

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

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;
Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Островская А.С.

Секретариат редакции

Антонова Е.В., д.м.н.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

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

Адрес редакции

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

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

Редколлегия

Александров А.Е. (Москва), д.м.н., проф.
Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Баканов М.И. (Москва), д.м.н., проф.
Балаболкин И.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Баранов К.Н. (Москва), к.м.н., доцент
Богомильский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.
Ботвиньева В.В. (Москва), д.м.н., проф.
Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.
Гаспарян А.Ю. (Бирмингем, Великобритания), д.м.н., проф.
Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Горелова Ж.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Дворяковский И.В. (Москва), д.м.н., проф.
Дулькин Л.А. (Челябинск), д.м.н., проф.
Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США), проф.
Зоркин С.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Иванова В.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.
Катосова Л.К. (Москва), д.м.н., проф.
Конова С.Р. (Москва), д.м.н.
Константинопoulos А. (Афины, Греция), проф.
Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.
Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.
Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.
Краснов М.В. (Чебоксары), д.м.н., проф.
Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН
Кучма В.Р. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Лыскина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.
Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.
Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.
Мойя М. (Аликанте, Испания), проф.

Мугалов А.Г. (Уфа), д.м.н., проф.
Найговзина Н.Б. (Москва), 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
Петоэлло-Мантовани М. (Фоджиа, Италия), проф.
Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.
Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.
Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.
Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.
Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Самсыгина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.
Семикина Е.Л. (Москва), д.м.н.
Симаходский А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Смирнов И.Е. (Москва), д.м.н., проф.
Сухарев А.Г. (Москва), д.м.н., проф. академик РАН
Сухарева Л.М. (Москва), д.м.н., проф.
Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.
Таточенко В.К. (Москва), д.м.н., проф.
Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.
Учайкин В.Ф. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.
Шестакова М.В. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Школьникова М.А. (Москва), д.м.н., проф.
Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.
Эрдес С.И. (Москва), д.м.н., проф.
Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.
Янг Я. (Пекин, Китай), проф.
Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.
Яцык С.П. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

101

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2018 / ТОМ 17 / № 2

Издатель

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



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

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

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «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 / № 2

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская, И.П. Никишина, Р.В. Денисова, Н.С. Подчерняева, О.А. Сухоруких,
Л.С. Шубина, В.Г. Часнык, М.М. Костик
- 110 СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ЧАСТЬ 2**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- В.Л. Марчук, Н.В. Соболюк, С.В. Бочанцев
- 126 РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ**

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- Л.В. Коголева, Е.Н. Демченко
- 133 КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ИСХОДЫ РЕТИНАЛЬНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У МЛАДЕНЦЕВ: ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ**
- М.М. Костик, И.А. Чикова, Е.А. Исупова, М.Н. Лихачёва, Т.С. Лихачёва, М.Ф. Дубко, В.В. Масалова,
Л.С. Снегирёва, Е.В. Гайдар, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык
- 138 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭТАНЕРЦЕПТОМ ДЕТЕЙ С НЕСИСТЕМНЫМИ ВАРИАНТАМИ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА: ДОСТИЖЕНИЕ РЕМИССИИ, РАЗВИТИЕ ОБОСТРЕНИЙ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ. РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- С.Е. Украинцев, Т.Н. Самаль
- 148 ГРУДНОЕ МОЛОКО, КАКИМ МЫ ЕГО НЕ ЗНАЛИ: ХРОНОБИОЛОГИЯ ГРУДНОГО МОЛОКА**

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- И.Х. Белялетдинова, И.В. Митрофанова, Т.В. Кириченко, Е.Н. Абрамова, Т.В. Арсеньева,
М.В. Базарова, С.В. Шахгильдян
- 152 ПСЕВДОПАРАЛИЧ ПАРРО ПРИ РАННЕМ ВРОЖДЕННОМ СИФИЛИСЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- Н.А. Сдвигова, Е.Н. Басаргина, Д.В. Рябцев, К.В. Савостьянов, А.А. Пушков, Н.В. Журкова,
Г.В. Ревуненков, О.П. Жарова
- 157 АКТУАЛЬНОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ НЕКОМПАКТНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

