J*. 2010;51(11):883–887.
12. Miettunen P, Wei X, Kaura D, et al. Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol*. 2009;7:2. doi: 10.1186/1546-0096-7-2.
13. Hospach T, Langendoerfer M, von Kalle T, et al. Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate. *Eur J Pediatr*. 2010;169(9):1105–1111. doi: 10.1007/s00431-010-1188-5.
14. Deutschmann A, Mache CJ, Bodo K, et al. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with tumor necrosis factor alpha blockage. *Pediatrics*. 2005;116(5):1231–1233. doi: 10.1542/peds.2004-2206.
15. Jansson A, Renner ED, Ramser J, et al. Classification of non-bacterial osteitis retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):154–160. doi: 10.1093/rheumatology/kel190.
16. Jansson AF, Muller TH, Gliera L, et al. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. *Arthritis Rheumatol*. 2009;60(4):1152–1159. doi: 10.1002/art.24402.
17. Копчак О.Л., Костик М.М., Мушкин А.Ю. Хронический небактериальный («стерильный») остеомиелит в практике детского ревматолога, современные подходы к диагностике и лечению: обзор литературы и анализ собственных данных // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016 — Т. 15. — № 1 — С. 33–44. [Kopchak OL, Kostik MM, Mushkin AY. Chronic non-bacterial («sterile») osteomyelitis in the practice of pediatric rheumatologist, the contemporary diagnostic and treatment approaches: literature review and own data analysis. *Current pediatrics*. 2016;15(1):33–44 (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i1.1498.
18. Beck C, Morbach H, Beer M, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R74. doi: 10.1186/ar2992.
19. Kaiser D, Bolt I, Hofer M, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a retrospective multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:25. doi: 10.1186/s12969-015-0023-y.
20. Abril JC, Ramirez A. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with indomethacin. *J Pediatr Orthop*. 2007;27(5):587–591. doi: 10.1097/bpo.0b013e318070cbd3.
21. Hofmann C, Wurm M, Schwarz T, et al. A standardized clinical and radiological follow-up of patients with chronic non-bacterial osteomyelitis treated with pamidronate. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4):604–609.
22. Jansson AF, Grote V, Group ES. Nonbacterial osteitis in children: data of a German Incidence Surveillance Study. *Acta Paediatr*. 2011;100(8):1150–1157. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02205.x.
23. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, et al. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 1999;60(2):68–73. doi: 10.1002/(sici)1096-9926(199908)60:2<68::aid-tera10>3.0.co;2-h.
24. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(12):1146–1148. doi: 10.1016/s1701-2163(16)34026-9.
25. Green SB, Pappas AL. Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes. *Health Syst Pharm*. 2014;71(23):2029–2036. doi: 10.2146/ajhp140041.
26. Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2003;348(15):1503–1504. doi: 10.1056/nejm200304103481521.
27. Timmen M, Hidding H, Wieskotter B, et al. Influence of anti-TNF-alpha antibody treatment on fracture healing under chronic inflammation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:184. doi: 10.1186/1471-2474-15-184.
28. Kawai VK, Stein CM, Perrien DS, Griffin MR. Effects of anti-tumor necrosis factor α (anti-TNF) agents on bone. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(5):576–585. doi: 10.1097/bor.0b013e328356d212.
29. Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):855–861. doi:10.1136/annrheumdis-annrheumdis-2014-206747.
30. Chiu YM, Tang CH, Hung ST, et al. A real-world risk analysis of biological treatment (adalimumab and etanercept) in a country with a high prevalence of tuberculosis and chronic liver disease: a nationwide population-based study. *Scand J Rheumatol*. 2016;1–5. doi: 10.1080/03009742.2016.1202318.
31. Solomon DH, Mercer E, Kavanaugh A. Observational studies on the risk of cancer associated with TNF-inhibitors in RA: a review of their methodologies and results. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):21–32. doi: 10.1002/art.30653.

Т.М. Прыгунова, Е.И. Карпович, М.Н. Чернигина, Е.Е. Береснева, Л.А. Трынкова

Нижегородская областная детская клиническая больница, Нижний Новгород, Российская Федерация

Особенности течения нейрокожного меланоза у детей

Контактная информация:

Прыгунова Татьяна Михайловна, врач-невролог отделения для детей с поражением ЦНС и нарушением психики НОДКБ

Адрес: 603040, Нижний Новгород, проспект Союзный, д. 11-165, e-mail: p-tanchita@yandex.ru

Статья поступила: 29.06.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Нейрокожный меланоз входит в группу наследственных заболеваний, характеризуется большими и/или множественными пигментными невусами, меланозом или меланомой мягкой мозговой оболочки, без признаков злокачественных кожных поражений и вовлечения других органов. Заболевание описано более 150 лет назад, но патогенез его остается недостаточно изученным, а эффективные методы лечения до сих пор не разработаны. Разный характер течения заболевания в связи с выраженным полиморфизмом клинических симптомов затрудняет диагностику, а низкая эффективность симптоматической терапии ухудшает прогноз заболевания. В статье описан опыт ведения детей с факоматозами, не схожими между собой ни дебютом и течением, ни ответом на терапию и прогнозом. Ранняя диагностика нейрокожного меланоза у детей позволяет проводить своевременное симптоматическое лечение, осуществлять динамическое наблюдение и улучшать выживаемость пациентов.

Ключевые слова: дети, нейрокожный меланоз, эпилепсия, гидроцефальный синдром.

(Для цитирования: Прыгунова Т.М., Карпович Е.И., Чернигина М.Н., Береснева Е.Е., Трынкова Л.А. Особенности течения нейрокожного меланоза у детей. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (5): 513–521. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1626)

513

ВВЕДЕНИЕ

Нейрокожные заболевания, или факоматозы, представляют собой гетерогенную группу состояний, связанных с поражением кожи (нарушения пигментации, сосудистые или кожные опухоли) и центральной или периферической нервной системы (с врожденными аномалиями или опухолями). Очень часто в патологический процесс вовлечены глаза, кости, сердце, легкие и другие органы [1, 2]. Наиболее известными синдромами из группы факоматозов являются болезнь Реклингхаузена, гипомеланоз Ито, синдром недержания пигмента Блоха–Сульцбергера, ангиоматоз Штурге–Вебера, а также нейрокожный меланоз.

НЕЙРОКОЖНЫЙ МЕЛАНОЗ

Эпидемиология

Нейрокожный меланоз был впервые описан J. Rokitski в 1861 г. Это заболевание представляет собой

редкое спорадическое проявление эмбриональной нейроэктодермальной дисплазии с характерными врожденными меланоцитарными невусами и опухолями, поражением мягкой мозговой оболочки или паренхимы мозга [3]. В настоящее время описано около 100 случаев заболевания; распространенность составляет 1/50 000–200 000 населения. Гендерной предрасположенности к развитию нейрокожного меланоза не выявлено [4].

Патогенез

Патогенез нейрокожного меланоза до конца неясен. Известно, что меланоциты кожи и мягкой мозговой оболочки являются производными мультипотентных клеток нервного гребня [5]. Вследствие дисплазии меланоцитнейроэктодермальных клеток-предшественников возникает быстрое распространение меланин-продуцирующих клеток в коже и мягкой мозговой обо-

Tatyana M. Prygunova, Ekaterina I. Karpovich, Marina N. Chernigina, Elena E. Beresneva, Larisa A. Trynkova

Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Course Peculiarities of Neurocutaneous Melanosis in Children

Neurocutaneous melanosis is part of a group of hereditary diseases characterized by large and/or multiple pigmented nevi, melanosis or melanoma of the pia mater, with no evidence of malignant skin lesions and involvement of other organs. The disease was described over 150 years ago, but its pathogenesis has not been studied yet, and treatment methods have not been developed yet. Different disease courses due to the pronounced polymorphism of clinical symptoms complicate the diagnosis, and the low efficacy of the symptomatic treatment worsens the disease prognosis. The article describes the experience of managing children with phakomatoses not similar to each other neither in debut and course nor in response to the therapy and prognosis. Early diagnosis of neurocutaneous melanosis in children allows to carry out timely symptomatic treatment and dynamical monitoring, and to improve the survival of patients.

Key words: children, neurocutaneous melanosis, epilepsy, hydrocephalic syndrome.

(For citation: Prygunova Tatyana M., Karpovich Ekaterina I., Chernigina Marina N., Beresneva Elena E., Trynkova Larisa A. Course Peculiarities of Neurocutaneous Melanosis in Children. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (5): 513–521. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1626)

лочке с морфологическим формированием диффузного лептоменингеального меланоцитоза и обширным распространением изначально незлокачественных клеток на мозговые оболочки [4, 6, 7]. Риск малигнизации (трансформация доброкачественных клеток в злокачественные) при таком процессе достигает 40–60% [8, 9]. Продemonстрировано также вовлечение ранних постзиготических мутаций в онкогене *NRAS* [10, 11].

В 10% случаев нейрокожный меланоз сочетается с мальформацией Денди–Уокера (порок развития головного мозга, характеризующийся триадой симптомов: гипотрофия червя мозжечка и/или полушарий мозжечка, киста задней черепной ямки, гидроцефалия разной степени). Данные процессы, вероятнее всего, имеют общие звенья патогенеза: обструкция четвертого желудочка меланоцитами приводит к нарушению его строения, меняя нейрональную миграцию и формирование ликворных путей [4, 5, 12]. Описаны также клинические случаи сочетания нейрокожного меланоза и *spina bifida occulta* (скрытое расщепление позвонков: спинной мозг и нервные корешки в норме, отсутствует дефект в области спины, имеется только небольшая щель в позвонках) [13].

Клиническая картина

Клинически манифестные формы нейрокожного меланоза с дебютом в детском возрасте, преимущественно в первые 2–3 года жизни, составляют до половины всех случаев нейрокожного меланоза [4, 10]. Начало заболевания характеризуется полиморфизмом клинических симптомов. Чаще всего возникают судороги, прогрессирующая гидроцефалия, поражение краниальных и спинномозговых нервов [4, 6, 12]. Эпилептические приступы могут быть как фокальными, так и вторично-генерализованными, проявляться симптоматической формой синдрома Веста (ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия, характеризующаяся серийными приступами по типу инфантильных спазмов, задержкой психомоторного развития и выраженными пароксизмальными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) по типу гипсаритмии). Для заболевания характерны как хороший ответ на первый же противосудорожный препарат, так и резистентность к политерапии [14]. Нервно-психическое развитие детей с нейрокожным меланозом часто не отличается от такового у сверстников. Манифестация заболевания трудно купируемой продолжительной головной болью, раздражительностью, сонливостью, тошнотой и рвотой, а также ригидностью затылочных мышц, отеком диска зрительного нерва свидетельствует о повышении внутричерепного давления и прогрессирующем гидроцефальном синдроме [4, 5, 14]. В старшем возрасте на первый план выходят клинические проявления развившихся опухолей: сенсорно-моторный дефицит и нарушение функции кишечника и мочевого пузыря, связанные с прогрессирующим поражением спинного мозга [13].

