

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

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.;
Намазова-Баранова Л.С., д.м.н.,
проф., академик РАН;
Эрих Й., проф.

Научные редакторы

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

Ответственный секретарь

Островская А.С.

Выпускающий редактор

Суходова Е.Л.

Отдел рекламы

Болгузова А.Н., rek@spr-journal.ru
Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru
Телефон (916) 650-03-48

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова,
д. 81, корп. 1
Телефон (916) 650-07-42
e-mail: redactorspr@spr-journal.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

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

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

Баканов М.И. (Москва), д.м.н., проф.

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф.

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

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.

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.

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

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.

Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Макарова С.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания),
проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Муталов А.Г. (Уфа), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Петозелло-Мантовани М. (Фоджия,
Италия), проф.

Печкуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

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

Пушков А.А. (Москва), к.м.н.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

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

Семикина Е.Л. (Москва), д.м.н.

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

Суварева Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария),
проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф.

357

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2018 / ТОМ 17 / № 5

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»
117335, г. Москва, ул. Вавилова,
д. 81, корп. 1
Телефон: (916) 650-07-42



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 «Полиграфист и издатель», 119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48. Тел. +7 (499) 737-78-04.

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

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2018 / ТОМ 17 / № 5

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- А.А. Пушков, К.В. Савостьянов, А.Г. Никитин
364 КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ РУКОПИСЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ИНФОРМАЦИЮ О РЕЗУЛЬТАТАХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- А.А. Баранов
367 НАУЧНОМУ ЦЕНТРУ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ — 20 ЛЕТ: ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ (ВЫСТУПЛЕНИЕ НА УЧЕНОМ СОВЕТЕ 14.09.2018 г.)

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- М.М. Костик, О.В. Жогова, Н.В. Лагунова, С.В. Ивановский, О.Л. Колобова, Л.Н. Мельникова
371 СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская, К.Б. Исаева, Т.В. Слепцова, Р.В. Денисова, М.А. Солошенко, О.Л. Ломакина, А.Н. Фетисова, М.Г. Рудницкая, Д.Д. Ванькова, Ю.М. Дьяконов, А.А. Альшевская, А.В. Москалёв, А.В. Мамутова
381 РАННИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ АДАЛИМУМАБОМ У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
- В.Н. Перегоедова, И.К. Богомолова, М.П. Брызгалин
389 УРОВЕНЬ ПЕПТИДА YY В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАПОРАМИ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- С.Е. Украинцев, Н.С. Парамонова, И.А. Малёванная
394 ГРУДНОЕ МОЛОКО: ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПОВЕДЕНИЯ И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ РЕБЕНКА

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- М.И. Каледа, И.П. Никишина, Н.З. Зокиров, А.В. Харламова, М.С. Елисеев
399 ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ФЕБУКСОСТАТА И КАНАКИНУМАБА ПРИ ТОФУСНОЙ ПОДАГРЕ, ОСЛОЖНИВШЕЙСЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, У ПАЦИЕНТА ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

- В.П. Чемяков, А.В. Шашелева
408 ПАЦИЕНТ В ПЕДИАТРИИ: РЕБЕНОК, ВЗРОСЛЫЙ ИЛИ ОБА?

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*Краткая инструкция по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13
(вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ: Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

— профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту; — в рамках национального календаря профилактических прививок;

— у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией; онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспенией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующейся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим лицам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

— Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции); — повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам; — острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет — в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

СХЕМА ВАКЦИНАЦИИ:

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьей по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы — с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ

При температуре от 2 до 8°С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2°С — 25°С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8°С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Петензии потребителей направлять по адресу:

- ООО «Пфайзер», 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
- ООО «НПО Петровск Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1
Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovsk.ru
- Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1
Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

PP-PNA-RUS-0089 Декабрь 2017
На правах рекламы



CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002

Issued once in two months

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

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.;

Namazova-Baranova L.S., PhD,
professor, academician of RAS;
Van Den Anker D., PhD, prof.

Research editors

Litvitsky P.F., MD, PhD,
RAS corresponding member;

Saygıtov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Ostrovskaya A.S., MD

Publishing editor

Sukhacheva E.L.

Advertising department

Boliguzova A.N., rek@spr-journal.ru
Senyuhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: (916) 650-03-48

Correspondence address

"Paediatrician" Publishers LLC
81 Vavilova Street, block 1,
117335, Moscow, Russian Federation
tel.: (916) 650-07-42
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

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

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

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

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

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

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

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), prof.

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

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

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

Klochkova O.A. (Moscow), MD

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.

Kulichenko T.V. (Moscow), PhD, RAS prof.

Makarova S.G. (Moscow), PhD

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

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

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

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

Novik G.A. (Saint-Petersburg), 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

Pushkov A.A. (Moscow), MD, PhD

Rakhmanina N. (Washington, USA), prof.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

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

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

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC
81 Vavilova Street, block 1,
117335, Moscow, Russian Federation
tel.: (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveil-
lance 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 «PRINTER & PUBLISHER» Ltd,
22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501.
Tel. +7 (499) 737-78-04.

Edition 7000 copies

Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»

For natural persons 82574

For juridical persons 82575

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2018 / V. 17 / № 5

CONTENT

EDITORIAL

Alexander A. Pushkov, Kirill V. Savostyanov, Alexey G. Nikitin

- 364 **BRIEF GUIDELINES ON PREPARATION OF MANUSCRIPTS CONTAINING INFORMATION ON THE RESULTS OF MOLECULAR GENETIC RESEARCH**

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

Alexander A. Baranov

- 367 **20 YEARS OF THE RESEARCH CENTER FOR CHILDREN'S HEALTH: RESULTS AND DEVELOPMENT PROSPECTS (SPEECH AT THE MEETING OF THE ACADEMIC COUNCIL ON 14 SEPTEMBER 2018)**

LITERATURE REVIEW

Mikhail M. Kostik, Olga V. Zhogova, Natalia V. Lagunova, Sergey V. Ivanovskiy, Oksana L. Kolobova, Larisa N. Melnikova

- 371 **FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT**

ORIGINAL ARTICLES

Ekaterina I. Alexeeva, Tatyana M. Dvoryakovskaya, Kseniya B. Isaeva, Tatyana V. Sleptsova, Rina V. Denisova, Margarita A. Soloshenko, Olga L. Lomakina, Anna N. Fetisova, Mariya G. Rudnickaya, Dariya D. Vankova, Yuri M. Dyakonov, Alina A. Alshevskaya, Andrei V. Moskalev, Anna V. Mamutova

- 381 **EARLY PREDICTORS OF THE RESPONSE TO ADALIMUMAB THERAPY IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WITHOUT SYSTEMIC MANIFESTATIONS: A PROSPECTIVE COHORT STUDY**

Valentina N. Peregoedova, Irina K. Bogomolova, Mikhail P. Bryzgalin

- 389 **THE LEVEL OF PEPTIDE YY IN BLOOD SERUM OF CHILDREN WITH CHRONIC CONSTIPATION: A CROSS-SECTIONAL STUDY**

A DOCTOR'S AID

Sergey E. Ukraintsev, Nella S. Paramonova, Irina A. Malyovannaya

- 394 **BREAST MILK: POSSIBLE MECHANISMS TO SHAPE THE BEHAVIOUR AND COGNITIVE FUNCTIONS OF A CHILD**

CLINICAL OBSERVATIONS

Maria I. Kaleda, Irina P. Nikishina, Nurali Z. Zokirov, Alina V. Charlamova, Maxim S. Eliseev

- 399 **THE EXPERIENCE OF USING A COMBINATION OF FEBUXOSTAT AND CANAKINUMAB IN TOPHACEOUS GOUT COMPLICATED BY CHRONIC KIDNEY DISEASE IN A TEENAGE PATIENT: A CASE STUDY**

EXPERT OPINION

Valeriy P. Chemekov, Aleksandra V. Shasheleva

- 408 **PAEDIATRIC PATIENT: CHILD, ADULT, OR BOTH?**

КСОЛАР® БОЛЬШЕ 10 ЛЕТ В РОССИИ¹.
Помогает улучшать качество жизни
пациентов с бронхиальной астмой,
снижая риск обострений и число
госпитализаций, связанных с астмой²



-  Ксолар® – единственный анти-IgE препарат для терапии среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой атопической астмы^{3, 4}
-  Благодаря связыванию свободного IgE, Ксолар® влияет на ранний и поздний иммунный ответ при воздействии аллергена⁵
-  Ксолар® продемонстрировал снижение числа обострений и благоприятный профиль безопасности в реальной клинической практике^{6, *}

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КСОЛАР®

РУ: ЛСР-000082. Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. Примечание: перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантного ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). Показания: лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы (БА) среднетяжелой и тяжелой течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше; лечение хронической идиопатической крапивницы (ХИК), резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. Способ применения и дозы. Атопическая БА: 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 в виде подкожной инъекции. Хроническая идиопатическая крапивница: рекомендуемая доза препарата Ксолар® составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. Противопоказания. Повышенная чувствительность к омализумабу или к другому компоненту препарата; детский возраст до 6 лет у пациентов с атопической БА и до 12 лет у пациентов с ХИК в связи с отсутствием соответствующих данных по эффективности и безопасности. Особые указания. Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. Не следует резко отменять терапию системными или ингаляционными глюкокортикостероидами после начала лечения препаратом Ксолар®. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гельминтных инвазий. При применении препарата Ксолар®, как и при применении любых других протейносодержащих препаратов, могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции. Применение препарата во время беременности возможно только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В случае необходимости применения препарата во время лактации грудное вскармливание следует прекратить. 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. Атопическая БА. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при применении препарата Ксолар® являются головная боль, реакции в месте инъекции, зуд, эритему и зуд в месте введения препарата. Большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести. Часто: головная боль, реакции в месте инъекции, такие как боль, эритема, зуд, отечность; Нечасто: фарингит, головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», кашель, аллергический бронхоспазм, тошнота, диарея, диспепсические явления, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: паразитарные инвазии, анафилактические реакции и другие аллергические состояния, включая ангионевротический отек, возникновение антител к омализумабу, отек гортани, ангионевротический отек. На фоне терапии препаратом Ксолар® в пострегистрационном периоде отмечались следующие НЯ, частота которых неизвестна: анафилаксия и анафилактические реакции (отмечались как при первом, так и при повторном применении препарата в большинстве случаев в течение 2-х часов после п/к инъекции, у некоторых пациентов спустя более 2 часов после введения препарата Ксолар®), сыпороочная сыпь, может включать повышение температуры тела, лимфаденопатию, алопецию, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, аллергический гранулематозный васкулит (синдром Чарга-Стросс), артралгия, миалгия, припухлость суставов. В клинических исследованиях у детей 6-12 лет были отмечены следующие НЯ: очень часто – головная боль, повышение температуры тела, часто – боль в верхнем отделе живота. ХИК. Наиболее частыми НЯ при применении препарата Ксолар® у пациентов 12 лет и старше являются головная боль и назофарингит. Очень часто: головная боль. Часто: назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусную этиологию, инфекции мочевыводящих путей, головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль-мышечная боль, повышение температуры тела, реакции в месте инъекции, такие как отечность, эритема, боль, гематома, зуд, кровотечение, крапивница. Новартис Фарма АГ, Швейцария

Литература

1. Дата государственной регистрации препарата Ксолар® в РФ – 29.05.2007 gfrs.rosminzdrav.com (дата обращения 20.09.2017); 2. 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; 3. Критерии: отсутствие зарегистрированных в РФ лекарственных препаратов (МНН Омализумаб), gfrs.rosminzdrav.com (дата обращения 22.11.2017); 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксолар (УПР-000082 от 29.05.2007); 5. Palomares O, et al. Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 1328; 6. Menzella F et al. Real-life Efficacy of Omalizumab After 9 Years of Follow-up. Allergy Asthma Immunol Res. 2017 July;9(4):368-372.

*В ретроспективном наблюдательном исследовании (8 пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой, период наблюдения 9 лет) отмечено снижение среднегодового числа тяжелых обострений астмы с 5 до 0.63, улучшение показателей ОФВ1 (82% исходно и 85.5% через 9 лет наблюдения), качества жизни (AQLQ 5.5 исходно и 5.9 через 9 лет наблюдения). Ни у одного пациента не было зарегистрировано системных или местных нежелательных явлений.

Изображения не являются изображениями реальных пациентов

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: ООО «Новартис Фарма», 125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3; тел.: (495) 967 12 70; факс: (495) 967 12 68, www.novartis.ru 910194/Xo/A4/03.2018/0

ИДЕАЛЬНОЙ ПИЩЕЙ ДЛЯ ГРУДНОГО РЕБЕНКА ЯВЛЯЕТСЯ МОЛОКО МАТЕРИ

МЫ СОЗДАЛИ СМЕСЬ ЗАНОВО

ПЕРВАЯ И ЕДИНСТВЕННАЯ ФОРМУЛА С КОМПЛЕКСОМ
ДВУХ ОЛИГОСАХАРИДОВ, СТРУКТУРНО ИДЕНТИЧНЫХ
ОЛИГОСАХАРИДАМ ГРУДНОГО МОЛОКА**



ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ: оптимальное питание для матерей и их детей в течение первой 1000 дней является основополагающим для детского здоровья на всю жизнь. Мы считаем, что лучший способ кормить ребенка — это грудное вскармливание. Грудное молоко обеспечивает идеально сбалансированное питание и защиту от болезней для младенцев. Здоровый рацион матери во время беременности и после родов помогает создавать запас питательных веществ, необходимых для здоровой беременности, а также для подготовки и поддержания лактации. Вернуться к грудному вскармливанию после его отмены трудно, такой отказ имеет социальные и финансовые последствия. Необоснованное введение частичного кормления из бутылочки или других продуктов и напитков отрицательно влияет на кормление грудью. Если мать принимает решение об отказе от грудного вскармливания, важно привести ей изложенные выше доводы и проинструктировать, как правильно готовить смесь, делая особый акцент на том, что некипяченая вода, нестерилизованные бутылки или неправильное разведение смеси могут привести к заболеванию ребенка. * Впервые в России в линейке продукции Nestlé новая рецептура с комплексом олигосахаридов, структурно идентичным содержащимся в грудном молоке. ** В линейке продукции компании «Нестле».

Краткие рекомендации по подготовке рукописей, содержащих информацию о результатах молекулярно-генетических исследований

Контактная информация:

Пушков Александр Алексеевич, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-14-45, e-mail: pushkovgenetika@gmail.com

Статья поступила: 30.08.2018 г., принята к печати: 30.10.2018 г.

Даны рекомендации по терминологии, номенклатуре и определению клинической значимости различных вариантов нуклеотидной последовательности генома. Приведена информация по использованию специализированных баз данных и литературных источников при описании и интерпретации данных молекулярно-генетических исследований.

Ключевые слова: варианты нуклеотидной последовательности, номенклатура, референсная последовательность.

(Для цитирования: Пушков А.А., Савостьянов К.В., Никитин А.Г. Краткие рекомендации по подготовке рукописей, содержащих информацию о результатах молекулярно-генетических исследований. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (5): 364–366. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1951)

В последние годы все большее число статей, публикуемых в российских журналах различного медицинского профиля, содержит информацию о результатах молекулярно-генетических исследований. Это могут быть как отдельные проспективные и ретроспективные исследования, в которых представлены, в том числе и впервые, собственные результаты [1, 2], так и обзорные анализы, в которых встречается описание различных геномных вариантов [3]. Мы предлагаем авторам учитывать при написании статей, содержащих информацию подобного профиля и описывающих различные варианты нуклеотидной последовательности генома, некоторые рекомендации.

НОМЕНКЛАТУРА ВАРИАНТОВ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

1. Все варианты нуклеотидной последовательности генома, отличные от референсной последовательности, должны быть обозначены в соответствии с принятой номенклатурой HGVS (Human Genome Variation Society; <http://www.hgvs.org>) [4] на основе рекомендаций международной организации по изучению генома человека HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee <https://www.genenames.org>). Допускается обозначение как по cDNA (например, MYH7: c.602T>C), так и по gDNA (MYH7: g.23901007G>A). Обозначение вариантов по белковой последова-

Alexander A. Pushkov, Kirill V. Savostyanov, Alexey G. Nikitin

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

Brief Guidelines on Preparation of Manuscripts Containing Information on the Results of Molecular Genetic Research

Guidelines are given on terminology, nomenclature and determination of the clinical significance of various variants of the genome nucleotide sequence. Information on the use of specialised databases and literary sources when describing and interpreting molecular genetic research data is provided.

Key words: nucleotide sequence variants, nomenclature, mutation, reference sequence.

(For citation: Pushkov Alexander A., Savostyanov Kirill V., Nikitin Alexey G. Brief Guidelines on Preparation of Manuscripts Containing Information on the Results of Molecular Genetic Research. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (5): 364–366. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1951)

тельности, например *p.I201T*, является вспомогательным.

2. Написание вариантов в тексте приводится согласно следующим правилам.
 - Написание символов генов приводится без использования дефисов, верхних и нижних индексов, также не используются буквы и цифры греческого алфавита (например, верными являются обозначения *PPARG*, *TNFA*, *CBS1*, а не *PPARγ*, *TNF-α* и *CBS₁*). При этом написание символов генов для других организмов (мышей, крыс) производится строчными буквами, и только первая буква в символе гена является заглавной (*Pparg*).
 - Названия белковых продуктов и ферментов не выделяются в тексте курсивом согласно рекомендациям, принятым международным сообществом биохимиков и молекулярных биологов *IUBMB* [5] (например, белковый продукт, кодируемый геном *MTRR* в тексте обозначается, как «редуктаза синтеза метионина»).
 - Гены и генотипы следует обозначать курсивом.
 - Обозначение различных вариантов нуклеотидной последовательности может быть приведено следующим образом:
 - «с.[1226A>G]; [1226A>G] или «с.1226A>G в гомозиготном состоянии»
 - «с.[1226A>G]; [1448C>T]», когда известно, что выявленные варианты находятся в транс-положении
 - с.[1226A>G] (;) [1448C>T], когда неизвестно, в транс- или цис-положении находятся выявленные варианты
 - «с.[1226A>G]; [1226=]» или «с.1226A>G в гетерозиготном состоянии»
 - «с.1226A>G в гемизиготном состоянии».
- Обозначение псевдогенов производится также курсивом с добавлением символа «Р» в конце (например, *GBAP* и *IDSP* — обозначения псевдогенов генов *GBAP* и *IDSP* соответственно).
3. Для всех описываемых вариантов нуклеотидной последовательности должна быть указана референсная последовательность. Информация может быть получена из соответствующего ресурса (подробнее см. раздел «Базы данных»).
 4. Все варианты нуклеотидной последовательности генома, описываемые в публикации, должны иметь единообразное обозначение. Правильность написания вариантов генома может быть верифицирована дополнительно и на других ресурсах, например <https://mutalyzer.nl> или <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/general/>
 5. Следует обратить внимание, что во многих литературных источниках может быть использована устаревшая номенклатура: например, для обозначения варианта NM_001005741.2 (GBA): с.1226A>G часто используют обозначение N370S [6].

БАЗЫ ДАННЫХ

Для описания и классификации вариантов генома, приведенных в рукописи, должны быть использованы специализированные базы данных.

1. Информацию о референсной последовательности генома человека рекомендуется брать из баз данных о кодирующей последовательности генома человека, например NCBI Genome (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome>) или RefSeqGene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/rsg/>).

Для референсной последовательности митохондриальной ДНК может быть использована специализированная база данных MitoMap.

2. Частота описываемых вариантов нуклеотидной последовательности генома должна быть приведена согласно одной из доступных популяционных баз данных, например GnomAD (<http://gnomad.broadinstitute.org/>) или dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>). При этом важное значение имеет информация о частоте варианта именно в исследуемой популяции (в случае если такие исследования проводились).
3. Все выявленные варианты нуклеотидной последовательности генома должны быть классифицированы по уровню патогенности, согласно рекомендациям ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) [7].

При анализе клинической значимости вариантов необходимо использовать базы данных, содержащие информацию о фенотипах, и ассоциации вариантов генома с различными клиническими проявлениями. Наиболее доступной и общей базой на настоящий момент является ресурс OMIM (www.omim.org). Наиболее полная информация о вариантах нуклеотидной последовательности генома, описанных в литературе, является информационный ресурс HGMD professional (<https://portal.biobase-international.com/>). На каждый вариант нуклеотидной последовательности, описанный в этой базе, приведен литературный источник, к которому можно обратиться для уточнения клинической значимости варианта. Следует учитывать, что в данной базе могут быть приведены не только патогенные варианты, поэтому для анализа патогенности автор должен анализировать информацию из нескольких литературных источников.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ АНАЛИЗА ПАТОГЕННОСТИ ВАРИАНТОВ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ГЕНОМА

1. В том случае, если автор приводит в публикации вариант нуклеотидной последовательности, не описанный ранее, его патогенность должна быть оценена с помощью биоинформатических компьютерных программ (анализ *in silico*).
2. Для анализа патогенности могут быть использованы различные биоинформатические модули [8, 9], наиболее известными из которых являются следующие:
 - SIFT (<http://sift.bii.a-star.edu.sg/sift-bin/contact.pl>): алгоритм основан на анализе выравниваний, сильно зависит от нуклеотидного окружения варианта;
 - PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>): алгоритм основан на оценке патогенности аминокислотных замен;
 - MutationTaster (<http://www.mutationtaster.org/>): алгоритм основан на оценке патогенности аминокислотных замен;
 - MetaLR (<https://sites.google.com/site/jpopgen/dbNSFP>) — принцип работы основан на использовании комбинации алгоритмов PolyPhen-2, GERP++, MutationTaster, MutationAssessor, FATHMM, LRT, SiPhy, PhyloP;
 - FATHMM (<http://fathmm.biocompute.org.uk/>).
3. Предпочтительно использовать компьютерные программы, проводящие анализ одновременно по нескольким модулям: например, Alamut Visual (<https://www.interactive-biosoftware.com/alamut-visual/>) или ANNOVAR (<http://annovar.openbioinformatics.org>). Так, программа Alamut Visual имеет воз-

возможность классифицировать патогенность вариантов с использованием сразу нескольких коммерческих баз данных — CentoMD (www.centogene.com/digital-solutions/mutation-database-centomd.html) и репозитория HGMD professional (<https://portal.biobase-international.com/>).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

К. В. Савостьянов

<http://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

А. А. Пушков

<http://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., и др. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2017. — Т. 72. — № 4 — С. 242–253. [Savostyanov KV, Namazova-Baranova LS, Basargina EN, et al. The new genome variants in Russian children with genetically determined cardiomyopathies revealed with massive parallel sequencing. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2017;72(4):242–253. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn872.
2. Zadro C, Dipresa S, Zorzetti G, et al. Lactase non-persistent genotype distribution in Italy. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017; 63(3):264–269. doi: 10.23736/S1121-421X.16.02355-2.
3. Akhtar M, Elliott P. The genetics of hypertrophic cardiomyopathy *Glob Cardiol Sci Pract*. 2018;(3):36. doi: 10.21542/gcsp.2018.36.
4. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al. HGVS Recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat*. 2016;37(6):564–569. doi: 10.1002/humu.22981.
5. Bairoch A. The ENZYME database in 2000. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(1):304–305. doi: 10.1093/nar/28.1.304.
6. Taddei TH, Kacena KA, Yang M, et al. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *Am J Hematol*. 2009;84(4):208–214. doi: 10.1002/ajh.21362.
7. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
8. Dong C, Wei P, Jian X, et al. Comparison and integration of deleteriousness prediction methods for nonsynonymous SNVs in whole exome sequencing studies. *Hum Mol Genet*. 2015; 24(8):2125–2137. doi: 10.1093/hmg/ddu733.
9. Flanagan SE, Patch AM, Ellard S. Using SIFT and PolyPhen to predict loss-of-function and gain-of-function mutations. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010;14(4):533–537. doi: 10.1089/gtmb.2010.0036.

Из истории медицины



АМБРУАЗ ПАРЕ

В Средневековые хирурги были цирюльники и банщики, не получавшие специального образования. Переезжая из города в город, они осуществляли свою работу на площадях в обществе скоморохов и плясунов на канате. Одним из первых французских хирургов, получивших широкую известность, был Амбруаз Паре (1516–1590). Мальчик сначала изучал хирургию у жившего по соседству цирюльника Виоло, который так же хорошо резал тела больных людей, как и стриг их волосы. По достижении 17 лет он продолжил обучение в старой парижской больнице

Отель-Дье, основанной в 651 г.н.э. при монастыре.

Через войну 1536–1569 гг. послужил Паре своеобразной школой полевого хирурга. Пулевые ранения плохо поддавались лечению, во многих случаях раны становились источником гангренозного заражения крови, причину которого видели в отравлении пороховой сажой. Лучшим средством против этого яда считалось кипящее масло, которое цирюльники старались как можно глубже влить в рану. Поэтому у палатки военного хирурга всегда горел костер, над которым висел котелок с кипящим маслом.

В 1537 г. после одной из битв, где было много раненых, у Паре кончилось кипящее масло. Переживая свою непредусмотрительность, он тем не менее был удивлен, когда оказалось, что раненые солдаты, которым были сделаны простые перевязки, выглядели лучше, а боли у них были меньше. Тогда Паре решил применять вместо кипящего масла пищеварительное средство из желтка, розового масла и скипидара. Вскоре его ждало приятное удивление: раны при этом не только не воспалялись, как это имело место при ожогах кипящим маслом, а наоборот, успешно заживлялись. Так, в 35 лет Паре опубликовал свой способ лечения огнестрельных ран с помощью мазевых повязок.

Другое крупнейшее достижение Паре — перевязка кровеносных сосудов во время операции. Хирурги того времени умели кое-как приостанавливать неболь-

шие кровотечения, прижимая рану губкой или сухим куском полотна, иногда пропитанного каким-нибудь целебным средством. Но при сильном кровотечении, особенно во время ампутации конечностей, способ этот не давал нужных результатов. Неизвестными «хирургами» были внедрены в практику раскаленные докрасна ножи и даже система погружения культи непосредственно после ампутации в кипящую смолу, но такие варварские процедуры чаще всего заканчивались гибелью пациента от болевого шока.

Паре применил новый способ: надрезая кожу несколько выше места операции и обнажая крупные кровеносные сосуды, он перевязывал их ниткой. Во время операции кровоточили только мелкие сосуды, которые Паре подвязывал во время самой операции. Знаменитая нить Паре произвела переворот в операционной технике, избавив пациентов от большой кровопотери.

Паре описал перелом шейки бедра; предложил ряд сложных ортопедических аппаратов (искусственные конечности, суставы и др.), разработал способ лечения переломов. Ему принадлежит авторство по методике трепанации черепа при абсцессах. В его трудах впервые описываются фантомные боли.

Амбруаз Паре был в медицине самоучкой, но это не помешало ему сыграть значительную роль в превращении хирургии из ремесла в научную дисциплину.

(по материалам сайта: http://medviki.com/Амбруаз_Паре)

А.А. Баранов

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Научному центру здоровья детей — 20 лет: итоги и перспективы развития (выступление на Ученом совете 14.09.2018 г.)

Контактная информация:

Баранов Александр Александрович, академик РАН, главный внештатный педиатр Минздрава России, научный руководитель НМИЦ здоровья детей Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, e-mail: baranov@nczd.ru

Статья поступила: 16.10.2018 г., принята к печати: 30.10.2018 г.

Статья посвящена 20-летию юбилею со дня создания Научного центра здоровья детей — учреждения с длительной предшествующей историей, богатой научными и практическими достижениями в области детского здравоохранения. К моменту получения нового статуса Центр пребывал в тяжелом материально-техническом состоянии, не позволявшем осуществлять присущую ему функцию головного педиатрического учреждения страны. Благодаря руководству учреждения совместно с высокопрофессиональным коллективом и поддержке учредителей за короткое время Центр был обеспечен современным диагностическим оборудованием, были открыты новые отделения, осуществлены многочисленные фундаментальные и прикладные научные исследования, разработаны новые национальные клинические рекомендации по лечению болезней детского возраста, что позволило выйти Центру на международный уровень.

Ключевые слова: Научный центр здоровья детей, история, достижения, перспективы.

(Для цитирования: Баранов А.А. Научному центру здоровья детей — 20 лет: итоги и перспективы развития (выступление на Ученом совете 14.09.2018 г.). Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (5): 367–370. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1952)

СТАРТОВАЯ ПОЗИЦИЯ

В январе 1998 г. в истории нашего учреждения произошло важное событие. Путем объединения Научного центра охраны здоровья детей и подростков и Научно-исследовательского института педиатрии (НИИ педиатрии) по инициативе Правительства России решением Президиума Российской академии медицинских наук был создан Научный центр здоровья детей. Директором Центра единогласно был избран я — А.А. Баранов. Должен отметить, что становление Центра происходило в сложных условиях. Материально-техническая база объединяемых учреждений деградировала до такой степени, что ставила под угрозу их существование. Так, из шести корпусов НИИ педиатрии функционировало только два.

Драматически складывалась ситуация со зданием НИИ гигиены детей и подростков. По какой-то причине это здание из федеральной собственности было передано в собственность г. Москвы, и мы оказались арендаторами с многомиллионными долгами. Шесть раз суды рассматривали наши иски к Москве о возврате здания в федеральную собственность, и нам удалось решить эту проблему.

Такова была стартовая позиция нового учреждения.

УКРЕПЛЕНИЕ МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ БАЗЫ

Должен подчеркнуть, что вопросы укрепления материально-технической базы учреждения все эти годы находились в центре внимания руководства Центра. Мы

Alexander A. Baranov

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

20 Years of the Research Center for Children's Health: Results and Development Prospects (Speech at the meeting of the Academic Council on 14 September 2018)

The article is devoted to the 20th anniversary of the establishment of the Research Center for Children's Health — an institution with a long history, rich in scientific and practical achievements in the field of children's health. By the time of receiving a new status, the Center was in a difficult material and technical condition that did not allow it to perform its inherent function of the leading pediatric institution of the country. Owing to the institution management together with a highly professional team and the support of the founders, the Center was provided with modern diagnostic equipment in a short time, new units were opened, numerous fundamental and applied research was carried out, new national clinical guidelines were developed for the treatment of childhood diseases, which allowed the Center to reach the international level.

Key words: Research Center for Children's Health, history, achievements, prospects.

(For citation: Baranov Alexander A. 20 Years of the Research Center for Children's Health: Results and Development Prospects (Speech at the meeting of the Academic Council on 14 September 2018). Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (5): 367–370. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1952)

получили поддержку Правительства, Российской академии медицинских наук, Минздрава и Президента России. Так, огромную помощь нам оказала в то время вице-премьер В.И. Матвиенко. Были построены реабилитационный центр, центр обучения, инженерный корпус; отремонтированы здание консультативно-диагностического центра и НИИ гигиены детей и подростков. В 2000 г. получена кредитная линия на оснащение клиник и лабораторий Центра, и впервые у нас появились компьютерные и магнитно-резонансные томографы, современное рентгеновское оборудование, аппараты экспертного класса для ультразвукового исследования, гамма-камера, а также биохимические, гематологические, иммунологические лабораторные комплексы.

В 2011 г. по распоряжению Президента России Д.А. Медведева были выделены средства на строительство нового лечебно-диагностического комплекса, который функционирует с 2014 г.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ: РЕШЕНИЕ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫХ ВОПРОСОВ

Создание современной мирового уровня материально-технической базы позволило нам коренным образом изменить содержание работы учреждения.

Центр организован так, что как в научном, так и практическом плане решает мультидисциплинарные вопросы профилактики, диагностики, лечения, в том числе высокотехнологичного, и реабилитации. Коренным образом изменились и показатели работы учреждения. Так, число консультаций детей увеличилось с 4000 в 1998 г. до 85 000 в 2017, а число госпитализированных больных — с 5000 до 18 000, в том числе более 10 000 получают ежегодную высокотехнологичную медицинскую помощь.

Теперь что касается наукометрических показателей. Так, если в 1998 г. из 40 публикаций не было ни одной в зарубежных журналах или журналах, индексируемых Web of Science и Scopus, то в 2017 г. опубликована 451 печатная работа, из них 186 в индексируемых Web of Science и Scopus. Зарегистрировано 19 изобретений, а импакт-фактор журналов, в которых публиковались сотрудники Центра, составил 748. Из 178 сотрудников 57 имеют индекс Хирша выше 10. В топ-100 ведущих ученых в области медицины, кроме меня, вошли академик Л.С. Намазова-Баранова и член-корреспондент В.Р. Кучма. В последнем рейтинге, утвержденном министром (Приказ № 342 от 14 июня 2018), мы отнесены к первой категории научных организаций-лидеров, и в этом списке мы стоим на первом месте. В рейтинге медицинских научных учреждений мы занимаем лидирующую позицию.

ДОСТИЖЕНИЯ КОЛЛЕКТИВА

Остановлюсь на наиболее значимых достижениях коллектива Центра.

1. В едином административно-территориальном комплексе создано учреждение, в котором оказывают все виды медицинской помощи детям. В российской медицине — это единственное структурированное таким образом учреждение. Это достижение не толь-

ко отечественной педиатрии, но и медицинской науки и практики страны.