- Н.Б. Лазарева, Е.В. Ших, Е.В. Реброва
- 166 ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МАКРОЛИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ ПРИ БРОНХОЭКТАЗАХ У ДЕТЕЙ: ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ**
- В.К. Таточенко
- 170 МЕД ОТ КАШЛЯ?**

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 172 РЕЗОЛЮЦИЯ XX КОНГРЕССА ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»**



Изменяя жизнь[®]



ПУТЬ К УСПЕХУ В ЛЕЧЕНИИ¹ ЮИА

Более 5 млн пациенто-лет^{*2}



**Более 15 лет
опыта клинического применения¹**

- Энбрел – проверенный и предсказуемый результат с надежным профилем безопасности⁶⁻¹¹
- Энбрел – не вызывает образования нейтрализующих антител и обеспечивает долгосрочный контроль над заболеванием³⁻⁵
- Энбрел – подходит для широкого профиля пациентов с ЮИА¹²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

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

Ссылки:

1. Scott LJ. Drugs. 2014;74:1379-410. 2. Pfizer data on file. Patient years. April 2016. 3. Enbrel (etanercept) SmPC. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_information/human/000262/WC500027361.pdf. Last accessed December 2013. 4. Scallon B et al. J Pharmacol Exp Ther. 2002;301:418-426. 5. Kosmac M, et al. Abstract 2598. American College of Rheumatology meeting, 9-14 Nov 2012. Washington, DC. 6. EMA, CHMP Оценкивающий доклад Энбрел. Процедура №EMEA/H/C/000262/A46/145.11 11 января 2013. Дата оценки: март 2016. 7. Ripstein M, et др. Секундарный доклад, представленный на встрече Американского колледжа ревматологов, 6-11 ноября 2015. Сан-Франциско, Калифорния. 8. Hornett G. Deutsches JA Etanercept Register Berichtszeitraum. Доклад ноябрь, 30, 2015. 9. Minden K, et al. Rheumatology (Oxford). 2012;51:1407-15. 10. Constantin T, et al. J Rheumatol. 2016;43:816-24. 11. Lovell DJ, et al. Arthritis Rheum. 2008;58:1496-504. 12. Официальная инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭНБРЕЛ[®]



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-ENB-RUS-0017, 13.03.2017



Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

***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, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и инвазивные (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 асплениями; 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 на втором году жизни
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 третьего 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 «Пайзер», 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
- ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Соновал, д. 1
Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.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 «Пайзер 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

R.O.C.S.[®]

REMINERALIZING ORAL CARE SYSTEMS

Junior^{*}

6-12

SMART ORAL CARE[†]

New



Товар сертифицирован. На правах рекламы. * Для детей. ** Подтверждено клиническими исследованиями. † Умная гигиена полости рта. ООО «Диарсон Центр» ОГРН 1067746306495, юр. адрес 142800, Россия, Московская область, Ступинский район, Автодорога Ступино-Малино 5-й км, вл. 1, стр. 1



ПОКОЛЕНИЕ R.O.C.S.[®] БЕЗ КАРИЕСА

НАТУРАЛЬНАЯ ЗУБНАЯ ПАСТА ДЛЯ ДЕТЕЙ 6-12 ЛЕТ



Двойной экстракт коры осины и ксилит защищают зубы и десны от воспаления и болезнетворных бактерий. Минеральный комплекс (кальций, фосфор и магний) в сочетании с ксилитом эффективно защищает от кариеса**, укрепляет эмаль и усиливает блеск и белизну молодой эмали**.

РАЗРАБОТАНА СПЕЦИАЛЬНО ДЛЯ ДЕТЕЙ В ПЕРИОД СМЕНЫ МОЛОЧНЫХ ЗУБОВ НА ПОСТОЯННЫЕ



ЗАЩИТА ОТ КАРИЕСА И НЕЖНЫЙ УХОД · УКРЕПЛЕНИЕ ЭМАЛИ МОЛОЧНЫХ И ПЕРВЫХ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ



† По данным розничного ежемесячного аудита фармацевтического рынка 2017 года, маркетингового агентства «DSM Group» в сегменте зубные пасты, бренд R.O.C.S.[®] был самым продаваемым на территории РФ за 2017 год в стоимостном выражении.



www.rocs.ru

Идеальной пищей для грудного ребенка является молоко матери, но когда грудное вскармливание невозможно, смесь NAN* может стать подходящей альтернативой.