Диагностика

Диагностические критерии нейрокожного меланоза впервые были описаны Н. Fox в 1982 г. К ним были отнесены наличие менингеального меланоза у пациентов, обширные или множественные врожденные невусы без признаков кожной меланомы [4]. Критерии были пересмотрены J. Kadonaga и I. Frieden [15], и в настоящее время включают:

- наличие больших врожденных невусов (> 20 см у взрослых и поражение кожи около 9 см на голове или 6 см на туловище у младенца) или множественных невусов (≥ 3) в сочетании с менингеальным меланозом или меланомой;
- отсутствие признаков кожной меланомы, кроме пациентов, у которых результаты биопсии мозговой оболочки показали наличие доброкачественного процесса;
- отсутствие признаков менингеальной меланомы, кроме тех пациентов, у которых исследованные кожные участки являются гистологически доброкачественными [4, 14, 15].

Таким образом, нейрокожный меланоз может быть диагностирован, даже если малигнизация кожных невусов произошла при отсутствии признаков злокачественных изменений в нервной системе [13].

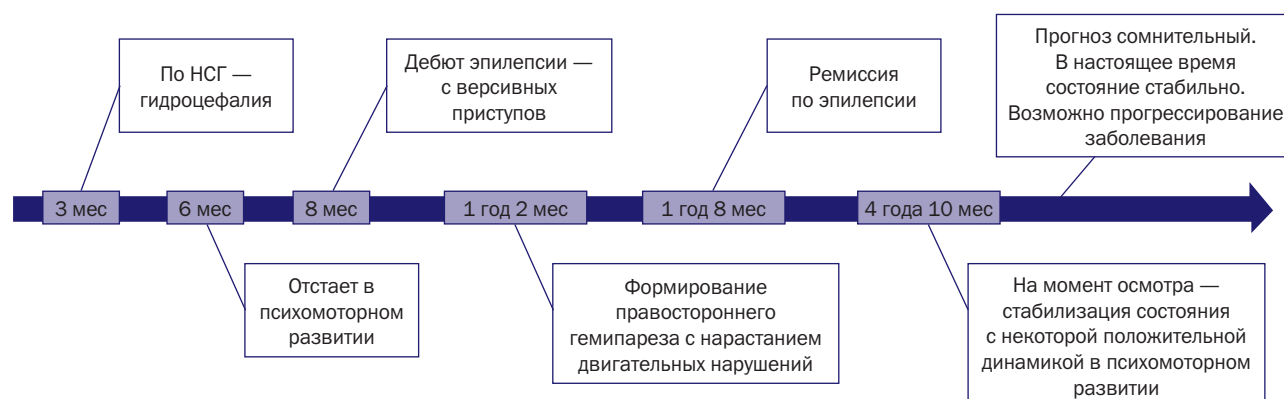
Решающую роль в постановке диагноза играет наличие кожных проявлений, и диагноз может быть установлен при визуальном осмотре пациента с учетом описанных диагностических критериев [15]. На коже пациента имеются крупные или множественные врожденные меланокитарные невусы, представляющие собой очаг поражения коричневого цвета с плоской или сосочковой поверхностью, четкими границами и гипертрихозом. При этом клетки невуса распространяются в глубокие слои кожи, образуя сложные морфологические структуры [16]. Однако, только у 7% детей с крупными врожденными невусами имеется поражение центральной нервной системы, что требует гистологического подтверждения инфильтрации меланоцитами мягкой мозговой оболочки [14]. Наибольший риск лептомеланоцитоза имеется при локализации невусов в области головы и шеи, на коже в области позвоночника, при этом описаны случаи нейрокожного меланоза при локализации невусов только на конечностях [14, 17].

Для диагностики меланокитарного поражения мягкой мозговой оболочки методом выбора является магнитно-резонансная томография (МРТ). Патологическим считается наличие гипер- или изоинтенсивного сигнала на T1-взвешенных изображениях [4, 8, 9]. Наиболее частой локализацией меланоцитов являются передние отделы лобных долей, миндалина, нижняя поверхность мозжечка, вентральная поверхность моста и продолговатого мозга, а также верхнешейный отдел спинного мозга при интактности твердой мозговой оболочки [4, 8, 9]. При этом дифференциация злокачественности процесса по данным МРТ довольно сложна. Накопление контраста, наличие массивного поражения, геморагий или участков некроза позволяют предположить произошедшую малигнизацию меланоцитов [4, 13].

С целью решения вопроса о целесообразности симптоматической терапии всем детям с врожденными крупными или множественными невусами необходимо проведение скринингового магнитно-резонансного обследования, желательно в возрасте до 4 мес [14]. При этом многократное повторение нейровизуализационных исследований при бессимптомных формах болезни нецелесообразно в связи с малым влиянием на прогноз [14]. При проведении люмбальной пункции в цереброспинальной жидкости может быть обнаружено повышение уровня белка и глюкозы [13, 18].

Маркером прогрессирования заболевания и малигнизации в процессе динамического наблюдения за паци-

Рис. 1. Пациент Б., 4 года 10 мес: хронология течения заболевания



Примечание. НСГ — нейросонография.

ентом после первичной биопсии является 5-S-цистеинил-дофамин (5-S-Cysteinyldopa, 5-S-CD) определяемый в сыворотке крови и ликворе [19]. В ряде исследований показано, что при прогрессировании меланомы (до обнаружения метастазов) увеличение маркера 5-S-CD предшествует изменению основных показателей — феомеланина и белка S100B [20]. В России указанный маркер не исследуется.

Лечение

Эффективного лечения нейрокожного меланоза не существует. При малигнизации процесса проведение химио- или лучевой терапии неэффективно [4, 12]. Хирургическое лечение невозможно вследствие диффузной инфильтрации нервной системы меланоцитами [4, 12]. Проводится только симптоматическая терапия с коррекцией гидроцефального синдрома путем постановки вентрикулоперитонеального шунта. Временный эффект при гипертензионном синдроме приносит терапия глюкокортикостероидами *per os*, что, однако, не замедляет прогрессирования болезни [13]. С учетом генетических причин развития нейрокожного меланоза в настоящее время проводится исследование таргетной терапии с использованием ингибиторов поврежденного гена [11].

Прогноз

Нейрокожный меланоз часто приводит к мертворождению или гибели детей в течение первых месяцев жизни. По данным литературы, средняя продолжительность жизни пациентов с симптоматической формой нейрокожного меланоза составляет около 3 лет в связи с прогрессирующей диффузной инфильтрацией меланоцитами мягкой мозговой оболочки и развитием прогрессирующей гидроцефалии, а также вследствие малигнизации процесса [15]. При бессимптомном течении процесса и отсутствии малигнизации прогноз более благоприятный [1, 4, 9]. Ассоциация нейрокожного меланоза с мальформацией Денди–Уокера имеет крайне неблагоприятную перспективу с гибелью пациентов в возрасте до 4 лет. Однако, описан клинический случай успешного симптоматического лечения с помощью установки вентрикулоперитонеального шунта при прогрессирующем гипертензионно-гидроцефальном синдроме у новорожденного ребенка с множественными невусами и сопут-

ствующей мальформацией Денди–Уокера, при отсутствии злокачественных меланоцитов в ликворе [5]. Тем не менее подобное сочетание является фенотипическим маркером более глубокой инфильтрации меланоцитами вещества мозга и мягкой мозговой оболочки и повышает риск быстрой малигнизации [5, 7].

Ниже представлено описание трех историй болезни пациентов с нейрокожным меланозом, которые находятся под нашим наблюдением.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1

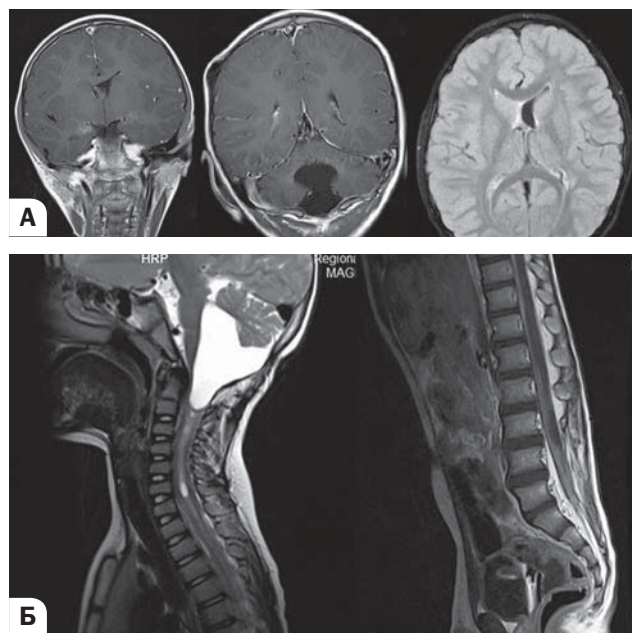
Пациент Б., 4 года 10 мес, клинический дебют заболевания с возраста 3 мес (рис. 1). Ребенок родился от 2-й беременности (1-я — замершая), протекавшей с угрозой прерывания. Роды самостоятельные в срок. Масса тела при рождении составила 3850 г. На коже туловища и конечностей отмечались множественные невусы (более 5) размером от 2 до 15 см, часть из них с оволосением (рис. 2).

В возрасте 3 мес у ребенка по данным нейросонографии выявлена гидроцефалия. С 6 мес мальчик стал отставать в психомоторном развитии. В возрасте 8 мес впервые появились эпилептические приступы версивного характера: с поворотом глаз и головы влево до 20 раз/сут. В дальнейшем приступы носили полиморфный характер и изменялись в течение года на фоне подбора терапии: левосторонние гемиконвульсивные, сопровождаемые реверсией головы и глаз влево, фиксацией взгляда до 20 раз/сут, со сжатием рук в кулаки, напряжением, расширением зрачков практически каждый час; клонии правой ноги и правого глаза без нарушения сознания до 5 раз/сут; замиранья, сопровождаемые клониями правой ноги; после приступа — рвота. Последний приступ зарегистрирован в возрасте 1 года 8 мес. В возрасте 1 года 2 мес появились выраженные

Рис. 2. Пациент Б., 4 года 10 мес: крупные пигментные пятна с гипертрихозом на спине (А) и задней поверхности голени (Б)



Рис. 3. Пациент Б., 4 года 10 мес: магнитно-резонансная томография головного (А) и спинного (Б) мозга



очаговые изменения двигательной сферы — сформировался верхний правосторонний монопарез.