2. Создан федеральный центр иммунопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья, что позволяет успешно прививать детей с болезнями, которые ранее относились к абсолютным противопоказаниям. Заслугой Центра является и то, что в календарь прививок с 2014 г. включена вакцинация против пневмококковой инфекции, что позволило на 40% сократить смертность детей от пневмонии.
3. Внедрена семейная вакцинация как наиболее эффективный метод профилактики инфекций. Создан независимый экспертный совет по иммунопрофилактике, зарегистрированный в Минюсте.
4. Впервые в медицинской практике не только в педиатрии, но и в отечественной медицине в целом для оценки качества медицинской помощи и повышения ее уровня внедрен аудит по методике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), который и реализован в десятках территорий России. Результаты его высоко оцениваются Минздравом и территориальными органами власти, ВОЗ. На территориях, где мы работали, удалось за короткий срок сократить нерациональное использование антибиотиков, полипрагмазию, необоснованную госпитализацию, пребывание больного на койке, получить экономический эффект.
5. Разработана и внедряется региональная модель медико-социальной помощи детям. Работа проведена в соответствии с планом по реализации Указа Президента от 2013 г. «О неотложных мерах по улучшению положения детей в Российской Федерации».
6. Создана лаборатория сертификации товаров детского ассортимента — игрушек, книг, учебников, одежды, обуви, детского питания, что позволяет создать заслон товарам, опасным для здоровья детей.
7. Центр занял лидирующие позиции в научной разработке и практической реализации питания детей, включая школьное питание. Успешно работает лаборатория питания здорового и больного ребенка. Впервые в стране на базе отделения новорожденных создан банк грудного молока.
8. Реализуются международные проекты по улучшению медицинской помощи детям из стран Европы, Африки, Азии и Латинской Америки. Эти проекты инициированы ВОЗ, финансируются Правительством России, а основным участником от России утвержден наш Центр. В вышеперечисленные страны выполнены десятки командировок для оценки уровня медицинской помощи детям, а на базе симуляционного центра проведено около 20 семинаров и конференций для докторов, обучено более 400 детских врачей из 17 зарубежных стран.
9. В целях обеспечения на самом современном уровне диагностики болезней детского возраста создана уникальная материально-техническая база лучевой, инструментальной и лабораторной диагностики. Достаточно отметить, что только нашими генетиками за последние 5 лет впервые в мире описано несколько десятков мутаций. А наши специалисты диагности-

ческих подразделений разработали целый ряд новых методик диагностики болезней у детей.

10. Изучены эффективность и безопасность нового класса лекарственных препаратов — биологических агентов — при иммуновоспалительных болезнях. Центр обладает самым большим в мире опытом использования этих эффективных средств в педиатрии.
11. Впервые в России создан и успешно работает детский многопрофильный реабилитационный центр. Работа этого центра побудила руководство Минздрава и страны обратить внимание на этот важный вид медицинской помощи детям и рекомендовать развитие его в масштабах страны. А структурное объединение с самым мощным в стране детским консультативно-диагностическим центром позволило создать лечебно-диагностическое и профилактическое подразделение, где осуществляются прием по 36 специальностям и мультидисциплинарная реабилитация детей по 12 направлениям.
12. Создана система динамического наблюдения за состоянием здоровья школьников. Проведено выборочное специальное исследование состояния здоровья младших и старших школьников во всех федеральных округах. Результаты этого исследования позволяют разрабатывать региональные программы профилактики болезней у детей.
13. Коллектив Центра являлся пионером по развитию нового научного и практического направления в педиатрии — орфанным болезням. Впервые в стране мы открыли отделения муковисцидоза, булезного эпидермолиза. Совместно с Союзом педиатров России созданы и функционируют регистры орфанных заболеваний у детей.
14. Более 10 лет назад (т.е. задолго до решения Минздрава) мы начали развивать телемедицинские консультации, выиграв совместно с Союзом педиатров России грант Президента России на этот вид медицинской помощи.
15. В 2016 г. открыт первый в России сотрудничающий центр ВОЗ по четырем направлениям педиатрии: оценка системы оказания медицинской помощи детям в Европе; права детей; здоровье детей школьного возраста; аудит качества медицинской помощи на национальном уровне.
16. За эти годы трижды сотрудникам Центра присуждалась премия Правительства России по науке и технике: за разработку и внедрение программы по снижению младенческой смертности; за изучение роли патогенного микроорганизма *Helicobacter pylori* в развитии болезней желудка; за разработку и внедрение метода лечения детского церебрального паралича (молодым ученым).

ОРГАНИЗАТОРСКАЯ РАБОТА

Понятно, что успешная работа Центра была бы невозможна, если бы не постоянная организаторская работа руководства и коллектива.

Так, в связи с принятием Минздравом решения о развитии высокотехнологической помощи структура НИИ педиатрии была адаптирована к работе в новых услови-

ях. Были созданы новые клиники — ревматологическая, ортопедии и травматологии, хирургии новорожденных, репродуктивного здоровья, муковисцидоза, кардиохирургии, неотложной педиатрии, дерматологии; существенно расширилась сфера деятельности ЛОР-отделения, урологического и гастроэнтерологических отделений; начата трансплантация почки.

Создана самая современная материально-техническая база проведения научных исследований: лаборатория молекулярной генетики и клеточной биологии, экспериментальной иммунологии и вирусологии, нейробиологии и фундаментальных основ развития мозга, отделения эндоскопических и морфологических исследований, отделение психологии и коррекционного обучения.

НМИЦ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ — ЛИДЕР ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ПЕДИАТРИИ

За эти годы НМИЦ здоровья детей превратился в бесспорного лидера отечественной педиатрии. Наше влияние на развитие науки и практики отечественной педиатрии стало решающим. Так, в начале 2000-х годов Минздрав России попытался коренным образом реформировать нашу службу путем замены педиатра на врача общей практики. Однако в Госдуме на парламентских слушаниях, где решался этот вопрос, победило наше мнение о необходимости сохранения педиатров как звена первичной медицинской помощи детям.

Успех Центра во многом был обусловлен его активной совместной работой с Союзом педиатров России, который стал правопреемником Всесоюзного общества детских врачей. В этом году мы отметили его 90-летие. Причем исторически сложилось так, что НИИ педиатрии являлся базовой организацией профессионального объединения врачей-педиатров СССР и России. Во времена СССР многие годы это объединение возглавлял академик М.Я. Студеникин, в России до 2017 г. это пришлось делать мне, а с 2017 г. — заслуженному деятелю науки академику Л.С. Намазовой-Барановой.

Достижениями нашей совместной работы явились разработка более 100 клинических рекомендаций, сотни проведенных конгрессов, съездов, конференций. Знаковым событием в жизни педиатрической общественности страны было проведение в Москве 4-го Европейского конгресса педиатров (2009), на котором присутствовало почти 4000 педиатров из 82 стран Европы, Азии, Америки. Конгресс открывал Президент России Д.А. Медведев. Учитывая огромную важность данного мероприятия, Правительством России было принято специальное распоряжение о проведении конгресса, и председателем оргкомитета была назначена Т.А. Голикова, в ту пору министр здравоохранения и социального развития России, ныне вице-премьер Правительства. Без преувеличения могу сказать, что конгрессы педиатров России стали самым значительным событием не только в среде педиатров, но и всей медицинской общественности. Так, на конгрессе в январе 2018 г. присутствовало около 10000 врачей, ученых, организаторов детского здравоохранения и более 10000 педиатров участвовали в мероприятии благодаря интернет-трансляции. Конечно, это заслуга

совместной работы ученых Центра и Союза педиатров России.

Подтверждением международного признания российских педиатров и прежде всего педиатров НМИЦ здоровья детей стало избрание в 2013 г., а в 2016 г. переизбрание Президентом Европейской педиатрической ассоциации академика Л.С. Намазовой-Барановой, а также избрание ее членом Постоянного комитета Всемирной ассоциации педиатров, что было впервые в истории советской и российской педиатрии и медицины в целом.

ПЕРСПЕКТИВЫ НАУЧНОЙ И ПРАКТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Что касается перспектив научной и практической деятельности Центра, то нужно отметить, что эта деятельность должна соответствовать и отражать основные направления политики государства в этой области и содействовать ее реализации.

15 ноября 2016 г. Координационный совет при Президенте по реализации его Указа «О национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы» рассмотрел вопрос о профилактике инвалидности. По нашему мнению, главной приоритетной проблемой охраны здоровья детей сегодня следует считать детскую инвалидность. Именно так мы обозначили эту проблему в своем докладе на Координационном совете. По итогам заседания Президент подписал поручение Правительству «обеспечить включение программы фундаментальных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период осуществление научных исследований в области охраны здоровья детей, в том числе по вопросам профилактики инвалидности». Именно так сформулирована новая государственная программа в плане мероприятий по Десятилетию детства, которая должна быть представлена на утверждение Правительства в I квартале 2019 г.

В связи с этим целесообразно при разработке плана научных исследований учитывать следующие научные направления.

1. Инвалидность детей в Российской Федерации: региональные особенности, факторы риска.
2. Создание Всероссийской базы геномных данных о структуре и наследственной отягощенности различных популяционных групп, проживающих на территории России.
3. Установление биохимических маркеров повреждения и репарации клеток мозга при нарушениях мозгового кровообращения в результате перинатальных повреждений, генетически обусловленных поражений и черепно-мозговых травм у детей. Разработка

на основе результатов этих исследований рекомендаций для терапии и снижения инвалидности.

4. Значение человеческого микробиома в поддержании здоровья и формировании хронических инвалидизирующих заболеваний у детей.
5. Оценка влияния раннего использования антибиотиков в программировании инвалидизирующих болезней у детей.
6. Научное обоснование мер индивидуальной и массовой профилактики ожирения для снижения инвалидизации детей.
7. Определение генетических, биохимических и инструментальных маркеров риска формирования инвалидизирующей и жизнеугрожающей патологии сердечно-сосудистой системы для ее ранней диагностики и профилактики.
8. Научное обоснование системы гигиенической и медико-психологической безопасности жизнедеятельности детей в цифровой среде.

Ряд направлений научных исследований нашли свое отражение в научной платформе «Педиатрия», разработанной Центром и утвержденной Минздравом России.

Таким образом, созданный в 1998 г. Научный центр здоровья детей в полной мере оправдал возложенную на него Правительством РФ миссию стать флагманом отечественной педиатрической науки и практического здравоохранения, разрабатывая и внедряя новые технологии диагностики и лечения распространенных, а также крайне редко встречающихся, орфанных, болезней детского возраста; осуществляя образовательную деятельность не только в нашей стране, но и за рубежом, продолжая укреплять свои позиции на международном уровне.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А. А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0002-0512-7532>

М.М. Костик¹, О.В. Жогова^{2, 3}, Н.В. Лагунова², С.В. Ивановский^{2, 3}, О.Л. Колобова¹, Л.Н. Мельникова¹¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация³ Республиканская детская клиническая больница, Симферополь, Российская Федерация

Семейная средиземноморская лихорадка: современные подходы к диагностике и лечению

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой 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: 12.07.2018 г., принята к печати: 30.10.2018 г.

Семейная средиземноморская лихорадка — типичное моногенное заболевание с аутомно-рецессивным типом наследования; обусловлено мутациями в гене *MEFV*, кодирующем белок пирин. Является сравнительно редкой патологией в практике педиатров и ревматологов Российской Федерации. В статье приводятся современные данные о распространенности заболевания, представлена полная на сегодняшний день клиническая картина аутовоспалительного синдрома, рассматриваются диагностические критерии и методы лечения пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, периодическая лихорадка, лихорадка неясного генеза, интерлейкин 1, колхицин, анакинра, канакинумаб.

(Для цитирования: Костик М.М., Жогова О.В., Лагунова Н.В., Ивановский С.В., Колобова О.Л., Мельникова Л.Н. Семейная средиземноморская лихорадка: современные подходы к диагностике и лечению. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (5): 371–380. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1953)

ВВЕДЕНИЕ

Аутовоспалительные синдромы являются группой заболеваний, характеризующихся циклической или персистирующей лихорадкой, и связаны с мутациями в генах, контролирующих работу врожденного иммунитета [1]. Эра изучения аутовоспалительных синдромов началась в 1997 г., когда группа ученых из США под руководством D. Kastner идентифицировала ген *MEFV* (*Mediterranean fever*), гомозиготные мутации в котором вызывают семейную средиземноморскую лихорадку [1–3]. Ген расположен на коротком плече хромосомы 16

(Международный консорциум по семейной средиземноморской лихорадке, 1997; Французский консорциум по семейной средиземноморской лихорадке, 1997); большинство мутаций обнаружено в 10-м экзоне, реже во 2, 3 или 5-м экзонах гена [4]. Ген *MEFV*, кодируя белок пирин, запускает каскад процессов: пирин активирует инфламмасому — внутриклеточный белковый комплекс, тот в свою очередь — фермент каспазу (син. конвертаза интерлейкина 1), который превращает неактивную форму проинтерлейкин 1 в активную — интерлейкин 1 (*interleukin 1, IL1*) [5–7]. Активная молекула IL1, взаи-

Mikhail M. Kostik¹, Olga V. Zhogova^{2, 3}, Natalia V. Lagunova², Sergey V. Ivanovskiy^{2, 3}, Oksana L. Kolobova¹, Larisa N. Melnikova¹¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation² V.I. Vernadskiy Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation³ Republican Pediatric Clinical Hospital, Simferopol, Russian Federation

Familial Mediterranean Fever: Current Approaches to Diagnosis and Treatment

Familial Mediterranean fever is a typical monogenic disease with an autosomal recessive inheritance pattern; caused by mutations in the MEFV gene, which encodes the pyrin protein. It is a relatively rare pathology in the practice of paediatricians and rheumatologists of the Russian Federation. The article provides up-to-date data on the disease prevalence, presents a complete clinical picture of the auto-inflammatory syndrome, discusses diagnostic criteria and methods for treating patients with familial Mediterranean fever.

Key words: familial Mediterranean fever, periodic fever, fever of unknown origin, interleukin 1, colchicine, anakinra, canakinumab.

(For citation: Kostik Mikhail M., Zhogova Olga V., Lagunova Natalia V., Ivanovskiy Sergey V., Kolobova Oksana L., Melnikova Larisa N. Familial Mediterranean Fever: Current Approaches to Diagnosis and Treatment. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (5): 371–380. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1953)

модействуя со своим собственным рецептором, вновь активирует каспазу через систему внутриклеточных мессенджеров, что приводит в выработку новой порции IL1. Впоследствии именно D. Kastner дал название феномену самоактивации воспаления — аутовоспаление, а сами заболевания, в основе которых лежат идентичные механизмы, стали называться аутовоспалительными [1, 5].

Отличительной особенностью аутовоспалительных заболеваний является отсутствие выработки аутоантител и антигенспецифических Т лимфоцитов, как при аутоиммунных синдромах [1]. Перечень аутовоспалительных заболеваний постоянно расширяется, однако их объединяет общий симптом — лихорадка, которая может носить как циклический, так и персистирующий характер и сопровождается высокой лабораторной воспалительной активностью — повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, сывороточного амилоида А [8].

СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА **Распространенность**

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) является самым распространенным в мире вариантом аутовоспалительного синдрома и относится к группе периодических (циклических) лихорадок. ССЛ характеризуется самостоятельно проходящими эпизодами лихорадки, серозита и артрита [9]. Заболевание имеет четкую этническую предрасположенность: главными носителями мутации в мире являются турки, евреи, а также коренные жители стран средиземноморского региона (Южная Европа, Северная Африка, Ближний Восток, страны Закавказья) [10]. В Российской Федерации наиболее часто ССЛ встречается среди лиц армянской и азербайджанской национальности [11].

В большинстве случаев клинические проявления ССЛ связаны с пятью наиболее частыми высокопеперантными мутациями гена *MEFV* (*p.M694V*, *p.E148Q*, *p.M680I*, *p.V726A*, *p.M694I*), которые в общей сложности встречаются примерно у 70–80% пациентов [12, 13]. Распространенность наиболее частой мутации *p.M694V* колеблется от 36,5% (в Армении, Сирии) до 65% в популяции евреев [14, 15]. Второе и третье место по распространенности занимают мутации *p.M680I* (встречаются преимущественно в армянской и турецкой популяциях) и *p.V726A* (распространена в арабских популяциях) [14–16].

Клиническая картина

Заболевание обычно проявляется в детском возрасте. До 90% всех случаев ССЛ дебютируют до 20-летнего возраста [17], 85–92% случаев — до 10, 58–65% — до 5 [14], ~15% — до 2-летнего возраста [18]. В странах Ближнего Востока, где имеет место традиция близкородственных браков (в Турции — до 20–25%), случаи ССЛ в семье отмечаются более чем у 50% пациентов [18–20].

Лихорадка

Наиболее частый симптом ССЛ, отмечаемый почти у 90% детей и 100% взрослых [18, 21, 22]. В большинстве случаев ССЛ продолжительность приступа составляет от 24 до 72 ч, однако описаны как более короткие промежутки (< 24 ч), так и более продолжительные (до 5 сут) [23]. Больные ССЛ зачастую предчувствуют наступление

приступа (плохое самочувствие, боли в животе, дискомфорт). Эпизоды лихорадки могут возникать от нескольких раз в месяц до нескольких в год (иногда реже) [23] и быть спровоцированы стрессом, интеркуррентными инфекциями, физической нагрузкой, менструациями [24].

Болевой синдром

Боль в животе, связанная с асептическим (стерильным) перитонитом, является вторым по частоте проявлением ССЛ, встречается у 82–96% пациентов, длится не менее 6 ч [15, 25] и характеризуется положительными перитонеальными симптомами. В сочетании с лихорадкой и высокой лабораторной воспалительной активностью боль в животе у больных ССЛ ошибочно трактуется как острый аппендицит, осложненный перитонитом, и пациенты иногда подвергаются излишним хирургическим манипуляциям (лапаротомии). Абдоминальные боли с симптомами острой кишечной непроходимости, отмечаемые отдельными пациентами с ССЛ, связаны со спаечной болезнью — осложнением рецидивирующих перитонитов и лапаротомий [26]. Так, по данным исследования турецкой популяции, частота излишних лапаротомий составила 29,1%, при этом некоторые пациенты были прооперированы неоднократно: 74 пациентам были выполнены 92 хирургических вмешательства [27].

Боли в грудной клетке, связанные с плевритом, возникают у 21–84% взрослых, тогда как у детей частота плевритов — не более 18%. Многие исследователи считают, что частота плевритов увеличивается с возрастом [18, 19, 22].

Артрит при ССЛ, как правило, протекает в форме немигрирующего моноартрита с поражением коленного, голеностопного или тазобедренного суставов [17]. Частота артрита среди больных ССЛ колеблется от 26–37% в арабских странах [14, 28] до 47% в Турции [29]. Наибольшая частота артритов (77,4%) описана у евреев-сефардов [9]. Различия в частоте артрита среди разных популяций объясняется уровнем распространенности высокопеперантной мутации *p.M694V*, обуславливающей наиболее тяжелый фенотип ССЛ [29]. В выполненном турецкими учеными педиатрическом исследовании показано, что частота гомозиготного носительства *p.M694V* составила 36% среди пациентов с ССЛ с артритом, тогда как в общей популяции пациентов с ССЛ — 28% [18]. У некоторых пациентов с ССЛ имеет место хронический артрит (менее 10% от числа пациентов с суставным поражением), который представлен либо энтезитассоциированным, либо олигоартикулярным субтипом [30]. В группе пациентов с ССЛ с хроническим артритом частота мутантного аллеля *p.M694V* в гомозиготном либо гетерозиготном варианте достигает 70%, среди детей с острым артритом — 63%, в общей популяции детей с ССЛ — 54% [18]. Среди взрослых пациентов с ССЛ развитие хронического артрита отмечается в 1,3% случаев, серонегативного спондилоартрита — в 2,3%, что существенно выше, чем в общей популяции [29, 31, 32].

Интенсивные боли в нижних конечностях (боли напряжения) встречаются у 50–66% пациентов с ССЛ, как правило, тяжелой формы, обусловленной васкулитом [18, 33]. Другой причиной болей в нижних конечностях, возникающих после физических нагрузок во внеприступном периоде, являются энтезопатии [33]. Установлено,

что пациенты с ССЛ из Израиля имели симптомы, аналогичные анкилозирующему спондилоартриту, включая энтезиты и сакроилеит. Интересно, что все пациенты были HLA B27-негативными, что указывает на связь ССЛ с анкилозирующим спондилоартритом [34].

Кожные проявления

Рожеподобные высыпания — типичные проявления ССЛ — обнаруживаются, как правило, на передней поверхности голени или стопы в виде болезненных высышающихся над уровнем кожи инфильтратов с явлениями гиперемии и локальной гипертермии. Частота таких высыпаний у больных ССЛ в разных популяциях варьирует от 3 до 46% [18, 25, 35]. По имеющимся данным, высыпания ассоциированы с носительством мутантного аллеля *p.M694V*. В частности, в исследовании, проведенном в Турции, было показано, что частота аллеля *p.M694V* в группе детей с ССЛ с рожеподобными высыпаниями составила 55%, тогда как в общей группе пациентов — 30% [18, 25, 35].

Лабораторные признаки

Из лабораторных проявлений ССЛ наиболее типичными являются повышение в момент приступа уровня маркеров острой фазы, таких как СОЭ, СРБ, фибриноген, сывороточный амилоид А. Во внеприступном периоде у большинства пациентов показатели острофазовой активности быстро приходят в норму и сохраняются в ее пределах до следующего приступа [36]. Однако у ~20% пациентов с ССЛ параметры активности во внеприступном периоде не снижаются, что, как правило, свидетельствует о тяжелом фенотипе, высокоассоциированном с наличием гомозиготного носительства мутантного аллеля *p.M694V* (до 50%) [37]. Именно пациенты с персистирующей лабораторной острофазовой активностью в межприступном периоде, особенно на терапии колхицином, являются группой риска по развитию АА-амилоидоза [37, 38]. По некоторым данным, повышенные значения СОЭ и СРБ в межприступном периоде отмечаются у 14 и 12% детей соответственно, при этом 56% пациентов с персистирующей активностью являются гомозиготами по мутации *p.M694V* [18]. Показано также, что повышенный уровень сывороточного амилоида А (САА) во внеприступном периоде коррелирует с выживаемостью пациентов с ССЛ [39].

Диагностические критерии

Согласно современным представлениям, ССЛ диагностируется клинически с учетом этнических особенностей и семейного анамнеза [40]. Генетическое исследование необходимо только для подтверждения заболевания, но не является обязательным [41].

История разработки диагностических критериев ССЛ берет свое начало с 1967 г., когда по результатам исследования 470 пациентов с ССЛ авторы предложили 3 обязательных критерия и 3 дополнительных:

обязательные:

- 1) короткие эпизоды рецидивирующих лихорадок с разными интервалами;
- 2) болевые эпизоды с вовлечением живота, грудной клетки, суставов, кожи, сопровождающиеся лихорадкой;
- 3) отсутствие других причин для развития данного состояния;

дополнительные:

- 1) амилоидоз, подтвержденный клинически при нефробиопсии;
- 2) аутосомно-рецессивный тип наследования;
- 3) средиземноморское происхождение пациентов, в частности еврей-сефарды или армяне.

В последующем на основании имеющихся критериев были предложены новые версии — Tel-Hashomer (табл. 1) и упрощенный вариант Livneh (табл. 2), названный по имени первого автора публикации [20, 42]. Однако с 1998 г. руководителем исследовательской группы М. Pras [43] был предложен упрощенный вариант группы критериев с сохранением первоначального названия — Tel-Hashomer (табл. 3), что может вносить некоторую путаницу. Критерии Tel-Hashomer были установлены на популяции взрослых пациентов еврейской национальности и остаются пока самыми надежными диагностическими показателями ССЛ в мире [44, 45].

Позднее F. Yalcinkaya и соавт. разработали набор педиатрических критериев для диагностики ССЛ на основе популяции пациентов турецкого происхождения (табл. 4) [20]. Группа участников, включенная в исследование, состояла только из пациентов, имеющих по 2 мутации в гене *MEFV* вне зависимости от клинической картины. Некоторые критерии, входящие в алгоритм Tel-Hashomer (возраст, национальность, кровное родство родителей), не учитывались, при том что исследуемая группа была представлена детьми турецкой национальности, где доля близкородственных браков относительно велика [18–20]. В настоящее время эти критерии могут быть применены только для пациентов турецкой национальности, имеющих по 2 мутации в гене *MEFV* [46].

При сопоставлении валидности критериев Yalcinkaya и Tel-Hashomer в смешанной группе, состоящей из 100 пациентов французского происхождения с ССЛ, и группе сравнения из 40 пациентов с периодическими лихорадками (преимущественно PFAPA) были установлены сопоставимые высокая чувствительность (100 и 99% соответственно) и низкая специфичность обеих схем (50 и 45% соответственно), однако при применении всех трех педиатрических критериев чувствительность снижалась до 77%, но специфичность повышалась до 95%. Авторы исследования считают, что высокая чувствительность важнее высокой специфичности, что ограничивает применение педиатрических критериев в других выборках пациентов с подозрением на ССЛ [45]. По другим данным, чувствительность и специфичность критериев Tel-Hashomer и Livneh составляют более 95 и 97% соответственно для каждого из них [42], тогда как для педиатрических критериев Yalcinkaya — 86,5 и 93,6% [20].

Клинические фенотипы ССЛ

ССЛ подразделяется по течению на 3 фенотипа [47]. **Фенотип I** характеризуется явной клинической картиной заболевания, которая проявляется эпизодами лихорадки и артрита, или перитонита, плеврита или рожеподобной эритемы, или комбинацией вышеперечисленного с АА-амилоидозом. Для этой формы генетическая диагностика не является обязательной ввиду отчетливой клинической картины [47]. **Фенотип II** характеризуется единственным проявлением — наличием АА-амилоидоза у пациента без предшествующих симптомов ССЛ.

Таблица 1. Критерии диагностики Tel-Hashomer (1997) [42]**Table 1.** Tel-Hashomer diagnostic criteria (1997) [42]

Большие критерии	
1. Перитонит	
2. Плеврит односторонний или перикардит	
3. Моноартрит (тазобедренный, коленный, голеностопный суставы)	
4. Лихорадка	
Малые критерии	
1–3. Неполная атака* с вовлечением одной или более локализаций:	
1 — живот	
2 — грудная клетка	
3 — сустав	
4. Боли напряжения в нижних конечностях	
5. Хороший ответ на терапию колхицином**	
Поддерживающие критерии	
1. Семейные случаи семейной средиземноморской лихорадки ***	
2. Принадлежность к соответствующей этнической группе****	
3. Возраст начала заболевания < 20 лет	
4–7. Характеристики атаки:	
4 — тяжелая, приковывающая к постели	
5 — спонтанное разрешение	
6 — наличие промежутков отсутствия симптомов болезни	
7 — транзиторное повышение уровня хотя бы одного лабораторного маркера воспаления — количества лейкоцитов в крови, СОЭ, САА и/или фибриногена	
8. Эпизоды протеинурии/гематурии	
9. Непродуктивная лапаротомия или удаление «белого» (без флегмонозного воспаления) аппендикса	
10. Кровное родство родителей	
Соответствие критериям	
Диагноз семейной средиземноморской лихорадки может быть установлен на основании 1 большого или 2 малых критериев или 1 малого критерия и 5 поддерживающих	

Примечание. * Неполной считается атака, которая носит рецидивирующий характер, сопровождается болевым синдромом и отличается от типичной (полной) атаки наличием 1–2 признаков из нижеследующих:

- 1) температура тела нормальная или ниже 38°C;
- 2) атаки длиннее или короче, чем обычно (но не короче 6 ч и не продолжительнее 1 нед);
- 3) нет признаков перитонита во время абдоминальной атаки;
- 4) абдоминальная атака носит локализованный характер;
- 5) артрит иных суставов, кроме указанных выше.

** Хорошим ответом на терапию колхицином считается эффект, при котором отмечаются редукция числа, продолжительности и интенсивности приступов вплоть до их полного купирования; уменьшение вплоть до нормализации реактантов острой фазы.

*** Под семейным анамнезом понимается наличие аналогичных случаев заболевания среди родственников (степень родства не уточняется). (Необходимо отметить, что в оригинальном источнике не приводятся определения терминов: «хороший ответ на терапию колхицином», «семейный анамнез», «кровное родство родителей»).

**** Этническими группами риска разработчики критериев считали евреев-сефардов, арабов, армян и турков.

Note. * An attack is considered to be incomplete if it is recurrent, accompanied by pain syndrome and differs from a typical (complete) attack by the presence of 1–2 following signs:

- 1) body temperature is normal or below 38°C;
- 2) attacks are longer or shorter than usual (but not shorter than 6 hours and not longer than 1 week);
- 3) no signs of peritonitis during abdominal attack;
- 4) abdominal attack is localized;
- 5) arthritis of other joints, except the above.

** A good response to colchicine therapy is considered to be an effect when there is a reduction in the number, duration and intensity of attacks, up to their complete relief; decrease to normalization of the acute phase reactants.

*** Family history means the presence of similar cases of the disease among relatives (the degree of kinship is not specified). (It should be noted that the original source does not provide definitions of the terms: 'good response to colchicine therapy', 'family history', 'parental blood relationship').

**** Criteria developers considered the Sephardic Jews, Arabs, Armenians and Turks to be the ethnic groups at risk.

Диагностика основана на семейном анамнезе: наличие родственников с фенотипом I или наличие мутаций в гене *MEFV*. **Фенотип III** характеризуется бессимптомным течением заболевания при наличии не менее двух мутаций в гене *MEFV* и выявляется в семьях, где имеется как минимум один пациент с доказанной ССЛ. Особенность данного фенотипа заключается в полном отсутствии клинической картины заболевания при наличии высокопептированных мутаций [47].

Осложнения ССЛ

Наиболее частым осложнением ССЛ является микроцитарная анемия, связанная с персистирующим хроническим воспалением. Частота анемии, по данным разных исследований, встречалась у 53% пациентов [48], которым впервые диагностировали ССЛ, у 31% пациентов, которые находились на терапии колхицином [48]; у 6% детей анемия носила персистирующий хронический характер [18]. У 48% детей с

Таблица 2. Критерии диагностики Livneh (1997) [42]**Table 2.** Livneh diagnostic criteria (1997) [42]

Большие критерии
1–4. Типичные приступы: 1 — Разлитой перитонит 2 — Односторонний плеврит или перикардит 3 — Моноартрит (тазобедренный, коленный, голеностопный суставы) 4 — Изолированная лихорадка 5. Неполные абдоминальные приступы
Малые критерии
1–2. Неполные приступы с вовлечением 1 или более локализаций: 1 — боли в грудной клетке 2 — артрит/артралгии 3. Боли напряжения в нижних конечностях 4. Хороший ответ на колхицин
Соответствие критериям
Диагноз семейной средиземноморской лихорадки может быть установлен при наличии 1 большого или 2 малых критериев

Таблица 3. Критерии диагностики Tel-Hashomer (1998) [43]**Table 3.** Tel-Hashomer diagnostic criteria (1998) [43]

Большие критерии
1. Рецидивирующие эпизоды лихорадки, сопровождающиеся перитонитом, синовитом или плевритом 2. АА-амилоидоз без указания на другую возможную причину 3. Хороший ответ на терапию колхицином
Малые критерии
1. Рецидивирующие эпизоды лихорадки 2. Рожеподобная экзантема 3. Семейная средиземноморская лихорадка у родственников первой линии родства
Соответствие критериям
Определенный диагноз: 2 больших критерия или 1 большой и 2 малых Вероятный диагноз: 1 большой и 1 малый критерии

Таблица 4. Педиатрические критерии Yalcinkaya [20]**Table 4.** Yalcinkaya paediatric criteria [20]

Критерии
Лихорадка (< 38°C, аксиллярная, продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 эпизодов)
Боли в животе (продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 эпизодов)
Боли в грудной клетке (продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 эпизодов)
Артрит (продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 эпизодов, олигоартрит)
Наследственность по семейной средиземноморской лихорадке
Соответствие критериям
Диагноз семейной средиземноморской лихорадки может быть установлен на основании ≥ 2 критериев

персистирующей анемией была выявлена мутация *p.M694V* в гомозиготном состоянии [18, 48].

В числе осложнений ССЛ следует отметить развитие спленомегалии (у 10–60%) [47, 49, 50], задержки роста у детей [47], снижение минеральной плотности костной ткани (у 22–30%) [47, 51]. У взрослых пациентов отмечаются снижение качества жизни, депрессия и расстройство психики, а также бесплодие или преждевременные роды у женщин, повышенный риск развития сердечных заболеваний и АА-амилоидоза [47]. Основными причинами infertility считают влияние колхицина на подвижность сперматозоидов у мужчин,

у женщин — на подвижность реснитчатого эпителия маточных труб. С бесплодием у женщин связывают высокую воспалительную активность заболевания, опосредованно влияющую на гормональный фон, а также спаечную болезнь вследствие рецидивирующих перитонитов [26, 52, 53]. Воспалительная активность также является причиной невынашивания беременности и преждевременных родов [48].

Самым опасным осложнением ССЛ, влияющим как на качество жизни, так и на ее продолжительность, является АА-амилоидоз. В исследовании 470 пациентов из Израиля амилоидоз разной локализации был зафик-

сирован в 26,9% случаев [9]. Наиболее серьезным вариантом является амилоидоз с почечным поражением. В популяционном исследовании, выполненном в Турции, было установлено, что АА-амилоидоз почек развивался у 12,9% пациентов с ССЛ. Основными факторами риска, помимо высокопенетрантной мутации *M694V*, были более поздний возраст постановки диагноза ССЛ и наличие амилоидоза у родственников (отношение шансов 4,54; $p < 0,001$) [29].