Забота, которой доверяют*



ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ВАЖНОЕ ПРИМЕЧАНИЕ: идеальной пищей для грудного ребенка является молоко матери. Требуется консультация специалиста. В соответствии с рекомендацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ**), беременных и рожениц необходимо информировать о преимуществах грудного вскармливания, обращая особое внимание на то, что именно оно обеспечивает самое рациональное питание и иммунитет детей. Женщинам, родившим детей, нужно объяснить методы подготовки и поддержания лактации, делая акцент на необходимости сбалансированного питания самой женщины как во время беременности, так и после родов. Следует убедить женщину в недопустимости необоснованного введения частичного питания детскими смесями из бутылочки или другой пищи и питья, так как это может отрицательно сказаться на грудном вскармливании. Кроме того, женщины должны знать о том, что возвращение к грудному вскармливанию очень сложно. Давая совет молодой матери об использовании детской смеси, необходимо обратить ее внимание на социальные и финансовые последствия этого решения. Так, если ребенок находится исключительно на искусственном вскармливании, то в неделю требуется более 1 упаковки (400 г) смеси. Поэтому при принятии решения об искусственном вскармливании женщина должна учитывать затраты и финансовые обстоятельства семьи. Женщинам необходимо напомнить, что грудное молоко не только самое лучшее, но и самое экономичное питание для грудных детей. Если принимается решение об искусственном вскармливании, очень важно научить женщину методам правильного приготовления смеси. При этом особое внимание следует обратить на то, что использование некипяченой воды, нестерилизованных бутылочек, а также неправильное разведение смеси могут стать причиной заболевания ребенка.

*В соответствии с исследованием Understanding the IFFO Journey and Touchpoints, Russia, 2017 (Понимание потребительского поведения в выборе стартовых и последующих смесей в России, 2017)

**См. Международный кодекс по маркетингу заменителей грудного молока, одобренный Всемирной ассамблеей здравоохранения в резолюции WHA 34.22 в мае 1981 года.

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



Возвращая ДЕТСТВО

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

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

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

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

2014-0803_02.2014

 **АКТЕМРА®**
тоцилизумаб

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



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;
Saygitov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Ostrovskaya A.S., MD

Secretaries-general

Antonova Ye.V., MD, PhD;

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

Boliguzova A.N., rek@nczd.ru
Senyuhina A.B., rek1@nczd.ru
Phone: (499) 132-30-43

Correspondence address

№ 2/62, Lomonosov avenue,
Moscow, 119991

Phone: (499) 132-72-04

Fax: (499) 132-30-43

e-mail: vsp@nczd.ru

www.spr-journal.ru

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

Editorial board

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

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

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

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

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

Baranov K.N. (Moscow), MD

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

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

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

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

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

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

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), prof.

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

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

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

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

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

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

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

Konstantopoulos A. (Athens, Greece), prof.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Moya M. (Alicante, Spain), prof.

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

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

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

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

Rakhmanina N. (Washington, USA), prof.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

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

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

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

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

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLG
2/62, Lomonosov avenue,
Moscow, 119991
tel./fax: (499) 132-30-43



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

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

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

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

Printed by «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 / N° 2

CONTENT

CLINICAL RECOMMENDATIONS

Ekaterina I. Alexeeva, Tatiana M. Dvoryakovskaya, Irina P. Nikishina, Rina V. Denisova, Nadezhda S. Podchernyaeva, Ol'ga A. Sukhorukikh, Lyubov' S. Shubina, Vyacheslav G. Chasnyk, Mikhail M. Kostik

- 110 **SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: CLINICAL RECOMMENDATIONS. PART 2**

LITERATURE REVIEW

Varvara L. Marchuk, Nickolai V. Sobotyuk, Sergei V. Bochantsev

- 126 **RHEUMATIC DISEASES AND ENDOTHELIAL FUNCTION**

ORIGINAL ARTICLES

Ludmila V. Kogoleva, Elena N. Demchenko

- 133 **CLINICAL MANIFESTATIONS AND OUTCOMES OF RETINAL HEMORRHAGES IN INFANTS: A CASE SERIES**

Mikhail M. Kostik, Irina A. Chikova, Eugenia A. Isupova, Maria N. Likhacheva, Tatyana S. Likhacheva, Margaruta F. Dubko, Vera V. Masalova, Ludmila S. Snegireva, Ekaterina V. Gaidar, Olga V. Kalashnikova, Vyacheslav G. Chasnyk