На момент осмотра (возраст 4 года 10 мес): в активной речи ребенка 10 простых слов, фразовой речи нет, обращенную речь понимает. Инструкции выполняет. Гигиенические навыки сформированы. Со стороны черепно-мозговых нервов без особенностей. Спастический тетрапарез, грубее выражен в левой руке и в ногах, усиливается при вертикализации. Сухожильные рефлексы $S \geq D$ с рук, с ног — высокие симметричные с расширением рефлексогенной зоны. Походка спастикопаретическая. В настоящее время периодически отмечается головная боль, купируемая ибупрофеном.

По данным МРТ головного и спинного мозга: в возрасте 8 мес у пациента выявлены признаки мальформации Денди–Уокера, компенсированная гидроцефалия, сирингомиелия на всем протяжении спинного мозга,

утолщенная конечная нить, низкое расположение конуса на уровне L4 с диффузным накоплением контрастного вещества оболочками спинного мозга.

С учетом выявленных изменений мальчику в возрасте 2 лет проводилось оперативное лечение в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (Москва): декомпрессия краниовертебрального перехода, биопсия оболочек спинного мозга на уровне L4–L5, пересечение конечной нити, фенестрация сирингомиелической кисты. Вентрикулоперитонеальное шунтирование (ВПШ) справа. По данным биопсии выявлена клеточная нейрофиброма, индекс пролиферации Ki 67 < 5%.

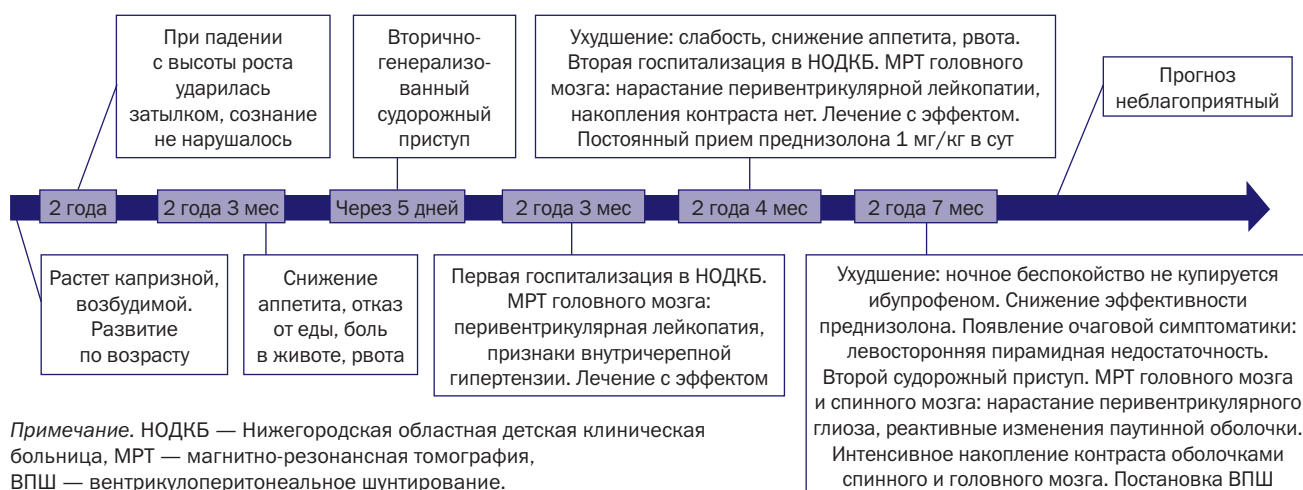
В настоящее время (возраст 4 года 10 мес) у ребенка отмечается положительная динамика в психомоторном развитии, достигнута клиничко-нейрофизиологическая ремиссия эпилепсии (3 года) на фоне постоянного комбинированного приема препарата вальпроевой кислоты в суточной дозе 30 мг/кг и окскарбазепина в суточной дозе 34 мг/кг массы тела. По данным видео-ЭЭГ мониторингирования в течение 3 ч с регистрацией дневного сна эпилептиформной активности не выявлено. По данным МРТ головного мозга — также стабилизация нейровизуализационных изменений.

При обследовании в 2016 г.: МРТ-картина локального изменения мозговых оболочек области парагиппокампальных извилин (неинтенсивное накопление контраста) с сопутствующими глиозными изменениями прилежащих участков вещества мозга; мальформация Денди–Уокера; латероventрикулоасимметрия, состояние после ВПШ; диффузное поражение оболочек спинного мозга, единичные сирингомиелические полости ствола спинного мозга (положительная динамика в сравнении с 2015 г. в виде уменьшения количества визуализируемых сирингомиелических полостей за счет более мелких полостей (рис. 3).

Клинический пример 2

Пациентка Ч., 2 года 7 мес, клинический дебют заболевания в возрасте 2 лет (рис. 4). Ребенок родился от 1-й беременности. Из акушерско-гинекологического анамнеза матери известно, что ей проводили лечение по поводу бесплодия. Девочка родилась в срок. Масса

Рис. 4. Пациентка Ч., 2 года 7 мес: хронология течения заболевания



тела при рождении составила 3900 г. Психомоторное развитие ребенка соответствовало возрасту. Девочка росла возбудимой, эмоционально-лабильной, капризной. На коже выявлялись множественные (более 5) невусы разного размера (от 1,5 до 5 см) с оволосением и сосочковой поверхностью (на туловище, тыльной стороне правой кисти, ногах).

В возрасте 2 лет 1 мес девочка ударилась затылком на детской площадке (падение с высоты роста), через день отмечена рвота. Через 2,5 мес развился вторично-генерализованный судорожный приступ. В течение 5 сут до дебюта судорожного синдрома у ребенка отмечались вялость, слабость, снижение аппетита, отказ от еды, периодически — боль в животе и рвота. Пациентка доставлена в неврологическое отделение Нижегородской областной детской клинической больницы (НОДКБ).

В неврологическом статусе выявлена ригидность затылочных мышц, очаговых неврологических выпадений не отмечено.

На глазном дне определялся застойный диск зрительного нерва 1-й степени по Трону.

При люмбальной пункции: в ликворе цитоз — 1 кл./мкл (норма до 5), белок 0,2 г/л (норма до 0,4).

Результаты анализа крови на онкомаркеры (ферритин, нейроспецифическая енолаза, альфафетопротеин) отрицательные. Показатели биохимии крови (глюкоза, ферменты — аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, билирубин, мочевины, креатинин; электролиты — калий, натрий, кальций, хлориды) в пределах допустимых значений.

Со стороны внутренних органов патологии не выявлено.

По данным МРТ головного мозга: перивентрикулярная лейкопатия, признаки внутричерепной гипертензии (рис. 5).

Ребенку проведены курс дегидратации глюкозо-солевыми растворами, симптоматическая терапия (иммуноглобулин человеческого нормальный, ацетазоламид, калия и магния аспарагинат, гопантеновая кислота, пиридоксина гидрохлорид), антибактериальная терапия. Достигнуто клиническое улучшение в виде дневной активности и улучшения ночного сна, девочка стала менее капризна.

Через 4 сут после выписки ребенка из стационара вновь появились слабость, снижение аппетита, повторные рвоты. В неврологическом статусе — без очаговых выпадений, при осмотре девочка капризная, вялая. Проводилось видео-ЭЭГ мониторинг: зарегистрирована билатерально-асинхронная эпилептиформная активность (острые волны, единичные комплексы острая-медленная волна) с акцентом в лобно-височных отведениях до 15 с амплитудой 250–300 мкВ во время сна. Противосудорожные препараты не назначались.

При проведении повторного обследования выявлено повышение уровня креатинфосфокиназы в 2 раза (7,07 при референсных значениях 0,4–3,4 мккат/л). Во время суточного ЭКГ-мониторинга выявлен синдром автономной дисрегуляции по типу ваготонии. При повторении МРТ головного мозга с контрастным усилением (через 1 мес после первого обследования) у ребенка отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров перивентрикулярной лейкопатии, умеренно выраженная внутренняя симметричная гидроцефалия замещающего характера; накопления контраста не отмечено

Рис. 5. Пациентка Ч., 2 года 4 мес: по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга определяются перивентрикулярная лейкопатия, признаки внутричерепной гипертензии

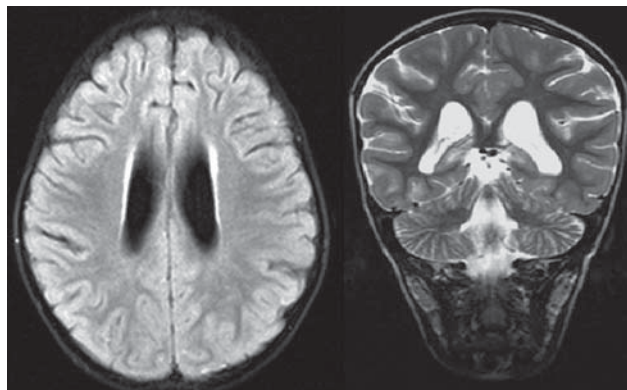
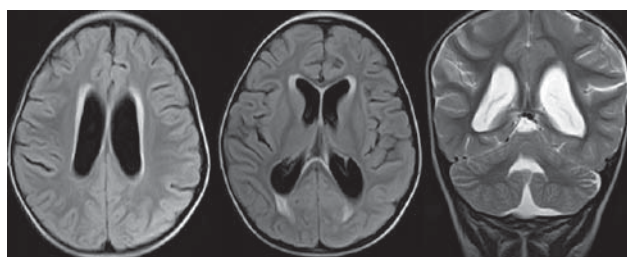


Рис. 6. Пациентка Ч., 2 года 5 мес: повторная магнитно-резонансная томография головного мозга, выполненная спустя 1 мес наблюдения



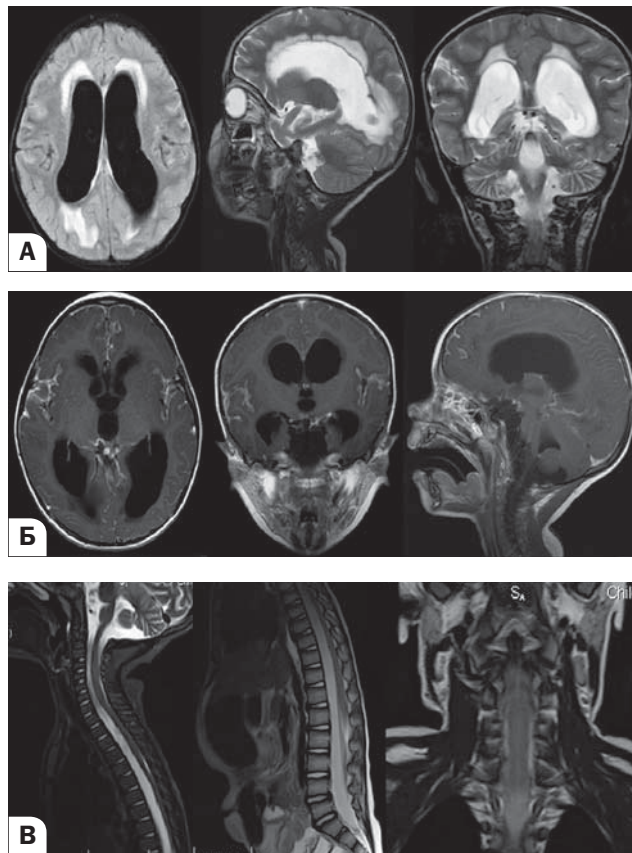
(рис. 6). Через 1 мес от начала терапии достигнута нормализация картины глазного дна. В ходе настоящей госпитализации кроме дегидратационного и симптоматического лечения начат курс гормональной терапии дексаметазоном инъекционно с переходом на пероральный преднизолон в дозе 1 мг/кг в сут с положительной динамикой: девочка стала активнее, менее капризна, хорошо выполняет предложенные инструкции. При попытке снижения дозы преднизолона отмечалось ухудшение самочувствия.