Генодиагностика

Генетическое тестирование (молекулярно-генетическое тестирование методом секвенирования по Сэнгеру) проводится пациентам с соответствующей клинической картиной [41]. У асимптомных пациентов (как правило, это маленькие дети, у которых мутации обнаружены при плановом обследовании в качестве сибсов пробанда с ССЛ, либо дети с полиморфизмом по *p.E148Q*, или мутациями, не относящимися к пяти высокопенетрантным, указанным выше) основанием для терапии могут явиться наличие приступа ССЛ (так называемый фенотип III), персистирующей воспалительной активности или протеинурии, выявленных лабораторно [40, 41]. Описаны примеры, когда пациенты, являясь гомозиготами (все, кроме 5 указанных выше высокопенетрантных, ответственных за развитие ССЛ), могут не иметь клинических или лабораторных проявлений заболевания, равно как и гетерозиготное носительство «высокопенетрантной» мутации может сопровождаться клинической картиной ССЛ [35, 54, 55].

Для пациентов с атипичными приступами или при наличии гетерозиготного носительства и фебрильных эпизодов целесообразным является назначение колхицина на срок 3–6 мес с целью оценки его влияния на характер течения заболевания (частота и выраженность приступов) [40, 41]. В случае купирования эпизодов лихорадки колхицином заболевание может быть расценено как ССЛ.

Лечение ССЛ

Купирование острого приступа

Для купирования острого приступа ССЛ обычно используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и антипиретики [56]. Несмотря на высокую эффективность глюкокортикостероидов в купировании острого воспаления, от их применения у пациентов с ССЛ следует воздержаться, поскольку препараты обуславливают гормонозависимость, которая характеризуется укорочением межприступного промежутка [56, 57]. В настоящее время пролонгированная системная глюкокортикостероидная терапия рекомендована только для лечения такого проявления ССЛ, как интенсивные боли в нижних конечностях [56, 58].

Базисная терапия ССЛ

Основным препаратом для лечения ССЛ является колхицин. Эра применения колхицина началась в 1972 г., когда американский врач S. Goldfinger опубликовал результаты первого применения препарата у пациентов с ССЛ [59, 60]. Основной механизм колхицина связан с его антимиотическим эффектом: связываясь с тубулином микротрубочек, колхицин препятствует миграции

нейтрофилов в очаг воспаления, обеспечивая тем самым противовоспалительный эффект [61].

Дозы колхицина у детей зависят от возраста:

- 0,5 мг/сут — до 5 лет,
- 0,5–1,0 мг/сут — в 5–10 лет,
- 1,5 мг/сут — старше 10 лет [61].

Максимальная доза для взрослых составляет 3 мг/сут, для детей — 2 мг/сут [40, 61].

Доза колхицина может быть повышена при тяжелом течении болезни (резистентной к стандартным дозам колхицина, сопровождаемой развитием амилоидоза и других осложнений) [18, 48], т.е. для колхицина характерны дозозависимые противовоспалительные характеристики [61]. Цель терапии колхицином заключается в уменьшении частоты и выраженности приступов ССЛ и уменьшении риска развития вторичного АА-амилоидоза.

Частота полного, частичного ответа и резистентности к терапии колхицином отличаются в разных исследованиях. Достижение полной ремиссии (купирование приступов и нормализация воспалительной активности на фоне терапии колхицином) отмечается у 51–68% пациентов, частичный ответ на колхицин (урежение частоты и выраженности приступов либо сохраняющаяся остаточная воспалительная активность во внеприступный период) — у 27–46% [29, 58]. Под резистентностью к колхицину понимается наличие более 6 типичных обострений в год или более 3 типичных обострений в течение 4–6 мес, либо наличие неполных обострений, когда обязательным условием является повышение уровня двух и более из 3 маркеров острой фазы (СРБ, СОЭ, САА) между обострениями, либо если пациент не отвечает на максимальную переносимую дозу колхицина [40, 62]. Резистентность к колхицину описывается на уровне 2,7–10% в разных исследованиях [19, 25, 29, 63]. Резистентность к колхицину является признаком тяжелого фенотипа заболевания, ассоциированного с носительством генотипа *p.M694V* [29, 35]. В исследовании, проведенном в Турции, показано, что гомозиготными носителями мутации *p.M694V* были 64% колхицинрезистентных детей с ССЛ, 28% — с частичным ответом и 17% пациентов, достигших полной ремиссии на колхицине [18].

Безопасность лекарственной терапии ССЛ

Одной из важных проблем резистентности к колхицину является проблема его непереносимости в высоких дозах. Основными симптомами непереносимости колхицина являются диарея, тошнота ($> 1/100$), тромбоцитопения, лейкопения, стоматит, алоpecia ($< 1/100$) [60]. Реже ($< 1/1000$) возможно развитие холероподобного синдрома, приводящего к обезвоживанию, шоку, острой почечной недостаточности, гепатоцеллюлярной недостаточности, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, эпилептическим припадкам, коме и смерти [62].

Большинство побочных эффектов на терапию колхицином возникает в результате применения препарата в высоких дозах. Однако токсичность может развиваться и при приеме стандартных доз у тех пациентов, которые принимают сопутствующие препараты, влияющие на метаболизм колхицина, что особенно актуально для взрослых пациентов с коморбидными заболеваниями. В связи с этим пациентам с ССЛ с осторожностью следует назначать макролидные антибиотики (эритромицин, кла-

ритромицин), антигипертензивные препараты из группы блокаторов кальциевых каналов (дилтиазем, нифедипин, верапамил), противогрибковые (кетоконазол, итраконазол) и антиаритмические средства (хинидин, амиодарон, пропафенон), иммунодепрессанты (циклоsporин, такролимус) [61, 62]. Однако, несмотря на возможность развития побочных эффектов, колхицин считается относительно безопасным препаратом [64–66].

Согласно мнению экспертов, женщинам с ССЛ, планирующим беременность, а также после зачатия рекомендуется сохранять терапию колхицином, так как она снижает риски выкидышей и преждевременных родов [52, 53]. Отсутствие увеличения числа пороков развития у детей, рожденных от родителей с ССЛ, принимавших колхицин, является доказательством его безопасности, а снижение риска выкидышей и преждевременных родов, равно как и благополучные исходы таких беременностей, — основанием к его приему во время беременности [52, 53].

Альтернативная биологическая терапия

В научной литературе описано множество попыток применения других иммуномодулирующих препаратов для лечения ССЛ в случаях резистентности или непереносимости колхицина. В их числе азатиоприн, ингибиторы фактора некроза опухолей (tumor necrosis factor, TNF) α (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб), блокаторы IL1 (анакинра, канакинумаб), празозин, талидомид, интерферон альфа. Из всего множества препаратов только блокаторы IL1 показали свою эффективность для терапии колхицинрезистентных форм ССЛ [67, 68]. Следует отметить тот факт, что блокаторы TNF α , как правило, недостаточно эффективны в качестве средства профилактики приступов у пациентов с ССЛ. Однако в случаях, когда блокаторы TNF α назначаются пациентам с ССЛ и хроническим артритом, они оказывают влияние не только на артрит, но и на течение ССЛ [69].

Блокаторы IL1

Среди блокаторов IL1 в реальной клинической практике применялись анакинра (описание клинических случаев), рилонацепт и канакинумаб (рандомизированные клинические испытания). В случаях применения анакинры в течение 2–18 мес в дозе 1–2 мг/кг в день для детей и 100 мг в день для взрослых с ССЛ показано быстрое достижение фазы неактивного заболевания и купирования лабораторных проявлений болезни [67, 68]. Из 12 пациентов с тяжелой ССЛ, получавших терапию рилонацептом в дозе 2,2 мг/кг (максимально 160 мг), у 8 существенно уменьшилась частота приступов по сравнению с плацебо [70]. Частота приступов ССЛ у пациентов, получавших рилонацепт, составила в среднем 0,8 в месяц по сравнению с 2 приступами в месяц в группе плацебо. Вместе с тем препарат не влиял на продолжительность приступов. Недостатками исследования являются маленький размер выборки, несбалансированность по полу, гетерогенность пациентов по возрасту, по показаниям к назначению рилонацепта [70].

В исследовании CLUSTER было показано, что на терапию канакинумабом (в дозе 150–300 мг на введение каждые 4 нед) через 16 нед ответили (купирование приступа: оценка активности заболевания врачом < 2 по визуальной аналоговой шкале от 0 до 10;

СРБ < 10 мг/л, САА < 10 мг/л или снижение оценки активности заболевания, уровня СРБ и САА > 70%, а также отсутствие новых приступов) 61% пациентов (19 из 31), в группе плацебо — только 6% (2 из 32) [71]. Кроме того, врачебная оценка активности заболевания < 2 была зафиксирована у 65% пациентов, получавших канакинумаб, и только у 9% в группе плацебо. Снижение уровня СРБ < 10 мг/л и САА < 10 мг/л было достигнуто, соответственно, у 68 и 26% пациентов, получавших канакинумаб, по сравнению с 6 и 0% в группе плацебо [71]. У взрослых пациентов с ССЛ в ответ на терапию канакинумабом в течение 12 нед (в дозе 150–300 мг на введение каждые 4 нед) наблюдалась нормализация показателей СОЭ и САА. Кроме того, у всех пациентов отмечено сокращение частоты приступов более чем на 50%, приступы сохранялись у 56% пациентов, а развитие очередного приступа после введения последней дозы канакинумаба (150–300 мг) наступало в сроки от 31 до 78 сут (медиана 71 сут) [25].

В исследовании по применению блокаторов IL1 был аккумулирован опыт 21 центра из разных географических регионов Турции [72]. В исследовании участвовали 172 пациента, средний возраст — 36 лет (от 18 до 68 лет), средний возраст дебюта ССЛ — 13 лет (диапазон 1–48), средняя доза колхицина — 1,7 мг/сут (диапазон 0,5–4,0). Анакинру получал 151 пациент (96,4% получали по 100 мг/сут, 3,6% — по 50–300 мг/сут), канакинумаб — 21 (67% получали по 150 мг каждые 4 нед, 24% — по 150 мг каждые 8 нед, 9% — по 150 мг каждые 12 нед). Продолжительность терапии блокаторами IL1 была не менее 6 мес, основанием для ее применения — резистентность к колхицину (у 84%) и амилоидоз (у 12%). За время наблюдения (диапазон 6–98 мес, в среднем 20 мес) частота атак ССЛ снизилась в среднем с 16,8 до 2,4 в год ($p < 0,001$); 42% пациентов, резистентных к колхицину, не имели атак. Существенно снизились сывороточные уровни СРБ — в среднем с 49,4 (min-max 0–220) до 9,3 (0–110) мг/л, уровни СОЭ — с 43,2 (2–129) до 18,7 (0–154) мм/ч, суточная экскреция белка — с 5,5 до 3,6 г/сут [72].

У 17 пациентов с колхицинрезистентной ССЛ и доказанным АА-амилоидозом с поражением почек терапия блокаторами IL1 сопровождалась существенным снижением уровней СОЭ и СРБ и их нормализацией у 12 человек; суточная экскреция белка снизилась с 1606 до 519 мг/сут ($p = 0,008$). Все пациенты исходно получали анакинру в дозе 100 мг/сут, а в случае проведения заместительной почечной терапии (гемодиализа или перитонеального диализа) — по 100 мг через сутки. У 7 пациентов в последующем была произведена замена на канакинумаб в дозе 150 мг каждые 4 нед, у 2 пациентов доза была повышена до 300 мг каждые 4 нед по причине лейкопении, инъекционных реакций и неэффективности. Продолжительность наблюдения составила от 3 до 58 мес (медиана 16 мес) [73].

Еще в одном исследовании ($n = 14$, из них трое в возрасте 13 лет) было показано, что в реальной клинической практике на фоне терапии канакинумабом (в дозе от 150 мг каждые 4 нед до 150 мг каждые 8 нед) была достигнута быстрая и стойкая ремиссия заболевания — как клиническая (у 79% пациентов через 2 мес лечения), так и лабораторная (у 92% пациентов после 3 мес лечения) [74].

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ ПРОТИВОВРЕМАТИЧЕСКОЙ ЛИГИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ССЛ (EULAR, 2016)

1. В идеале диагностика и стартовая терапия больных ССЛ должны осуществляться врачом, имеющим опыт ведения пациентов с ССЛ.
2. Главенствующая цель терапии ССЛ — это достижение полного контроля над приступами ССЛ и минимизация субклинического воспаления (целевые значения СРБ < 10 мг/л, САА < 10 мг/л).
3. Терапия колхицином должна быть начата сразу после установления клинического диагноза ССЛ.
4. Колхицин назначается одно- или двукратно в сутки в зависимости от переносимости и комплаентности пациента.
5. Сохранение атак или субклинического воспаления является показанием к увеличению дозы колхицина.
6. Комплаентные пациенты, не отвечающие на максимально переносимую дозу колхицина, должны рассматриваться как колхицинрезистентные. Этим пациентам показано назначение альтернативной биологической терапии.
7. Лечение ССЛ должно быть интенсифицировано в случае наличия АА-амилоидоза с применением максимально переносимых доз колхицина в комбинации с биологическими препаратами.
8. Физический или эмоциональный стресс может спровоцировать приступ ССЛ, что может быть основанием для ситуационного (временного) повышения дозы колхицина.
9. Эффективность, токсичность и комплаентность терапии у пациентов с ССЛ необходимо мониторировать каждые 6 мес.
10. У пациентов, получающих терапию колхицином, необходимо контролировать уровень печеночных ферментов. При повышении уровня более чем в 2 раза от верхней границы нормы доза колхицина должна быть уменьшена — причина гиперферментемии уточнена.
11. У пациентов с хронической почечной недостаточностью риск развития побочных эффектов выше, в связи с чем необходим тщательный контроль таких эффектов, в особенности контроль уровня креатинфосфокиназы. При развитии побочных эффектов доза колхицина должна быть уменьшена.
12. Токсические эффекты колхицина являются весьма серьезными нежелательными явлениями: необходимо помнить о них и предупреждать их.
13. При развитии приступа ССЛ всегда необходимо помнить и о других возможных причинах. В момент приступа необходимо продолжать текущую дозу колхицина и добавлять НПВП.
14. Колхицин не следует отменять перед зачатием, во время беременности и кормления грудью. Текущие рекомендации не поддерживают необходимость проведения амниоцентеза.
15. В целом лицам мужского пола нет необходимости отменять колхицин перед зачатием, за исключением случаев азооспермии или олигоспермии, связанных с колхицином. В этих случаях возможны временное снижение дозы или временная отмена колхицина. При необходимости возможно кратковременное (на 3 мес) назначение блокаторов IL1 на время вос-

становления сперматогенеза. После зачатия возможен возврат к терапии колхицином.

16. Хронический артрит у пациентов с ССЛ может требовать дополнительного применения НПВП, болезнью-модифицирующих или генно-инженерных биологических препаратов.
17. В случаях выраженной фебрильной миалгии необходимо применение глюкокортикостероидов для купирования данного состояния; НПВП и блокаторы IL1 могут дополнительно быть использованы для лечения выраженной фебрильной миалгии.
18. Если пациент находится в клинико-лабораторной ремиссии: отсутствие приступов ССЛ и повышения маркеров острой фазы в течение > 5 лет после консультации специалиста в терапии ССЛ может рассматриваться как возможность уменьшения дозы колхицина при условии последующего длительного и тщательного наблюдения. Рекомендуется снижение дозы колхицина не более чем на 0,5 мг не чаще чем 1 раз в 6 мес при условии клинического и лабораторного контроля каждые 6 мес.

Таким образом, согласно рекомендациям EULAR [58], блокада рецепторов IL1 считается «перспективным вариантом терапии второй линии» для пациентов:

- с устойчивостью к колхицину: ≥ 1 обострения в месяц, несмотря на лечение колхицином в максимальной переносимой дозе длительностью не менее 6 мес, но только после проверки приверженности к лечению;
- «плохо переносящих даже нечастые обострения или имеющих признаки значимого стойкого субклинического воспаления», то есть с риском, а также семейным анамнезом по развитию амилоидоза;
- с непереносимостью колхицина.

В рекомендациях EULAR отмечено также, что блокада рецепторов IL1 играет особенно важную роль в лечении пациентов с семейным анамнезом АА-амилоидоза [58].

Прогноз

Прогноз заболевания является относительно благоприятным, особенно в случаях наличия низкопенетрантных мутаций, при отсутствии гомозиготного фенотипа по мутации M694V, в случае хорошего ответа на лечение и отсутствии непереносимости колхицина. При наличии тяжелого течения ССЛ, непереносимости или резистентности к колхицину у пациента существенно страдает качество жизни [47], имеются также высокий риск развития амилоидоза [9, 29], необходимость в проведении гемодиализа и трансплантации, что существенно влияет на продолжительность жизни [9, 29, 47]. Применение современных генно-инженерных биологических препаратов позволяет улучшить качество жизни, а также прогноз пациентов с тяжелым течением ССЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ССЛ является сравнительно редким заболеванием и должна быть включена в круг дифференциальной диагностики периодических лихорадок у детей, особенно у пациентов определенной этнической принадлежности (в которых распространены высокопатогенные мутации гена *MEFV*). Диагностика ССЛ остается преимущественно клинической, генетические исследования имеют подтверждающее значение. Основой терапии пациентов с ССЛ является колхицин. В случаях резистентности или

непереносимости колхицина препаратами выбора являются блокаторы IL1.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Новартис».

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Novartis.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. М. Костик — получение гонораров за чтение лекций от компаний «Пфайзер», «Эббви», «Новартис».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999;97(1):133–144. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80721-7.
2. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90(4):797–807. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80539-5.
3. French FMFC. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997;17(1):25–31. doi: 10.1038/ng0997-25.
4. igh.cnrs.fr [Internet]. Institut de genetique humaine. Infefers: an online database for autoinflammatory mutations [cited 2018 Aug 14]. Available from: <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infefers/>.
5. Park H, Bourla AB, Kastner DL, et al. Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(8):570–580. doi: 10.1038/nri3261.
6. Simon A, van der Meer JW. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(1):R86–98. doi: 10.1152/ajpregu.00504.2006.
7. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(26):9982–9987. doi: 10.1073/pnas.0602081103.
8. Aksentijevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(8):469–478. doi: 10.1038/nrrheum.2011.94.
9. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967;43(2):227–253. doi: 10.1016/0002-9343(67)90167-2.
10. Kastner DL, Aksentijevich I. *Intermittent and periodic arthritis syndromes*. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 15th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. pp. 1411–1461.
11. Салугина С.О., Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С. Аутовоспалительные синдромы — «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2012. — Т. 91. — № 5 — С. 120–132. [Salugina SO, Kuz'mina NN, Fedorov ES. Autovospalitel'nye sindromy — «novaya» mul'tidistsiplinarnaya problema pediatrii i revmatologii. *Pediatria*. 2012;91(5):120–132. (In Russ).]
12. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(7):553–555. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200674.
13. Toutou I. Standardized testing for mutations in familial Mediterranean fever. *Clin Chem*. 2003;49(11):1781–1782. doi: 10.1373/clinchem.2003.025791.
14. Jarjour RA, Al-Berrawi S. Familial Mediterranean fever in Syrian children: phenotype-genotype correlation. *Rheumatol Int*. 2015;35(4):629–634. doi: 10.1007/s00296-014-3116-x.
15. Toutou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(7):473–483. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200658.

CONFLICT OF INTERESTS

Mikhail M. Kostik — receiving fees for lecturing from Pfizer, AbbVie, Novartis.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

М. М. Костик <http://orcid.org/0000-0002-1180-808>

О. В. Жогова <https://orcid.org/0000-0002-2336-6246>

Н. В. Лагунова <http://orcid.org/0000-0001-5296-2752>

С. В. Ивановский <https://orcid.org/0000-0001-8814-1948>

О. Л. Колобова <https://orcid.org/0000-0002-6980-8046>

Л. Н. Мельникова <https://orcid.org/0000-0002-6437-2546>

16. Yigit S, Bagci H, Ozkaya O, et al. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever in the Black Sea region of Turkey: Samsun experience [corrected]. *J Rheumatol*. 2008;35(1):106–113.
17. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395–398. doi: 10.1093/rheumatology/ken509.
18. Barut K, Sahin S, Adrovic A, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):67–74. doi: 10.1007/s00296-017-3796-0.
19. Ece A, Cakmak E, Uluca U, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int*. 2014;34(2):207–212. doi: 10.1007/s00296-013-2858-1.
20. Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(1):67–72. doi: 10.1093/rheumatology/39.1.67.
21. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77(4):268–297. doi: 10.1097/00005792-199807000-00005.
22. Ben-Chetrit E, Toutou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1447–1453. doi: 10.1002/art.24458.
23. Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genet Med*. 2011;13(3):263–269. doi: 10.1097/GIM.0b013e31820e27b1.
24. Kone-Paut I, Hentgen V, Toutou I. Current data on familial Mediterranean fever. *Joint Bone Spine*. 2011;78(2):111–114. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.09.021.
25. Gul A, Ozdogan H, Erer B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:243. doi: 10.1186/s13075-015-0765-4.
26. Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A, Ben-Chetrit E. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever are they more frequent? *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36(5):316–321. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.11.002.
27. Kasifoglu T, Cansu DU, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Intern Med*. 2009;48(7):523–526. doi: 10.2169/internalmedicine.48.1602.
28. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr*. 1996;155(7):540–544. doi: 10.1007/bf01957901.
29. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1–11. doi: 10.1097/01.md.0000152370.84628.0c.
30. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1416–1419. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1416::aid-art236>3.0.co;2-6.

31. Ozen S, Bakkaloglu A, Yilmaz E, et al. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *J Rheumatol*. 2003;30(9):2014–2018.
32. Borman P, Gokoglu F, Tasbas O, et al. Familial Mediterranean fever-related spondyloarthropathy. *Singapore Med J*. 2009;50(3):e116–119.
33. Eshed I, Rosman Y, Livneh A, et al. Exertional leg pain in familial Mediterranean fever: a manifestation of an underlying enthesopathy and a marker of more severe disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11):3221–3226. doi: 10.1002/art.38797.
34. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, et al. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 1997;27(2):67–72. doi: 10.1016/s0049-0172(97)80007-8.
35. Padeh S, Shinar Y, Pras E, et al. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2003;30(1):185–190.
36. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(1):79–81. doi: 10.1136/ard.61.1.79.
37. Bayram MT, Cankaya T, Bora E, et al. Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2015;35(8):1393–1398. doi: 10.1007/s00296-015-3227-z.
38. Kilic A, Varkal MA, Durmus MS, et al. Relationship between clinical findings and genetic mutations in patients with familial Mediterranean fever. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:59. doi: 10.1186/s12969-015-0057-1.
39. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2361–2371. doi: 10.1056/NEJMoa070265.
40. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):387–391. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.011.
41. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):635–641. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206844.
42. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879–1885. doi: 10.1002/art.1780401023.
43. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(2):92–97. doi: 10.1080/030097498440949.
44. Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Cakar N, et al. Application of the new pediatric criteria and Tel Hashomer criteria in heterozygous patients with clinical features of FMF. *Eur J Pediatr*. 2011;170(8):1055–1057. doi: 10.1007/s00431-011-1404-y.
45. Kondi A, Hentgen V, Piram M, et al. Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(11):2200–2203. doi: 10.1093/rheumatology/keq252.
46. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):388–390. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.045.
47. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(2):105–112. doi: 10.1038/nrrheum.2010.181.
48. Celkan T, Celik M, Kasapcopur O, et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease. *Pediatr Hematol Onco*. 2005;22(8):657–665. doi: 10.1080/08880010500278681.
49. Aharoni D, Hiller N, Hadas-Halpern I. Familial Mediterranean fever: abdominal imaging findings in 139 patients and review of the literature. *Abdom Imaging*. 2000;25(3):297–300. doi: 10.1007/s002610000006.
50. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;26(3):612–627. doi: 10.1016/S0049-0172(96)80012-6.
51. Salah S, El-Masry SA, Sheba HF, et al. Bone Mineral Density in Egyptian Children with Familial Mediterranean Fever. *Iran J Med Sci*. 2016;41(1):2–8.
52. Ben-Chetrit E, Berkun Y, Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A. The outcome of pregnancy in the wives of men with familial mediterranean fever treated with colchicine. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(2):549–552. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.07.004.
53. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, Ben-Chetrit E. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):143–148. doi: 10.1002/acr.20061.
54. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1862–1866. doi: 10.1002/art.24570.
55. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1851–1861. doi: 10.1002/art.24569.
56. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of auto-inflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678–685. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268.
57. Erken E, Ozer HT, Bozkurt B, et al. Early suppression of familial Mediterranean fever attacks by single medium dose methyl-prednisolone infusion. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):370–372. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.10.004.
58. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644–651. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690.
59. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972;287(25):1302. doi: 10.1056/NEJM197212212872514.
60. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, et al. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med*. 1974;291(18):934–937. doi: 10.1056/NEJM197410312911804.
61. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119:e474–483. doi: 10.1542/peds.2006-1434.
62. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl 67):S77–86.
63. Manna R, Cerquaglia C, Curigliano V, et al. Clinical features of familial Mediterranean fever: an Italian overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13 Suppl 1:51–53.
64. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28(1):48–59. doi: 10.1016/s0049-0172(98)80028-0.
65. Padeh S, Gerstein M, Berkun Y. Colchicine is a safe drug in children with Familial Mediterranean Fever. *J Pediatr*. 2012;161(6):1142–1146. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.047.
66. Berkun Y, Wason S, Briq R, et al. Pharmacokinetics of colchicine in pediatric and adult patients with familial Mediterranean fever. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(4):1121–1130. doi: 10.1177/039463201202500429.
67. Ozen S, Bilginer Y, Aktay Ayaz N, Calguneri M. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *J Rheumatol*. 2011;38(3):516–518. doi: 10.3899/jrheum.100718.
68. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, et al. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):265–271. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.003.
69. Sakalliglu O, Duzova A, Ozen S. Etanercept in the treatment of arthritis in a patient with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(4):435–437.
70. Hashkes P, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Riloncept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(8):533–541. doi: 10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00003.
71. De Benedetti F, Anton J, Ben-Chetrit E, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with periodic fever syndromes (colchicine-resistant FMF, HIDS/MKD and TRAPS): results from a Phase 3, Pivotal, Umbrella Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(Suppl 10):3205.
72. Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, et al. Nationwide experience with off-label use of interleukin-1 targeting treatment in Familial Mediterranean Fever patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(7):1090–1094. doi: 10.1002/acr.23446.
73. Varan O, Kucuk H, Babaoglu H, et al. Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis. *Mod Rheumatol*. 2018;1–4. doi: 10.1080/14397595.2018.1457469.
74. Laskari K, Boura P, Dalekos GN, et al. Longterm beneficial effect of canakinumab in colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol*. 2017;44(1):102–109. doi: 10.3899/jrheum.160518.

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Дворяковская^{1, 2}, К.Б. Исаева¹, Т.В. Слепцова¹, Р.В. Денисова¹,
М.А. Солошенко¹, О.Л. Ломакина¹, А.Н. Фетисова¹, М.Г. Рудницкая¹, Д.Д. Ванькова¹,
Ю.М. Дьяконов², А.А. Альшевская³, А.В. Москалёв³, А.В. Мамутова¹

¹ Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский центр биостатистики и клинических исследований, Новосибирск,
Российская Федерация

Ранние прогностические факторы ответа на терапию адалимумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: проспективное когортное исследование

381

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующая ревматологическим отделением НМИЦ здоровья детей, декан педиатрического факультета Первого МГМУ имени 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: 06.09.2018 г., принята к печати: 30.10.2018 г.

Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа широко используют в лечении ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Для достижения максимальной эффективности генно-инженерных биологических препаратов необходимо изучение прогностических факторов ответа на терапию. **Цель исследования** — определить ранние предикторы ответа на терапию адалимумабом у пациентов с ЮИА без системных проявлений. **Методы.** В проспективном когортном исследовании анализировали результаты лечения пациентов с ЮИА без системных проявлений, которым назначали адалимумаб в период с августа 2008 по август 2014 г. Изучали связи исходных демографических показателей, а также исходных и зарегистрированных через 1 мес лечения клинических и лабораторных показателей с наилучшим (ремиссия по критериям Wallace) ответом на терапию через 1 год. **Результаты.** За первый год терапии ремиссия по критериям Wallace была достигнута у 94 (43,9%) из 214 больных. При многофакторном анализе предикторами достижения ремиссии через 1 год терапии адалимумабом были улучшение по критерию АКР70 после 1 мес терапии [отношение шансов (ОШ) 3,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,7–6,7], наличие увеита в анамнезе (ОШ 1,86; 95% ДИ 1,03–3,33), уменьшение числа суставов с активным артритом после 1 мес терапии (ОШ 1,09; 95% ДИ 1,02–1,16). На фоне терапии инъекционные реакции в виде боли отмечены у 36 (16,8%) из 214 пациентов, инфекционные заболевания ЛОР-органов — у 85 (39,7%), дыхательных путей — у 17 (7,9%), тубинфицирование — у 13 (6,1%) детей. **Заключение.** Наличие увеита в анамнезе, быстрая редукция числа суставов с активным артритом и высокий уровень ответа на лечение после 1 мес терапии адалимумабом являются предикторами достижения пациентами ремиссии в течение первого года лечения.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, терапия, предикторы ответа, генно-инженерный биологический препарат, адалимумаб.

(Для цитирования): Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Денисова Р.В., Солошенко М.А., Ломакина О.Л., Фетисова А.Н., Рудницкая М.Г., Ванькова Д.Д., Дьяконов Ю.М., Альшевская А.А., Москалёв А.В., Мамутова А.В. Ранние прогностические факторы ответа на терапию адалимумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: проспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2018; 17 (5): 381–388. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1954)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это группа заболеваний с преимущественным поражением суставов длительностью более 6 нед у пациентов младше 16 лет. Главенствующим провоспалительным цитокином в патогенезе ЮИА без системных проявлений является фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF α), который вызывает в суставах разви-

тие хронического воспаления с последующей деструкцией хряща и кости [1, 2].

Длительное время основой терапии ЮИА являлись нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды и болезньюмодифицирующие противоревматические препараты (метотрексат и др.). Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) произвело революцию в лечении ЮИА [3, 4].

Первыми ГИБП были ингибиторы $\text{TNF}\alpha$ — инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб. Эффективность и безопасность этих препаратов показана в многочисленных исследованиях [5–7]. Адалимумаб — это гуманизированное моноклональное антитело, которое, в первую очередь, блокирует функции $\text{TNF}\alpha$, а также активно влияет на показатели острого воспаления — скорость оседания эритроцитов (СОЭ), концентрацию С-реактивного белка (СРБ), других цитокинов (например, интерлейкина 6) [5, 6], концентрацию матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови, которые играют важную роль в развитии деструкции суставов [8]. Препарат зарегистрирован в России с 2007 г. В настоящее время применение адалимумаба у детей с ЮИА разрешено с возраста 2 лет. Помимо ЮИА адалимумаб показан при лечении воспалительных заболеваний кишечника и псориаза. Также доказана высокая эффективность адалимумаба при лечении ЮИА, ассоциированного с увеитом [6].

Учитывая разный ответ пациентов на ГИБП, все большее число исследований в последние годы ставит целью изучение прогностических факторов, связанных с эффективностью терапии. Ответ на терапию ГИБП связан с вариантом ЮИА, а также с возрастом дебюта заболевания, использованием иных противоревматических препаратов, концентрацией островоспалительных маркеров крови [7, 9, 10]. Также во многих исследованиях [10–12] подчеркивается необходимость агрессивной терапии с ранним применением ГИБП для достижения успеха в лечении ЮИА. Так, в многоцентровом исследовании TREAT (Trial of Early Aggressive Therapy) было установлено,

что предиктором быстрого достижения стадии неактивного заболевания является меньшая длительность болезни до инициации терапии ГИБП [11]. Опубликованы данные о прогностических факторах ответа на терапию ингибиторами $\text{TNF}\alpha$ этанерцептом [7, 9] и тоцилизумабом [13]. По результатам исследований были выявлены различные прогностические факторы эффективности данных препаратов. Исследование предикторов ответа на терапию адалимумабом у пациентов с суставными вариантами ЮИА ранее не проводилось. Нами ранее были представлены предварительные данные исследования предикторов ответа на терапию адалимумабом в течение года у 198 пациентов с ЮИА без системным проявлением [14]. Однако ранние прогностические факторы ремиссии на тот момент не изучались.

Целью настоящего исследования было выявление ранних предикторов ответа на терапию адалимумабом у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведен анализ базы данных, содержащей результаты проспективного когортного исследования. База данных ранее использовалась в работах [14, 15].

Критерии соответствия

Критерии включения:

- диагноз ЮИА без системных проявлений по критериям ILAR [10];
- назначение адалимумаба впервые.

Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Tatyana M. Dvoryakovskaya^{1, 2}, Kseniya B. Isaeva¹, Tatyana V. Sleptsova¹, Rina V. Denisova¹, Margarita A. Soloshenko¹, Olga L. Lomakina¹, Anna N. Fetisova¹, Mariya G. Rudnickaya¹, Dariya D. Vankova¹, Yuri M. Dyakonov², Alina A. Alshevskaya³, Andrei V. Moskalev³, Anna V. Mamutova¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

³ Research Center for Biostatistics and Clinical Trials, Novosibirsk, Russian Federation

Early Predictors of the Response to Adalimumab Therapy in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Without Systemic Manifestations: A Prospective Cohort Study

Background. Tumour necrosis factor alpha inhibitors are widely used in the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA). To achieve maximum efficiency of genetically engineered biologic drugs, it is necessary to study predictors of the response to therapy. **Objective.** Our aim was to identify early predictors of the response to adalimumab therapy in patients with JIA without systemic manifestations. **Methods.** A prospective cohort study analysed treatment results of patients with JIA without systemic manifestations, who were prescribed adalimumab for the period from August 2008 to August 2014. We studied the relationship between baseline demographic indicators as well as baseline and registered after one month of treatment clinical and laboratory parameters and the best (remission according to the Wallace criteria) response to therapy after one year. **Results.** In the first year of therapy, 94 (43.9%) of 214 patients achieved remission according to the Wallace criteria. In a multivariate analysis, predictors of achieving remission after one year of adalimumab therapy were the improvement according to the ACR70 criterion after one month of therapy [odds ratio (OR) 3.3; 95% confidence interval (CI) 1.7–6.7], a history of uveitis (OR 1.86; 95% CI 1.03–3.33), a decrease in the number of joints with active arthritis after one month of therapy (OR 1.09; 95% CI 1.02–1.16). During therapy, injection reactions in the form of pain were observed in 36 (16.8%) of 214 patients, infectious diseases of ENT organs — in 85 (39.7%), of the respiratory tract — in 17 (7.9%), and tubinfection — in 13 (6.1%) children. **Conclusion.** The presence of uveitis, rapid reduction in the number of joints with active arthritis and a high level of response to treatment after one month of adalimumab therapy are predictors for achieving remission during the first year of treatment.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, therapy, response predictors, genetically engineered biologic drug, adalimumab.

(**For citation:** Alexeeva Ekaterina I., Dvoryakovskaya Tatyana M., Isaeva Kseniya B., Sleptsova Tatyana V., Denisova Rina V., Soloshenko Margarita A., Lomakina Olga L., Fetisova Anna N., Rudnickaya Mariya G., Vankova Dariya D., Dyakonov Yuri M., Alshevskaya Alina A., Moskalev Andrei V., Mamutova Anna V. Early Predictors of the Response to Adalimumab Therapy in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Without Systemic Manifestations: A Prospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (5): 381–388. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1954)

Условия проведения

Исследование проведено на базе ревматологического отделения ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва). Изучена медицинская документация пациентов с ЮИА без системных проявлений, которым назначался адалимумаб в период с августа 2008 по август 2014 г.

Исходы исследования

В качестве исхода терапии учитывали достижение медикаментозной ремиссии по критериям Wallace, а именно сохранение стадии неактивной болезни в течение 6 последовательных месяцев на фоне терапии. Стадию неактивной болезни устанавливали при отсутствии увеита, суставов с активным артритом, системных проявлений ЮИА (лихорадка, сыпь, серозит, спленомегалия, генерализованный лимфаденит), при нормальных значениях СОЭ (< 20 мм/ч) и СРБ (< 5 мг/л), оценке активности болезни врачом или состояния здоровья родителем/пациентом по ВАШ равной нулю, продолжительности утренней скованности < 15 мин. [16].

Предикторы ответа на терапию адалимумабом

В числе предполагаемых предикторов ответа на терапию адалимумабом изучали показатели, связанные с ответом на терапию другими ГИБП (согласно [17–19]):

- демографические: пол, возраст в начале заболевания, длительность болезни до инициации терапии;
- вариант ЮИА по классификации ILAR: полиартрит позитивный по ревматоидному фактору (РФ), полиартрит негативный по РФ, олигоартрит распространенный, олигоартрит персистирующий, энтезитассоциированный артрит, псориатический артрит [17];
- показатели активности болезни (исходный уровень, значение через 1 мес терапии и разница абсолютных значений): клинические (длительность утренней скованности, число пораженных суставов); лабораторные (СОЭ, СРБ); согласно вопросникам (оценка активности болезни врачом и состояния здоровья родителем/пациентом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале, индекс функциональной недостаточности CHAQ);
- лечение: число ранее использовавшихся болезнью-модифицирующих препаратов и ГИБП, длительность терапии каждым из препаратов, причины отмены предшествующих препаратов, сопутствующая терапия (нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные глюкокортикостероиды, метотрексат).

Оценка эффективности терапии произведена по временным точкам 1, 3, 6, 9 и 12 мес (± 3 сут). Учитывали:

- критерии улучшения АКР_{педи} 30/50/70/90 [18] или 30/50/70/90% улучшение как минимум по 3 из 6 педиатрических критериев Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}): активность болезни по оценке врача и состояния здоровья по оценке родителя/пациента по 100 мм ВАШ; индекс функциональной недостаточности по вопроснику Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ); число суставов с нарушением функции; число суставов с активным артритом; СОЭ и/или СРБ при возможном ухудшении

на $\geq 30\%$ не более чем одного показателя по сравнению с исходным значением;

- индекс активности болезни в 71 суставе Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS71) [19]: число суставов с активным артритом; оценка активности болезни врачом и состояния здоровья родителем/пациентом по 100 мм ВАШ; СОЭ; при олиго- и полиартрите отсутствие активности фиксируется при значениях индекса JADAS71 < 1 балла.

Статистический анализ

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей в группах, зафиксированных до и после терапии, проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Для определения предикторов ответа на терапию адалимумабом использовали логистический регрессионный анализ. В многофакторный анализ включались показатели, отобранные на основании предварительного однофакторного логистического регрессионного анализа при уровне значимости $p < 0,2$, а также клинически важные потенциальные предикторы. Построение модели проводилось с пошаговым расширением путем добавления факторов, приводящих к улучшению показателей модели по информационному критерию Акаике (AIC, критерий улучшения — снижение значений показателя) и скорректированному коэффициенту детерминации (adjusted R^2 , критерий улучшения — отсутствие снижения показателя). Для итоговой модели рассчитывались чувствительность как доля больных, у которых модель определяет исковое состояние (наступление ремиссии) среди всех детей с этим исходом, и специфичность как доля детей, у которых модель не прогнозирует ремиссию среди всех детей без этого исхода. Результаты регрессионного анализа для каждой переменной представлены в виде значений отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Все приведенные значения p были основаны на двусторонних тестах значимости. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Анализ данных выполнен с использованием пакета программ R-Studio версии 1.0.136 (Free Software Foundation Inc., США) с R-пакетами версии 3.3.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В период с августа 2008 по август 2014 г. адалимумаб был назначен 214 пациентам, большинство из которых было с персистирующим олигоартритом, РФ-серонегативным полиартритом и энтезитассоциированным артритом. У половины пациентов был диагностирован увеит. Все пациенты в анамнезе получали иммунодепрессанты, более чем у половины пациентов (ГИБП-наивные) адалимумаб являлся первым ГИБП (табл. 1).

К моменту назначения адалимумаба у всех пациентов имела место высокая активность заболевания по клиническим и лабораторным показателям: у 196 (91,6%)

Таблица 1. Характеристика пациентов ($n = 214$) с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на старте терапии адалимумабом

Table 1. Characteristics of patients ($n = 214$) with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations at the start of adalimumab therapy

Показатели	Значение
Пол (девочки), абс. (%)	128 (59,8)
Возраст*, лет	10,3 (7; 13,7)
Длительность анамнеза ЮИА*, лет	4 (2; 7,2)
Возраст дебюта ЮИА, лет	4 (2; 7)
Диагноз по ILAR, абс. (%):	
• РФ-позитивный полиартрит	3 (1,4)
• РФ-негативный полиартрит	50 (23,4)
• персистирующий олигоартрит	62 (29,0)
• распространенный олигоартрит	30 (14,0)
• энтезитассоциированный артрит	56 (26,2)
• псориатический артрит	13 (6,1)
Сопутствующий увеит, абс. (%)	105 (49,1)
Обострение увеита*, абс. (%)	103 (48,1)
Предшествующая терапия**	
ГИБП-наивные пациенты, абс. (%)	120 (56,1)
Два и более ГИБП в анамнезе, абс. (%)	12 (5,6)
Анти-TNF препараты в анамнезе, абс. (%)	87 (40,7)
НПВП, абс. (%)	213 (99,5)
Болезньмодифицирующие препараты, абс. (%):	
• метотрексат	197 (92,1)
• другие препараты:	149 (69,6)
— азатиоприн	5 (2,3)
— лефлуномид	14 (6,5)
— циклофосфамид	8 (3,7)
— гидроксихлорохин	27 (12,6)
— сульфасалазин	71 (33,2)
— циклоспорин	94 (43,9)
— ≥ 2 препарата одновременно	55 (25,7)
— глюкокортикостероиды (<i>per os</i>), абс. (%)	65 (30,4)
Сопутствующая терапия, абс. (%)	
• Метотрексат	173 (80,8)
• Сульфасалазин	16 (7,5)
• НПВП	136 (63,6)
• Глюкокортикостероиды (<i>per os</i>)	19 (8,9)

Примечание. * — до начала терапии адалимумабом; ** — лекарственные средства, принимаемые когда-либо до начала терапии адалимумабом. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Note. * — before adalimumab therapy; ** — drugs ever taken before adalimumab therapy. JIA — juvenile idiopathic arthritis, GEBD — genetically engineered biologic drugs, NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs.

пациентов выявлялся активный суставной синдром, у 18 (8,4%) — увеит без активного артрита (табл. 2).

Эффективность терапии. Адалимумаб вводили подкожно 1 раз в 2 нед в дозе 40 мг (независимо от веса и возраста ребенка). За 1 мес терапии адалимумабом улучшение по критерию АКР30 было достигнуто у большинства из 214 больных с ЮИА, стадия неактивной болезни согласно критериям С. Wallace — у каждого четвертого (рис.). В течение первого года наблюдения адалимумаб был отменен у 16 пациентов. Причины отмены препарата были следующими: первичная неэффективность — у 8 (3,7% от общей когорты), вторичная неэффективность — у 4 (2,4%), развитие инфекций — у 4 (1,9%). Через год терапии адалимумабом ($n = 184$) доля больных с улучшением по критерию АКР30 практически не изменилась, тогда как стадия

неактивного заболевания согласно критериям С. Wallace была установлена более чем у 2/3 пациентов. Через 1 год терапии медикаментозная ремиссия болезни была зафиксирована у 94 (43,9%) из 214 больных.

Безопасность терапии. В течение 12 мес у 36 (16,8%) из 214 пациентов отмечено возникновение боли в месте введения адалимумаба. Инфекционные заболевания ЛОР-органов (тонзиллиты, отиты) были отмечены у 85 (39,5%), дыхательных путей (бронхит, пневмония) — у 17 (7,9%) пациентов. У 13 (6,1%) детей была выявлена тубинфицированность.

Предикторы исходов терапии

По результатам однофакторного регрессионного анализа с достижением медикаментозной ремиссии по

Таблица 2. Динамика лабораторных и клинических показателей активности ювенильного идиопатического артрита исходно и через 1 мес терапии адалимумабом

Table 2. Dynamics of laboratory and clinical parameters of juvenile idiopathic arthritis activity initially and after one month of adalimumab therapy

Показатели	Исходно*	Через 1 мес	Разница**	p
СОЭ, мм/ч	23 (11; 40)	10 (5; 19)	11 (-3; 24)	0,001
СРБ, мг/л	5,9 (1; 18)	0,8 (0; 4,5)	3,9 (0,3; 13)	0,001
Длительность утренней скованности, мин	60 (20; 120)	0 (0; 15)	60 (15; 120)	0,001
Число болезненных суставов, абс.	4 (2; 10)	0 (0; 1)	4 (2; 8)	0,001
Число припухших суставов, абс.	4 (2; 8)	2 (0; 4)	1 (0; 4)	0,001
Число суставов с ограничением объема движений, абс.	4 (2; 11)	3 (0; 7)	0 (0; 2)	0,001
Число активных суставов, абс.	4 (2; 10)	2 (0; 4)	2 (0; 5)	0,001
Оценка активности болезни по ВАШ (врач), баллы	60,5 (50; 74)	30 (9; 40)	30,5 (23; 44)	0,001
Оценка состояния здоровья по ВАШ (родитель/пациент), баллы	73 (63; 88)	33 (12; 48)	37 (29; 50)	0,001
СНАQ, баллы	1 (0,5; 1,8)	0,3 (0; 0,8)	0,6 (0,3; 1)	0,001
JADAS71, баллы	19,5 (14,9; 28,1)	8,3 (2,2; 14)	10,5 (7,2; 15,9)	0,001
Стадия неактивной болезни по критериям Wallace, абс. (%)	0 (0)	49 (22,9)	-	0,001

Примечание. * — на момент начала терапии адалимумабом; ** — разница между исходным значением показателя и его значением через 1 мес терапии. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

Note. * — by the time of adalimumab therapy; ** — difference between the initial value of the parameter and its value after one month of therapy. ESR — erythrocyte sedimentation rate, CRP — C-reactive protein, VAS — visual analogue scale.

Таблица 3. Предикторы достижения ремиссии по критериям Wallace у детей ($n = 214$) с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений через 12 мес терапии адалимумабом: результаты однофакторного логистического регрессионного анализа

Table 3. Predictors for achieving remission according to the Wallace criteria in children ($n = 214$) with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations after 12 months of adalimumab therapy: results of a single-factor logistic regression analysis

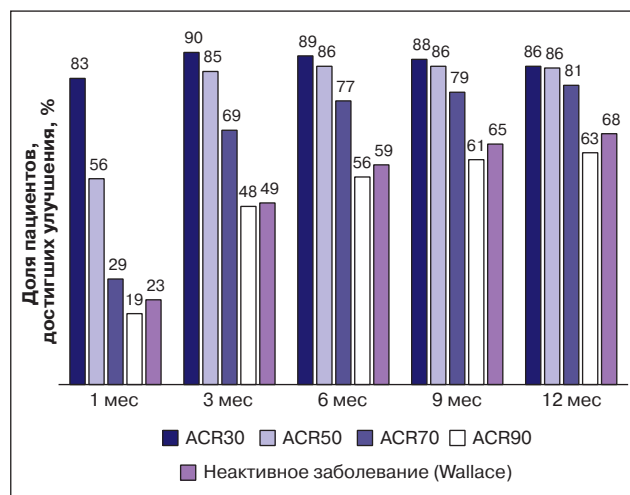
Показатели	ОШ (95% ДИ)	p
Изменение числа суставов с ограничением объема движений*	1,076 (1,037–1,121)	0,001
Достижение АКР70 через 1 мес терапии	3,069 (1,637–5,966)	0,001
JADAS71 (исходно)	1,046 (1,02–1,074)	0,001
Увеит в анамнезе	2,326 (1,348–4,055)	0,003
Индекс СНАQ (исходно)	1,636 (1,165–2,326)	0,005
Изменение оценки состояния здоровья по ВАШ (родитель/пациент)*	0,977 (0,96–0,992)	0,005
Достижение стадии неактивной болезни по Wallace через 1 мес терапии	2,722 (1,389–5,578)	0,005
Достижение АКР30 через 1 мес терапии	2,833 (1,363–6,181)	0,007
Изменение числа суставов с активным артритом*	1,084 (1,026–1,154)	0,007
Изменение концентрации СРБ*	1,056 (1,017–1,107)	0,012
Изменение СОЭ*	1,03 (1,007–1,057)	0,015
Изменение числа болезненных суставов*	1,051 (1,01–1,098)	0,018
Изменение числа припухших суставов*	1,055 (0,99–1,132)	0,109
Применение неанти-TNF ГИБП в анамнезе	2,422 (0,829–8,013)	0,118
Длительность утренней скованности (исходно)	1,002 (0,999–1,004)	0,142
Возраст начала заболевания, лет	1,052 (0,981–1,13)	0,159
Возраст начала терапии адалимумабом, лет	1,043 (0,979–1,112)	0,197

Примечание. * — расчет значений ОШ (95% ДИ) выполнен для величины уменьшения исходных значений показателя через 1 мес терапии адалимумабом. Для количественных показателей ОШ (95% ДИ) рассчитывалось для изменения значений показателя на соответствующую единицу. Из всех исследованных параметров (всего 107) приведены факторы, для которых показан уровень значимости $p < 0,2$. ВАШ — визуальная аналоговая шкала, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

Note. * — the OR values (95% CI) were calculated for the magnitude of the decrease in the initial values of the parameter after one month of adalimumab therapy. For quantitative parameters, the OR value (95% CI) was calculated for changes in the parameter values by the corresponding unit. Of all studied parameters (a total of 107), factors with a significance level of $p < 0.2$ are shown. VAS — visual analogue scale, ESR — erythrocyte sedimentation rate, CRP — C-reactive protein, GEBC — genetically engineered biologic drugs.

Рис. Динамика достижения АКР30/50/70/90 и стадии неактивного заболевания (по Wallace) в течение 12 мес терапии адалимумабом

Fig. Dynamics of reaching ACR30/50/70/90 and the inactive disease stage (by Wallace) during 12 months of adalimumab therapy



Примечание. Доля пациентов, достигших соответствующего исхода, рассчитана согласно анализу intention-to-treat, т.е. для всех 214 пациентов, включенных в анализ.

Note. The proportion of patients who achieved the relevant outcome was calculated according to the intention-to-treat analysis, i.e. for all 214 patients included in the analysis.

критериям Wallace через 12 мес терапии были ассоциированы большее число суставов с ограничением движений, наличие увеита в анамнезе, высокие уровни JADAS и CHAQ до начала лечения, а также значительное снижение уровней островоспалительных маркеров крови и значительное улучшение активности заболевания по АКР и ВАШ в течение 1 мес (табл. 3).

Модель, включающая в себя достижение улучшения по критерию АКР70 после 1 мес терапии, наличие увеита в анамнезе, уменьшение числа суставов с активным артритом после 1 мес терапии, использование в анамнезе ГИБП с другим механизмом действия, обладала наилуч-

шими характеристиками качества в соответствии с информационным показателем AIC (табл. 4). Факт применения неанти-TNF ГИБП в анамнезе, хотя и не оказался значимым в многофакторной модели, может иметь существенное влияние на достижение ремиссии. Одновременный учет 3 параметров анализируемой модели (достижение АCR70 после 1 мес терапии, наличие увеита в анамнезе, уменьшение числа суставов с активным артритом после 1 мес терапии на 2 и более суставах) прогнозирует достижение ремиссии в течение 1 года терапии с чувствительностью 34% (32/94) и специфичностью 91% (109/120).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В течение 1 года терапии адалимумабом ремиссия по критерию Wallace была достигнута более чем у 40% больных с ЮИА без системных проявлений. Статистически значимыми предикторами ответа на терапию адалимумабом в течение первого года были улучшение по критерию АКР70 и уменьшение числа суставов с активным артритом в течение 1 мес лечения, а также указание на перенесенный увеит в анамнезе.

Обсуждение основного результата исследования

Существует большое число исследований, доказывающих высокую эффективность адалимумаба при ЮИА, ассоциированном с увеитом, при анкилозирующем спондилоартрите, а также при псориазе и воспалительных заболеваниях кишечника [6, 20, 21]. Такие работы указывают на то, что вариант ЮИА является одним из предикторов эффективности препарата, а также на то, что врачи предпочитают назначать адалимумаб пациентам с внесуставными проявлениями ЮИА [22]. Наше исследование в очередной раз доказало, что наличие увеита (в том числе, в анамнезе) является веским основанием назначить пациенту адалимумаб.

В исследованиях предикторов ответа на терапию ингибиторами TNF у взрослых пациентов с анкилозирующим спондилитом показано значение таких факторов, как

Таблица 4. Предикторы достижения ремиссии по критериям Wallace у детей ($n = 214$) с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений через 12 мес терапии адалимумабом: результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

Table 4. Predictors for achieving remission according to the Wallace criteria in children ($n = 214$) with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations after 12 months of adalimumab therapy: results of a multifactor logistic regression analysis

Показатели	ОШ (95% ДИ)*	p
Достижение ACR70 после 1 мес терапии	3,257 (1,667–6,667)	0,001
Увеит в анамнезе	1,855 (1,031–3,333)	0,041
Уменьшение числа суставов с активным артритом после 1 мес терапии**	1,089 (1,02–1,163)	0,01
Применение неанти-TNF ГИБП в анамнезе***	1,919 (0,592–6,667)	0,289

Примечание. * — расчет значений ОШ (95% ДИ) выполнен для разницы исходных значений показателя и его значений через 1 мес терапии адалимумабом. Для количественных показателей величина ОШ (95% ДИ) рассчитывалась для изменения значений показателя на соответствующую единицу; ** — для изменения количества суставов взято медианное изменение на двух активных суставах; *** — показатель использован в модели, т.к. при его удалении значение AIC увеличивалось, что указывает на ухудшение прогностических характеристик модели (подробнее см. в разделе «Методы»). Характеристики модели: AIC = 276,4; $R^2 = 16\%$.

ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

Note. * — the OR values (95% CI) were calculated for the difference between the initial values of the parameter and its values after one month of adalimumab therapy. For quantitative parameters, the OR value (95% CI) was calculated for changes in the parameter values by the corresponding unit; ** — a median change on two active joints is taken for changes in the joint count; *** — the parameter is used in the model as when it was deleted, the AIC value increased, which indicates a deterioration in the prognostic characteristics of the model (for details, see «Methods»). Model specifications: AIC = 276.4; $R^2 = 16\%$. GEBD — genetically engineered biological drugs.

высокие уровни острофазных индикаторов воспаления (СРБ и СОЭ), более молодой возраст, высокая оценка активности болезни по ВАШ пациентом до начала лечения [23]. Эти данные важно принимать во внимание и при назначении лечения детям с ЮИА, учитывая, что энтезитассоциированный артрит в настоящий момент рассматривают как детский вариант анкилозирующего спондилита [1, 24]. В исследовании предикторов ответа на лечение адалимумабом среди 1250 пациентов с анкилозирующим спондилитом было выявлено, что более молодой возраст, наличие HLA-B27 антигена, высокий уровень СРБ и отсутствие в анамнезе терапии ингибиторами TNF α являются факторами высокой эффективности проводимой терапии, а именно достижения критериев BASDAI50, ASAS40 и частичной ремиссии в течение 12 нед лечения [25]. Псориатический артрит, увеит, анкилозирующий спондилит, воспалительные заболевания кишечника входят в группу HLA-B27-ассоциированных заболеваний. И при всех этих заболеваниях, как отмечено выше, адалимумаб высокоэффективен [6, 20, 21]. В нашей работе HLA-B27 антиген не изучался как прогностический фактор, однако вышеописанные исследования указывают на то, что определение HLA-B27 антигена желательно и у пациентов с ЮИА для дальнейшего подбора терапии.

Большинство ГИБП демонстрируют эффективность уже в первые недели терапии, что можно оценить по изменению лабораторных и клинических показателей [5, 10]. Полученные нами результаты указывают на то, что чем лучше первоначальный ответ на терапию адалимумабом в течение первого месяца, тем лучше будет эффект проводимой терапии в течение года. В клинической практике такие данные позволяют вовремя решить вопрос о необходимости коррекции проводимого лечения.

Изучение прогностических факторов ответа на терапию адалимумабом при суставных вариантах ЮИА ранее не проводилось. Однако часто сравнивается между собой эффективность препаратов, в настоящий момент одобренных для использования в первой линии терапии при ЮИА, — этанерцепт, адалимумаб, тоцилизумаб [9, 22]. Нами также ранее проведены исследования предикторов эффективности терапии этанерцептом и тоцилизумабом [9, 13]. По результатам исследований выявлено, что для достижения лучшей эффективности каждого из препаратов необходимо сочетание клинических, лабораторных, анамнестических факторов. Часть факторов противоречива: так, по данным зарубежных исследований, высокий уровень островоспалительных маркеров крови являлся предиктором хорошего ответа на терапию этанерцептом, а в исследовании, проведенном на базе нашего Центра, этот показатель явился прогностическим фактором недостаточной эффективности препарата [7, 9].

Все работы подчеркивают нюансы при использовании каждого из препаратов: например, этанерцепт лучше использовать у пациентов с дебютом болезни в возрасте младше 4 лет [7, 9, 22], адалимумаб — у пациентов с увеитом в анамнезе [10, 22], а тоцилизумаб — в первую очередь при ЮИА с системным началом [10, 13], хотя он эффективен и при суставных вариантах ЮИА [10, 13]. Изучается множество клинических, демографических, лабораторных показателей; есть противоречивые

данные, однако важно отметить, что все исследования указывают на необходимость более раннего начала агрессивной терапии, включающей ГИБП, у пациентов с прогрессирующим течением заболевания.

Ограничения исследования

Ограничения исследования связаны с особенностями выборки пациентов. В наше исследование включались все госпитализированные в отделение пациенты с ЮИА без системных проявлений, получавшие адалимумаб. Это привело к преобладанию среди них больных с персистирующим артритом, полиартритом и энтезитассоциированным артритом. Нам не удалось выделить другие варианты ЮИА для анализа предикторов внутри них, что, несомненно, представляет значительный интерес и нуждается в дальнейшем изучении. Из возможных лабораторных предикторов ответа нами рассматривались только СОЭ и СРБ, большее внимание уделено демографическим и клиническим прогностическим факторам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скорость развития ответа на терапию адалимумабом (улучшение по критерию АКР70, уменьшение числа суставов с активным артритом в течение 1 мес), а также указание на увеит в анамнезе, определяют отдаленный (через 12 мес) прогноз эффективности лечения больных с ЮИА без системных проявлений. В детской практике не так много исследований предикторов ответа на терапию ГИБП, а полученные данные разнородны в связи с рассмотрением разных лабораторных и клинических факторов. Продолжение изучения предикторов ответа на терапию ГИБП обеспечит персонализированный подход к каждому пациенту.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева, Т. М. Дворяковская — получение грантов на проведение исследований от компаний Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

Р. В. Денисова — получение грантов на проведение исследований от компаний Roche, Centocor, Novartis.

Т. В. Слепцова — получение грантов на проведение исследований от компаний Centocor, Novartis.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Ekaterina I. Alexeeva, Tatyana M. Dvoryakovskaya — receiving research funding from Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

Rina V. Denisova — receiving research funding from Roche, Centocor, Novartis.

Tatyana V. Sleptsova — receiving research funding from Centocor, Novartis.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interest.

ORCID

Е. И. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

Р. В. Денисова

<https://orcid.org/0000-0002-1317-991>

М. А. Солошенко

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

А. Н. Фетисова

<https://orcid.org/0000-0002-8959-1606>

А. В. Мамутова

<https://orcid.org/0000-0003-0367-6017>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Giancane G, Alongi A, Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(5):523–529. doi: 10.1097/BOR.0000000000000417.
2. Blandizzi C, Gionchetti P, Armuzzi A, et al. The role of tumour necrosis factor in the pathogenesis of immune-mediated diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27(1 Suppl):1–10. doi: 10.1177/03946320140270S101.
3. 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):2499–2512. doi: 10.1002/art.38092.
4. Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с юношеским артритом. — М.; 2017. [Soyuz pediatrix Rossii. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu patsientov s yunosheskim artritom*. Moscow; 2017. (In Russ.)] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_yua.pdf. Ссылка активна на 12.10.2018.
5. Mourao AF, Santos MJ, Melo Gomes JA, et al. Effectiveness and long-term retention of anti-tumour necrosis factor treatment in juvenile and adult patients with juvenile idiopathic arthritis: data from Reuma.pt. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(4):697–703. doi: 10.1093/rheumatology/kev398.
6. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):517–524. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244.
7. 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.
8. Кайлина А.Н., Огородова Л.М., Часовских Ю.П., Кремер Е.Э. Показатели системы матричных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9, ТИМП-1) при ювенильных артритах у детей // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2013. — Т. 68. — № 7 — С. 36–40. [Kailina AN, Ogorodova LM, Chasovskikh YP, Kremer EE. Indices of matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9, TIMP-1) with juvenile arthritis in children. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2013;68(7):36–40. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v68i7.710.
9. Alexeeva EI, Namazova-Baranova LS, Bzarova TM, et al. Predictors of the response to etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations within 12 months: results of an open-label, prospective study conducted at the National Scientific and Practical Center of Children's Health, Russia. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):51. doi: 10.1186/s12969-017-0178-9.
10. Horneff G, Klein A, Klotzsch J, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):272. doi: 10.1186/s13075-016-1170-3.
11. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):2012–2021. doi: 10.1002/art.34343.
12. Lee WJ, Briars L, Lee TA, et al. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis or rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy*. 2016;36(12):1201–1209. doi: 10.1002/phar.1856.
13. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., и др. Прогностические факторы ответа на терапию тоцилизумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 3 — С. 207–215. [Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Isaeva KB, et al. Prognostic factors for the response to tocilizumab therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations: a cohort study. *Current Pediatrics*. 2018;17(3):207–215. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v17i3.1889.
14. Kashchenko E, Alexeeva E, Bzarova T, et al. AB0951 Factors associated with response to adalimumab treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):1387–1388. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.4011.
15. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., и др. Эффективность и безопасность длительного применения адалимумаба с иммунодепрессантами при ювенильном идиопатическом артрите без системных проявлений // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 4 — С. 464–476. [Alexeeva EI, Bzarova TM, Valieva SI, et al. Efficacy and safety of adalimumab long-term administration with immunosuppressants at juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations. *Current Pediatrics*. 2015;14(4):464–476. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v14i4.1385.
16. 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):929–936. doi: 10.1002/acr.20497.
17. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–392.
18. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(7):1202–1209. doi: 10.1002/art.1780400703.
19. Swart JF, van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM, de Roock S. Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score proves to be a useful tool in treat-to-target therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):336–342. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212104.
20. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1863–1869. doi:10.1136/ard.2008.102103.
21. Murdaca G, Colombo BM, Puppo F. Adalimumab for the treatment of immune-mediated diseases: an update on old and recent indications. *Drugs Today (Barc)*. 2011;47(4):277–288. doi: 10.1358/dot.2011.47.4.1576692.
22. Anink J, Otten MH, Gorter SL, et al. Treatment choices of paediatric rheumatologists for juvenile idiopathic arthritis: etanercept or adalimumab? *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(9):1674–1679. doi: 10.1093/rheumatology/ket170.
23. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R94. doi: 10.1186/ar3369.
24. Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1437–1439. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201388.
25. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2009;36(4):801–808. doi: 10.3899/jrheum.081048.

В.Н. Перегоедова, И.К. Богомолова, М.П. Брызгалин

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Российская Федерация

Уровень пептида YY в сыворотке крови у детей с хроническими запорами: одномоментное исследование

Контактная информация:

Перегоедова Валентина Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии лечебного и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии

Адрес: 672090, Чита, ул. Горького, д. 39а, тел.: +7 (3022) 35-43-24, e-mail: v.peregoedova@mail.ru

Статья поступила: 03.12.2017 г., принята к печати: 30.10.2018 г.

Гастроинтестинальный полипептид YY оказывает тормозящее действие на моторику толстой кишки, что может провоцировать возникновение запора. Роль этого пептида в развитии хронического запора у детей остается неизученной.

Цель исследования — определить сывороточную концентрацию пептида YY у детей с хроническими запорами.

Методы. В одномоментное исследование включали детей в возрасте от 4 до 14 лет с хроническими запорами, наблюдавшихся в гастроэнтерологическом отделении детской клинической больницы в период с марта 2014 по сентябрь 2015 г. Группу контроля сформировали из числа здоровых детей. Диагноз хронического запора устанавливали на основании Римских критериев (2016). Уровень пептида YY в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа после сбора образцов сыворотки у всех участников исследования. **Результаты.** В исследование включены 47 пациентов с хроническим запором (мальчиков 62%; медиана возраста 8 лет) и 20 здоровых детей (мальчиков 50%; медиана возраста 7,5 лет, в сравнении с основной группой $p = 0,445$). Установлено, что у детей с хроническим запором концентрация пептида YY в сыворотке крови была ниже, чем у здоровых: медиана (25-й; 75-й перцентили) 0,68 (0,24; 1,43) и 2,34 (1,41; 3,35) нг/мл соответственно ($p < 0,001$). Уровень пептида YY в группе детей с хроническими запорами не был связан с полом, возрастом; наличием колоноптоза, толсто-тонкокишечного рефлюкса; длительностью хронического запора, а также с возникновением таких осложнений, как энкопрозис и колит. **Заключение.** Выявлен низкий уровень пептида YY в сыворотке крови у детей с хроническими запорами.

Ключевые слова: дети, хронический запор, пептид YY, гастроинтестинальный полипептид.