- 138 **ETANERCEPT TREATMENT RESULTS IN CHILDREN WITH NON-SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: REMISSION, RECRUDESCENCE, AND ADVERSE EVENTS. RETROSPECTIVE COHORT STUDY**

A DOCTOR'S AID

Sergey E. Ukraintsev, Tatyana N. Samal

- 148 **BREAST MILK THAT WE DID NOT KNOW: CHRONOBIOLOGY OF BREAST MILK**

CLINICAL OBSERVATIONS

Ilmira Kh. Belyaletdinova, Irina V. Mitrofanova, Tatjana V. Kirichenko, Elena N. Abramova, Tatjana V. Arsenyeva, Marina V. Bazarova, Svetlana V. Shakhgildyan

- 152 **EARLY CONGENITAL SYPHILITIC PSEUDOPARALYSIS (PARROT'S DISEASE): A CLINICAL CASE**

Nataliya A. Sdvigova, Elena N. Basargina, Dmitry V. Ryabtsev, Kirill V. Savostyanov, Alexander A. Pushkov, Natalia V. Zhurkova, Grigory V. Revunenko, Olga P. Zharova

- 157 **THE URGENCY OF GENETIC VERIFICATION OF NON-COMPACTION CARDIOMYOPATHY IN CHILDREN: CLINICAL CASES**

EXPERT OPINION

Natal'ya B. Lazareva, Evgeniya V. Chikh, Ekaterina V. Rebrova

- 166 **OUTCOMES OF THE LONG-TERM ADMINISTRATION OF MACROLIDE ANTIBIOTICS IN CHILDREN WITH BRONCHIECTASES: FREQUENTLY ASKED QUESTIONS**

Vladimir K. Tatochenko

- 170 **HONEY FOR A COUGH?**

INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 172 **RESOLUTION OF THE XX CONGRESS OF RUSSIAN PEDIATRICIANS WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS»**

DOI: 10.15690/vsp.v17i2.1877

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Дворяковская^{1, 2}, И.П. Никишина³, Р.В. Денисова⁴, Н.С. Подчерняева², О.А. Сухоруких⁴, Л.С. Шубина⁴, В.Г. Часнык⁵, М.М. Костик⁵

¹ Национальный 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 институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

⁴ Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, Москва, Российская Федерация

⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2[#]

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующая ревматологическим отделением НИИЦ здоровья детей, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 07.02.2018 г., принята к печати: 26.04.2018 г.

В статье изложены современные представления о лечении системной красной волчанки (СКВ). Подробно освещены вопросы ведения пациентов с СКВ в условиях иммуноподавляющей и генно-инженерной терапии. Также отражены аспекты реабилитации, профилактики обострений и диспансерного наблюдения детей с СКВ. Отображены критерии оценки качества медицинской помощи детям с СКВ. Отдельно представлена детальная информация о системной красной волчанке для пациентов с СКВ и их родителей.

Ключевые слова: системная красная волчанка, дети, лечение, профилактика, диспансерное наблюдение.

(Для цитирования: Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Никишина И. П., Денисова Р. В., Подчерняева Н. С., Сухоруких О. А., Шубина Л. С., Часнык В. Г., Костик М. М. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (2): 110–125. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1877)

ЛЕЧЕНИЕ¹

Для определения уровня достоверности доказательств (УДД) использовали Шкалу определения УДД для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств (табл. 1).

Выбор тактики лечения пациента рекомендуется основывать на результатах мониторинга активности заболевания, оценке степени повреждения органов, наличии сопутствующих заболеваний (уровень достоверности доказательств 5*).

[#] Федеральные клинические рекомендации размещены на сайте http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_skv.pdf

¹ Связанные документы: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 октября 2012 г. № 441н «Об утверждении Порядка медицинской помощи детям по профилю ревматология» (зарегистрирован в Минюсте РФ 25 декабря 2012, рег. № 26370); Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07 октября 2015 г. № 700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование» (зарегистрирован в Минюсте РФ 12.11.2015, рег. № 39696); Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 8 октября 2015 г. № 707н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки» (зарегистрирован в Минюсте РФ 23 октября 2015, рег. № 39438).