В течение последующих 2 мес пребывания дома динамика состояния волнообразная, аппетит снижен, периодически у ребенка отмечалось ночное беспокойство (купировалось приемом ибупрофена с постепенным увеличением дозы из-за снижения эффективности). Длительность периода максимальной стабилизации состояния с улучшением самочувствия составляла 10–14 сут. Между «светлыми» промежутками у ребенка отмечались периоды вялости, плаксивости, чаще утром (при приеме утренней дозы преднизолона отмечена положительная динамика, в течение дня становилась активнее, веселее, «разгуливалась»).

В 2 года 7 мес состояние пациентки ухудшилось. Девочка стала очень беспокойной, хваталась за голову, перестала спать ночью, при пробуждении плакала; исчез эффект от ибупрофена, утренняя доза преднизолона стала недостаточной, к вечеру возобновлялись резкая вялость, капризность. При транспортировке в стационар — флюктуирующий уровень сознания, девочка «закатывала» глаза, не узнавала маму (звала и спрашивала: «Где мама?»).

При осмотре выражена ригидность затылочных мышц. Впервые выявлены очаговые изменения в виде левосторонней пирамидной недостаточности с преобладанием

Рис. 7. Пациентка Ч., 2 года 7 мес: магнитно-резонансная томография головного (А — нативные снимки; Б — контрастное усиление) и спинного (В — нативно и с контрастным усилением) мозга, выполненная через 2 мес наблюдения



в левой ноге, повышением мышечного тонуса и оживлением рефлексов.

При обследовании в динамике обнаружено повышение активности креатинфосфокиназы в 4 раза (до 15,5 мккат/л), онкомаркеры (ферритин, нейроспецифическая енолаза, альфафетопротеин — в пределах допустимых значений. При проведении люмбальной пункции: цитоз — 1 кл./мкл, белок 0,28 г/л, сахар 2,6 ммоль/л (норма 2,5–4,4), хлориды 107 ммоль/л (норма 120–130).

При видео-ЭЭГ мониторингировании в течение 4 ч во сне: эпилептиформная активность билатерально-асинхронная (острые волны, острая-медленная волна) до 1–3 с, с акцентом в лобно-височных областях; перед пробуждением — низкоамплитудная эпилептиформная активность (острая-медленная волна) в лобно-височных областях.

Наросли изменения на глазном дне: застойный диск зрительного нерва справа 2-й степени по Трону, краевой отек диска зрительного нерва слева.

По данным МРТ головного мозга у ребенка значительно выраженная отрицательная динамика: нарастающий перивентрикулярный глиоз, внутренняя симметричная гидроцефалия с расширением базальных цистерн; реактивные изменения паутинной оболочки головного мозга с диффузным накоплением контрастного вещества; диффузное поражение оболочек спинного мозга с интенсивным контрастированием оболочек преимущественно в шейном и грудном отделах; патологии вещества спинного мозга не выявлено (рис. 7). Несмотря на интенсивную симптоматическую и дегидратационную терапию, состояние девочки оставалось тяжелым, нарастал очаговый неврологический дефицит. За время стационарного наблюдения развился второй вторично-генерализованный судорожный приступ с выраженным версивным компонентом в виде поворота головы и глаз вправо продолжительностью до 3 мин. К терапии была подключена вальпроевая кислота в стартовой дозе 10 мг/кг в сут. В связи с ухудшением состояния и снижением ответа на пероральные препараты девочка переведена на инъекционную терапию дексаметазоном. В условиях НОДКБ проведено ВПШ с временным положительным эффектом. Биопсией мозговых оболочек подтверждено наличие лептоменингеальной меланомы. Ребенок направлен в Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, где проводятся курсы химиотерапии.

Клинический пример 3

Пациент С., возраст 5 лет, клинический дебют заболевания в возрасте 5 лет (рис. 8). Ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей без особенностей. Роды срочные. Психомоторное развитие мальчика соответствовало возрасту. На коже ребенка выявлялись множественные невусы (более 5) размером от 2 до 10 см, часть из них с оволосением (рис. 9). На коже лба, на границе с зоной роста волос, — невус около 10 см в диаметре, травмирован (повреждение кожи лба с рассечением, наложены кожные швы).

В возрасте 5 лет у пациента наблюдались эпизоды по типу «замирания» до 2–3 с с последующим продолжением начатого действия. В дебюте заболевания — ежедневные эпизоды «замирания».

В неврологическом статусе без очаговой патологии.

При проведении ЭЭГ у ребенка зарегистрирован абсанс, сопровождаемый билатерально-синхронной эпилептиформной активностью (комплексы острая-медленная волна с частотой 3 Гц — иктальный паттерн абсанса) (рис. 10).

Рис. 8. Пациент С., 5 лет: хронология течения заболевания

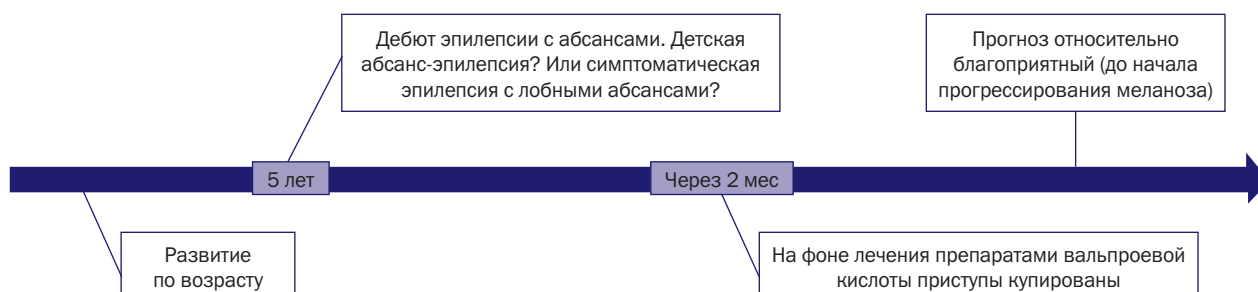


Рис. 9. Пациент С., 5 лет: множественные невусы на коже спины (А), крупный невус на задней поверхности голени (Б)



Рис. 10. Пациент С., 5 лет: иктальный паттерн абсанса

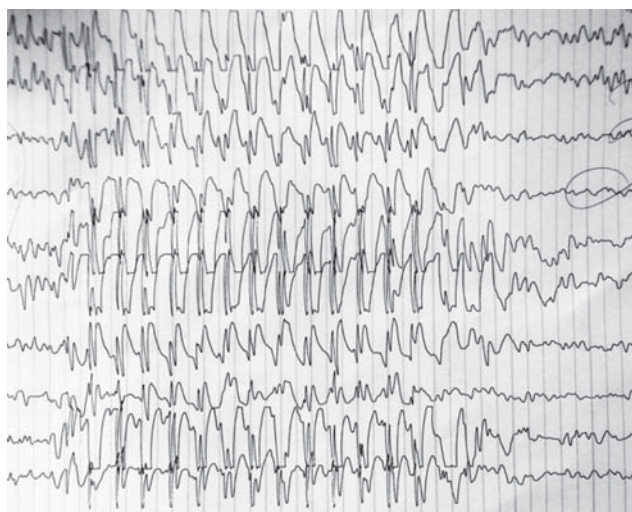
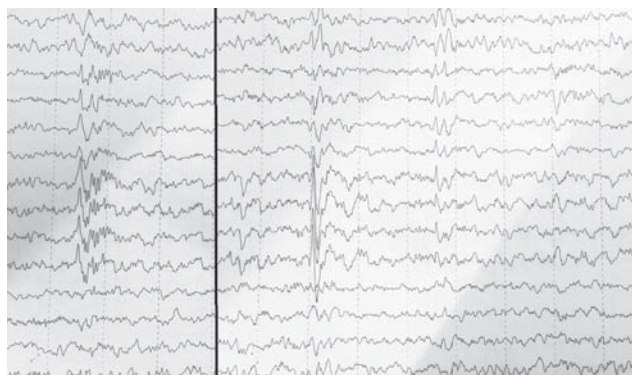


Рис. 11. Пациент С., 5 лет. Фрагменты электроэнцефалограммы: запись во время сна (разделены вертикальной чертой)



При видео-ЭЭГ мониторингировании во время сна зарегистрирована эпилептиформная активность в виде комплексов острая-медленная волна в виде коротких билатерально-синхронных вспышек с акцентом в лобно-теменно-височных отведениях (рис. 11).

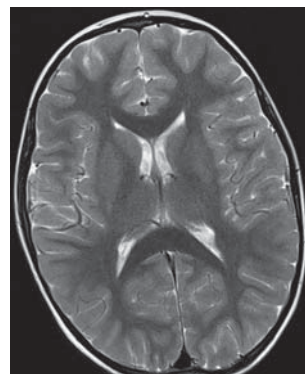
По данным МРТ головного мозга: очаговых изменений вещества мозга и участков патологического контрастирования не выявлено (рис. 12).

По данным ультразвукового исследования внутренних органов выявлена деформация желчного пузыря, кальцинаты селезенки, спленомегалия, со стороны сердца — умеренный пролапс митрального клапана.

Через 1,5 мес от дебюта заболевания мальчику начата терапия препаратом вальпроевой кислоты с титрацией суточной дозы до 25 мг/кг в сут под контролем уровня концентрации вальпроевой кислоты в крови. В течение 1 мес терапии достигнута клиническая ремиссия эпилепсии.

В настоящее время за пациентом проводится клиническое наблюдение, мальчик продолжает прием препарата вальпроевой кислоты в суточной дозе 25 мг/кг в сут; запланирован контроль видео-ЭЭГ через 6–8 мес с момента достижения ремиссии.