(Для цитирования: Перегоедова В.Н., Богомолова И.К., Брызгалин М.П. Уровень пептида YY в сыворотке крови у детей с хроническими запорами: одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (5): 389–393. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1955)

ОБОСНОВАНИЕ

Частота нарушений моторной функции пищеварительного тракта при различных заболеваниях брюшной полости колеблется от 10 до 98,2%. Неверная оценка характера и степени нарушений моторики желу-

дочно-кишечного тракта может приводить к ухудшению результатов лечения. Изменения моторно-эвакуаторной функции кишечника, а именно ослабление перистальтики, то есть изменение нормального соотношения между пропульсивными и ретроградными сокращениями,

Valentina N. Peregoedova, Irina K. Bogomolova, Mikhail P. Bryzgalin

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

The Level of Peptide YY in Blood Serum of Children With Chronic Constipation: A Cross-Sectional Study

Background. The gastrointestinal polypeptide YY has an inhibitory effect on the colon motility, which can provoke constipation. The role of this peptide in the development of chronic constipation in children remains uninvestigated. **Objective.** Our aim was to determine the serum concentration of peptide YY in children with chronic constipation. **Methods.** A cross-sectional study included children aged 4–14 years with chronic constipation, who have been observed in the gastroenterology unit of the paediatric clinical hospital from March 2014 to September 2015. The control group was formed from healthy children. The diagnosis of chronic constipation was established based on the Rome criteria (2016). The blood serum level of peptide YY was determined by enzyme immunoassay after collecting serum samples from all study participants. **Results.** The study included 47 patients with chronic constipation (boys 62%; median age — 8 years) and 20 healthy children (boys 50%; median age — 7.5 years, compared with the main group $p = 0.445$). It has been found that children with chronic constipation had a lower blood serum concentration of peptide YY than healthy children: the median (25th; 75th percentile) was 0.68 (0.24; 1.43) and 2.34 (1.41; 3.35) ng/ml, respectively ($p < 0.001$). The level of peptide YY in the group of children with chronic constipation was not related to gender, age; the presence of colonoptosis, colonic/enteric reflux; the duration of chronic constipation, as well as to the occurrence of complications such as encopresis and colitis. **Conclusion.** Low blood serum levels of peptide YY were detected in children with chronic constipation.

Key words: children, chronic constipation, peptide YY, gastrointestinal polypeptide.

(For citation: Peregoedova Valentina N., Bogomolova Irina K., Bryzgalin Mikhail P. The Level of Peptide YY in Blood Serum of Children With Chronic Constipation: A Cross-Sectional Study. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (5): 389–393. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1955)

способствуют развитию запора [1]. Распространенность запоров среди детского возраста колеблется в диапазоне от 0,7 до 29,6% [2].

Известно, что большая роль в регуляции моторики толстой кишки принадлежит гастроинтестинальным полипептидам. Некоторые из них могут действовать как кишечные гормоны, другие — как местные химические агенты или нейротрансмиттеры. При нормальных размерах кишки запоры, обусловленные замедлением кишечного транзита, во многом связывают с влиянием этих гормонов [3]. За стимуляцию кишечной моторики на уровне энтеральной нервной системы отвечают ацетилхолин, мотилин, холецистокинин, нейротензин, серотонин, галанин, субстанция Р и др. Данные медиаторы действуют как циркулирующие гормоны или нейротрансмиттеры энтеральной нервной системы. Тормозящее влияние на двигательную функцию кишечника оказывают вазоактивный интестинальный полипептид, оксид азота, норадреналин, нейропептид Y, пептид YY, соматостатин. Они участвуют в процессах релаксации гладких мышц кишечника и увеличивают транзитное время [3].

Тормозящее воздействие на моторную функцию кишечника оказывает пептид YY — пептидный гормон, продуцируемый и выделяемый L-клетками кишечника в кровоток или через клеточные отростки непосредственно в клетки-мишени. Пептид YY вырабатывается в кишечнике по всей его длине, однако в дистальных отделах он синтезируется в больших количествах. Основными стимуляторами секреции пептида YY являются жиры, углеводы и желчные кислоты химуса, а также гастрин-рилизинг пептид [4, 5]. Основные эффекты пептида YY — ингибирование желудочной, желчной и панкреатической секреции и уменьшение моторной активности желудочно-кишечного тракта. В результате этого происходит явление, называемое подвздошным тормозом, когда после достижения химусом подвздошной кишки движение пептидного гормона замедляется, и он находится более длительное время в кишечнике [6].

M. El-Salhy и соавт. изучали уровень пептида YY в тканях, полученных при биопсии толстой кишки во время колоноскопии, при хроническом идиопатическом медленном транзитном запоре у взрослых [5, 7]. При этом оказалось, что половина исследуемых образцов ткани имеет низкое содержание пептида YY [5, 7]. В доступной литературе отсутствуют публикации подобных работ у детей. Кроме того, обнаружена низкая плотность клеток, продуцирующих пептид YY, в толстой кишке взрослых пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запорами [8]. T. Motoyama и соавт. показали, что при карциноиде яичников у пациенток с длительным запором после операции дефекация значительно улучшилась [9]. Иммуногистохимический анализ карциноида яичников свидетельствовал о преобладании пептидных YY-положительных клеток [9, 10].

Имеются сведения о концентрации пептида YY в сыворотке крови взрослых с запорами при синдроме раздраженного кишечника [11]. Вместе с тем отсутствует информация о содержании пептида YY в сыворотке крови при хронических запорах у детей, что представляет исследовательский интерес к изучению пептида YY у данной категории пациентов.

Целью нашего исследования было определить сывороточную концентрацию пептида YY у детей с хроническими запорами.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в основную группу:

- дети с хроническим запором в возрасте от 4 до 14 лет;
- наличие информированного согласия родителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии невключения в основную группу:

- эндокринная патология, органические поражения центральной нервной системы и психические заболевания, сопровождаемые запорами;
- дети с осложнениями хирургического характера (хронический геморрой, дивертикулез, дивертикулит, анальная трещина, язвы, кровотечения, перфорации, выпадение прямой кишки);
- необходимость в хирургической коррекции аномалий развития кишечника.

Критерии включения в контрольную группу:

- дети в возрасте от 4 до 14 лет;
- дети на момент обследования практически здоровые (согласно заключению участкового педиатра);
- подписанное информированное согласие родителей ребенка на участие в исследовании.

Диагностические критерии

Хронический запор диагностировали при наличии у ребенка (со слов родителей) на протяжении последних 3 мес при общей продолжительности симптоматики 6 мес двух или более следующих симптомов:

- два или менее актов дефекации в неделю;
- один или более эпизодов недержания кала в неделю;
- «поза удержания» или чрезмерное волевое удержание кала в анамнезе;
- болезненная или требующая больших усилий дефекация;
- наличие большого объема каловых масс в прямой кишке;
- каловые массы большого диаметра в анамнезе, которые могли препятствовать дефекации [12].

В качестве дополнительного критерия наличия запора учитывали консистенцию стула, охарактеризованную по Бристольской шкале форм кала [13, 14]:

- 1-й тип — отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются;
- 2-й тип — в форме колбаски, но комковатый;
- 3-й тип — в форме колбаски, но с ребристой поверхностью;
- 4-й тип — в форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий;
- 5-й тип — мягкие маленькие шарики с ровными краями;
- 6-й тип — рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул;

- 7-й тип — водянистый, без твердых частиц.

Согласно данной шкале, форма кала 1-го и 2-го типа свидетельствует о запоре [13, 14].

Условия проведения

Исследование проведено в период с марта 2014 по сентябрь 2015 г. на базе гастроэнтерологического отделения ГУЗ «Краевая детская клиническая больница № 2» (Чита). Набор в контрольную группу практически здоровых детей осуществляли в тот же период времени после консультации врача-педиатра, проведенной с профилактической целью в Центре здоровья ГУЗ «Детский клинический медицинский центр» (Чита). Лабораторные исследования выполнены в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» (Чита) в октябре 2015 г.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Определяли концентрацию пептида YY в сыворотке крови детей с хроническими запорами и здоровых детей.

Дополнительные исходы исследования

Выявить связь концентрации пептида YY в сыворотке крови детей с хроническими запорами с полом, возрастом, длительностью анамнеза и наличием осложнений заболевания, колитоптоза, толсто-тонкокишечного рефлюкса.

Методы регистрации исходов

Определение уровня пептида YY в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов General Protocol for Peptide Enzyme Immunoassay (BCM Diagnostics, США). Согласно инструкции производителя строилась калибровочная кривая по семи точкам от 0 до 25 нг/мл. Положительные контроли в наборе не поставлялись. Аналитическая чувствительность метода, согласно документации от производителя, равна 0,04 нг/мл, воспроизводимость результатов тестирования — 97,6–100%. В лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» в октябре 2015 г. все сыворотки (больных и здоровых детей) протестированы в дублях согласно требованиям инструкции производителя, и для каждого образца рассчитано среднее значение. Количественное содержание пептида YY выражали в нанограмме вещества на миллилитр (нг/мл). Забор венозной крови у детей осуществлялся в утренние часы (с 08:00 до 09:00) после 12-часового голодания с использованием системы Vacutainer (Kometaline, КНР) путем венопункции из локтевой вены. Кровь центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об./мин. Сыворотку отбирали в отдельные пробирки и замораживали при -80°C, далее хранили до момента выполнения лабораторных исследований. Определение пептида YY проводили по завершении исследования; до момента тестирования образцы сыворотки больных детей хранились 202 (122; 304) сут, образцы здоровых — 188 (102; 275) сут ($p = 0,415$).

Анамнестические сведения

В период госпитализации в гастроэнтерологическое отделение до начала лечения осуществлялись сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр, общеклинические лабораторные исследования, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, осмотр хирургом с ректальным исследованием прямой кишки, ректороманоскопия и ирригография. Длительность заболевания определяли по жалобам и анализу анамнеза. Дети школьного возраста предъявляли жалобы самостоятельно, за пациентов дошкольного возраста — их родители. В анамнезе детализовали жалобы: анализировали, с какого возраста появились запоры, общую продолжительность симптомов, обращаемость к врачу по этому поводу. Осложненное течение хронического запора в виде усиления сосудистого рисунка, отека и гиперемии слизистой оболочки диагностировали при наличии у детей на момент госпитализации энкопреза и признаков воспалительного процесса в дистальных отделах толстой кишки при проведении ректороманоскопии (до начала лечения).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 57 от 13.11.2013).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ STATISTICA версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели описывали с указанием медианы (25-го; 75-го перцентилей). Сравнение количественных показателей в двух независимых группах выполнено при помощи U-критерия Манна-Уитни, в трех группах (подгруппах) — с применением теста Краскела-Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование включено 47 детей с хроническим запором (мальчиков 62%), средний возраст 8 (6; 10) лет, сформировавших основную группу исследования. Группу контроля составили 20 практически здоровых детей (мальчиков 50%) в возрасте 7,5 (6; 10,5) лет ($p = 0,445$).

Длительность анамнеза запора от 1 до 3 лет была у 18 (38%) детей основной группы, до 4–6 лет — у 12 (26%), до 7–10 лет — у 17 (36%). Жалобы на задержку стула до 3 сут при поступлении в стационар предъявляли 24 (51%) ребенка, от 4 до 6 сут — 9 (19%), свыше 7 сут — 14 (30%) детей. Затруднение дефекации испытывали 18 (38%) больных; натуживание при каждой дефекации — 24 (51%); длительное, свыше 5 мин, пребывание в туалете — 9 (19%); ощущение неполного опорожнения кишечника — 27 (57%). Боли при дефекации отмечали у 35 (74%) пациентов. Жалобы на ежедневное каломазание предъявлял 21 (45%) ребенок. Первый и второй типы оценки стула по Бристольской шкале, являющиеся дополнительными клинко-диагностически-

ми критериями запора, регистрировались у 38 (81%) участников исследования. Болезненность при осмотре левой подвздошной области выявлена в 28 (60%) случаях. Пальпаторно каловые камни были обнаружены у 12 (26%) детей.

В большинстве случаев при проведении ирригографии у детей во время госпитализации нами установлены анатомо-функциональные изменения дистальных отделов толстой кишки в виде долихосигмы (у 31; 70%), мегадолихосигмы (у 1; 2%), долихоколона (у 6; 13%). У 3 (6%) детей диагностирован долихомегаколон. Колоноптоз выявлен у 35 (74%) участников исследования с хроническими запорами. Рентгенологические признаки толсто-тонкокишечного рефлюкса зарегистрированы в 18 (38%) случаях. У 21 (45%) ребенка при выполнении ректороманоскопии обнаружены признаки воспалительного процесса в дистальных отделах толстой кишки различной степени выраженности. Ректальное обследование показало, что у 40 (85%) детей в ампуле прямой кишки содержится кал, в 7 (15%) случаях отмечалось снижение ректоанального рефлекса.

Осложненное течение хронического запора (энкопрез, признаки воспалительного процесса в дистальных отделах толстой кишки) имелось у 21 (45%) пациента.

Основные результаты исследования

Установлено, что у пациентов с хроническим запором концентрация пептида YY в сыворотке крови была существенно ниже, чем у здоровых детей: медианные значения составили 0,68 (0,24; 1,43) и 2,34 (1,41; 3,35) нг/мл соответственно ($p < 0,001$).

Дополнительные результаты исследования

Нами не обнаружено различий в уровне пептида YY у детей разного пола ($p = 0,192$) и возраста (при сравнении детей дошкольного, 4–6 лет, и школьного, 7–14 лет, возраста; $p = 0,508$), имеющих хронический запор с признаками колоноптоза ($p = 0,883$) и толсто-тонкокишечного рефлюкса ($p = 0,861$), с длительностью хронического запора (при сравнении подгрупп с продолжительностью болезни 1–3 года и 4–6 лет; $p = 0,932$; 1–3 года и 7–10 лет; $p = 0,247$; 4–6 и 7–10 лет; $p = 0,362$) и возникновением осложнений ($p = 0,397$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У пациентов с хроническими запорами сывороточный уровень пептида YY, тормозящий моторику толстой кишки, существенно ниже, чем у здоровых детей. Концентрация пептида YY в сыворотке крови не была связана с полом, возрастом, длительностью анамнеза хронического запора или наличием осложнений, колоноптоза, толсто-тонкокишечного рефлюкса.

Обсуждение основного результата исследования

Отдельные наблюдения у взрослых демонстрируют, что с развитием запоров связан именно высокий уровень пептида YY [10, 15, 16]. Полученные нами результаты о низком уровне пептидного гормона в сыворотке крови при хронических запорах у детей отличаются

от данных других исследователей [5, 17, 18]. Так, в группе пациентов с запорами на фоне синдрома раздраженного кишечника концентрация пептида YY близка к показателям здоровых добровольцев [17]. Демографические характеристики детей, такие как пол и возраст, полученные в нашем исследовании, не влияют на уровень пептида YY, что подтверждают уже имеющиеся сведения у взрослых [11]. Здоровые дети в нашем исследовании имели концентрацию пептида YY в сыворотке крови 2,34 (1,41; 3,35) нг/мл, что превышает контрольные значения здоровых взрослых ($0,19 \pm 0,06$ нг/мл) [17]. В работе А. Векс и соавт. уровень пептида YY в плазме здоровых детей составил $33,5 \pm 16,4$ мкг/мл, но сравнить с нашими результатами не представляется возможным, так как определение пептидного гормона проводили разными методиками (иммуноферментный и радиоиммунологический анализы) [19].

Можно предположить, что низкий уровень пептида YY в сыворотке крови детей с хроническими запорами обусловлен разрушением или уменьшением плотности клеток, его продуцирующих, на фоне воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки [5]. По данным L. Ohman и M. Simren, одним из механизмов развития синдрома раздраженного кишечника с запорами служит высокая экспрессия пептида YY, в частности инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки лимфоцитами, макрофагами и плазмócитами, что подтверждается увеличением числа клеток, иммунопозитивных по отношению к основному маркеру воспаления — кальпротектину, продуцируемому макрофагами и моноцитами [18]. В то же время можно рассмотреть и обратный механизм: хронический запор вызывает изменения в нейроэндокринной системе толстой кишки у пациентов, что влияет на выработку гастроинтестинальных полипептидов [5, 7], в том числе на снижение уровня пептида YY, установленное в нашем исследовании.

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования послужил небольшой размер выборки, не позволяющий получить представление о популяционном распределении концентрации изученного полипептида. Полученные результаты следует с осторожностью экстраполировать на другие возрастные группы детей, так как в исследование не были включены пациенты младше 4 и старше 14 лет. Анализ уровня пептида YY выполнен в одномоментном исследовании, а при таком дизайне невозможно определить причинно-следственные связи. По этой причине нельзя однозначно судить, была ли концентрация пептида YY у детей причиной хронического запора или же запор привел к снижению данного показателя в сыворотке крови.

К числу недостатков следует отнести использование для изучения пептида YY реактивов, недоступных для скринингового обследования вследствие их высокой стоимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с хроническими запорами снижено содержание пептида YY в сыворотке крови, не связанное

с полом, возрастом, наличием осложнений, колонотоза, толсто-тонкокишечного рефлюкса, а также длительностью заболевания. Нарушенная пептидная регуляция в системе пептидного гормона может расцениваться как одно из звеньев патогенеза данного заболевания, что подтверждает роль пептида YY в развитии дисфункции кишечной моторики у больных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

В. Н. Перегедова

<http://orcid.org/0000-0002-9684-2864>

И. К. Богомолова

<http://orcid.org/0000-0003-4668-6071>

М. П. Брызгалин

<http://orcid.org/0000-0001-6011-9589>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Агонисты серотониновых рецепторов и синдром раздраженного кишечника // *Газета «Новости медицины и фармации» Гастроэнтерология*. 8 мая, 2010: (313). [Zvyaginceva TD, Chernobai AI. Agonists of serotonin receptors and the syndrome of irritable bowel. *Gazeta «Novosti meditsiny i farmatsii» Gastroenterologiya*. 2010 may 8;(313). (In Russ).]
2. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Москвич И.К. Российские и международные рекомендации по ведению детей с запорами // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 1 — С. 74–83. [Zaharova IN, Sugyan NG, Moskvich IK. Russian and international recommendations on management of constipations in children. *Current pediatrics*. 2014;13(1):74–83. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i1.914.
3. Белоусова Е.А. Идиопатический медленно-транзитный запор: механизмы развития и возможности лечения // *Фарматека*. — 2010. — № 15 — С. 18–23. [Belousova EA. Idiopathic slow-transit constipation: mechanisms of development and treatment potentials. *Farmateka*. 2010;(15):18–23. (In Russ).]
4. Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut–brain axis. *Neuropeptides*. 2012;46(6):261–274. doi: 10.1016/j.npep.2012.08.005.
5. El-Salhy M, Mazzawi T, Gundersen D, et al. The role of peptide YY in gastrointestinal diseases and disorders (review). *Int J Mol Med*. 2013;31(2):275–282. doi: 10.3892/ijmm.2012.1222.
6. Ткаченко Е.В., Варванина Г.Г. Гормоны пищевого поведения в патогенезе метаболического синдрома // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2008. — № 5 — С. 56–59. [Tkachenko EV, Varvanina GG. Gormony pishchevogo povedeniya v patogeneze metabolicheskogo sindroma. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2008;(5):56–59. (In Russ).]
7. El-Salhy M, Norrgard O. Colonic neuroendocrine peptide levels in patients with chronic idiopathic slow transit constipation. *Ups J Med Sci*. 1998;103(3):223–230. doi: 10.3109/03009739809178951.
8. El-Salhy M, Gundersen D, Ostgaard H, et al. Low densities of serotonin and peptide YY cells in the colon of patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2012;57(4):873–878. doi: 10.1007/s10620-011-1948-8.
9. Motoyama T, Katayama Y, Watanabe H, et al. Functioning ovarian carcinoids induce severe constipation. *Cancer*. 1992;70(2):513–518. doi: 10.1002/1097-0142(19920715)70:2<513::aid-cncr2820700223>3.0.co;2-p.
10. Muller KE, Tafe LJ, Gonzalez JL, et al. Ovarian strumal carcinoid producing peptide YY associated with severe constipation: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol*. 2015; 34(1):30–35. doi: 10.1097/PGP.0000000000000117.
11. Cooper JA. Factors affecting circulating levels of peptide YY in humans: a comprehensive review. *Nutr Res Rev*. 2014;27(1): 186–197. doi: 10.1017/S0954422414000109.
12. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377–1390. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.
13. Tack J, Muller-Lissner S, Stanghellini V, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation — a European perspective. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(8):697–710. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x.
14. Saad RJ, Rao SS, Koch KL, et al. Do stool form and frequency correlate with whole-gut and colonic transit? Results from a multicenter study in constipated individuals and healthy controls. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):403–411. doi: 10.1038/ajg.2009.612.
15. Yaegashi N, Tsuiki A, Shimizu T, et al. Ovarian carcinoid with severe constipation due to peptide YY production. *Gynecol Oncol*. 1995;56(2):302–306. doi: 10.1006/gyno.1995.1051.
16. Kawano K, Ushijima K, Fujimoto T, et al. Peptide YY producing strumal carcinoid of the ovary as the cause of severe constipation with contralateral epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007;33(3):392–396. doi: 10.1111/j.1447-0756.2007.00544.x.
17. Коновалова-Кушнир Т.А. Место пептидной дисрегуляции в патогенезе синдрома раздраженного кишечника // *Новости медицины и фармации*. — 2013. — № 6 — С. 48–50. [Konovalova-Kushnir TA. Mesto peptidnoi disregulyatsii v patogeneze sindroma razdrzhennogo kishechnika. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2013; (6):48–50. (In Russ).]
18. Ohman L, Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(3):163–173. doi: 10.1038/nrgastro.2010.4.
19. Beck AL, Cabrera L, Pan WK, et al. Peptide YY: a gut hormone associated with anorexia during infectious diarrhea in children. *J Pediatr*. 2008;153(5):677–682. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.04.065.

С.Е. Украинцев¹, Н.С. Парамонова², И.А. Малёванная³¹ ООО «Нестле Россия», Москва, Российская Федерация² Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь³ Могилевская детская областная больница, Могилев, Республика Беларусь

Грудное молоко: возможные механизмы формирования поведения и когнитивных функций ребенка

Контактная информация:

Украинцев Сергей Евгеньевич, медицинский директор ООО «Нестле Россия»

Адрес: 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 725-70-00, e-mail: sergey.ukraintsev@ru.nestle.com

Статья поступила: 11.09.2018 г., принята к печати: 30.10.2018 г.

В статье обсуждается возможная связь между олигосахаридами грудного молока, составом кишечной микробиоты грудного ребенка и формированием его поведения. Приведены данные научных исследований, выполненных как на модели лабораторных животных, так и среди детей, посвященных изучению влияния кишечной микробиоты на формирование особенностей поведения и когнитивных функций.

Ключевые слова: грудное молоко, олигосахариды, младенцы, кишечная микробиота, головной мозг.

(Для цитирования: Украинцев С.Е., Парамонова Н.С., Малёванная И.А. Грудное молоко: возможные механизмы формирования поведения и когнитивных функций ребенка. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (5): 394–398. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1956)

ВВЕДЕНИЕ

Обсуждение вопросов поддержки грудного вскармливания обычно базируется на постулате «Грудное молоко — лучшее питание для младенца». Ни в коей мере не оспаривая обоснованность этого постулата, нам, вероятно, стоит изменить подход к описанию полезных свойств грудного молока для здоровья ребенка, говоря о его долгосрочных эффектах. Изменения состава грудного молока на протяжении всей лактации и даже в процессе одного кормления выглядят сегодня привычными в сравнении с тем, какое влияние может оказывать грудное молоко на формирование здоровья ребенка во взрослом возрасте.

К таким эффектам, в частности, относят влияние грудного вскармливания на формирование поведения и интеллекта ребенка, в том числе и в отдаленной перспективе. Механизмы такого влияния, безусловно,

многочисленны, изучены не до конца, но среди них есть один, заслуживающий особого внимания. В последние годы активно обсуждается концепция оси «кишечная микробиота–мозг», т.е. воздействие кишечной микробиоты на работу головного мозга [1, 2]. В свете этой концепции развитие центральной нервной системы у ребенка может быть связано со способностью грудного молока формировать оптимальный состав кишечной микробиоты.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И РАЗВИТИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Влияние состава кишечной микробиоты на функционирование центральной нервной системы активно изучается, некоторые аспекты этих механизмов описаны ранее [1]. Исследования стерильных лабораторных животных выявили у них нарушения поведения:

Sergey E. Ukraintsev¹, Nella S. Paramonova², Irina A. Malyovannaya³¹ Nestle Russia LLC, Moscow, Russian Federation² Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus³ Mogilev Regional Children's Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

Breast Milk: Possible Mechanisms to Shape the Behaviour and Cognitive Functions of a Child

The article discusses the possible relationship between breast milk oligosaccharides, the composition of the intestinal microbiota of an infant and his behaviour shaping. The data of research studies performed both on the model of laboratory animals and among children, devoted to the study of the effect of intestinal microbiota on shaping behavioural features and cognitive functions is presented.

Key words: breast milk, oligosaccharides, infants, intestinal microbiota, brain.

(For citation: Ukraintsev Sergey E., Paramonova Nella S., Malyovannaya Irina A. Breast Milk: Possible Mechanisms to Shape the Behaviour and Cognitive Functions of a Child. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (5): 394–398. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1956)

изменение параметров реагирования на новые объекты, а также увеличение времени, необходимого для решения некоторых задач (поиск выхода из лабиринта) [2]. Наблюдаемые изменения в поведении успешно корректировались после заселения кишечника стерильных животных бактериями из кишечника обычных мышей. Однако эффективность такой коррекции была выражена только в тех случаях, когда она проводилась в раннем возрасте, что подчеркивает важность состава кишечной микробиоты в первые месяцы жизни для работы мозга. При этом особенности поведения животного — донора микробиоты — передавались животному-реципиенту: при пересадке стерильному животному кишечной микробиоты от животного с «беспокойным» (или «тревожным») типом поведения такие же параметры поведения формировались и у животного, которому микробиота пересаживалась [3].

Изучению влияния состава кишечной микробиоты на формирование некоторых показателей интеллектуального развития было также посвящено одно из исследований с участием здоровых доношенных детей в возрасте 12 мес жизни [4]. По результатам исследования кластерного состава кишечной микробиоты, учитывавшего соотношение разных групп бактерий, были сформированы 3 группы детей. Через 12 мес наблюдения у этих же детей исследовались параметры интеллектуального развития при помощи теста Mullen [5], используемого для оценивания моторики, зрительной функции, а также формирования речевых навыков и восприятия обращенной к ребенку речи. Были выявлены значимые различия в результатах теста между детьми всех групп, причем самые выраженные различия касались формирования речевых навыков, в том числе восприятия обращенной к ребенку речи. В другой работе было установлено, что низкое разнообразие кишечной микробиоты у детей раннего возраста ассоциируется со сниженной способностью к социализации, причем этот эффект был больше выражен у мальчиков [6].

Результаты упомянутых исследований позволяют предположить, что изменения состава кишечной микробиоты у детей в раннем возрасте могут быть связаны с формированием когнитивных функций и являться фактором риска развития аутизма, нарушений способности к социализации, формирования стереотипических форм поведения [7]. Более высокая частота подобных нарушений выявляется и у детей, рожденных путем кесарева сечения, отличающихся нарушением процессов формирования состава кишечной микробиоты, сопряженных со способом родоразрешения [8]. У детей с аутизмом по сравнению со здоровыми детьми наблюдается, в частности, снижение содержания в составе кишечной микробиоты бактерий рода *Prevotella*, *Coprococcus* и *Veillonellaceae* [9]. Эти данные позволяют предположить наличие влияния состава кишечной микробиоты на работу мозга, что особенно актуально в первые месяцы жизни, когда наблюдается развитие и «тонкая настройка» работы многих органов и систем, в том числе центральной нервной [10].

УГЛЕВОДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА, УЧАСТВУЮЩИЕ В ФОРМИРОВАНИИ ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ РЕБЕНКА

Лактоза — основной углевод грудного молока — часто позиционируется как «пребиотик», хотя эта роль лактозы в грудном молоке, возможно, не является основной. Существует гипотеза [11], согласно которой лактоза, не являясь подходящим субстратом для роста

большинства патогенных микробов, в молочной железе выступает в качестве эволюционного механизма профилактики мастита. Кроме того, первичная конституциональная гиполактазия (снижение активности лактазы с 5–6-месячного возраста), исторически наблюдавшаяся у большинства детей, стимулировала процесс отлучения ребенка от груди, когда он начинал испытывать симптомы непереносимости лактозы и «вынужденно» переходил на пищу, отличную от грудного молока [11]. Произшедшая несколько тысячелетий назад мутация гена, кодирующего синтез лактазы, оказалась полезной и закрепилась в человеческой популяции [12]. По этой причине большинство грудных детей теперь могут успешно вскармливаться грудью до возраста 12 мес и старше, т.е. лактоза грудного молока утратила свою роль фактора естественного отлучения ребенка от груди, сохранив функцию энергетическую. Лактоза может служить пищевым субстратом для бактерий — сахаролитиков, однако большая часть этого дисахарида в норме расщепляется в тонкой кишке, и только небольшая часть достигает толстой кишки — места обитания большинства представителей кишечной микробиоты. Небольшие количества лактозы, достигающие толстой кишки, вряд ли могут обеспечивать выраженное разнообразие состава кишечной микробиоты. Эту роль в грудном молоке выполняют другие компоненты.

Грудное молоко содержит в своем составе обширную группу молекул, называемых олигосахаридами. Эти молекулы построены из 5 основных компонентов (глюкоза, галактоза, фукоза, сиаловая кислота и N-ацетилглюкозамин) в различных комбинациях, что обуславливает огромное их разнообразие [13]. В организме женщины есть ферменты, с помощью которых в молочной железе синтезируются олигосахаридами, но в желудочно-кишечном тракте ребенка нет ни одного фермента, способного их расщеплять, поэтому олигосахаридами грудного молока могут достигать толстой кишки в интактном виде. Многочисленные ферменты, способные расщеплять олигосахаридами, есть у представителей кишечной микробиоты, в связи с чем именно олигосахаридами грудного молока могут рассматриваться в качестве главного «пребиотика». Разные бактерии отличаются набором ферментов и стратегиями для расщепления и усвоения олигосахаридов грудного молока, благодаря чему разнообразие олигосахаридов формирует непохожесть состава кишечной микробиоты. С точки зрения стратегии усвоения олигосахаридов кишечными бактериями, существуют два основных пути:

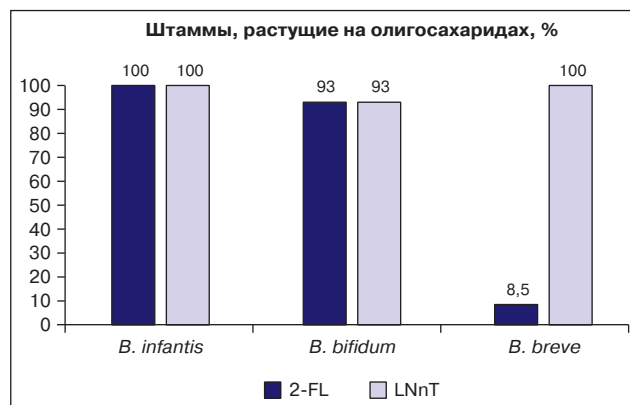
- бактерии экспрессируют ферменты для расщепления олигосахаридов внеклеточно, а затем транспортируют внутрь клетки продукты расщепления;
- бактерии транспортируют внутрь клетки интактные олигосахаридами, а ферменты начинают их расщеплять внутри клетки.

Первую стратегию утилизации олигосахаридов используют, например, *Bifidobacterium longum* и бактероиды, вторую — *Bifidobacterium infantis* [14]. Кроме того, разные олигосахаридами стимулируют рост определенных групп бактерий, что обусловлено наличием несхожих наборов ферментов у микроорганизмов. Так, например, *Bifidobacterium breve* практически исключает в качестве пищевого субстрата 2-фукозиллактозу — основной олигосахарид грудного молока, но активно использует для роста лакто-N-неотетраозу, входящую в десятку наиболее распространенных олигосахаридов грудного молока (рис.) [14].

Учитывая отсутствие в желудочно-кишечном тракте ребенка ферментов, способных расщеплять олигосахаридами грудного молока, и наличие таких ферментов

Рис. Способность отдельных штаммов бифидобактерий расти в присутствии 2-фукозиллактозы (2-FL) и лакто-N-неотетраозы (LNnT) [14]

Fig. The ability of individual strains of bifidobacteria to grow in the presence of 2'-fucosyllactose (2'-FL) and lacto-N-neotetraose (LNnT) [14]



у комменсальной микробиоты, можно сделать вывод о том, что мать кормит молоком не только ребенка, но и микробиоту в его кишечнике — феномен, который имеет важное биологическое значение. Поведение ребенка, находящегося на грудном вскармливании, во многом определяет частоту кормлений и, соответственно, объем потребляемого молока [15]. Для женщины, кормящей своего ребенка грудью, спокойное поведение ребенка, не требующее частых кормлений, является предпочтительным, поскольку позволяет не тратить дополнительные резервы организма для синтеза дополнительных объемов грудного молока. Учитывая важную роль, которую кишечная микробиота может играть в становлении поведенческих реакций (см. выше), можно предположить, что одной из функций олигосахаридов грудного молока является формирование такой композиции микробов в кишечнике ребенка, которая будет максимально способствовать его спокойному поведению. Способность бактерий модулировать поведение организма хозяина осуществляется посредством продукции целого спектра химических сигналов, которые оказывают влияние на работу центральной нервной системы. Так, например, большая часть серотонина и около половины всего количества дофамина в организме имеют кишечное происхождение [16]. Некоторые штаммы бифидобактерий увеличивают в кишечнике продукцию триптофана — предшественника серотонина, одного из основных нейротрансмиттеров в центральной нервной системе [17]. Некоторые кисломолочные бактерии способны синтезировать гамма-аминомасляную кислоту, или гамма-аминобутират (*gamma*-aminobutyric acid, GABA) — соединение, активирующее те же рецепторы, которые являются мишенью для действия медикаментов-антидепрессантов [18]. Кишечные бактерии способны влиять и на концентрацию гормонов, регулирующих аппетит. Так, в эксперименте на животных было продемонстрировано, что мыши со стерильным кишечником отличаются более низким содержанием в крови лептина, холецистокинина и других гормонов, принимающих участие в регуляции аппетита [19]. Способность бактерий «манипулировать» аппетитом хозяина реализуется и через их способность изменять экспрессию рецепторов: стерильные мыши отличаются увеличенным количеством рецепторов к сладкому вкусу, а также более высоким потреблением сладкой пищи в сравнении с обычными мышами [20]. Наконец, в последние годы появились научные данные о том, что

состав кишечной микробиоты может оказывать влияние на параметры дифференцировки и функционирования микроглии — компонента, во многом обеспечивающего гомеостаз нейрональной сети, в том числе и в период активного развития мозга [21].