* Возможно определение уровня GPP при достижении консенсуса Рабочей группой. GPP (Good Practice Points) — индикаторы доброкачественной практики: рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов Рабочей группы по разработке рекомендаций.

Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Tatiana M. Dvoryakovskaya^{1, 2}, Irina P. Nikishina³, Rina V. Denisova¹, Nadezhda S. Podchernyaeva², Ol'ga A. Sukhorukikh⁴, Lyubov' S. Shubina⁴, Vyacheslav G. Chasnyk⁵, Mikhail M. Kostik⁵

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

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

³ Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

⁴ Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russian Federation

⁵ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Recommendations. Part 2

The article presents modern ideas about the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). The details of the management of patients with SLE during immunosuppressive and genetically engineered therapy is given. The article also reflects the aspects of rehabilitation, prevention of exacerbations, and follow-up care of children with SLE. The criteria for assessing the quality of medical care for children with SLE are presented. The detailed information on systemic lupus erythematosus for patients with SLE and their parents is outlined specifically.

Key words: systemic lupus erythematosus, children, treatment, prevention, follow-up care.

(For citation: Alexeeva Ekaterina I., Dvoryakovskaya Tatiana M., Nikishina Irina P., Denisova Rina V., Podchernyaeva Nadezhda S., Sukhorukikh Ol'ga A., Shubina Lyubov' S., Chasnyk Vyacheslav G., Kostik Mikhail M. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Recommendations. Part 2. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (2): 110–125. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1877)

Таблица 1. Шкала определения уровня достоверности доказательств (УДД) для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

Table 1. Scale for determining the levels of evidence (LE) for medical, rehabilitation, preventive interventions

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований (по убыванию УДД от 1 до 5)
1	Наиболее достоверные доказательства: систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Назначение или коррекция лекарственной терапии

Дозы, побочные эффекты и алгоритм ведения пациентов на фоне терапии иммуносупрессивными препаратами, используемыми для лечения системной красной волчанки (СКВ), представлены в табл. 2.

Всем больным СКВ с умеренно выраженной лихорадкой и/или поражением опорно-двигательного аппарата рекомендуется назначение нестероидных противовоспа-

лительных препаратов [1] (уровень достоверности доказательств 3).

Всем пациентам с СКВ при наличии признаков низкой активности заболевания рекомендуется монотерапия преднизолоном** перорально для индукции ремиссии (уровень достоверности доказательств 5). Преднизолон назначают в начальной дозе 0,25–0,75 мг/кг в сутки. Длительность приема — 4–6 нед. Доза преднизолона постепенно снижается до поддерживающей

Таблица 2. Дозы, побочные эффекты и алгоритм ведения пациентов на фоне терапии иммуносупрессивными препаратами, используемыми для лечения системной красной волчанки

Table 2. Doses, side effects and algorithm for managing patients during therapy with immunosuppressive drugs used to treat systemic lupus erythematosus