Рис. 12. Пациент С., 5 лет: по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга очаговых изменений вещества мозга и участков патологического контрастирования не обнаружено



ОБСУЖДЕНИЕ

Описанные клинические случаи демонстрируют полиморфизм возрастного дебюта, клинических симптомов, течения заболевания с практически индивидуальным ответом на терапию и дальнейшего прогноза (табл.). Среди различий больше всего вопросов возникает в отношении эпилепсии в структуре нейрокожного меланоза. У одного ребенка это проявления симптоматической формы, у другого — судорожный синдром, вероятно, связанный с декомпенсацией внутричерепной гипертензии и не являющийся эпилепсией как таковой, в третьем же случае не исключается совместное течение двух коморбидных друг другу заболеваний, что требует дальнейшего наблюдения.

Таблица. Особенности течения нейрокожного меланоза у детей

Детерминанта	Литературные данные	Пациент Б.	Пациентка Ч.	Пациент С.
Особенности перинатального периода	Часто мертворождение, или дети погибают в течение первых месяцев жизни [4, 6, 9]	Беременность с угрозой прерывания, предыдущая — замершая	Подготовка к беременности, терапия бесплодия	Без особенностей
Возраст клинического дебюта	Первые 2–3 года жизни [4, 10]	3 мес	2 года	5 лет
Кожные изменения	Крупные или множественные невусы коричневого цвета с плоской или сосочковой поверхностью, четкими границами и гипертрихозом [16]	Множественные невусы (более 5) 2–15 см, часть из них с оволосением	Множественные невусы (более 5) 1,5–5 см с оволосением и сосочковой поверхностью	Множественные невусы (более 5) 2–10 см, часть с оволосением, на коже лба травмированный невус (накладывались кожные швы)

Таблица. Продолжение

Детерминанта	Литературные данные	Пациент Б.	Пациентка Ч.	Пациент С.
Нервно-психическое развитие	Преимущественно по возрасту [4, 5, 15]	Отставание психомоторного развития	По возрасту	По возрасту
Первые клинические симптомы	Полиморфны [4, 6, 12]	По данным нейросонографии — гидроцефалия	Вялость, слабость, снижение аппетита, отказ от еды, тошнота, гипертонзионный синдром	Эпилептический синдром с развитием приступов по типу типичных абсансов
Ассоциация с мальформацией Денди–Уокера	В 10%. Общность патогенеза. Ухудшение прогноза [4, 5, 12]	Да	Нет	Нет
Гипертензионно-гидроцефальный синдром, изменения глазного дна	Трудно купируемые головные боли, раздражительность, сонливость, рвота, ригидность затылочных мышц и отек дисков зрительных нервов [4, 5, 15]	С 3 мес, по данным нейросонографии. Клинически: периодические головные боли	С 2 лет. Клинически: слабость, вялость, капризность, отказ от еды, беспокойный ночной сон. Застойный диск зрительного нерва 1–2-й степени (динамика в процессе наблюдения)	Нет
Эпилепсия в структуре нейрокожного меланоза, изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ)	Полиморфизм эпилептических приступов: фокальные и вторично-генерализованные с хорошим ответом на монотерапию или резистентность к политерапии [15]	С 8 мес полиморфные приступы, последний — в 1 год 8 мес. Клинико-нейрофизиологическая ремиссия в течение 3 лет. ЭЭГ: без эпилептиформных изменений сна и бодрствования. Имеет место проявление симптоматической фокальной эпилепсии в структуре основного заболевания	Всего 2 вторично-генерализованных судорожных приступа. ЭЭГ: билатерально-асинхронная эпилептиформная активность во сне с акцентом в лобно-височных областях. Судорожные приступы в структуре симптоматической фокальной эпилепсии или декомпенсация гипертонзионного синдрома является триггером судорожного синдрома?	В 5 лет — абсансы с характерным иктальным паттерном на ЭЭГ. Во время сна на ЭЭГ — эпилептиформная активность билатерально-синхронного характера с акцентом в лобно-теменно-височных отведениях. Клиническая ремиссия — в течение 6 мес терапии. Наличие идиопатической формы детской абсанс-эпилепсии, коморбидной нейрокожному меланозу, или наличие симптоматических лобных абсансов?
Изменения по данным магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга	Гипер- или изоинтенсивный сигнал на T1. Озлокачествление по массивности поражения, накоплению контраста, геморрагиям, некрозу [4, 13]	Локальное изменение мозговых оболочек области парагиппокампальных извилин с сопутствующими глиозными изменениями прилежащих участков вещества мозга; мальформация Денди–Уокера; латероventрикулоасимметрия, диффузное поражение оболочек спинного мозга, единичные сирингомиелические полости ствола спинного мозга	Нарастающий перивентрикулярный глиоз, внутренняя симметричная гидроцефалия с расширением базальных цистерн; реактивные изменения паутинной оболочки головного мозга; диффузное поражение оболочек спинного мозга, преимущественно в шейном и грудном отделах	Очаговой патологии вещества мозга и накопления контраста не выявлено
Неврологический статус	Проявления развившихся опухолей: поражение краниальных нервов, сенсорно-моторный дефицит, нарушение функции кишечника и мочевого пузыря [13]	Спастический тетрапарез, отставание психомоторного развития	Ригидность затылочных мышц, левосторонняя пирамидная недостаточность с преобладанием в левой ноге	Очаговой патологии нет
Особенности прогрессирования	Быстро — при малигнизации, относительно медленно — при бессимптомном течении [4, 9, 15]	Достигнута стабилизация клинической картины (с некоторым улучшением психомоторного развития) и нейровизуализационных параметров	Фатально прогрессирующее течение	Не прогрессирует
Ответ на терапию	Различен. Эффективного лечения нет. Симптоматическая терапия, временный эффект от гормонотерапии <i>per os</i> [13]	Положительный. Ибупрофен для купирования головной боли. Комбинация вальпроевой кислоты и окскарбамазепина. Симптоматическая терапия	Резистентность с течением времени (ибупрофен и гормональная терапия — без эффекта), симптоматическая терапия, вальпроевая кислота. Химиотерапия	Положительный. Вальпроевая кислота. Симптоматическая терапия

Таблица. Продолжение

Детерминанта	Литературные данные	Пациент Б.	Пациентка Ч.	Пациент С.
Оперативное лечение	Вентрикулоперитонеальное шунтирование (ВПШ) с целью коррекции гипертензионного синдрома [1, 13]	Декомпрессия кранио-вертебрального перехода, биопсия оболочек спинного мозга на уровне L4–L5, пересечение конечной нити, фенестрация синингомиелической кисты. ВПШ	ВПШ	Нет
Результат биопсии	Наличие малигнизации процесса, подтверждение лептомеланозита [15, 17]	Целлюлярная нейрофиброма	Лептоменингеальная меланома	Не проводилась
Прогноз	Выживаемость — около 3 лет. Без малигнизации прогноз более благоприятен [4, 9]	Сомнительный	Неблагоприятный	Относительно благоприятный (до начала прогрессирования меланоза)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейрокожный меланоз является редким заболеванием из группы факоматозов. Описанное более 150 лет назад заболевание оставляет много вопросов и трудностей в связи с отсутствием сведений о ключевых звеньях патогенеза, методов диагностики лептоменингеального процесса и эффективного лечения. Низкая частота встречаемости снижает уровень настороженности в отношении диагностического поиска и верификации нейрокожного меланоза. Заболевание характеризуется разновозрастным дебютом, полиморфной клинической картиной, многогранным ответом на терапию и особенностями прогноза в зависимости от свершившейся малигнизации или обширности лепто-

меланокитарного процесса. Своевременная диагностика и ранняя симптоматическая терапия позволяют повысить качество и продолжительность жизни пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Т.М. Прыгунова <http://orcid.org/0000-0001-8009-6177>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Заболевания нервной системы у детей / Под ред. Ж. Айкарди, М. Бакса и К. Гиллберга. Пер. с англ. / Под общ. ред. А.А. Скоромца. — М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ; Лаборатория знаний; 2013. — Т. 1. — С. 105–139. [Aicardi J, Bax M, Gillberg C, editors. *Diseases of the nervous system in childhood*. Translated from English. Ed by A.A. Skoromts. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM; Laboratoriya znaniy; 2013. Vol. 1. P. 105–139. (In Russ).]
2. Ruggieri M, Pratico AD. Mosaic neurocutaneous disorders and their causes. *Semin Pediatr Neurol*. 2015;22(4):207–233. doi: 10.1016/j.spen.2015.11.001.
3. Kumar M, Dhamija R. Teaching NeuroImages: neurocutaneous melanosis. *Neurology*. 2015;84(24):e207. doi: 10.1212/WNL.0000000000001689.
4. Gocmen R, Guler E, Arslan EA. A case of neurocutaneous melanosis and neuroimaging findings. *J Radiol Case Rep*. 2015;9(3):1–6. doi: 10.3941/jrcr.v9i3.2141.
5. Cho IY, Hwang SK, Kim SH. Dandy-walker malformation associated with neurocutaneous melanosis. *J Korean Neurosurg Soc*. 2011;50(5):475–477. doi: 10.3340/jkns.2011.50.5.475.
6. Burstein F, Seier H, Hudgins PA, Zapiach L. Neurocutaneous melanosis. *J Craniofac Surg*. 2005;16(5):874–876. doi: 10.1097/01.scs.00000181050.06696.4d.
7. Marnet D, Vinchon M, Mostofi K, et al. Neurocutaneous melanosis and the Dandy–Walker complex: an uncommon but not so insignificant association. *Childs Nerv Syst*. 2009;25(12):1533–1539. doi: 10.1007/s00381-009-0976-6.
8. Ginat DT, Meyers SP. Intracranial lesions with high signal intensity on T1-weighted MR images: differential diagnosis. *Radiographics*. 2012;32(2):499–516. doi: 10.1148/rg.322105761.
9. Alikhan A, Ibrahim OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):495.e1–495.e17. doi: 10.1016/j.jaad.2012.06.023.
10. Uguen A, Laurent C, Samaison L, et al. Severe hydrocephalus caused by diffuse leptomeningeal and neurocutaneous melanocytosis of antenatal onset: a clinical, pathologic, and molecular study

- of 2 cases. *Hum Pathol*. 2015;46(8):1189–1196. doi: 10.1016/j.humpath.2015.04.013.
11. Kusters-Vandevelde HV, Willemsen AE, Groenen PJ, et al. Experimental treatment of NRAS-mutated neurocutaneous melanocytosis with MEK162, a MEK-inhibitor. *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2:41. doi: 10.1186/2051-5960-2-41.
12. Pavlidou E, Hagel C, Papavasiliou A, et al. Neurocutaneous melanosis: report of three cases and up-to-date review. *J Child Neurol*. 2008;23(12):1382–1391. doi: 10.1177/0883073808319069.
13. Makin GW, Eden OB, Lashford LS, et al. Leptomeningeal melanoma in childhood. *Cancer*. 1999;86(5):878–886. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19990901)86:5<878::AID-CNCR26>3.0.CO;2-Y.
14. Ramaswamy V, Delaney H, Haque S, et al. Spectrum of central nervous system abnormalities in neurocutaneous melanocytosis. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(6):563–568. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04275.x.
15. Kadonaga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(5 Pt 1):747–755.
16. Viana AC, Gontijo B, Bittencourt FV. Giant congenital melanocytic nevus. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6):863–878. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132233.
17. Becher OJ, Souweidane M, Lavi E, et al. Large congenital melanocytic nevi in an extremity with neurocutaneous melanocytosis. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(1):79–82. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00828.x.
18. Reyes-Mugica M, Chou P, Byrd S, et al. Nevomelanocytic proliferations in the central nervous system of children. *Cancer*. 1993;72(7):2277–2285. doi: 10.1002/1097-0142(19931001)72:7<2277::AID-CNCR2820720736>3.0.CO;2-F.
19. Yamazaki Y, Matsuzawa T, Takasugi K, et al. Rapidly progressive and fatal neurocutaneous melanosis presenting as recurrent headache. *Pediatr Int*. 2013;55(2):240–243. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03653.x.
20. Banfalvi T, Gilde K, Gergye M, et al. Use of serum 5-S-CD and S-100B protein levels to monitor the clinical course of malignant melanoma. *Eur J Cancer*. 2003;39(2):164–169. doi: 10.1016/S0959-8049(02)00487-2.