РОЛЬ ОЛИГОСАХАРИДОВ ГРУДНОГО МОЛОКА В ФОРМИРОВАНИИ ПОВЕДЕНИЯ РЕБЕНКА

Возвращаясь к грудному вскармливанию и роли олигосахаридов грудного молока в формировании поведения ребенка, можно предположить, что определенный состав бактерий в кишечнике ребенка будет способствовать формированию «спокойного» поведенческого фенотипа. Это приведет к удовлетворению потребностей матери (отсутствие необходимости частых кормлений), ребенка (максимально эффективное усвоение нутриентов грудного молока) и самой микробиоты (получение с грудным молоком предпочтительного пищевого субстрата). Олигосахариды грудного молока, таким образом, в дополнение к своим защитным и иммуномодулирующим эффектам могут выполнять важнейшую роль в формировании и поддержании баланса в системе «мать—ребенок—микробиота» [22]. Кишечная микробиота ребенка может влиять на его поведение в течение всего периода грудного вскармливания по принципу обратной связи: получая необходимый для питания субстрат (олигосахариды, лактозу, другие компоненты грудного молока), эти группы бактерий продуцируют сигнальные молекулы, которые, поступая в центральную нервную систему, формируют тот самый спокойный поведенческий фенотип ребенка.

В группе приматов только женское грудное молоко характеризуется самым высоким разнообразием олигосахаридов, при этом среди обезьян с наиболее высоким уровнем интеллекта только грудное молоко шимпанзе имеет значительное (хотя и более низкое, чем у человека) разнообразие олигосахаридов [23]. Этот факт также может свидетельствовать в пользу того, что олигосахариды грудного молока, формируя разнообразный состав кишечной микробиоты, опосредованно оказывают влияние на развитие и становление центральной нервной системы ребенка.

ОЛИГОСАХАРИДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА ДЛЯ ДЕТЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОМ ВСКАРМЛИВАНИИ

Десятилетия изучения олигосахаридов грудного молока сопровождались попытками воссоздать их структуру в лабораторных условиях с целью введения в состав детских молочных смесей. Первоначально в качестве альтернативы в состав смесей были введены галактоолигосахариды и фруктоолигосахариды (ГОС/ФОС) в разных комбинациях, однако результаты исследований, проведенных в последние годы, ставят под вопрос специфичность их пребиотического эффекта, т.е. способность стимулировать рост исключительно «полезных» бактерий в кишечнике [24]. Кроме того, в одном из недавно проведенных исследований не удалось подтвердить способность ГОС/ФОС в составе детских смесей стимулировать колонизацию кишечника бифидобактериями у детей, рожденных путем кесарева сечения [25].

Технологический прогресс позволил, пусть и частично, решить проблему синтеза олигосахаридов, идентичных олигосахаридам грудного молока. В настоящее время в коммерческих объемах производятся два олигосахарида, структурно полностью идентичных олигосахаридам грудного молока, — 2-фукозиллакто-

за и лакто-N-неотетраоза. Синтез этих олигосахаридов осуществляется с помощью бактерий, обладающих способностью соединять моносахара (глюкозу, галактозу, фукозу и N-ацетилглюкозамин) в нужной последовательности и по связям, необходимым для воссоздания точной структуры аналогичных олигосахаридов грудного молока. Получаемые таким способом олигосахариды отличаются высокой чистотой (больше 98%, с возможными следовыми примесями лактозы), не содержат компонентов бактерий, используемых для синтеза, и не являются генетически модифицированным продуктом, поскольку не содержат даже следов генетически модифицированных организмов, представляя собой три- (2-фукозиллактоза) или тетрасахарид (лакто-N-неотетраоза). Подтверждением безопасности получаемых таким образом олигосахаридов является присвоенный им статус GRAS (*generally recognized as safe — признаны безопасными*) [26, 27]. Следует отметить, что технология бактериального синтеза давно используется также в производстве человеческого инсулина, и безопасность парентерального введения получаемого таким образом гормона не вызывает никаких сомнений на протяжении десятиков лет [28].

В Российской Федерации (с 2018 г.) и некоторых странах Европейского союза (с 2017 г.) представлена первая в мире детская молочная смесь, в состав которой включены оба указанных выше олигосахарида, представляющих две самые большие группы (фукозилированных нейтральных и нефукозилированных нейтральных) олигосахаридов грудного молока, в концентрации, приближенной к их содержанию в грудном молоке. Олигосахариды в составе новой смеси одобрены Европейским агентством по безопасности питания (European food safety agency, EFSA) [29]. Следует отметить важность введения олигосахаридов в смеси не только в комбинации, но и в достаточной концентрации, так как эффекты олигосахаридов грудного молока дозозависимы [30]. Концентрация олигосахаридов в грудном молоке не является постоянной, а уменьшается по мере увеличения срока лактации. По данным исследований разных авторов, содержание 2-фукозиллактозы в грудном молоке варьирует от 1,84 до 3,93 г/л, а лакто-N-неотетраозы — от 540 мг/л до 2 г/л [31–33]. Включение двух олигосахаридов в состав новой детской молочной смеси потребовало проведения клинического исследования с целью подтверждения эффективности включения в смесь 2-фукозиллактозы в количестве 1 г и лакто-N-неотетраозы в количестве 500 мг на 1 л готовой смеси. Дети получали исследуемую смесь на протяжении первых 6 мес жизни: наблюдение продолжалось до возраста 12 мес. В контрольную группу были включены дети, получавшие аналогичную по составу смесь, не содержащую олигосахариды. Результаты клинического исследования продемонстрировали эффективность новой смеси, в том числе в улучшении состава кишечной микробиоты у детей (в частности, увеличение относительного содержания бифидобактерий с одновременным уменьшением содержания колиформных бактерий и пептострептококков), приближая ее профиль к таковому у детей на грудном вскармливании. Кроме того, у детей, получавших в ходе исследования молочную смесь с двумя олигосахаридами, значительно (на 70%) снизилась заболеваемость бронхитами, а также частота применения жаропонижающих и антибактериальных препаратов [34]. Это не единственное исследование, в котором была продемонстрирована способность олигосахаридов, идентичных олигосахаридам грудного

молока, в составе детской молочной смеси снижать частоту инфекционных заболеваний. В работе P. Prieto [34] применение смеси, обогащенной лакто-N-неотетраозой, позволило уменьшить в исследуемой группе детей частоту возникновения патологических симптомов со стороны среднего уха на протяжении 3 мес наблюдения. Необходимо отметить, что EFSA одобрило введение олигосахаридов, идентичных олигосахаридам грудного молока, в состав стартовых детских молочных смесей в следующих количествах: до 1,2 г в литре готовой смеси для 2-фукозиллактозы и до 600 мг в литре готовой смеси для лакто-N-неотетраозы в соотношении 2:1 [29]. Однако, широкомасштабные научные исследования по обоснованию влияния олигосахаридов на становление когнитивных функций и поведенческих реакций ребенка находятся еще только в стадии планирования.

В случаях объективно обоснованной необходимости в назначении смешанного или искусственного вскармливания подходы к оценке и выбору смеси должны базироваться на понимании не только общих закономерностей состава грудного молока (например, низкое содержание белка со значительным преобладанием сывороточных белков [35], наличие широкого спектра бактерий [36]), но и на преимуществах некоторых его уникальных компонентов, таких как олигосахариды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразие олигосахаридов в грудном молоке определяет разнообразие состава кишечной микробиоты, что, вероятно, оказывает влияние и на процессы развития головного мозга. Эти свойства грудного молока позволили сформулировать дополнительные преимущества грудного вскармливания как для матерей, так и для медицинских работников, что в итоге может и должно послужить увеличению распространенности грудного вскармливания, а также обоснованному и дифференцированному назначению детских молочных смесей с учетом их функциональных свойств.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «Нестле Россия».

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Nestle Russia LLC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

С. Е. Украинцев занимает должность медицинского директора в ООО «Нестле Россия».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Sergey E. Ukraintsev holds the position of medical director at Nestle Russia LLC.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interest.

ORCID

С. Е. Украинцев

<http://orcid.org/0000-0001-6540-9630>

Н. С. Парамонова

<https://orcid.org/0000-0003-4823-7819>

И. А. Малёванная

<https://orcid.org/0000-0001-7930-9198>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нетребенко О.К. Кишечная микробиота и мозг: обоюдное влияние и взаимодействие // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 94. — № 6 — С. 134–140. [Netrebenko OK. Gut microbiota and brain: mutual influence and interaction. *Pediatrics*. 2015;94(6):134–140. (In Russ).]
2. Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut*. 2011; 60(3):307–317. doi: 10.1136/gut.2009.202515.
3. Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota effect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141(2):599–609. doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.052.
4. Carlson AL, Xia K, Azcarate-Peril MA, et al. Infant gut microbiome associated with cognitive development. *Biol Psychiatry*. 2018;83(2):148–159. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.06.021.
5. Mullen scales of early learning: AGS Edition [Internet]. Circle Pines, MN, USA: American Guidance Services; 1995 [cited 2018 Sep 12]. Available from: https://www.ecasd.k12.wi.us/student_services/assessments/MSEL-AGS.pdf.
6. Christian LM, Galley JD, Hade EM, et al. Gut microbiome composition is associated with temperament during early childhood. *Brain Behav Immun*. 2015;45:118–127. doi: 10.1016/j.bbi.2014.10.018.
7. Mulle JG, Sharp WG, Cubells JF. The gut microbiome: a new frontier in autism research. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(2):337. doi: 10.1007/s11920-012-0337-0.
8. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, et al. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(6):618–627. doi: 10.1001/archpsyc.61.6.618.
9. Kang DW, Park JG, Ilhan ZE, et al. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One*. 2013;8(7):e68322. doi: 10.1371/journal.pone.0068322.
10. Rice D, Barone S Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*. 2000;108 Suppl 3:511–533. doi: 10.1289/ehp.00108s3511.
11. Hennet T, Borsig L. Breastfed at Tiffany's. *Trends Biochem Sci*. 2016;41(6):508–518. doi: 10.1016/j.tibs.2016.02.008.
12. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Ann Rev Genet*. 2003;37:197–219. doi: 10.1146/annurev.genet.37.110801.143820.
13. Макарова Е.Г., Нетребенко О.К., Украинцев С.Е. Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные функции // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2018. — Т. 97. — № 4 — С. 152–160. [Makarova EG, Netrebenko OK, Ukraintsev S.E. Breast milk oligosaccharides: the history of discovery, structure and protective functions. *Pediatrics*. 2018;97(4):152–160. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403x-2018-97-4-152-160.
14. Sela DA. Bifidobacterial utilization of human milk oligosaccharides. *Int J Food Microbiol*. 2011;149(1):58–64. doi: 10.1016/j.jifoodmicro.2011.01.025.
15. Hetherington MM. Understanding infant eating behavior — Lessons learned from observation. *Physiol Behav*. 2017;176: 117–124. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.01.022.
16. Eisenhofer G, Aneman A, Friberg P, et al. Substantial production of dopamine in the human gastrointestinal tract. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(11):3864–3871. doi: 10.1210/jcem.82.11.4339.
17. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010;170(4):1179–1188. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.005.
18. Dhakal R, Bajpai VK, Baek KH. Production of gaba (γ -aminobutyric acid) by microorganisms: a review. *Braz J Microbiol*. 2012;43(4): 1230–1241. doi: 10.1590/S1517-83822012000400001.
19. Duca FA, Swartz TD, Sakar Y, Covasa M. Increased oral detection, but decreased intestinal signaling for fats in mice lacking gut microbiota. *PLoS One*. 2012;7(6):e39748. doi: 10.1371/journal.pone.0039748.
20. Swartz TD, Duca FA, de Wouters T, et al. Up-regulation of intestinal type 1 taste receptor 3 and sodium glucose luminal transporter-1 expression and increased sucrose intake in mice lacking gut microbiota. *Br J Nutr*. 2012;107(5):621–630. doi: 10.1017/S0007114511003412.
21. Erny D, Hrabé de Angelis AL, Prinz M. Communicating systems in the body: how microbiota and microglia cooperate. *Immunology*. 2017;150(1):7–15. doi: 10.1111/imm.12645.
22. Triantis V, Bode L, van Neerven RJ. Immunological effects of human milk oligosaccharides. *Front Pediatr*. 2018;6:190. doi: 10.3389/fped.2018.00190.
23. Urashima T, Odaka G, Asakuma S, et al. Chemical characterization of oligosaccharides in chimpanzee, bonobo, gorilla, orangutan, and siamang milk or colostrum. *Glycobiology*. 2009;19(5):499–508. doi: 10.1093/glycob/cwp006.
24. Scott KP, Martin JC, Duncan SH, Flint HJ. Prebiotic stimulation of human colonic butyrate-producing bacteria and bifidobacteria, in vitro. *FEMS Microbiol Ecol*. 2014;87(1):30–40. doi: 10.1111/1574-6941.12186.
25. Chua MC, Ben-Amor K, Lay C, et al. Effect of synbiotic on the gut microbiota of cesarean delivered infants: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 65(1):102–106. doi: 10.1097/MPG.0000000000001623.
26. fda.gov [Internet]. GRAS Exemption Claim for 2'-O-Fucosyllactose (2'-FL). GRAS Notice (GRN) No. 650 [cited 2018 Sep 30]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticeInventory/ucm513832.pdf>.
27. fda.gov [Internet]. GRAS Exemption Claim for Lacto-N-neotetraose (LNnT). GRAS Notice (GRN) No. 659 [cited 2018 Sep 30]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/food/ingredient-packaginglabeling/gras/noticeinventory/ucm517673.pdf>.
28. Riggs AD. Bacterial Production of Human Insulin. *Diabetes Care*. 1981;4(1):64–68. doi: 10.2337/diacare.4.1.64.
29. Safety of 2'-O-fucosyllactose as a novel food ingredient pursuant to Regulation (EC) № 258/97. *EFSA Journal*. 2015;13(7):4184. doi: 10.2903/j.efsa.2015.4184.
30. Xiao L, Leusink-Muis T, Kettelarij N, et al. Human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose improves innate and adaptive immunity in an influenza-specific murine vaccination model. *Front Immunol*. 2018;9:452. doi: 10.3389/fimmu.2018.00452.
31. Chaturvedi P, Warren CD, Altaye M, et al. Fucosylated human milk oligosaccharides vary between individuals and over the course of lactation. *Glycobiology*. 2001;11(5):365–372. doi: 10.1093/glycob/11.5.365.
32. Coppa GV, Pierani P, Zampini L, et al. Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation. *Acta Paediatr Suppl*. 1999; 88(430):89–94. doi: 10.1080/080352599750029808.
33. Puccio G, Alliet P, Cajazzo C, et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):624–631. doi: 10.1097/MPG.0000000000001520.
34. Prieto PA. In vitro and clinical experiences with a human milk oligosaccharide, Lacto-N-neotetraose, and fructooligosaccharides. *Foods Food Ingredients J Japan*. 2005;210:1018–1030.
35. Liao Y, Weber D, Xu W, et al. Absolute quantification of human milk caseins and the whey/casein ratio during the first year of lactation. *J Proteome Res*. 2017;16(11):4113–4121. doi: 10.1021/acs.jproteome.7b00486.
36. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):647–654. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0378.

М.И. Каледа¹, И.П. Никишина¹, Н.З. Зокиров², А.В. Харламова³, М.С. Елисеев¹¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация² Центральная детская клиническая больница ФМБА, Москва, Российская Федерация³ Научно-консультативный центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Опыт применения комбинации фебуксостата и канакинумаба при тофусной подагре, осложнившейся хронической болезнью почек, у пациента подросткового возраста: клиническое наблюдение

Контактная информация:

Каледа Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

Адрес: 115522, Москва, Каширское ш., д. 34А, тел.: +7 (499) 614-44-69, e-mail: kaleda-mi@yandex.ru

Статья поступила: 26.07.2018 г., принята к печати: 30.10.2018 г.

399

Обоснование. Подагра крайне редко наблюдается в детском возрасте и практически во всех случаях детерминирована генетически. Позднее начало уратснижающей терапии у детей с подагрой повышает риск тяжелой инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата и функции почек. **Описание клинического случая.** В возрасте 13 лет 9 мес у мальчика впервые возникли острая боль, гипертермия и ограничение движений в правом локтевом суставе. Исключен острый гематогенный остеомиелит. В дальнейшем отмечались неоднократные рецидивы артритов 1-го плюснефалангового сустава левой стопы, дистальных межфаланговых суставов 3-го и 5-го пальцев правой кисти. Спустя 8 мес по месту жительства установлен диагноз «Ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант». Впервые выявлены гиперурикемия (0,99 ммоль/л), повышенные уровни креатинина (127 мкмоль/л) и мочевины (7,2 ммоль/л) в сыворотке, гипоизостенурия (1008–1009). Нефрологического обследования не проводилось. Получал нестероидные противовоспалительные препараты и сульфасалазин без эффекта, с нарастанием деформации в пораженных суставах. В возрасте 15 лет 7 мес диагностирована подагра с поражением суставов и почек, начата терапия аллопуринолом. Нормализация уровня мочевой кислоты в сыворотке крови не достигнута, отмечены повторные приступы подагрического артрита. Прямое автоматическое секвенирование кодирующей последовательности гена HPRT1, включая области экзон-интронных соединений, выявило мутацию с.481G>A (p.A161Thr)CM088136 NM 000194.1 в гомозиготном состоянии. Диагностирована генетически детерминированная тофусная подагра, хроническая болезнь почек 2–3-й стадии. Пациенту введен ингибитор интерлейкина-1 канакинумаб (однократная инъекция), назначена уратснижающая терапия непуриновым ингибитором ксантиноксидазы фебуксостатом. В результате уже через неделю был достигнут целевой уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. В течение последующих 7 мес повторных подагрических атак не отмечено. **Заключение.** Позднее начало лечения тофусной подагры у пациента подросткового возраста стало причиной развития хронической болезни почек. Впервые описан успешный опыт применения комбинации канакинумаба и фебуксостата у пациента, не достигшего 18 лет.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, синдром Келли–Сигмиллера, канакинумаб, фебуксостат, подростковый возраст, клинический случай.

(Для цитирования: Каледа М.И., Никишина И.П., Зокиров Н.З., Харламова А.В., Елисеев М.С. Опыт применения комбинации фебуксостата и канакинумаба при тофусной подагре, осложнившейся хронической болезнью почек, у пациента подросткового возраста: клиническое наблюдение. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (5): 399–407. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1957)

ОБОСНОВАНИЕ

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях у лиц с гиперурикемией кристаллов моноурата натрия и развивающимся в связи с этим воспалением [1, 2]. Подагра относится к разряду метаболических заболеваний, обусловленных средовыми факторами и имеющий аутовоспалительный компонент в своем патогенезе и полигенную наследственную предрасположенность [3]. На протяжении 2500 лет в медицине превалировала точка зрения Гипократа о том, что подагра —

удел зрелых, сексуально активных мужчин, имеющих высокий социальный статус [2]. Более того, в научной литературе имеются немногочисленные описания случаев подагры, манифестировавшей в детском возрасте. В 1971 г. J. Treadwell опубликовал литературный обзор, согласно которому первое задокументированное клиническое наблюдение подагры у двух мальчиков 15-летнего возраста выполнено J. Morgagni в 1769 г. [4]. Первое клиническое исследование, основанное на наблюдении 14 пациентов (из них 3 девочки), было опубликовано С. Scudamore в 1823 г. [4]. Очень раннее

развитие острого приступа подагры описано E. Mayer von Schopf в 1930 г. у ребенка в возрасте 5 нед и I. Rosenthal и соавт. в 1961 г. у ребенка 2-месячного возраста [4]. В литературных источниках, посвященных ювенильным аспектам данной проблемы, до 60-х годов XX века представлены сведения главным образом о «вторичной» подагре, возникающей вследствие дисметаболических нарушений при лейкозах [4–6], гемолитической анемии [4–6], полицитемии [4, 5], врожденных пороках сердца [4]. В последующие годы, вероятно, в связи с появлением новых высокоэффективных методов лечения этих заболеваний, изучение подагры как осложнения потеряло свою актуальность. В качестве причин ювенильного начала подагры на первый план вышли генетически обусловленные нарушения пуринового обмена. В 1964 г. M. Lesch и W. Nyhan описали у двух братьев 5 и 8 лет синдром, включающий гиперурикемию, умственную отсталость, хореоатетоз и склонность к самоагрессии, названный впоследствии синдромом Леша–Нихена [4, 5]. Эта работа послужила основанием для большого числа публикаций с описанием синдрома Леша–Нихена как причины очень ранней манифестации подагры. В 1967 г. J. Seegmiller и соавт. выявили связь между врожденным дефицитом гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГКФРТ), участвующей в пуриновом обмене, и синдромом Леша–Нихена [7]. Последующие клинические наблюдения позволили выделить пациентов с дефицитом этого фермента, но не имеющих психоневрологических нарушений, в отдельную группу, классифицированную как синдром Келли–Сигмиллера [4, 7]. В настоящее время известно, что подобные X-сцепленные нарушения пуринового обмена обусловлены дефицитом ГКФРТ, вызванным мно-

гочисленными (около 260) мутациями, расположенными в различных локусах гена *HPRT1*. Мутации сопровождаются развитием классического синдрома Леша–Нихена, соматического типа синдрома Келли–Сигмиллера с превалированием проявлений подагры либо мочекаменной болезни или синдрома Келли–Сигмиллера с неврологическими нарушениями различной степени выраженности [8]. В отечественной литературе имеются отдельные публикации с описаниями клинических наблюдений пациентов с дефицитом ГКФРТ и тофусной подагрой, отсрочка диагноза составила от 3 до ~10 лет, что свидетельствует о недооценке данной патологии в клинической практике [8, 9]. До настоящего времени подбор терапии у подобных пациентов затруднен в связи с обусловленной несвоевременной диагностикой поздней стадией болезни, предполагающей наличие хронической болезни почек и стойкой функциональной недостаточности за счет поражения опорно-двигательного аппарата. Остаются неизученными возможность обеспечения адекватного контроля гиперурикемии при назначении стартовой терапии канакинумабом с последующим подключением фебуксостата пациентам детского и подросткового возраста и вопросы безопасности подобной терапии при долгосрочном наблюдении у этого контингента пациентов.

Цель описания клинического случая — описать результаты наблюдения за пациентом с мутацией c.481G>A (*p.Aia161Thr*)CM088136 NM 000194.1 в гомозиготном состоянии в гене *HPRT1* и классическими клиническими проявлениями тофусной подагры, с положительным опытом применения ингибитора интерлейкина (interleukin, IL) 1 канакинумаба и нового непуринового

Maria I. Kaleda¹, Irina P. Nikishina¹, Nurali Z. Zokirov², Alina V. Charlamova³, Maxim S. Eliseev¹

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

² Central Pediatric Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

³ «Zdorovie» Scientific Advisory Center, Rostov-On-Don, Russian Federation

The Experience of Using a Combination of Febuxostat and Canakinumab in Tophaceous Gout Complicated by Chronic Kidney Disease in a Teenage Patient: A Case Study

Background. Gout is extremely rare in childhood and is genetically determined in almost all cases. Late initiation of urate-lowering therapy in children with gout increases the risk of severe disability due to the state of the musculoskeletal system and kidney function.

Description of a Clinical Case. At the age of 13 years and 9 months, the boy first experienced acute pain, hyperthermia, and restriction of movement in the right elbow joint. Acute haematogenous osteomyelitis was excluded. Further, repeated recurrences of arthritis of the 1st metatarsophalangeal joint of the left foot, distal interphalangeal joints of the 3rd and 5th fingers of the right hand were noted. After 8 months, a diagnosis of 'Rheumatoid arthritis, polyarticular type' was established at his place of residence. Hyperuricemia (0.99 $\mu\text{mol/L}$), high serum levels of creatinine (127 $\mu\text{mol/L}$) and urea (7.2 $\mu\text{mol/L}$), hypoisostenuria (1,008–1,009) were detected for the first time. Nephrological examinations were not conducted. He received non-steroidal anti-inflammatory drugs and sulfasalazine without effect, with increasing deformity in the affected joints. At the age of 15 years and 7 months, gout was diagnosed with damage to the joints and kidneys, allopurinol therapy was initiated. Normalization of serum uric acid levels was not reached, repeated attacks of gouty arthritis were noted. Direct automated sequencing of the coding sequence of the *HPRT1* gene, including exon-intron regions, revealed a mutation of c.481G>A (*p.Aia161Thr*)CM088136 NM 000194.1 in the hemizygous state. Genetically determined tophaceous gout, stage 2–3 chronic kidney disease were diagnosed. The patient was administered the interleukin-1 inhibitor canakinumab (single injection), urate-lowering therapy with a non-purine inhibitor of xanthine oxidase febuxostat was prescribed. As a result, the target serum uric acid level was reached a week later. Over the next 7 months, there were no repeated gouty attacks. **Conclusion.** Late initiation of treatment for tophaceous gout in the teenage patient caused chronic kidney disease. The successful experience of using a combination of canakinumab and febuxostat in a patient under 18 years old has been described for the first time.

Key words: gout, hyperuricemia, Kelley-Seegmiller syndrome, canakinumab, febuxostat, adolescence, clinical case.

(For citation: Kaleda Maria I., Nikishina Irina P., Zokirov Nurali Z., Charlamova Alina V., Eliseev Maxim S. The Experience of Using a Combination of Febuxostat and Canakinumab in Tophaceous Gout Complicated by Chronic Kidney Disease in a Teenage Patient: A Case Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (5): 399–407. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1957)

ингибитора ксантиноксидазы фебуксостата и привлечь внимание широкого круга практикующих врачей к необходимости обследования детей и подростков с гиперурикемией с целью своевременной диагностики и терапии подагры.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент N., возраст 15 лет 8 мес, впервые госпитализирован в детское ревматологическое отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва) в связи с жалобами на прогрессирующую деформацию пальцев кистей и стоп, повторные приступы внезапной боли и припухлости в голеностопных суставах, в плюснефаланговом суставе 1-го пальца левой стопы с потерей опороспособности во время приступа.

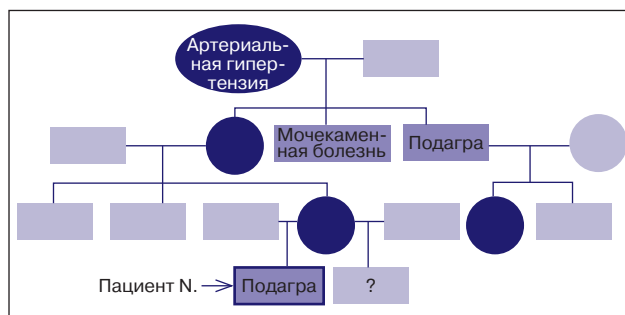
Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания во втором триместре, анемией в третьем триместре. Роды стимулированные, на 42-й нед. Масса тела при рождении 3500 г, длина тела 51 см. Специализированного выхаживания не было. Выписан из роддома на 4-е сут после родов. Раннее психомоторное развитие протекало в соответствии с возрастом. Из детских инфекций перенес ветряную оспу. В 2002 г. в возрасте 6 мес, согласно предоставленной медицинской документации, получал лечение по поводу инфекции мочевыводящих путей, вероятного пиелонефрита. Профилактическая вакцинация проведена в полном объеме. Аденотомия — в сентябре 2008 г. Обучается в общеобразовательной школе, успеваемость удовлетворительная.

Семейный анамнез. Один из братьев родной бабушки по линии матери страдает подагрой, второй — мочекаменной болезнью с развитием хронической почечной недостаточности 4-й стадии, находится на программном гемодиализе (рис. 1). Родители в родстве не состоят. В семье имеется младший сын 6 лет. Симптомы поражения опорно-двигательного аппарата у младшего брата и матери мальчика при клиническом осмотре не обнаружены. Рекомендованное родственникам обследование к настоящему времени не выполнено.

Анамнез болезни. Заболевание дебютировало 14.11.2015 появлением после физической нагрузки интенсивной боли в правом локтевом суставе, припухлости этого сустава с выраженной локальной гипертермией. В стационаре по месту жительства диагностированы острый гематогенный остеомиелит правой плечевой кости, артрит правого локтевого сустава. Выполнено оперативное лечение — остеоперфорация правой плечевой кости. По данным лабораторного обследования перед оперативным лечением — лейкоциты $15,3 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 78%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 6 мм/ч. При посеве материала, полученного при остеоперфорации, патогенной флоры не выявлено. Приблизительно с этого же периода появилась рецидивирующая припухлость 1-го пальца левой стопы, сопровождаемая интенсивной болью с невозможностью наступить на ногу из-за боли, которая купировалась на фоне приема или внутримышечного введения различных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В марте 2016 г. стали припухать 3-й и 5-й пальцы правой кисти. В апреле 2016 г. в краевой больнице по месту жительства установлен диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит, полиарткулярный вариант». Назначена терапия НПВП на длительный срок. Согласно предоставленной медицинской документации, тогда же впервые были выявлены гиперурикемия (0,99 мкмоль/л), повышенный уровень креатинина

Рис. 1. Наследственный анамнез пациента N. с тофусной подагрой

Fig. 1. Hereditary history of patient N. with tophaceous gout



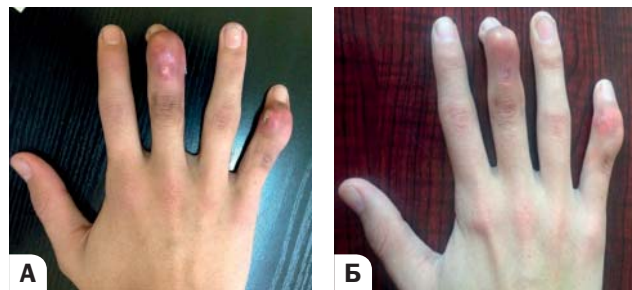
Примечание. ■ — родственники мужского пола, ● — родственники женского пола, ● — вероятный носитель мутации.
Note. ■ — male relatives, ● — female relatives, ● — probable mutation carrier.

(127 мкмоль/л) и мочевины (7,2 ммоль/л) в сыворотке крови, гипоизостенурия (1008–1009). Дополнительного обследования функции почек не проводилось, нефрологом не консультирован. В мае 2016 г. отмечен эпизод артрита левого локтевого сустава. В дальнейшем сохранялась стойкая деформация 3-го и 5-го пальцев правой кисти с быстрым нарастанием деформации и появлением белого порошкообразного отделяемого из образующихся узлов, отмечались повторные эпизоды артрита 1-го плюснефалангового сустава левой стопы. В ноябре 2016 г. назначена базисная терапия сульфасалазином в дозе 1,5 г/сут, продолжен прием НПВП перорально с добавлением внутримышечных инъекций в период интенсивных болей. С учетом прогрессирования деформаций суставов кистей и повторяющихся приступов интенсивных болей мать мальчика в июне 2017 г. самостоятельно обратилась к ревматологу в консультативно-диагностический центр в другом регионе. По итогам обследования впервые был установлен диагноз подагры с развитием хронического подагрического артрита и поражением почек. Назначен аллопуринол в дозе 200 мг/сут. Для дальнейшего обследования и определения терапевтической тактики пациент был направлен в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и госпитализирован в октябре 2017 г. в детское отделение.

Физикальная диагностика. На момент госпитализации в детское ревматологическое отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой общее состояние ребенка ближе к удовлетворительному. Самочувствие не страдает. В психическом статусе без отклонений от возрастной нормы. Пропорционального телосложения, физическое развитие удовлетворительное. Масса тела 43,6 кг, рост 158 см. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые. В области дистальных межфаланговых суставов 3-го и 5-го пальцев кистей на фоне подкожных узлов синюшно-багровая окраска кожи, просвечивают просовидные беловатые участки, имеющие при пальпации плотную консистенцию (рис. 2, А). Лимфаденопатии нет. При физикальном обследовании со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Очаговой неврологической симптоматики нет. Периферических отеков нет. Физиологические отправления не нарушены. Опорно-двигательный аппарат: удлинение 3-го и 5-го пальцев правой кисти; грубая деформация с увеличением в объеме в области дистальных межфаланговых суставов 3-го и 5-го пальцев правой кисти по типу узлов, отсутствие движений в этих суставах за счет деструкции с про-

Рис. 2. Деформация пальцев правой кисти у пациента N. с тофусной подагрой

Fig. 2. Deformity of the right hand fingers in patient N. with tophaceous gout



Примечание. Внешний вид кисти при поступлении в октябре 2017 г. (А) и в марте 2018 г. на фоне проводимой терапии (Б).
Note. The appearance of the hand upon admission in October 2017 (А) and in March 2018 against the background of already administered therapy (Б).