Критерий	Препарат			
	Циклофосфамид	Азатиоприн	Микофенолата мифетил	Метотрексат
Доза	2–3 мг/кг 1 раз в день перорально 2–3 мес; 0,5–1,0 г/м ² в/в ежемесячно	1–3 мг/кг 1 раз в день перорально в течение 1 года и более	600 мг/м ² дважды в день	10–15 мг/м ² в неделю перорально или подкожно
Побочные эффекты	Лейкопения; геморрагический цистит; обратимая алоpecia; бесплодие; лейкемия, лимфома, переходноклеточная карцинома мочевого пузыря	Диспепсические явления; гепатотоксичность; сыпь; лейкопения	Супрессия костного мозга; острая диарея; легочный фиброз	Миелотоксичность и интерстициальный пневмонит (снижение риска при приеме фолиевой кислоты), обратимое повышение трансаминаз, фиброз печени
Кумулятивная токсическая доза	Не описаны для онкологии; 500 мг/кг для азооспермии	Не описаны	Не описаны	Не описаны
Клинический мониторинг	Еженедельный ОАК на время проведения терапии (обычно 2–3 мес); исходная и ежемесячная оценка функции почек и печени. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении < 1,5×10 ⁹ /л, тромбоцитопении < 150×10 ⁹ /л или гематурии. ОАК на 10-й день при внутривенном введении. Снизить дозу при почечной или печеночной недостаточности до 250–300 мг/м ²	Еженедельный ОАК в течение 1 мес, затем каждые 3 мес. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении < 1,5×10 ⁹ /л, тромбоцитопении < 150×10 ⁹ /л	Каждые 2 нед ОАК в течение 2 мес, затем ежемесячно. Основные показатели функции печени и почек ежемесячно до нормализации состояния. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении < 1,5×10 ⁹ /л, тромбоцитопении < 150×10 ⁹ /л либо при значительных побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта	Исходно рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки, ОАК и печеночные показатели, затем ОАК и печеночные показатели каждые 2 нед. Временная отмена и/или снижение дозы при повышении печеночных ферментов выше референтных значений, числе нейтрофилов < 1,5×10 ⁹ /л, тромбоцитов < 150×10 ⁹ /л или их быстрым снижении; при развитии инфекций или диспепсических явлениях (тошнота, рвота, диарея)

Примечание. ОАК — общий анализ крови.

Note. OAK — complete blood count.

** Лекарственный препарат включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

0,2–0,3 мг/кг в сутки (примерно 10 мг/сут). Длительность приема — несколько лет.

Всем пациентам с СКВ с удовлетворительным общим состоянием, и/или умеренным кожным и суставным синдромом, и/или низкими лабораторными показателями, и/или невыраженными поражениями внутренних органов рекомендуется для индукции ремиссии назначение преднизолона в дозе 0,25–0,75 мг/кг в сутки. Длительность приема — 4–6 нед. Доза преднизолона постепенно снижается до поддерживающей — 0,2–0,3 мг/кг в сутки (примерно 10 мг/сут). Длительность приема — несколько лет.

Всем пациентам с СКВ при наличии признаков умеренной активности заболевания рекомендуется назначение монотерапии преднизолоном** перорально для индукции ремиссии (уровень достоверности доказательств 5). Начальная доза преднизолона — 0,7–1,0 мг/кг в сутки. Длительность приема — 6–8 нед. Доза преднизолона постепенно снижается до поддерживающей — 0,2–0,3 мг/кг в сутки (примерно 10 мг/сут). Длительность приема — несколько лет.

Всем больным СКВ с резистентными к терапии преднизолоном кожным и мышечно-суставным синдромами при нетяжелых, непечечных вариантах СКВ для более быстрого достижения ремиссии, а также стероидсберегающего эффекта и поддержания ремиссии в сочетании с преднизолоном для приема внутрь рекомендуется применение метотрексата**, # (уровень достоверности доказательств 5). Метотрексат применяется в дозе 10–15 мг/м² (0,5–1 мг/кг) подкожно еженедельно.

Всем пациентам с СКВ, принимающим метотрексат, рекомендуется назначение фолиевой кислоты с профилактической целью (уровень достоверности доказательств 5). Фолиевая кислота принимается в дни, свободные от приема метотрексата, в дозе 1–5 мг.

Всем пациентам с СКВ при высокой степени активности (III степень) рекомендуется назначение преднизолона** перорально в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном** для индукции ремиссии [2] (уровень достоверности доказательств 3).

Высокая степень активности (III степень) СКВ:

- фебрильная лихорадка;
- гломерулонефрит III–IV типа;
- нейropsychические проявления;
- кризовое течение СКВ;
- выраженный серозит;
- поражение легких;
- полимиозит, СОЭ > 45 мм/ч;
- антиядерный фактор и антитела к ДНК в высоком титре;
- значительное снижение общей гемолитической активности комплемента и его компонентов С3, С4.

Преднизолон для приема внутрь применяют в дозе 1,5–2 мг/кг в сутки (70–80 мг/сут); длительность приема максимальной дозы составляет 6–8 нед. В течение 3 мес дозу преднизолона постепенно снижают до 30 мг/сут. После этого снижение суточной дозы преднизолона проводится медленнее. Обострение обычно развивается при достижении дозы 25–20 мг/сут. Доза преднизолона постепенно снижается до поддерживающей 0,2–0,3 мг/кг в сутки (примерно 10 мг/сут). Длительность приема составляет несколько лет. При развитии обострения заболевания доза преднизолона может повышаться до максимальной.