Т.В. Слепцова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Бзарова^{1, 2}, К.В. Савостьянов¹, А.А. Пушков¹, К.Б. Исаева¹, Р.В. Денисова¹, О.Л. Ломакина¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Опыт успешного лечения канакинумабом пациентки с недифференцированным аутовоспалительным синдромом

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 09.10.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

В статье приведен случай успешного применения канакинумаба — препарата моноклональных антител к интерлейкину 1β — при недифференцированном аутовоспалительном синдроме у пациентки с рефрактерностью к глюкокортикоидам для перорального приема и генно-инженерным биологическим препаратам с другим механизмом действия. Благодаря терапии канакинумабом уже через 8 нед были купированы системные проявления и нормализованы лабораторные показатели активности болезни. В течение всего периода наблюдения (12 мес) не зарегистрировано ни серьезных нежелательных явлений, ни повышения частоты острых респираторных инфекций.

Ключевые слова: дети, аутовоспалительный синдром, канакинумаб, клинический случай.

(Для цитирования: Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Исаева К.Б., Денисова Р.В., Ломакина О.Л. Опыт успешного лечения канакинумабом пациентки с недифференцированным аутовоспалительным синдромом. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (5): 522–526. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1627)

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы все больший интерес у ревматологов вызывают редкие моногенные, наследуемые по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу генетические синдромы, для которых характерны не только периодически возникающие лихорадочные состояния, но и разнообразная системная симптомати-

ка, в т.ч. поражение суставов, кожи, кишечника, глаз [1]. К аутовоспалительным заболеваниям, представляющим собой широкий спектр нозологий, относится ряд моногенных периодических лихорадок с известным мутирующим геном: криопиринассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin Associated Periodic Syndromes, CAPS); периодический синдром, ассоциированный с

Tatyana V. Sleptsova¹, Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Tatyana M. Bzarova^{1, 2}, Kirill V. Savostyanov¹, Alexander A. Pushkov¹, Kseniya B. Isaeva¹, Rina V. Denisova¹, Olga L. Lomakina¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

Experience of the Successful Canakinumab Treatment of a Patient with Undifferentiated Autoinflammatory Syndrome

The article presents a case of a successful canakinumab application (preparation of monoclonal antibodies to 1β interleukin) for undifferentiated autoinflammatory syndrome in a patient with refractoriness to oral glucocorticosteroids and genetically engineered biological drugs with a different action mechanisms. After 8 weeks of canakinumab therapy, systemic manifestations were cropped, and laboratory parameters of the disease activity were normalized. During the entire care period (12 months), neither serious adverse events nor increased incidence of acute respiratory infections have been reported.

Key words: children, autoinflammatory syndrome, canakinumab, clinical case.

(For citation: Sleptsova Tatyana V., Alexeeva Ekaterina I., Bzarova Tatyana M., Savostyanov Kirill V., Pushkov Alexander A., Isaeva Kseniya B., Denisova Rina V., Lomakina Olga L. Experience of the Successful Canakinumab Treatment of a Patient with Undifferentiated Autoinflammatory Syndrome. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (5): 522–526. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1627)

мутациями рецептора к фактору некроза опухоли (Tumor factor Receptor-Associated Periodic fever Syndrome, TRAPS); семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь), другие мультифакториальные заболевания, такие как болезнь Бехчета; периодическая лихорадка, сопровождаемая афтозным стоматитом, фарингитом, аденитом (Periodic Fever, Aphthosis stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis, PFAPA), системный ювенильный артрит, синдром Шницлера и др. [2, 3].

В настоящее время аутовоспалительный процесс рассматривается в качестве основополагающего при развитии разных патологических состояний [4]. Изучив механизмы воспаления и выяснив ключевую роль интерлейкина (лат. *Interleukin*, IL) 1 β в патогенезе аутовоспалительных заболеваний, стало понятно, что к указанной группе можно отнести и некоторые новые нозологические формы (например, CAPS), NLPC4-ассоциированный аутовоспалительный синдром с энтероколитом), а также ряд давно и хорошо известных патологий (болезнь Бехчета, PFAPA, системный ювенильный артрит) [5]. Большинство аутовоспалительных синдромов являются моногенными заболеваниями. Однако в ряде исследований показано, что генетический анализ подтверждает лишь 30–40% клинически установленных диагнозов [2, 6]. Как правило, это наиболее тяжелые для курации пациенты, порой требующие использования всего имеющегося в настоящее время арсенала противоревматических средств, что не всегда оказывается успешным.

В клинических исследованиях установлена центральная роль IL 1 в развитии многих аутовоспалительных синдромов [6, 7]. Применение ингибиторов IL 1 (анакинра, канакинумаб, рилонацепт) в настоящее время представляет собой единственный эффективный метод лечения, по сути, — «терапию спасения» [3, 7]. Однако в случае генетически неподтвержденных аутовоспалительных синдромов предугадать патогенетически правильное лечение крайне сложно. Трудности в постановке диагноза и позднее назначение терапии приводят к выраженной инвалидизации пациентов, развитию жизнеугрожающих осложнений (амилоидоз, синдром активации макрофагов).

В приведенном ниже клиническом наблюдении представлен опыт ведения ребенка с недифференцированным аутовоспалительным синдромом и успешного применения у него моноклонального антитела к IL 1 β канакинумаба.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка С., возраст 3 года 7 мес, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва) в течение 1,5 лет. Из анамнеза известно, что девочка родилась от первой беременности, первых срочных родов. Вес ребенка при рождении 3150 г, длина тела 51 см, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Раннее физическое и психическое развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проводились согласно национальному календарю. Из перенесенных заболеваний — обструктивный бронхит в возрасте 1 года 2 мес, кишечная инфекция в 1 год 6 мес. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Первые симптомы заболевания манифестировали у девочки в возрасте 1 года 3 мес (с июня 2014 г.), когда без видимых провоцирующих причин отмечалось повышение температуры тела до 39°C, появилась выраженная вялость. При осмотре педиатром по месту жительства диагностирована ангина; в течение 7 сут проводилась антибактериальная терапия препаратом пенициллинового ряда — с положительным эффектом.

В сентябре 2014 г. у девочки отмечен повторный эпизод лихорадки, появилась хромота; катаральных явлений не наблюдалось. Педиатром по месту жительства назначен антибактериальный препарат азитромицин. В связи с отсутствием эффекта на 3-и сут лечения проведено рентгенологическое исследование органов грудной полости, диагностирована правосторонняя нижнедолевая пневмония. На фоне смены терапии на препарат цефалоспоринового ряда лихорадка была купирована, самочувствие нормализовалось.

Повторный эпизод лихорадки до фебрильных цифр зарегистрирован в январе 2015 г. Девочка амбулаторно наблюдалась ревматологом в федеральном центре. В клинической картине обращали на себя внимание лихорадка, гипертрофия миндалин и гиперемия зева, кольцевидная эритематозная сыпь на спине, ягодицах.

При обследовании отмечалось повышение лабораторных маркеров воспаления: лейкоцитов до $19 \times 10^9/\text{л}$ (норма до 11,5), тромбоцитов до $590 \times 10^9/\text{л}$ (норма до 440), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 72 мм/ч (норма до 20), сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 117 мг/л (норма < 5 мг/л). Уровень гемоглобина был снижен до 92 г/л (норма от 120). У ребенка диагностирован синдром Маршалла, назначен метилпреднизолон для перорального приема в дозе 1 мг/кг массы тела в сут по преднизолону в течение 2 сут. На фоне лечения состояние ребенка ухудшалось.

В связи с нарастанием лихорадки до гектических цифр, распространением сыпи на конечности, выраженной вялостью ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства; пациентке проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг в сут, назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг в сут на 3 нед. На фоне лечения у девочки купировалась лихорадка, нормализовались лабораторные показатели активности болезни. Девочка выписана домой.

Через 2 мес после отмены глюкокортикостероидов для перорального приема у пациентки наблюдался очередной эпизод лихорадки, сыпь. Амбулаторно консультирована ревматологом в федеральном центре (Москва), рекомендован прием метилпреднизолона в дозе 1 мг/кг в сут по преднизолону в течение 2 сут. Учитывая рецидивирующие эпизоды лихорадки, неэффективность терапии глюкокортикостероидами для перорального приема с целью верификации диагноза и проведения лечения в апреле 2015 г. ребенок был госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД. Девочка поступила в отделение в возрасте 2 лет 1 мес, через 10 мес от начала болезни. При поступлении состояние ребенка расценено как тяжелое. Отмечались ежедневные неоднократные подъемы

температуры тела до фебрильных цифр, выраженная слабость. При осмотре обращали на себя внимание бледность кожного покрова, тени под глазами, лимфаденопатия с увеличением лимфоузлов преимущественно переднешейной группы до 2 см, гепатомегалия (печень выступала из-под края правой реберной дуги на 2 см). При обследовании в клиническом анализе крови отмечались лейкоцитоз (до $42 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз (до $700 \times 10^9/\text{л}$), значительное повышение СОЭ (до 63 мм/ч), гипохромная анемия (уровень гемоглобина снижен до 77 г/л). В иммунологическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации СРБ более чем в 30 раз (до 167 мг/л).

По данным ультразвукового исследования: увеличение размеров правой доли печени до 90 мм, диффузная неоднородность и повышение эхогенности ее паренхимы. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено.