Рис. 3. Дефигурация пальцев ног у пациента N. с тофусной подагрой

Fig. 3. Toes disfiguration in patient N. with tophaceous gout



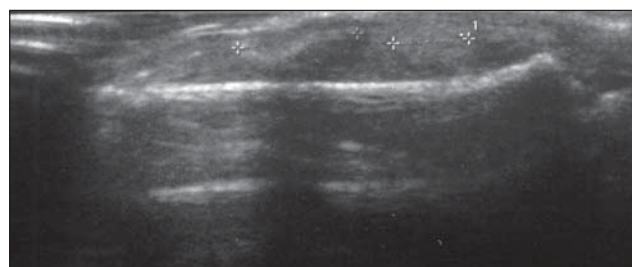
Примечание. Внешний вид стоп при поступлении в октябре 2017 г. (А) и в марте 2018 г. на фоне проводимой терапии (Б).
Note. The appearance of the feet upon admission in October 2017 (А) and in March 2018 against the background of already administered therapy (Б).

лиферацией; неполное разгибание в правом локтевом суставе; укорочение 1-го пальца левой стопы с формированием вальгусной деформации (рис. 3, А); выраженное уплощение сводов стоп. Локальная гипотрофия области плюсны с двух сторон. Походка не нарушена. Болей в позвоночнике при осевой нагрузке нет.

Предварительный диагноз. Подагра (хронический подагрический артрит, тофусная форма, хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит). Хроническая болезнь почек, стадия 1–2.

Рис. 4. Ультразвуковое обследование суставов кистей у пациента N. с тофусной подагрой

Fig. 4. Ultrasound examination of the hand joints of patient N. with tophaceous gout



Примечание. Гиперэхогенный наружный контур гиалинового хряща параллельно переходу субхондральной кости в хрящ в области 1-го плюснефалангового сустава левой стопы.
Note. Hyperechoic external contour of hyaline cartilage parallel to the transition of the subchondral bone to the cartilage near the 1st metatarsophalangeal joint of the left foot.

Диагностические процедуры

Лабораторно-инструментальное обследование выполнено на базах ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА» (Москва).

При поступлении в клинический анализ крови СОЭ 15 мм/ч (норма 2–15), в биохимическом анализе крови уровень мочевой кислоты 397 мкмоль/л (норма 200–350), креатинин 152 мкмоль/л (норма 44,0–106,0), мочевины 8,1 ммоль/л (норма 1,8–8,3). По данным ультразвукового обследования (УЗИ) суставов кистей и стоп определялся «двойной контур» в виде дополнительной гиперэхогенной линии, параллельной линии перехода субхондральной кости в хрящ, что рассматривается патогномоничным для подагры признаком (рис. 4). При рентгенологическом обследовании выявлены деструктивные изменения в области дистальных межфаланговых суставов с максимальной выраженностью в 3-м и 5-м пальцах кистей и плюснефаланговом суставе 1-го пальца левой стопы, соответствующие так называемому симптому «пробойника» (рис. 5, А, Б). Пациенту также была выполнена магнитно-резонансная томография кистей и стоп, выявившая тофусы и перифокальное воспаление мягких тканей вокруг них (рис. 6, А, Б).

В период стационарного наблюдения у пациента было зафиксировано выраженное обострение артрита левого голеностопного сустава с локальной гипертермией, значительным отеком, выраженной болью с невозможностью опоры на ногу. При пальпации этого сустава в момент приступа отмечалась крепитация. При диагностической пункции получено 5 мл синовиальной жидкости (рис. 7), в которой по данным поляризационной микроскопии выявлены кристаллы моноурата натрия.

При оценке функционального состояния почек по данным пробы Зимницкого выявлены ограничения по осмотическому концентрированию, максимальный удельный вес мочи 1005–1007 (референсные значения 1010–1025); снижение скорости клубочковой фильтрации по Шварцу — 69,1 мл/мин на 1,73 м² (норма 140,0 ± 30,0). Экскреция уратов резко повышена (Ur/Cr 1,0, норма < 0,2) по сравнению с экскрецией оксалатов (Ox/Cr 0,4, норма < 0,01). Суточная протеинурия 0,1–0,05 г/сут (норма до 0,015).

По данным УЗИ почек выявлены повышение эхогенности пирамидок в обеих почках (нефрокальциноз) со снижением дифференцировки паренхимы и ослаблением

Рис. 5. Рентгенограммы суставов кистей и стоп у пациента N. с тофусной подагрой

Fig. 5. Radiographs of the hand and feet joints in patient N. with tophaceous gout



Примечание. Типичные для подагры деструктивные изменения суставов пальцев кистей (А) и стоп (Б).
Note. Typical for gout destructive changes of the joints of fingers (А) and toes (Б).

кровотока в подкапсулярной зоне, значимое уменьшение объема обеих почек (больше справа) с неровностью контуров (рис. 8). При проведении статической нефро-сцинтиграфии подтверждены диффузно-очаговые изменения обеих почек с клинически значимым снижением общего объема функционирующей паренхимы (в заключении величина процентного снижения объема функционирующей паренхимы не указана). Больной проконсультирован нефрологом, заключение: «Хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит. Хроническая болезнь почек 1–2-й стадии. Двусторонний очаговый нефросклероз 1-й степени со снижением объема функционирующей паренхимы».

Пациенту было выполнено молекулярно-генетическое исследование (лаборатория Медико-генетического научного центра, Москва): в образце ДНК методом прямого автоматического секвенирования проведено исследование всей кодирующей последовательности гена *HPRT1*, ответственного за развитие синдрома Леша–Нихена, включая области экзон-интронных соединений. Выявлена мутация с.481G>A, (*p.A161Thr*) CM088136 NM 000194.1 в гомозиготном состоянии. Родственникам пациента предложено проведение генетического и клиничко-лабораторного обследования, от которого они воздержались.

Клинический диагноз

Подагра (хронический подагрический артрит, тофусная форма, хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит), развившаяся на фоне частичного дефицита фермента гипоксантинфосфорибозилтрансферазы (синдром Келли–Сигмиллера). Хроническая болезнь почек, стадия 2–3. Двусторонний очаговый нефросклероз 1-й степени со снижением объема функционирующей паренхимы.

Медицинские вмешательства

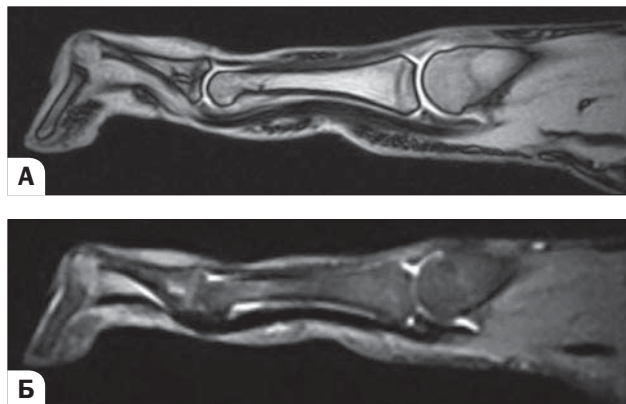
Учитывая отсутствие эффекта от терапии аллопурином (сохраняющийся повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке, развитие острого приступа подагрического артрита непосредственно в стационаре), было принято решение о необходимости коррекции терапии путем выполнения трехдневной пульс-терапии глюкокортикостероидами по 500 мг на введение с последующим назначением 16 мг метипреда перорально; аллопуринол отменен, назначен канакинумаб, однократная подкожная инъекция в дозе 150 мг и фебуксостат по 80 мг/сут. По рекомендации нефролога к терапии добавлен эналаприл в дозе 2,5 мг/сут и канефрон.

Динамика и исходы

Пациент находился в стационаре 27 сут, выписан в стабильном удовлетворительном состоянии после купирования артрита и проведения контрольного лабораторного обследования, не выявившего нежелательных реакций на фоне проводимой терапии. На момент выписки уровень мочевой кислоты сыворотки 279 мкмоль/л (норма до 350), креатинин сыворотки 124 мкмоль/л (норма 44–106), СОЭ 5 мм/ч (норма до 10). При выписке рекомендованы низкопуриновая диета, соблюдение питьевого режима, прием фебуксостата по 80 мг/сут, постепенное снижение дозы метипреда до полной отмены в течение 2 мес, прием эналаприла по 2,5 мг/сут. Согласно принятому плану динамического наблюдения ребенок обследован в марте 2018 г. в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и в нефрологическом отделении ФГБУЗ «Центральная детская клиническая

Рис. 6. Магнитно-резонансная томография 3-го пальца правой кисти у пациента N. с тофусной подагрой

Fig. 6. Magnetic resonance imaging of the 3rd finger of the right hand in patient N. with tophaceous gout



Примечание. А — режим T1, Б — режим STIR, сагиттальные срезы.

Note. A — T1 mode, B — STIR mode, sagittal sections.

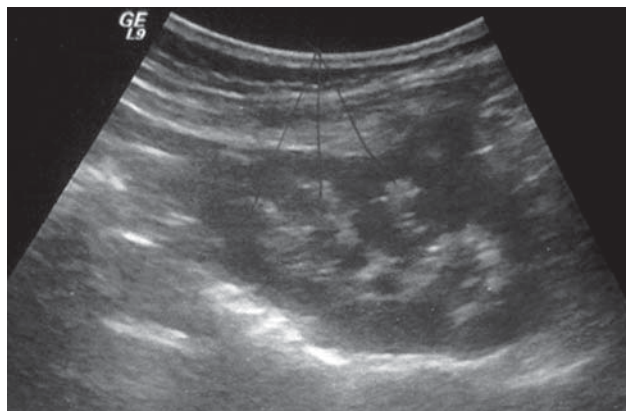
Рис. 7. Синовиальная жидкость, полученная у пациента N. с тофусной подагрой при пункции левого голеностопного сустава

Fig. 7. Synovial fluid obtained from patient N. with tophaceous gout during left ankle puncture



Рис. 8. Ультразвуковая картина нефрокальциноза правой почки у пациента N. с тофусной подагрой

Fig. 8. Ultrasound picture of nephrocalcinosis of the right kidney in patient N. with tophaceous gout



больница ФМБА». За период наблюдения с октября 2017 по июнь 2018 г. повторных эпизодов острых подагрических атак не зафиксировано, суставной статус с положительной динамикой (рис. 2 Б, 3 Б). На фоне регулярной терапии фебуксостатом в дозе 80 мг/сут сохраняется целевой уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (менее 300 мкмоль/л); терапия глюкокортикостероидами полностью отменена к марту 2018 г. Мальчик продолжает получать нефропротективную и метаболическую терапию

в соответствии с рекомендациями нефролога, однако сохраняется медленное прогрессирование хронической болезни почек — стадия 2–3 (креатинин крови 161–177 мкмоль/л, мочевины 9,2–10,5 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации по Шварцу 55,3 мл/мин).

Прогноз

Жизненный прогноз для пациента определяется дальнейшим течением хронической болезни почек. При сохранении на фоне проводимой комплексной терапии целевого уровня мочевой кислоты можно предполагать более благоприятный исход, особенно с учетом хорошего комплаенса пациента. При отсутствии прогрессирования хронической болезни почек можно рассчитывать на хорошую социальную адаптацию с возможностью завершения школьного образования и получения дальнейшей профессиональной подготовки.

Временная шкала для пациента N. с тофусной подагрой представлена на рис. 9.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возможности более ранней верификации диагноза у данного пациента

В статье представлено наблюдение пациента с диагнозом, верифицированным спустя 1,5 года после клинической манифестации подагры. На протяжении длительного периода мальчик наблюдался по месту жительства с диагнозом ювенильного ревматоидного артрита. При этом ревизия данных анамнеза позволяет обратить внимание на ряд существенных особенностей суставной симптоматики: острый артрит локтевого сустава в дебюте, потребовавший исключения остеомиелита; последующее вовлечение плюснефалангового сустава с рецидивами интенсивных болей, локальной гипертермией, гиперемией; совсем нехарактерное для ювенильного артрита нарастание деформации с появлением крошечкообразного отделяемого в области мелких суставов кистей. Кроме того, у ребенка выявлена значительная гиперурикемия. Сочетание специфического суставного синдрома и гиперурикемии позволило заподозрить подагру, провести соответствующее дополнительное обследование и верифицировать правильный диагноз в соот-

ветствии с классификационными критериями острого артрита при первичной подагре Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) от 1977 г. [1], одобренными к использованию Всемирной организацией здравоохранения [1], а также классификационными критериями подагры, утвержденными Советом директоров ACR [10] и Исполнительным комитетом Европейской антиревматической лиги (EULAR) в 2015 г. [10]. Зафиксированное на момент установления диагноза ювенильного ревматоидного артрита повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке закономерно предполагало высокий, почти 90%-ный риск развития острой подагрической атаки согласно исследованию, выполненному A. Shoji и соавт. [11]. На тот момент необходимо было исследовать функциональное состояние почек (скорость клубочковой фильтрации по Шварцу, уровень суточной протеинурии, экскреции солей), выполнить инструментальные методы обследования (ультразвуковое исследование почек, нефросцинтиграфию), направить пациента на консультацию нефролога, что позволило бы уточнить степень поражения почек, особенно с учетом уже имевшегося повышения уровня креатинина сыворотки и гипоизостенурии как проявления хронической болезни почек. Выполненные позже рентгенограммы суставов выявили изменения, патогномоничные для подагры — хорошо известный рентгенологический феномен «пробойника» (см. рис. 5 Б). Следует подчеркнуть, что подобные рентгенографически диагностируемые изменения развиваются у 10–40% больных после повторных атак подагрического артрита и являются одним из поздних проявлений болезни [1]. Эти данные, а также поздняя стадия хронической болезни почек позволяют обсуждать наличие довольно длительно текущего процесса у нашего пациента при клинической манифестации острого артрита правого локтевого сустава в ноябре 2015 г. Обнаружение кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости в период острого эпизода подагрического артрита во время госпитализации в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой явилось, безусловно, важной находкой, так как характеризуется максимальной специфичностью (100%) при умеренной чувствительности (63–78%) [1], хотя и не имело дополнительной диагностической ценности в конкретной клинической ситуации

Рис. 9. Пациент N.: хронология течения болезни, ключевые события и прогноз

Fig. 9. Patient N.: Chronology of the disease course, key events and prognosis



Примечание. ЮРА — ювенильный ревматоидный артрит, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ГК — глюкокортикостероиды, МК — мочевая кислота, ХБП — хроническая болезнь почек.

Note. JRA — juvenile rheumatoid arthritis, NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs, GC — glucocorticosteroids, UA — uric acid, CKD — chronic kidney disease.

с учетом запущенной стадии заболевания. Выявленные при УЗИ суставов изменения также являются достаточно характерными для подагры и в настоящее время входят в классификационные критерии [10]: тофусы (подагрические узлы) и «двойной контур» — дополнительная светлая линия, параллельная линии перехода субхондральной кости в хрящ, связанная со способностью кристаллов моноурата натрия депонироваться на поверхности хряща (см. рис. 4).

Особенности верификации генетически детерминированного нарушения пуринового обмена

В научной литературе имеются немногочисленные сведения о частоте подагры и гиперурикемии среди пациентов младше 18 лет. По данным исследования, проведенного в Китае, частота гиперурикемии у детей в возрасте от 3 до 6 лет составила 10,1% и коррелировала с развитием ожирения [12]. Согласно сведениям, опубликованным японскими авторами, частота гиперурикемии составила 3,7% среди детей от 6 до 15 лет, не имеющих избыточной массы тела, страдающих гастритом, инфекциями верхних дыхательных путей, сердечно-сосудистой патологией, и достигала 19,4% среди детей с ожирением [13]. За период с 2008 по 2012 г. в Японии зафиксировано всего 7 случаев подагры у детей в возрасте от 12 до 18 лет (6 мальчиков и одна девочка) [14]. В Российской Федерации исследование уровня мочевой кислоты выполнено в Кемерово Е. Буниной и соавт. на основе изучения популяции детей в возрасте от 12 до 15 лет, согласно которому частота гиперурикемии составила 9,5% [15].

К наиболее распространенным причинам гиперурикемии в педиатрической практике относятся заболевания почек [5, 16], связанные с нарушением процесса выведения мочевой кислоты из организма (унаследованные генные мутации, связанные с дефектом продукции белка, известного как уромодулин [11], а также мутация гена, ответственного за продукцию ренина [5]), метаболический синдром [6] и генетически детерминированные гиперурикемии [2, 4, 7–9]. Среди генетически детерминированных нарушений пуринового обмена у детей выделяют синдром Леша–Нихена — X-сцепленное нарушение пуринового обмена: дефицит ГКФРТ, вызванный мутациями в гене *HPRT1* [4, 7, 8]. При полном отсутствии этого фермента развивается синдром Леша–Нихена с тяжелым поражением центральной нервной системы, аутоагрессией со склонностью к самоповреждению и ранней подагрой с поражением почек и опорно-двигательного аппарата [4, 7–9]. Более редкий частичный дефицит ГКФРТ — синдром Келли–Сигмиллера — протекает с менее тяжелыми неврологическими проявлениями или только в виде подагры [4, 7–9]. Принимая во внимание ранний дебют подагры с быстрым прогрессированием как суставных изменений, так и хронической болезни почек, а также анализ данных семейного анамнеза (см. рис. 1), логично было предположить наличие у нашего пациента не первичной, а генетически детерминированной формы подагры. Это послужило основанием для проведения ДНК-диагностики методом прямого автоматического секвенирования. Выявленная в данном случае мутация, характерная как для пациентов с синдромом Леша–Нихена, так и с синдромом Келли–Сигмиллера [7–9], наследуется по X-сцепленному типу, и в сочетании с клинической картиной позволяет подтвердить наличие у пациента вторичной подагры на фоне синдрома Келли–Сигмиллера. Носительницами подобных мутаций

являются, как правило, матери больных, мутации *de novo* составляют около 30% [8]. С учетом отсутствия у мальчика каких-либо психоневрологических нарушений диагноз вторичной подагры верифицирован как синдром Келли–Сигмиллера. К сожалению, на момент написания статьи рекомендованное родственникам обследование не было проведено.

Проблемы выбора терапевтической тактики при тофусной подагре с хронической болезнью почек

Следующей важной проблемой, на наш взгляд, представляется подбор терапии у подобных пациентов. При анализе предоставленной медицинской документации обращено внимание на бессистемное применение НПВП у нашего пациента, которое не контролировало течение заболевания и могло усугубить течение хронической болезни почек при стойком снижении их функции. Назначение колхицина также было лимитировано запущенной стадией поражения почек. Использование глюкокортикостероидов носит при подагре ограниченный характер в силу кратковременной эффективности (только для купирования приступа), лимитировано быстрым формированием экзогенного гиперкортицизма и нежелательно при хронической болезни почек. Ингибиторы ксантиноксидазы, в первую очередь аллопуринол, относятся к препаратам первой линии терапии в лечении подагры благодаря их высокой эффективности, позволяющей за счет уратснижающего эффекта достигнуть неактивного статуса болезни [1]. Однако назначенный нашему пациенту в июне 2017 г. аллопуринол не привел к полному контролю над приступами, необходимый уровень мочевой кислоты не был достигнут. Применение аллопуринола может быть ограничено невозможностью использования высоких доз препарата у больных с нарушенной функцией почек. При этом невысокие дозы препарата позволяют достичь целевой уровня мочевой кислоты только у небольшого числа больных [17], как это наблюдалось у нашего пациента. Более обнадеживающие результаты терапии были достигнуты после появления на фармацевтическом рынке препарата фебуксостата. В последние годы накоплен значительный опыт, демонстрирующий возможность перевода пациентов с резистентностью к аллопуринолу или с почечной недостаточностью с терапии аллопуринолом на лечение фебуксостатом [18]. Согласно рекомендациям EULAR по лечению подагры, применение фебуксостата необходимо включить в терапевтические опции при подборе уратснижающей терапии в подобных ситуациях [19]. В отличие от аллопуринола этот селективный ингибитор ксантиноксидазы не влияет на активность других ферментов, что потенциально снижает риски нежелательных реакций. Фебуксостат может более эффективно снижать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови за счет подавления и редуцированной и окисленной формы ксантиноксидазы. Метаболизм препарата происходит преимущественно в печени путем конъюгации, а частичная его экскреция с мочой — в конъюгированном виде, что исключает дополнительные риски в случае применения фебуксостата у пациентов с хронической болезнью почек. По данным Y. Shibagaki и соавт. [20], при длительном применении этого препарата скорость прогрессирования почечной недостаточности может снижаться, а фильтрационная способность почек может даже несколько улучшиться. В продемонстрированном нами клиническом наблюдении фебуксостат позволил контролировать уровень мочевой кислоты сыворотки

в рекомендуемых пределах при хорошей переносимости терапии, однако, к сожалению, нам не удалось пока по результатам контрольного обследования через 4 мес терапии остановить прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации.

Механизмы формирования хронической болезни почек у пациентов с гиперурикемией и ее влияние на выбор терапевтической тактики

Зафиксированное на момент верификации диагноза подагры снижение функции почек у нашего пациента имело уже позднюю стадию с наличием двустороннего нефросклероза. Отсутствие необходимого нефрологического обследования в апреле 2016 г. на момент постановки диагноза ювенильного ревматоидного артрита, когда были выявлены повышенные уровни креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови, не позволило своевременно диагностировать наличие хронической болезни почек, требующей более корректного подхода к назначению всей медикаментозной терапии. Хроническая болезнь почек, под которой понимают стойкие структурные изменения почек или нарушение их функции, которые сохраняются более 3 мес, в настоящее время рассматривается как одна из глобальных проблем здравоохранения, имеющая тенденцию к росту, существенно влияющая на инвалидизацию и повышение смертности [21]. Механизм повреждения почек при гиперурикемии до конца не изучен. На сегодняшний день имеются данные, что при стойкой гиперурикемии в условиях низкой кислотности мочи возникают оптимальные условия для образования кристаллов моноурата натрия, которые стимулируют NLP3 инфламмасому, что в последующем за счет активации фермента каспазы-1 приводит к высвобождению IL1 β и IL18, вызывающих развитие хронического воспаления, за счет которого происходит повреждение почечных канальцев и формирование тубулоинтерстициального фиброза [22]. Кроме того, сама по себе гиперурикемия вне рассмотрения вопроса о провоспалительном действии кристаллов моноурата натрия является фактором риска повреждения эндотелия, повышения артериального давления, развития сахарного диабета 2-го типа, ассоциируется с ростом общей и сердечно-сосудистой смертности [22].

Обоснование применения комбинации канакинумаба и фебуксостата

Лечение подагры на стадии хронического артрита с тофусами и поражением почек представляет собой весьма сложную задачу. При выборе медикаментозной терапии у обсуждаемого пациента мы столкнулись с несколькими существенными проблемами. Проводимая в течение длительного времени терапия НПВП не привела к купированию суставного синдрома. Дальнейшее применение НПВП, назначение колхицина и глюкокортикостероидов лимитировалось наличием хронической болезни почек. Назначение аллопуринола не позволило достигнуть целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке и предотвратить повторные атаки, при этом повышение дозы лимитировалось поражением почек. Антигиперурикемическую терапию, в том числе фебуксостатом, рекомендуется начинать только в том случае, когда у пациента нет симптомов артрита в течение 2 нед, в связи с высоким риском обострения суставного синдрома и усугубления имеющейся почечной патологии на начальных этапах терапии. Таким образом, не достигнув купирования острого артрита, добиться нормоурикемии не представлялось возможным. Учитывая все изло-

женные обстоятельства, фактически безальтернативным вариантом обеспечения надежного противовоспалительного эффекта явилось назначение ингибитора IL1 β канакинумаба. Применение канакинумаба у больных подагрой продемонстрировало высокую эффективность при хорошей переносимости терапии и возможности избежать рисков, связанных со снижением скорости клубочковой фильтрации, так как коррекции дозы канакинумаба при почечной недостаточности не требуется. При этом риск обострений артрита при применении канакинумаба у больных подагрой со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин ниже, чем при применении глюкокортикостероидов [23].

В педиатрической практике канакинумаб зарегистрирован для применения в Российской Федерации в марте 2013 г. при системном варианте ювенильного идиопатического артрита [24]. Назначение канакинумаба в педиатрической ревматологии лимитировано его высокой стоимостью, однако в отличие от системного варианта ювенильного артрита при подагре препарат может использоваться как разовая опция на момент подагрической атаки [23]. Полученный нами хороший клинический эффект канакинумаба как с точки зрения возможности быстрого купирования воспаления, так и с учетом возможности контроля над обсуждаемыми выше рисками использования уратснижающей терапии позволяет рассматривать представленный нами клинический опыт как весьма обнадеживающий, при том что данное наблюдение является впервые опубликованным случаем применения канакинумаба при подагре у пациента, не достигшего 18-летнего возраста.

Таким образом, в результате подбора уратснижающей терапии удалось добиться контроля над активностью заболевания с точки зрения достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и предотвращения повторных приступов подагры. На сегодняшний день в качестве первостепенной проблемы выступает возможность эффективной курации хронической болезни почек, определяющей долгосрочный, в том числе жизненный прогноз заболевания у нашего пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продemonстрированный клинический пример свидетельствует о необходимости знания практикующими педиатрами-ревматологами такой «взрослой» проблемы, как подагра. Полученный нами опыт подбора терапии с применением на фоне атаки подагрического артрита канакинумаба у больного хронической тофусной подагрой с поздней стадией хронической болезни почек свидетельствует о хорошем клиническом эффекте препарата, что позволило нам избежать осложнений, связанных с обострениями артрита при инициации уратснижающей терапии фебуксостатом.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента и его матери получено устное согласие на использование сведений из его истории болезни и изображений для проведения клинических разборов и публикаций, письменное информированное согласие не получено по причине удаленности места проживания. Представленные данные обезличены.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность сотрудникам ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой М. В. Севериновой, М. В. Бурцевой, Д. Л. Алексееву (Москва) и Медико-генетического научного центра (Москва) Е. Ю. Захаровой за

участие в исследовании на этапе постановки диагноза пациенту.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. И. Каледа, И. П. Никишина, М. С. Елисеев — получение гонораров за чтение лекций от компании «Новартис».

Н. З. Зокиров, А. В. Харламова подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Maria I. Kaleda, Irina P. Nikishina, Maxim S. Eliseev — receiving fees for lecturing from Novartis.

Nurali Z. Zokirov, Alina V. Charlamova confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

М. И. Каледа

<https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барскова В.Г. Диагностика подагры (лекция) // *Научно-практическая ревматология*. — 2012. — Т. 53. — № 4 — С. 62–66. [Barskova VG. Diagnosis of gout (a lecture). *Rheumatology Science and Practice*. 2012;53(4):62–66. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2012-1114.
2. MacKenzie CR. Gout and hyperuricemia: an historical perspective. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2015;1(2):119–130. doi: 10.1007/s40674-015-0012-9.
3. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Auto-inflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010; 140(6):784–790. doi:10.1016/j.cell.2010.03.002.
4. Treadwell BL. Juvenile gout. *Ann Rheum Dis*. 1971;30(3): 279–284. doi: 10.1136/ard.30.3.279.
5. Cameron JS, Moro F, Simmonds HA. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediatr Nephrol*. 1993;7(1):105–118. doi: 10.1007/bf00861588.
6. Yamanaka H. Gout and hyperuricemia in young people. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(2):156–160. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283432d35.
7. Seegmiller JE, Rosenbloom FM, Kelley WN. Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science*. 1967;155(3770):1682–1684. doi: 10.1126/science.155.3770.1682.
8. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Бессонова Л.А., и др. Синдром Леша-Найхана: фенотипическое разнообразие и ДНК-диагностика // *Медицинская генетика*. — 2010. — Т. 9. — № 9 — С. 41–48. [Rudenskaya GE, Zakharova EYu, Bessonova LA, et al. Lesch-Nyhan syndrome: variable phenotypes and DNA diagnostics. *Medical genetics*. 2010;9(9):41–48. (In Russ).]
9. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Болезнь Леша-Нихена: клинические проявления и варианты течения, анализ собственного опыта // *Современная ревматология*. — 2010. — Т. 4. — № 3 — С. 47–52. [Eliseev MS, Barskova VG. Bolezni' Lesha-Nikhena: klinicheskie proyavleniya i varianty techeniya, analiz sobstvennogo opyta. *Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(3):47–52. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2010-620.
10. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(10):1789–1798. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237.
11. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*. 2004;51(3):321–325. doi: 10.1002/art.20405.
12. Li N, Zhang S, Li W, et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors among preschool children from China. *Sci Rep*. 2017;7(1):9448. doi: 10.1038/s41598-017-10120-8.
13. Kubota M, Nagai A, Tang L, Tokuda M. Investigation on hyperuricemia in children with obesity or various pediatric disorders. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011;30(12):1051–1059. doi: 10.1080/15257770.2011.597370.
14. Kato R, Kubota M, Higashiyama Y, Nagai A. A nationwide epidemiological study of gout in childhood and adolescence. *Gout and nucleic acid metabolism*. 2014;38(1):43–48. doi: 10.6032/gnam.38.43.

15. Бунина Е.Г., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., и др. Метаболические нарушения как факторы риска прогрессирования артериальной гипертензии у детей и подростков // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2010. — Т. 89. — № 3 — С. 6–9. [Bunina EG, Minyailova NN, Rovda Yul, et al. Metabolicheskie narusheniya kak faktory riska progressirovaniya arterial'noi gipertenzii u detei i podrostkov. *Pediatrics*. 2010;89(3):6–9. (In Russ).]
16. Kaminska-Pajak KA, Dyga K, Adamczyk P, et al. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy as rare cause of dialysis-dependent chronic kidney disease — a series of cases in two families. *Ren Fail*. 2016;38(10):1759–1762. doi: 10.1080/0886022X.2016.1229991.
17. Елисеев М.С., Шаяхметова Р.У. Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой // *Современная ревматология*. — 2017. — Т. 11. — № 3 — С. 81–84. [Eliseev MS, Shayakhmetova RU. Experience with febuxostat in a patient with severe disabling gout. *Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):81–84. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-81-84.
18. Tsuruta Y, Mochizuki T, Moriyama T, et al. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Rheumatol*. 2014;33(11):1643–1648. doi: 10.1007/s10067-014-2745-5.
19. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
20. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res*. 2014;37(10):919–925. doi: 10.1038/hr.2014.107.
21. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):1–163.
22. Елисеев М.С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии // *Современная ревматология*. — 2018. — Т. 12. — № 1 — С. 60–65. [Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):60–65. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-60-65.
23. Елисеев М.С., Желябин О.В., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1 канакиумаба у больного с хронической тофусной подагрой // *Научно-практическая ревматология*. — 2014. — Т. 52. — № 1 — С. 99–101. [Eliseev MS, Zhelyabin OV, Barskova VG, Nasonov EL. Experience of administration of canakinumab, an interleukin 1 inhibitor, in a patient with chronic tophaceous gout. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):99–101. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2014-99-101.
24. Никишина И.П., Каледа М.И. Современная фармакотерапия системного ювенильного артрита // *Научно-практическая ревматология*. — 2015. — Т. 53. — № 1 — С. 84–93. [Nikishina IP, Kaleda MI. Current pharmacotherapy for systemic juvenile arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):84–93. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2015-84-93.

В.П. Чемяков, А.В. Шашелева

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Пациент в педиатрии: ребенок, взрослый или оба?

Контактная информация:

Чемяков Валерий Павлович, кандидат психологических наук, лаборант кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Пироговская, д. 19, стр. 2, тел.: +7 (495) 609-14-00, e-mail: chemekov@gmail.com

Статья поступила: 07.08.2018 г., принята к печати: 30.10.2018 г.

В педиатрии пациентом принято считать ребенка. Однако когда речь заходит о коммуникациях с пациентом, его согласии, выполнении назначений, то стороной взаимодействия предполагается взрослый. В этой связи пациент в педиатрии представлен альянсом ребенка и взрослого, что позволяет говорить о «комплексном пациенте». При этом его субъектность (способность самостоятельно формулировать жалобу, воспринимать назначения и достигать комплаенса) меняется с возрастом ребенка, переходя к нему от взрослого. Это определяет эффективность скрининга, а также основные тактики взаимодействия врача и пациента, разъяснения, комплаенса. На основе теории периодизации развития личности даны ответы на вопросы: кто — ребенок или взрослый — формулирует жалобу, кто воспринимает разъяснение и кто является субъектом комплаенса? Показано, что в раннем детстве (до 3 лет) субъектность пациента в формулировании жалобы и картины болезни, восприятии назначений и соблюдении комплаенса обеспечивается родителем. В периоды дошкольного (3–7 лет) и младшего школьного (7–11 лет) возраста картина мозаична: врач для получения картины заболевания сопоставляет мнение родителя и его ребенка, назначения он сообщает родителю и/или ребенку, поэтому оба в разной степени могут быть субъектами комплаенса. И только в подростковом возрасте (12–17 лет) ребенок может выступать практически полностью самостоятельным субъектом во всех аспектах взаимодействия в системе «врач–пациент». Окончательно способность самостоятельно принимать решение ребенок получает после 15 лет*.