Метилпреднизолон применяется в дозе 10–30 мг/кг на введение в течение 3–5 последовательных дней.

Всем пациентам с СКВ при высокой активности заболевания и неэффективности монотерапии препаратами глюкокортикостероидов (ГКС) рекомендуется сочетание использования преднизолона для перорального приема, пульс-терапии метилпреднизолоном** и пульс-терапии циклофосфамидом**, # или циклофосфамидом для перорального приема (уровень достоверности доказательств 5). Для индукции ремиссии предпочтительно внутривенное введение циклофосфамида. Циклофосфамид для перорального приема назначают в дозе 2,0 мг/кг в сутки в течение 2–3 мес. Циклофосфамид для пульс-терапии применяют в дозе 0,5–0,75 мг/м² 1 раз в 2 нед, или 500–1000 мг/м² (максимально 1,2 г) ежемесячно в течение 6 мес, или в дозе 15 мг/кг (максимально 1 г) каждые 2 нед трижды, а затем каждые 3 нед.

Всем пациентам с СКВ при низкой активности кожно-суставного варианта заболевания рекомендуется назначение аминохинолиновых препаратов (гидроксихлорохин**, # и хлорохин) в комбинации с ГКС для поддержания ремиссии и предупреждения рецидивов при снижении дозы ГКС или отмене циклоsporина, а также в сочетании с антиагрегантами для профилактики тромботических осложнений (уровень достоверности доказательств 5). Гидроксихлорохин назначают в дозе 100–400 мг/сут (до 5,0 мг/кг в сутки), хлорохин — в дозе 125–250 мг/сут (до 4,0 мг/кг).

Всем пациентам с СКВ с люпус-нефритом III–V класса рекомендуется назначение азатиоприна в составе комбинированной поддерживающей терапии [3] (уровень достоверности доказательств 2). Азатиоприн назначается в дозе 1–3 мг/кг в сутки (максимальная доза 150 мг/сут).

Всем пациентам с СКВ с церебральными, кожными проявлениями СКВ, люпус-нефритом II класса, а также в нетяжелых случаях СКВ рекомендуется назначение азатиоприна в составе комбинированной поддерживающей терапии [4] (уровень достоверности доказательств 3). Азатиоприн назначается в дозе 1–3 мг/кг в сутки (максимальная доза 150 мг/сут).

Всем пациентам с СКВ при стероидрезистентном или рецидивирующем стероидзависимом нефротическом синдроме, обусловленном мембранозным волчаночным нефритом (V класс), а также при тромбоцитопении, анемии, кожных изменениях, полисерозите, рефрактерном к ГКС, рекомендуется назначение циклоsporина** (уровень достоверности доказательств 5). Циклоsporин применяется в дозе 2,0–5,0 мг/кг массы тела внутрь в два раза в сутки.

Всем пациентам с СКВ рекомендуется назначение препаратов микофеноловой кислоты**, #, ## в следующих случаях:

- при невозможности проводить лечение циклофосфамидом в связи с развитием побочных эффектов или нежелании пациента;
- для поддержания ремиссии волчаночного нефрита, индуцированной циклофосфамидом;
- для индукции ремиссии и обеспечения стероидсберегающего эффекта при неэффективности циклофосфамида, метотрексата, азатиоприна, циклоsporина [5] (уровень достоверности доказательств 4).

Микофенолата мофетил назначается в дозе 600 мг/м² поверхности тела 2 раза/сут, микофеноловая кислота — в дозе 450 мг/м² поверхности тела 2 раза/сут.

Назначение лекарственного препарата вне зарегистрированных показаний.

После получения информированного согласия родителей и пациентов в возрасте старше 14 лет, согласия Локального этического и Формулярного комитетов в условиях специализированного ревматологического стационара федерального уровня.