Ребенку выполнены эхокардиография, компьютерная томография легких и брюшной полости, магнитно-резонансная томография головного мозга: данных за серозиты, объемное образование, воспалительные изменения внутренних органов не получено.

Девочку осмотрели офтальмолог и сурдолог: со стороны органов чувств патологии не выявлено.

Молекулярно-генетическое исследование генов *TNFRSF1A*, *NLRP3*, *MEFV*, рекомендованное генетиком, не выявило мутаций, приводящих к развитию TRAPS-синдрома, семейной средиземноморской лихорадки, CAPS. На 3-и сут госпитализации у девочки отмечено уве-

личение миндалин, появление налета на них. По данным компьютерной томографии выявлены инфильтративные изменения в нижней доле правого легкого. Назначены антибактериальная терапия цефепимом, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Положительной динамики не отмечалось. На 3-и сут антибактериальной терапии у пациентки было зафиксировано выраженное ухудшение состояния: повышение температуры до 41°C , нарастание слабости и вялости, появление обильной эритематозной пятнистой и кольцевидной сыпи на теле и конечностях (рис. 1). После проведения пункции костного мозга, исключения объемных образований по жизненным показаниям девочке проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг в сут № 3. На фоне лечения купировались лихорадка и сыпь, нормализовались лабораторные показатели активности крови. На 14-е сут девочка выписана домой под наблюдение ревматолога.

Спустя 5 нед у девочки возобновились подъемы температуры тела, появилась кольцевидная сыпь на туловище, конечностях; жаропонижающие средства были неэффективны.

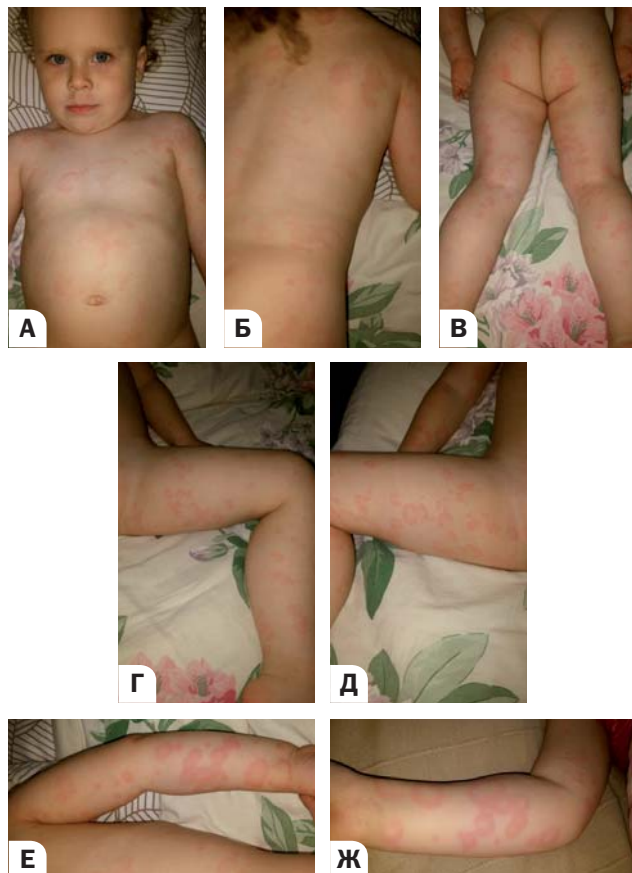
Таким образом, ранний возраст ребенка, рецидивирующие эпизоды воспаления (лихорадка, сыпь, высокие лабораторные показатели активности) свидетельствовали в пользу аутовоспалительного синдрома. Однако мутаций в генах *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MFEV* обнаружено не было. Учитывая высокий риск развития нежелательных явлений на фоне приема преднизолона (развитие низкорослости, остеопороза, ожирения, психоза, гормонозависимости, гормонорезистентности, задержки полового развития), неэффективность глюкокортикостероидов для перорального приема до 1–2 мг/кг в сут, агрессивное течение заболевания, было принято решение о назначении генно-инженерного биологического препарата рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к рецептору IL 6 тоцилизумаба.

Анализ темпов развития терапевтического эффекта тоцилизумаба при схеме введения внутривенно в дозе 12 мг/кг 1 раз в 2 нед показал, что на фоне сохранения сыпи и периодического субфебрилитета уже после первой инфузии купировалась фебрильная лихорадка, снизились лабораторные показатели активности болезни, наблюдалось общее улучшение состояния ребенка.

С июня 2015 г. у девочки отмечено учащение эпизодов повышения температуры до субфебрильных значений, обострение кожного синдрома; сохранялась лимфаденопатия. В октябре 2015 г. вновь рецидивировали лихорадка, сыпь. Ребенок был госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД. При этом число лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, СОЭ, а также сывороточной концентрации СРБ соответствовали возрастной норме.

Учитывая ранний дебют заболевания, недостаточную эффективность проводимой глюкокортикостероидной терапии и высокий риск ее тяжелых осложнений при назначении преднизолона, а также развитие резистентности к тоцилизумабу, было принято решение о назначении пациентке препарата канакинумаба — ингибитора IL 1 β , зарегистрированного по показанию к лечению

Рис. 1. Общий вид пациентки С. при первом поступлении



криопиринассоциированного периодического синдрома. Препарат вводили подкожно в дозе 4 мг/кг 1 раз в 4 нед. Уже после первой инъекции купировалась лихорадка, а через 8 нед лечения полностью исчезла сыпь (рис. 2), выросла общая двигательная активность.

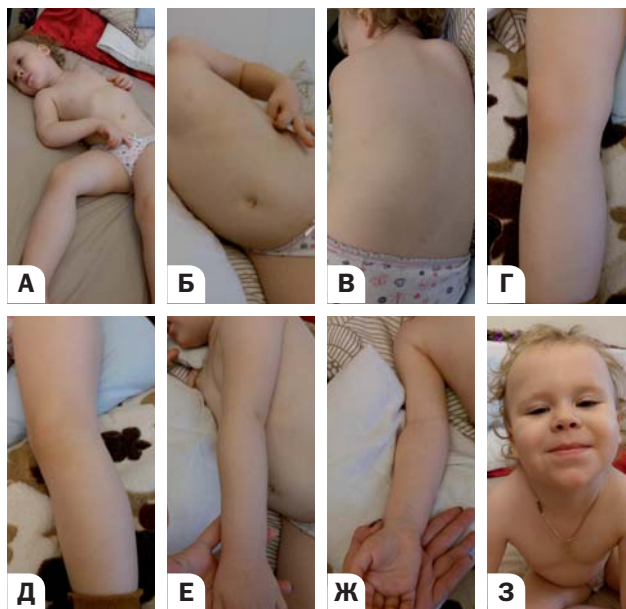
Учитывая данные клинической картины (рецидивирующие лихорадка, сыпь, лимфаденопатия), отличный эффект терапии моноклональными антителами к IL 1 β , с целью верификации аутовоспалительного синдрома девочке проведено дополнительное молекулярно-генетическое обследование — исследование генов *NLRP3*, *NLR4*, *IL1RN*, *TRNT1*, *TMEM173*, *PSMB8*, *TNFRSF1A*, *MVK*, *LACC1*, *MEFV*, *NOD2*, *LPIN2*, *NLRP12*, *CECR1* методом секвенирования нового поколения. Патогенных мутаций не выявлено. На фоне терапии канакинумабом в течение 12 мес у пациентки сохраняется ремиссия болезни; эпизодов лихорадки, сыпи не отмечалось. На протяжении всего периода наблюдения не зарегистрировано ни серьезных нежелательных явлений, ни увеличения частоты острых респираторных инфекций.

ОБСУЖДЕНИЕ

Аутовоспалительные заболевания объединены признаками острой общевоспалительной реакции организма, такими как лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, повышение уровня маркеров воспаления, отсутствие аутоантител. При этом агрессивное течение аутовоспалительных синдромов, в т.ч. неустановленной этиологии, а также развитие жизнеугрожающих осложнений обуславливают необходимость назначения таргетной патогенетической терапии сразу после верификации диагноза. Однако в ряде случаев необъяснимые эпизоды лихорадки, сыпи, серозиты, артралгии и другие симптомы, наблюдаемые при аутовоспалительных заболеваниях, могут не соответствовать конкретному диагнозу, а генетические тесты при этом — быть отрицательными [6].

По данным литературы, IL 1 и 6 являются ключевыми индукторами воспаления у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями [7]. Учитывая ключевую роль IL 1 в запуске воспалительных реакций при аутовоспалительных синдромах [6], важное место в лечении занимает активная противовоспалительная терапия, направленная на блокирование IL 1 β , позволяющая при этом не только модифицировать течение заболевания, но и снизить риск развития тяжелых, потенциально летальных осложнений, таких как амилоидоз [7, 8]. К настоящему времени для многих аутовоспалительных синдромов разработана подобная терапия. Так, в странах Европы и США используются препараты, прошедшие регистрацию при аутовоспалительных заболеваниях: рекомбинантные растворимые антагонисты рецепторов IL 1 β — анакинра; фрагменты рекомбинантных растворимых рецепторов IL 1 — рилонацепт (димерный соединенный белок, состоящий из экстрацеллюлярного лиганд-связывающего домена рецептора к IL 1 и добавочного белка к рецептору IL 1, соединенного с Fc-фрагментом человеческого IgG1) и канакинумаб (полностью человеческие моноклональные антитела к IL 1 β) [3, 7]. В России из группы ингибиторов IL 1 используется только канакинумаб, зарегистри-

Рис. 2. Общий вид пациентки С. на фоне лечения



рованный на основании международных многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследований в 2011 г. для пациентов с криопиринассоциированным периодическим синдромом [7, 9, 10].

Одними из первых опубликовали результаты многоцентрового 48-недельного двойного слепого рандомизированного исследования (III фаза) по оценке эффективности канакинумаба у пациентов с CAPS H. Lachmann и соавт. [9]. У всех участников исследования ($n = 35$) в I открытой фазе в течение суток были купированы все симптомы заболевания. К концу исследования у 34 (97%) из них признаки активности отсутствовали или были минимальными. В дальнейшем J. B. Kuemmerle-Deschner и соавт. подтвердили высокую эффективность препарата при лечении 166 взрослых и детей с CAPS [10]. По нашим данным, блокада IL 1 обеспечивает быстрое купирование системной воспалительной реакции, повышение качества жизни и улучшение функций пораженных органов (зрения, слуха) у пациентов как с криопиринассоциированными синдромами, так и с другими вариантами периодических лихорадок [11].