Ключевые слова: педиатрический пациент, комплаенс, субъект комплаенса, комплексный пациент, внутренняя картина болезни, личность, периодизация развития.

(Для цитирования: Чемяков В.П., Шашелева А.В. Пациент в педиатрии: ребенок, взрослый или оба? Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (5): 408–412. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1958)

ВВЕДЕНИЕ

Отношения врача и пациента всегда стояли в центре внимания медицинской науки, которая описывает четыре модели взаимодействия врача и пациента: инженерную (техническую), патерналистскую (сакральную), коллегиальную и контрактную [1, 2]. Авторами показано, что в последние десятилетия к качеству отношений «врач–пациент» возрастает интерес, связанный с переходом от патерналистской модели, свойственной нашему обществу в силу культурно-исторических причин, к коллегиальной — модели сотрудничества [2]. И если в рамках

патерналистской модели врач относится к пациенту как «заботливый старший» к «младшему», а пациент при этом должен был неукоснительно выполнять предписания доктора, не неся никакой ответственности за собственное здоровье, то сегодня пациент, играя все более активную роль в собственном лечении, может не только выбирать лечебное учреждение или врача, но даже участвовать в выборе методов терапии, опираясь на сведения из средств массовой информации и интернета [2]. В этих условиях врачу приходится преодолевать ложные знания, предубеждения и даже сопротивление пациента.

* «Согласно ст. 22 и 54 ФЗ №323 «Об основах охраны здоровья граждан», несовершеннолетние в возрасте старше 15 лет (а больные наркоманией с 16 лет) имеют право на информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство или отказ от него в соответствии с законом...»

Valeriy P. Chemekov, Aleksandra V. Shasheleva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Paediatric Patient: Child, Adult, or Both?

The paediatric patient is considered to be a child. However, when it comes to communication with a patient, his consent, implementation of appointments, then the party of interaction is supposed to be an adult. In this regard, the paediatric patient is represented by a child-adult alliance, which allows us to speak of a 'complex patient'. At the same time, his personal agency (the ability to independently formulate a complaint, accept appointments and achieve compliance) changes with the age of a child, coming to him from an adult. This determines the efficacy of screening as well as the main tactics of interaction between the doctor and the patient, explanation, and compliance. Based on the theory of periodization of the personality development, answers are given to the questions: who, a child or an adult, formulates a complaint, who accepts the explanation and who is the subject to compliance? It has been shown that in early childhood (up to 3 years) the patient's subjectivity in the formulation of a complaint and a picture of the disease, the perception of prescriptions and adherence to compliance is provided by the parent. During the pre-school (3–7 years) and primary school (7–11 years) periods, the picture is mosaic: the doctor compares the opinion of the parent and his child to get a picture of the disease, he gives prescriptions to the parent and/or to the child, so both of them can be a subject to compliance. And only in adolescence (12–17 years) a child can be almost a completely independent subject in all aspects of interaction in the doctor-patient system.

Key words: paediatric patient, compliance, subject to compliance, complex patient, internal picture of the disease, personality, periodization of the development.

(For citation: Chemekov Valeriy P., Shasheleva Aleksandra V. Paediatric Patient: Child, Adult, or Both? Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (5): 408–412. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1958)

Коллегиальная модель отношений «врач–пациент», допуская свободу выбора пациентом тактики лечения и выполнения назначений, наделяет пациента субъектностью, делая его роль в лечебном процессе активной в отличие от патерналистской модели, где пациент выступает объектом врачебных действий [2].

Коллегиальная модель отношений предполагает активность пациента. Однако, если пациентом в педиатрии является как ребенок, так и его родитель, то следует ли их обоих считать субъектами процесса? Очевидно, нельзя, поскольку взрослый, как правило, является полноценным субъектом общения с врачом, а ребенок — только в определенном возрасте.

КТО ПАЦИЕНТ В ПЕДИАТРИИ?

Проблема эффективности лечения в педиатрии, в частности в условиях амбулаторного приема, тесно связана с особенностями пациента, который представляет собой альянс ребенка и сопровождающего его родителя*, а именно с субъектностью ребенка в этом альянсе. Под субъектностью в системе отношений «врач–пациент» мы понимаем способность пациента на каждом этапе консультации самостоятельно:

- формулировать жалобы (запрос на консультацию);
- описывать и сообщать врачу внутреннюю картину болезни;
- понимать и принимать разъяснения врача в отношении заболевания и лечения;
- формировать комплаенс (приверженность пациента лечению, выполнению назначений врача и приему препаратов [3, 4]).

Вопрос «Кого считать пациентом в педиатрии» звучит довольно абстрактно, учитывая и возраст самостоятельности ребенка, и то, что на врачебном приеме ребенок присутствует, как правило, в сопровождении родителя. Как справедливо отмечают Е. Конева и В. Солондаев, обычная для медицины схема взаимодействия «врач–пациент» невозможна в педиатрии, ведь субъектом обращения за медицинской помощью является родитель, хотя помощь оказывается ребенку [5], и чаще всего врачи идентифицируют родителя как пациента, как бы игнорируя ребенка [6]. Вместе с тем пациент в педиатрии как бы «распределяется» между двумя субъектами [7], и очевидно, что взаимодействие врача с педиатрическим пациентом — есть общение в триаде «врач–родитель–ребенок», где роли ребенка и родителя с возрастом ребенка меняются — увеличивается роль одного и уменьшается роль другого [7, 8].

В последние годы в нашей стране набирает популярность Калгари-Кембриджская модель медицинской консультации, ставшая стандартом для многих медучреждений [9, 10]. Модель описывает последовательность шагов и их содержание в общении врача с пациентом: начало консультации, сбор информации, осмотр, разъяснение и планирование. При этом значительное внимание в модели уделено выстраиванию отношений с пациентом — контакту, доверию, эмпатии, взаимодействию с его убеждениями и тревогой, вовлечением в процесс лечения. Однако при этом модель совсем не уделяет внимания отношениям врача с ребенком и не учитывает возраст пациента.

Поскольку перед врачом на амбулаторном приеме предстает и ребенок (до определенного возраста), и его

родитель, то в этом случае мы можем говорить о «комплексном пациенте» — альянсе ребенка и родителя. Очевидно, что в случаях, когда коммуникация с ребенком не всегда возможна (например, с младенцем), то субъектом отношений «врач–пациент» выступает родитель. Взрослея, ребенок способен сам выступать субъектом отношений с врачом, то есть субъектностью «комплексного пациента» меняется, переходя от родителя к ребенку.

Однако остается открытым вопрос, как происходит этот переход. Как нам представляется, способности, характеризующие субъектность пациента (формулировать жалобу, описывать внутреннюю картину болезни, понимать разъяснения, выполнять указания), вызревают не синхронно, а каждая из них появляется в определенном возрасте ребенка.

ПРОБЛЕМЫ СУБЪЕКТНОСТИ РЕБЕНКА В КОМПЛЕКСНОМ ПАЦИЕНТЕ

В литературе практически не обсуждаются особенности взаимоотношения врача с ребенком без родителя, а также комплаенса с пациентом в педиатрии [11, 12], поскольку чаще всего предписания и назначения врач адресует родителю, полагая, что ребенок еще не в состоянии понять и выполнять предписания самостоятельно. Нам представляется, что это справедливо в отношении детей определенного возраста, но не может распространяться на все случаи, например на взаимодействие с ребенком 15–17 лет, пришедшим на прием самостоятельно или же в сопровождении родителя.

Исследования роли ребенка в отношениях «врач–пациент» касаются в основном пациентов в возрасте от 7–9 лет и старше, а роль ребенка в возрасте 3–7 лет остается недостаточно изученной вследствие того, что врач взаимодействует с сопровождающим ребенка родителем [7, 8, 11]. Это маскирует проблему коммуникации с ребенком, сводя ее к более привычному отношению «врач–взрослый пациент» [5, 7]. Субъектность ребенка в комплексном пациенте ярче всего проявляется в старшем возрасте. Так, показано, что 10% детей старше 15 лет самостоятельно общаются с врачом [8]. Однако подросткам свойственно преуменьшать тяжесть симптоматики [11, 12], что может снижать частоту самостоятельного обращения за медицинской помощью.

Для уточнения картины субъектности комплексного пациента следует обратиться к свойствам отношений «врач–пациент» для разных возрастов ребенка. Основываясь на взглядах Н.П. Гундобина и Д.Б. Эльконина на периодизацию развития личности ребенка, можно выделить четыре возрастных периода: раннее детство (до 3 лет), дошкольный возраст (3–7 лет), младший школьный возраст (7–11 лет) и подростковый период (12–17 лет) [13, 14].

Возрастной период от 1 года до 17 лет характеризуется широким спектром состояний человека. На одном возрастном полюсе — у младенца — неразвиты речь и осознанность действий, а на другом — у подростка — уже присутствуют знания, волевой компонент и ответственность. В первом случае врач взаимодействует с родителем, получая от него запрос на лечение и жалобы, и субъектом комплаенса выступает родитель. Во втором — подросток сам способен выразить внутреннюю картину болезни, сформулировать симптомы, придерживаться назначений и выступать субъектом комплаенса.

* Здесь и далее термин «родитель» относится к любому взрослому (мать, отец, другой родственник или опекун), сопровождающему ребенка на приеме у врача.

Соответственно, и действия педиатра по диагностике состояния, разяснению причин заболевания и его лечению, формированию комплаенса на разных этапах развития ребенка различны. На основании этого можно считать, что пациент в педиатрии — не только и не всегда ребенок, а в разные периоды развития ребенка роль пациента выполняют либо родитель от имени ребенка, либо ребенок вместе с родителем, либо ребенок без родителя. И если первый и второй случаи очевидно и явно относятся к комплексному пациенту, то третий — только в том смысле, что за ребенком «незримо присутствует» родитель [7], который может воспринимать объяснение, назначения и влиять на исполнение ребенком врачебных предписаний.

Следуя содержанию понятия субъектности пациента, мы полагаем существование четырех ситуаций во взаимодействии врача с комплексным пациентом в разные возрастные периоды ребенка, когда его состоятельность и участие проявляются по-разному при решении основных задач медицинской консультации:

- 1) выяснение жалобы (запрос на консультацию);
- 2) выяснение картины болезни (постановка диагноза);
- 3) сообщение пациенту разяснений о заболевании и лечении;
- 4) формирование комплаенса (формирование у пациента приверженности лечению, мотивированного и ответственного соблюдения назначений).

ОНТОГЕНЕЗ ВНУТРЕННЕЙ КАРТИНЫ БОЛЕЗНИ И ФОРМУЛИРОВАНИЕ ЗАПРОСА НА ЛЕЧЕНИЕ

Внутренняя картина болезни взрослого человека, согласно теории В. Николаевой [15], включает в себя четыре компонента:

- сенсорный — телесные ощущения и их эмоциональная окраска;
- эмоциональный — отношение к болезни;
- рациональный (интеллектуальный) — информированность пациента о болезни, представление о ее причине, ходе и результатах лечения;
- мотивационный — установка на лечение, ее место в структуре мотивов личности.

Формирование внутренней картины болезни в детском возрасте имеет свои особенности, зависящие от тяжести и длительности заболеваний, опыта лечения хронических заболеваний. В раннем детстве (до 3 лет) ребенок способен выразить лишь переживание неприятных физических ощущений и их локализацию (сенсорный уровень внутренней картины болезни), но дать их точное описание он не способен [11, 16]. В формулировании запроса от имени ребенка выступает родитель, имея зачастую лишь неясную и тревожную, а порой аггравационную картину заболевания [11].

В дошкольном возрасте (3–7 лет) ребенок еще не в полной мере осознает свой телесный опыт, и значительную роль в описании картины болезни ребенка играет родитель и/или врач. Через их опыт, используемые ими понятия и школьные знания ребенок формирует собственную картину болезни, дополняя сенсорный и эмоциональный уровень рациональным и мотивационным [17]. К ребенку этого возраста врач обращается для уточнения запроса, сформированного, как правило, родителем. Разяснения и назначения даются родителю, и он выступает субъектом комплаенса [4, 12].

В возрасте ребенка 7–11 лет, как нам представляется, врач чаще всего имеет дело с комплексным пациентом, где роли родителя и ребенка смешаны, что затрудняет установление отношений (их приходится налаживать

с двумя субъектами), но делает диагностику более точной, облегчает объяснение и вовлечение в процесс лечения. Логично, что уровень сформированности внутренней картины болезни определяет точность формулирования ребенком жалобы (запроса на медпомощь) и его самостоятельность в этом вопросе, которую исследователи определяют в возрасте ребенка 7–10 лет [8, 16, 17].

Начиная с подросткового возраста (12 лет) внутренняя картина болезни формируется под влиянием мнений сверстников и стремления казаться взрослым. На этом этапе активно развиваются эмоциональный и мотивационный аспекты внутренней картины болезни. При этом подростку свойственна дезаггравация на волне самоутверждения перед сверстниками [16].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВРАЧЕБНОГО ОБЪЯСНЕНИЯ

Эффективность разяснения причин заболевания и подходов к лечению, а также достижение комплаенса зависит от способности врача устанавливать отношения с ребенком и родителем. При этом ему следует учитывать следующие параметры состояния каждого из них [6, 11, 16]:

- уровень понимания (уровень интеллекта, уровень эмоционального интеллекта, уровень знаний родителя и ребенка);
- эмоциональное состояние ребенка и родителя;
- особенности личности ребенка и родителя, особенности их взаимоотношений, позволяющие понять способ установления контакта, эффективного разяснения и достижения комплаенса.

В возрасте ребенка до 3 лет врач, взаимодействуя исключительно с родителем, дает ему разяснения и назначения, сообразуясь с его психологическими особенностями и уровнем понимания [7]. В возрасте ребенка 3–7 лет разяснения и назначения даются родителю, с ним же достигается комплаенс [12]. Поскольку ребенок примерно с 10-летнего возраста уже может напрямую общаться с врачом [8], то специалисту приходится овладевать навыками общения (расспрашивания и разяснения) с пациентами этого возраста, пришедшими на прием без родителя, или с детьми-пациентами стационара. Дети подросткового возраста (12–17 лет) уже обладают некоторыми знаниями в области биологии и физиологии человека, почерпнутыми из школьной программы или из собственного опыта лечения. А поскольку ребенок (после 15 лет) может являться на прием в одиночку, врачу бывает легче выстроить отношения, дать необходимые разяснения с нужной степенью подробности, так как подростки в состоянии понять многое о лечении болезни [18].

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ, ВЫПОЛНЕНИЕ НАЗНАЧЕНИЙ

В коллегиальной системе отношений «врач–пациент» важным понятием становится комплаенс [3]. Комплаенс может рассматриваться как некий «психологический контракт» между врачом и пациентом, а также пациента с самим собой, основанный на доверии пациента врачу, свободе выбора пациента и отражающий его вовлеченность в процесс лечения. Проблема в том, что даже если врач видит приверженность родителя лечению ребенка, то ребенок не всегда хочет следовать назначениям.

Достижение комплаенса зависит от уровня понимания пациентом разяснений и назначений, а также установки на лечение. Поскольку у ребенка до младшего школьного возраста (до 7 лет) внутренняя картина болезни не сформирована полностью, то и мотивационная ее составляющая также не развита. В этом слу-

Таблица. Возрастная периодизация развития ребенка и субъектность комплексного пациента
Table. Age periodization of the child's development and subjectivity of the complex patient

Задачи медицинской консультации	Возрастные периоды развития ребенка [13]			
	Раннее детство (до 3 лет)	Дошкольный (3–7 лет)	Младший школьный (7–11 лет)	Подростковый (12–17 лет)
Запрос (жалобу) формулирует	Родитель	Ребенок и/или родитель	Ребенок	Ребенок
Картину болезни формулирует	Врач (через объективное исследование)	Родитель (ребенок)	Ребенок	Ребенок
Разъяснение принимает	Родитель	Родитель	Родитель (ребенок)	Ребенок
Субъект комплаенса	Родитель	Родитель и/или ребенок	Ребенок и/или родитель	Ребенок и/или родитель

Примечание. Источник: Чемяков В.П., Шашелева А.В., 2018.

Note. Source: Valeriy P. Chemekov, Aleksandra V. Shasheleva, 2018.

чае субъектом комплаенса выступает родитель. По мере формирования у ребенка всех аспектов внутренней картины болезни, у него формируется субъектность и в этом аспекте. При достижении подросткового возраста возникает иной эффект: подросткам свойственно преуменьшать тяжесть симптоматики, что снижает приверженность лечению [11, 16].

При выполнении назначений родитель в модели «комплексный пациент» играет неоднозначную роль. Так, недоверие родителя к предписаниям врача приводит к ослаблению контроля за выполнением ребенком назначений [19]. Опрос родителей демонстрирует, что лишь 38% респондентов не хотят участвовать в процессе принятия решения о медицинском вмешательстве их ребенку [20].

Обратная картина — повышенная активность родителей в модели «комплексный пациент» — объясняется их тревожностью, особенно при малом возрасте детей. Так, показано, что частота посещений в педиатрических амбулаториях напрямую связана с высоким уровнем тревоги родителей и обратно — с возрастом детей [21]. При этом лишь 10% детей в возрасте 7–10 лет испытывают страх при упоминании о необходимости обращения к врачу, а в возрасте 15–16 лет 70% детей перед посещением врача выражают спокойствие с оттенком безразличия [8].

Изменение активности ребенка в ходе его развития при решении задач медицинской консультации можно отобразить с помощью таблицы, из которой следует, что с возрастом ребенка усиливается его роль в каждой из задач консультации при сохранении или уменьшении роли взрослого. Возрастание самостоятельности ребенка в разные периоды его взросления в каждом из элементов приема происходит несинхронно.

В раннем детстве (до 3 лет), а особенно в младенчестве (до 1 года), ребенок не вполне способен формулировать внутреннюю картину болезни, и тогда для воссоздания картины заболевания возможны лишь объективное исследование и опрос родителя, который формулирует жалобу или запрос. Дошкольник (3–7 лет) вместе со взрослым вполне может являться участником консультации, но он не в состоянии постичь все аспекты информации о заболевании и лечении. Ребенок в младшем школьном возрасте (7–11 лет) способен сообщать элементы картины болезни, формулировать жалобу и быть субъектом комплаенса. А в подростковом возрасте (начиная с 12 лет, но особенно в старшем подростковом — в 15–17 лет), когда ребенок вполне

способен быть самостоятельным пациентом, родитель еще может оставаться участником отношений «врач–пациент», хотя его роль может ограничиться, например, взятием на себя ответственности за выполнение ребенком назначений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный пациент — альянс ребенка и родителя, в котором ребенок с возрастом приобретает все большую субъектность, а именно способность формулировать запрос, воспринимать и описывать внутреннюю картину болезни, понимать разъяснения врача, формировать комплаенс. Такой взгляд преодолевает механистичное отношение к ребенку как пациенту, где он выступает как объект. Пациентом в доречевом возрасте и в раннем детстве выступает ребенок совместно с родителем. Здесь роль родителя при получении разъяснения и выполнении назначений максимальна. В период от 3 до 11 лет роль ребенка в модели «комплексный пациент» становится все заметнее: он в состоянии указать локализацию боли, сообщить основные признаки самочувствия, понять значение процедур. Пациенты старше 12 лет в состоянии самостоятельно сформулировать запрос, описать внутреннюю картину болезни, понять разъяснения, а также соблюдать назначения. В этом периоде, особенно в старшем подростковом возрасте (15–17 лет), роль ребенка максимальна, хотя родитель все же оказывает на него влияние, усиливая или ослабляя контроль над выполнением врачебных предписаний.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

В.П. Чемяков

<https://orcid.org/0000-0002-1511-6116>

А.В. Шашелева

<https://orcid.org/0000-0003-2079-7726>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каштанова А.И. Эволюция модели отношений врач–пациент // *Научное обозрение. Медицинские науки*. — 2016. — № 6 — С. 50–53. [Kashtanova AI. The evolution of the doctor-patient relationship model. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2016;(6):50–53. (In Russ).]
2. Родиков М.В., Кочетова Л.В., Пахомова Р.А. Модели взаимодействия врача и пациента в современной медицине // *Современные проблемы науки и образования*. — 2016. — № 6 — С. 236–241. [Rodikov MV, Kochetova LV, Pakhomova RA. Models of interaction between doctor and patient in modern medicine. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;(6):236–241. (In Russ).]
3. Вольская Е.А. Пациентский комплаенс. Обзор тенденций в исследованиях // *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*. — 2013. — № 11 — С. 6–15. [Vol'skaya EA. Patient compliance. Overview of research trends. *Remedium. Journal about the Russian market of medicines and medical equipment*. 2013;(11):6–15. (In Russ).] doi: 10.21518/1561-5936-2013-11-6-15.
4. Микиртичан Г.Л., Каурова Т.В., Очкур О.К. Комплаентность как медикосоциальная и этическая проблема педиатрии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 6 — С. 5–10. [Mikirtichan GL, Kaurova TV, Ochkur OK. Compliancy as a medico-social and ethic problem of pediatrics. *Current pediatrics*. 2012;11(6):5–10. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i6.485.
5. Конева Е.В., Солондаев В.К. Психологический анализ взаимодействия врач-пациент в педиатрии // *Медицинская психология в России: электронный научный журнал*. — 2013. — № 6. [Koneva EV, Solondaev VK. Psikhologicheskii analiz vzaimodeistviya vrach-patsient v pediatrii (Elektronnyi resurs). *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii: elektronnyi nauchnyi zhurnal*. 2013;(6). (In Russ).] Доступно по: https://mpj.ru/archiv_global/2013_6_23/nomer/nomer08.php. Ссылка активна на 16.07.2018.
6. Roter DL, Hall JA, Katz NR. Patient-physician communication: a descriptive summary of the literature. *Patient Educ Couns*. 1988;12(2):99–119. doi: 10.1016/0738-3991(88)90057-2.
7. Каплунув К.О. Оптимизация отношений врача и родственников ребенка-пациента в клинике детских инфекций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград; 2014. [Kaplunov KO. *Optimizatsiya otnoshenii vracha i rodstvennikov rebenka-patsienta v klinike detskikh infektsii*. [dissertation abstract] Volgograd; 2014. (In Russ).] Доступно по: http://www.volgmed.ru/uploads/dsovet/autoref/4-609-1419699173_kaplunov_kirill_olegovich.pdf. Ссылка активна на 14.09.2018.
8. Матвеева Н.Н. Особенности взаимоотношения врача и детей-пациентов // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. — 2014. — Т. 4. — № 5 — С. 685. [Matveeva NN. Osobennosti vzaimootnosheniya vracha i detei-patsientov. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*. 2014;4(5):685. (In Russ).]
9. Сильверман Дж., Кёрц С., Дрейпер Дж. *Навыки общения с пациентами* / Пер. с англ. — М.: Гранат; 2018. — 304 с. [Silverman J, Kurz S, Draper J. *Navyki obshcheniya s patsientami*. Translated from English. Moscow: Granat; 2018. 304 p. (In Russ).]
10. *Навыки эффективного общения для оказания пациент-ориентированной медицинской помощи. Российский опыт симуляционных тренингов в сфере клинических навыков общения*. / Под ред. Н.А. Боттаева, К.А. Гориной, Д.М. Грибова, и др. — М.: РОСМЕД; 2018. [Navyki effektivnogo obshcheniya dlya okazaniya patsient-orientirovannoi meditsinskoi pomoshchi. Rossiiskii opyt simulyatsionnykh trenirovov v sfere klinicheskikh navykov obshcheniya. Ed by N.A. Bottaev, K.A. Gorina, D.M. Gribkov, et al. Moscow: ROSOMED; 2018. (In Russ).]
11. Брюнеткин В.Ю., Апенченко Ю.С., Седова А.А. Особенности взаимодействия врач-пациент в педиатрической практике. / 5-я международная научно-практическая и образовательная конференция «Медицинский дискурс: вопросы теории и практики»; Апрель 14, 2017; Тверь. — Тверь; 2017. — С. 24–27. [Bryunetkin VYu, Apenchenko YuS, Sedova AA. *Osobennosti vzaimodeistviya vrach-patsient v pediatricheskoi praktike*. (Conference proceedings) 5aya mezhduнародnaya nauchno-prakticheskaya i obrazovatel'naya konferentsiya «Meditsinskii diskurs: voprosy teorii i praktiki»; 2017 apr 14; Tver. Tver; 2017. pp. 24–27. (In Russ).]
12. Исаев Д.Н. *Психосоматическая медицина детского возраста*. — СПб.; 1996. — 453 с. [Isaev DN. *Psikhosomaticheskaya meditsina detskogo vozrasta*. St. Petersburg; 1996. 453 p. (In Russ).]
13. Гундобин Н.П. Особенности детского возраста. — СПб.: Практическая медицина, 1906. — 480 с. [Gundobin N.P. *Osobennosti detskogo vozrasta*. — SPb.: Prakticheskaya medicina, 1906. — 480 s. (In Russ).]
14. Эльконин Д.Б. К проблеме периодизации психического развития в детском возрасте // *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. — 2004. — Т. 4. — № 1 — С. 68–77. [El'konin DB. K probleme periodizatsii psikhicheskogo razvitiya v detskom vozraste. *Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detei i podrostkov*. 2004;4(1):68–77. (In Russ).]
15. *Психосоматика: телесность и культура*. / Под ред. В.В. Николаевой. — М.: Академический проект; 2009. — 310 с. [Psikhosomatika: telesnost' i kul'tura. Ed by VV. Nikolaeva. Moscow: Akademicheskii proekt; 2009. 311 p. (In Russ).]
16. Тхостов А.Ш., Арина Г.А. Теоретические проблемы исследования внутренней картины болезни. В кн.: *Психологическая диагностика отношения к болезни при нервно-психических и соматических заболеваниях*: сб. науч. тр. — Л.: ЛНИПИ; 1990. — С. 32–38. [Tkhostov ASH, Arina GA. *Teoreticheskie problemy issledovaniya vnutrennei kartiny bolezni*. In: *Psikhologicheskaya diagnostika otnosheniya k bolezni pri nervno-psikhicheskikh i somaticheskikh zabolevaniyakh*: paper collection. Leningrad: LNIPI; 1990. pp. 32–38. (In Russ).]
17. Николаева В.В., Арина Г.А. Тяжело больной ребенок: штрихи к психологическому портрету // *Школа здоровья*. — 1994. — Т. 2. — № 2 — С. 86. [Nikolaeva VV, Arina GA. Tyazhelo bol'noi rebenok: shtrikhi k psikhologicheskomu portretu. *Shkola zdorov'ya*. 1994;2(2):86. (In Russ).]
18. Elbers E, Maier R, Hoekstra T, Hoogsteder M. Internalization and adult-child interaction. *Learning and Instruction*. 1992;2(2): 101–118. doi: 10.1016/0959-4752(92)90026-i.
19. Данилов Д.С. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2014. — № 2 — С. 4–12. [Danilov DS. Therapeutic collaboration (compliance): content of the definition, mechanisms of formation, and methods of optimization. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):4–12. (In Russ).] doi: 10.14412/2074-2711-2014-2-4-12.
20. Абросимова М.Ю., Садыков М.М. Проблемы реализации принципа автономии пациента в амбулаторной педиатрической практике // *Вопросы современной педиатрии*. — 2007. — Т. 6. — № 4 — С. 7–10. [Abrosimova MYu, Sadykov MM. Realization issues of patient's autonomy principle in the outpatient pediatric practices. *Current pediatrics*. 2007;6(4):7–10. (In Russ).]
21. Martin R, Sanchez Bayle M. [El coleccion en nuestro medio: estudio de casos y controles en las consultas pediátricas de Atención Primaria. (In Spanish).] *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2017;(19):15–21.

ПРАВА ДЕТЕЙ В СКАЗКАХ НАРОДОВ МИРА

По инициативе российских педиатров, при участии Европейской педиатрической ассоциации ЕРА/UNEPSA и национальных педиатрических обществ издательство «ПедиатрЪ» выпускает билингвальные книги на разных языках, иллюстрирующие Конвенцию ООН о правах ребенка. Цель проекта — пропаганда общечеловеческих ценностей, в частности знаний о правах ребенка, — реализована в наиболее доступной для детей форме сказки.

Книга представляет собой оригинальное изложение Конвенции ООН о правах ребенка, текст которой передан без изменений. Часть I (статьи с 1-й по 41-ю) сопровождается специально подобранными и адаптированными сказками с рисунками, иллюстрирующими каждую статью. Часть II (статьи 42–54) приведена без иллюстраций, т.к. в ней изложены правила исполнения обществом статей Конвенции.

В 2014 году в рамках российско-французского проекта, реализуемого Европейской педиатрической ассоциацией по инициативе Союза педиатров России, была издана книга под названием «Права детей в сказках народов мира». На заседании Исполнительного Комитета Ассоциации была одобрена и утверждена протоколом заседания от 25 марта 2014 года инициатива привлечения к этому проекту национальных педиатрических обществ с целью издания и публикации данной книги на их родных языках.

В связи с этим в 2016–2017 гг. в Республике Азербайджан членами Ассоциации педиатров Азербайджана, сотрудниками кафедры педиатрии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева и Научно-исследовательского института педиатрии им. К. Фараджевой книга «Права детей в сказках народов мира» была переведена на азербайджанский язык. Также в издание были включены три азербайджанские сказки. Мы уверены, что эта уникальная книга с ярко выраженным образовательно-воспитательным контентом поможет обратить внимание взрослых на права детей, живущих в разных странах, защитит их и обеспечит счастливое будущее.



Уважаемые коллеги!

Издательство «ПедиатрЪ» было создано в 2012 г. при поддержке общественной организации «Союз педиатров России». В настоящий момент мы являемся единственным российским издательством, которое специализируется на публикациях научной и научно-популярной литературы только по проблемам детского возраста.

Предлагаем вашему вниманию учебные пособия по иммунологии и аллергологии, которые пользуются спросом не только у студентов, но и практикующих педиатров.

Основы общей иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов. Часть 1



500 Р

Под редакцией: Л. В. Ганковской, Л. С. Намазовой-Барановой, Р. Я. Мешковой
2014, 200 с., обложка, ISBN 978-5-906332-39-4

В учебном пособии подробно освещены основы общей иммунологии: структура и функции иммунной системы, формирование иммунного ответа в норме и при патологии, врожденный и приобретенный иммунитет. Отдельные главы посвящены характеристике клеток иммунной системы, описанию различных антигенов, маркеров и рецепторов, процессам дифференцировки Т и В лимфоцитов, механизмам клеточной цитотоксичности, структуре и функциям антител, системе цитокинов. Рассматриваются строение и функции главного комплекса гистосовместимости человека. В пособии приведены перечень вопросов для самоконтроля, тестовые задания. Предложенная структура издания поможет студентам выделить принципиальные аспекты изучаемых процессов, организовать и конкретизировать изучение дисциплины.

Учебное пособие «Основы общей иммунологии» подготовлено по дисциплине «Иммунология» в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования и предназначено для студентов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия» и «Стоматология».

Основы клинической иммунологии и аллергологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов. Часть 2



550 Р

Под редакцией: Л. В. Ганковской, Л. С. Намазовой-Барановой, Р. Я. Мешковой
2015, 160 с., обложка, ISBN 978-5-906332-32-5

Во второй части учебного пособия «Основы клинической иммунологии и аллергологии» подробно освещены методы оценки функционирования иммунной системы, дано описание основных иммунопатологических состояний, приведены новейшие данные по иммунопрофилактике и иммунотерапии различных заболеваний. Отдельные главы посвящены описанию групп болезней, манифестация которых связана с нарушениями в иммунном ответе организма, — иммунодефицитным состояниям, аллергическим и аутоиммунным заболеваниями. В последней главе широко представлены современные методы исследования в иммунологии. В пособии приведены перечень вопросов для самоконтроля и тестовые задания. Структура пособия поможет студентам выделить принципиальные аспекты изучаемых процессов, организовать и конкретизировать изучение дисциплины.

Учебное пособие «Основы клинической иммунологии и аллергологии» подготовлено по дисциплине «Иммунология» в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования для студентов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия», «Стоматология», «Биоинженерия и биоинформатика».



+7 (916) 650-01-27



sales@spr-journal.ru



www.spr-journal.ru



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

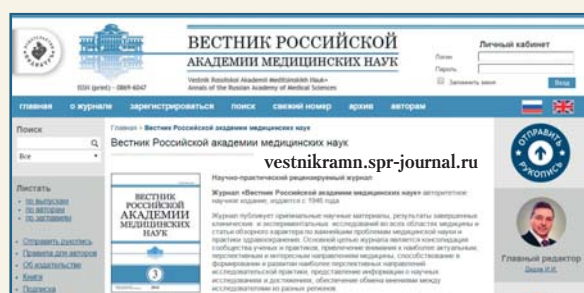
Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

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 Издательства требованиям зарубежным реферативным 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, Akademich 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



+7 (916) 650-01-27



sales@spr-journal.ru



www.spr-journal.ru