В последнее время было показано, что блокада IL 1 высокоэффективна и у пациентов с недифференцированными аутовоспалительными синдромами [6]. По данным S. R. Harrison и соавт., блокада IL 1 обеспечила полное купирование эпизодов воспаления у 9 из 11 пациентов с недифференцированными аутовоспалительными синдромами, резистентными к лечению болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами; у одного пациента отмечен недостаточный эффект, другому участнику препарат был отменен из-за развития нежелательной реакции в месте инъекции [6].

Учитывая положительные результаты международных исследований канакинумаба, продемонстрировавшего высокую эффективность и безопасность у детей с аутовоспалительными синдромами, инициация лечения нашей пациентки именно этим препаратом была оправдана.

Использование канакинумаба для лечения резистентного к глюкокортикостероидам и блокаде IL 6 аутовоспалительного синдрома неустановленной этиологии продемонстрировало быстрое купирование клинических и лабораторных показателей активности болезни и стойкий терапевтический эффект. В течение 12 мес лечения болезнь находится в неактивной стадии; нежелательных явлений на фоне терапии не зафиксировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленного клинического случая демонстрирует тяжелое течение недифференцированного аутовоспалительного синдрома, характеризующегося фебрильной лихорадкой, сыпью, высокими лабораторными показателями активности, развитием вторичной резистентности к тоцилизумабу, недостаточной эффективностью глюкокортикостероидов. Назначение канакинумаба (человеческих моноклональных антител к IL 1 β) позволило снизить клинические и лабораторные показатели активности болезни и обеспечило стадию неактивной болезни в течение одного года наблюдения. Полученные результаты свидетельствуют о рациональности выбора препарата и демонстрируют его высокую эффективность при лечении аутовоспалительного периодического синдрома неустановленной этиологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 55–64. [Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children (The Lecture from 18th of September 2013, Conference «Topical Problems of Diagnostics and Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis» (18–20 of September, 2013, St. Petersburg)). *Current pediatrics*. 2014;13(2):55–64. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i2.973.
2. Barron K, Kastner D. *Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases*. In: *Textbook of pediatric rheumatology*. Ed by R.E. Petty. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. p. 609–626.
3. Caso F, Rigante D, Vitale A, et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:513782. doi: 10.1155/2013/513782.
4. Galon J, Aksentijevich I, McDermott MF, et al. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol*. 2000;12(4):479–486. doi: 10.1016/s0952-7915(00)00124-2.
5. Takei S. Systemic JIA as an autoinflammatory disease. *Inflamm Regen*. 2011;31(1):52–62. doi: 10.2492/inflammregen.31.52.
6. Harrison SR, McGonagle D, Nizam S, et al. Anakinra as a diagnostic challenge and treatment option for systemic autoinflammatory disorders of undefined etiology. *JCI Insight*. 2016;1(6):e86336. doi: 10.1172/jci.insight.86336.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

К. В. Савостьянов — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Novartis.

Т. В. Слепцова — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Centocor.

А. А. Пушков — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Novartis.

Р. В. Денисова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer.

К. Б. Исаева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Novartis.

ORCID

Е. И. Алексеева <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

Т. В. Слепцова <http://orcid.org/0000-0003-2827-3812>

Р. В. Денисова <http://orcid.org/0000-0002-1317-9914>

7. Caorsi R, Federici S, Gattorno M. Biologic drugs in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):81–86. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.027.
8. Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of Anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2013;4:351. doi: 10.3389/fimmu.2013.00351.
9. Lachmann H, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner GB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2416–2425. doi: 10.1056/nejmoa0810787.
10. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2095–2102. doi: 10.1136/ard.2011.152728.
11. Алексеева Е.И., Савостьянов К.В., Слепцова Т.В. и др. Клинические и молекулярно-генетические особенности аутовоспалительных синдромов у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 3. — С. 358–363. [Alexeeva EI, Savostyanov KV, Sleptsova TV, et al. Clinical and molecular genetic features of autoinflammatory syndromes in children. *Current pediatrics*. 2015;14(3):358–363. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i3.1372.

Николай Николаевич Ваганов



24 октября исполнилось 75 лет со дня рождения выдающегося организатора детского здравоохранения, талантливого педагога и ученого, лауреата Премии Правительства РФ, заслуженного врача РФ, заместителя председателя Исполкома Союза педиатров России, заведующего кафедрой медико-социальных проблем материнства и детства Российской медицинской академии последипломного образования профессора Николая Николаевича Ваганова.

Николай Николаевич родился в г. Родники Ивановской области в семье военнослужащего и учительницы. Окончив в 1965 г. педиатрический факультет Ивановского медицинского института, он начал трудовую деятельность участковым педиатром Сегежской центральной районной больницы (Карелия), став вскоре районным педиатром. Здесь проявились его незаурядные способности организатора детского здравоохранения, и в 1968 г. молодой специалист был переведен на работу в аппарат Министерства здравоохранения Карельской АССР, где сделал блестящую карьеру, пройдя путь от инспектора до главного педиатра (1970), а затем (1985) — заместителя Министра здравоохранения Карельской Республики.

В 1987 г., в тяжелый для страны период, когда в СССР, с одной стороны, началась перестройка многих сфер жизни, а с другой — затяжной социально-экономический кризис, на должность Министра здравоохранения был назначен выдающийся ученый и общественный деятель, лауреат Нобелевской премии академик Е.И. Чазов. Своим заместителем в сфере охраны здоровья матери и ребенка он назначил профессора из Горького (ныне Н. Новгород) А.А. Баранова, поставив перед ним главную цель — снижение младенческой смертности в стране. Для решения поставленной задачи уже А.А. Барановым была набрана команда молодых и энергичных специалистов, в составе которой Н.Н. Ваганов занял должность начальника отдела Главного управления лечебно-профилактической помощи детям и матерям. Выбор на такую должность, конеч-

но, не был случайным: за период с 1970 по 1986 г. удалось вывести республику из отстающих в число территорий с самым низким показателем младенческой смертности в России.

Н.Н. Ваганов возглавил работу по внедрению региональных программ снижения младенческой смертности, был координатором крупномасштабной программы Советского детского фонда им. В.И. Ленина и Минздрава СССР по борьбе с младенческой смертностью в республиках Средней Азии. В течение трехлетнего периода действия этой программы удалось снизить младенческую смертность как в республиках Средней Азии, так и на 7% в целом по стране.

В 1989 г., став заместителем Министра здравоохранения в России, Н.Н. Ваганов разработал стратегию развития службы охраны материнства и детства на 1990-е годы, реализация которой позволила решить целый ряд важнейших медицинских проблем педиатрии: были разработаны четкая система неонатальной службы, приняты ключевые программные документы по организации медико-генетической помощи в стране; начали интенсивно развиваться детская реанимационная служба в учреждениях родовспоможения и детских больницах, детская гинекология. Н.Н. Ваганов принимал непосредственное участие в создании первых региональных детских онкогематологических центров.

На I Всероссийском объединенном съезде врачей педиатров и акушеров-гинекологов (1992) Н.Н. Ваганов выступил с программным докладом о перинатальной службе в России, ее состоянии и перспективах развития. Многие рекомендации съезда были успешно реализованы, что позволило заметно снизить смертность новорожденных детей в акушерских стационарах. Именно за вклад в снижение младенческой смертности в России Николаю Николаевичу в числе ведущих ученых-педиатров и организаторов здравоохранения было присвоено звание лауреата Премии Правительства Российской Федерации (за 2010 г.).

Н.Н. Ваганов принимал непосредственное участие в разработке и реализации государственных и других программ в области детского питания, планирования семьи, детской инвалидности, которые в 1993 г. вошли в состав президентской программы «Дети России». Николай Николаевич был национальным координатором по проблеме вакцинопрофилактики, возглавлял штаб по борьбе с эпидемией дифтерии (1991–1996). Был инициатором и руководителем первых в стране Национальных дней иммунизации против полиомиелита. И в том, что в 2002 г. Всемирной организацией здравоохранения Россия была признана страной, победившей полиомиелит, тоже есть заслуга Николая Николаевича.

Возглавляя Республиканскую (ныне Российскую) детскую клиническую больницу в течение 18 лет (1998–2016), в основу своей деятельности Н.Н. Ваганов поставил задачу расширения доступности высококвалифицированной специализированной помощи для детей

всех регионов России. Он возглавил Ассоциацию детских больниц России, основал научно-практический журнал «Детская больница». За годы работы в РДКБ удалось значительно улучшить все основные показатели деятельности больницы: в 4 раза снизить летальность, увеличить число госпитализаций детей из регионов России с 10 тыс. до 20 тыс. в год. Было радикально модернизировано медицинское оборудование, организован ряд новых специализированных отделений (рентгенохирургии, челюстно-лицевой хирургии, отделение лучевой диагностики, медицинской генетики), создана оригинальная медицинская информационная система — телемедицинский центр, интернет-центр, центр кабельного телевидения. На базе отделений больницы организованы центры трансплантации почки, онкогематологии, патологии репродуктивных органов, реабилитации и спортивной медицины.

Н.Н. Ваганов ведет большую научную и преподавательскую деятельность. В 1991 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Концепция и пути реализации региональных программ снижения младенческой смертности в СССР», а в 1996 г. — докторскую диссертацию «Стратегия охраны здоровья матерей и детей в условиях социально-экономических реформ Российской Федерации». Возглавляя более четверти века (с 1991 г.) кафедру медико-социальных проблем охраны материнства и детства РМАПО, он обеспечил подготовку нескольких тысяч специалистов в области социальной педиатрии и организации здравоохранения. Приоритет научных разработок на кафедре в последние годы отдан специализированной стационарной помощи детям, мониторингу состояния педиатрической службы

в России. Николай Николаевич является автором более 160 научных работ, 5 монографий. Под его руководством подготовлены 3 доктора и 2 кандидата медицинских наук.

Многогранна общественная деятельность Н.Н. Ваганова: заместитель председателя Исполкома Союза педиатров России, председатель правления Ассоциации детских больниц России, член аттестационной комиссии Минздрава, президиума Российского детского фонда, комиссии Российского союза промышленников и предпринимателей «Индустрия здоровья», редколлегий ряда научных журналов и многих других государственных и общественных организаций.

Общественная значимость труда Н.Н. Ваганова отмечена многочисленными наградами и поощрениями, в числе которых медали «За заслуги перед отечественным здравоохранением», «За деятельность в развитии курортного дела». Он лауреат международной премии «Оливер», Первой международной премии в области меценатства и благотворительности «Добрый ангел мира», избранный академик Международной академии милосердия. За организацию медицинской помощи детям, пострадавшим в Бесланской трагедии, указом Президента Республики Северная Осетия — Алания ему присвоено звание «Заслуженный врач Республики Северная Осетия — Алания».

Коллеги и друзья, редколлегия журнала «Вопросы современной педиатрии» сердечно поздравляют Николая Николаевича со славным юбилеем и желают крепкого здоровья, благополучия и дальнейших успехов на поприще охраны здоровья детей России.