Всем пациентам с СКВ в случае неэффективности ГКС в сочетании с циклофосфамидом и/или другими иммунодепрессантами и развитии на этом фоне геморрагического альвеолита, волчаночного нефрита, поражения центральной нервной системы (ЦНС), тромбоцитопении для индукции ремиссии рекомендуется применение преднизолона перорально, пульс-терапии метилпреднизолоном**, циклофосфамида**, # или других иммунодепрессантов сочетать с генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимабом**, # [6, 7] (уровень достоверности доказательств 3). Ритуксимаб применяется в дозе 375 мг/м² на введение 1 раз/нед внутривенно в течение 4 последовательных недель или 750 мг/м² поверхности тела дважды с интервалом 14 дней.

Всем пациентам с СКВ в случае неэффективности ГКС в сочетании с циклофосфамидом и/или другими иммунодепрессантами и развитии на этом фоне геморрагического альвеолита, пневмонита, серозита, поражения ЦНС, антифосфолипидного синдрома, тромбоцитопении, инфекционных осложнений рекомендуется применение преднизолона перорально, пульс-терапии метилпреднизолоном, циклофосфамида или других иммунодепрессантов сочетать с терапией иммуноглобулином человеческого нормального**, # для индукции ремиссии [8–12] (уровень достоверности доказательств 4). Иммуноглобулин человеческого нормальный для лечения проявлений СКВ применяют внутривенно в дозе 1–2 г/кг массы тела на курс, для лечения инфекционных осложнений — в дозе 0,4–0,5 г/кг на курс. Контроль эффективности терапии проводится через 1 нед, 1 и 3 мес и далее каждые 6 мес. Коррекция терапии проводится при ее неэффективности и/или непереносимости на любом этапе лечения.

Особенности терапии иммунодепрессантами

Всем пациентам с СКВ, получающим циклофосфамид, рекомендуется назначение ко-тримоксазола# для профилактики развития пневмоцистной пневмонии (уровень достоверности доказательств 5). Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] применяется перорально в дозе 5 мг/кг массы тела.

Всем пациентам с СКВ, получающим иммунодепрессанты, рекомендуется проведение развернутого клинического анализа крови не реже 1 раза в 2 нед для контроля эффективности и безопасности проводимого лечения (уровень достоверности доказательств 5). Рекомендуется определение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ. Рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта при снижении числа лейкоцитов и/или эритроцитов, и/или тромбоцитов ниже нормы. Прием ГКС перорально продолжить. Рекомендуется клинический анализ крови повторить через 1 нед; возобновление лечения иммунодепрессантом в той же дозе рекомендуется после восстановления показателей клинического анализа крови. При повторном эпизоде снижения числа клеток крови рекомендуется решить вопрос о коррекции дозы иммунодепрессанта или смене препарата.

Всем пациентам с СКВ, получающим иммунодепрессанты, рекомендуется проведение биохимического анализа крови 1 раз в 1–2 нед, при необходимости чаще

(уровень достоверности доказательств 5). Рекомендуется определение следующих показателей: общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, калий, натрий, ионизированный кальций, аланин- и аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, амилаза, липаза. Рекомендуется пропустить инъекцию/прием иммунодепрессанта при повышении уровня мочевины и/или креатинина, и/или аланин- и аспаратаминотрансферазы, и/или билирубина выше нормы. Прием ГКС перорально продолжить. Рекомендуется биохимический анализ крови повторить через 1 нед. Возобновление лечения иммунодепрессантом в той же дозе рекомендуется после восстановления биохимических показателей крови. При повторном эпизоде повышения биохимических показателей крови рекомендуется решить вопрос о коррекции дозы иммунодепрессанта или смене препарата.

Всем пациентам с СКВ, получающим иммунодепрессанты, рекомендуется проведение иммунологического анализа крови 1 раз в 2 нед (уровень достоверности доказательств 5). Определяются сывороточные концентрации иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G; С-реактивный белок (СРБ), антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, коплектмент, ревматоидный фактор; антитела к кардиолипину, b2-гликопротеину.

Всем пациентам с СКВ, получающим иммунодепрессанты, рекомендуется проведение развернутого клинического анализа мочи не реже 1 раза в 2 нед для контроля эффективности и безопасности проводимого лечения (уровень достоверности доказательств 5). Проводится всем пациентам для контроля эффективности/токсичности противоревматической терапии.

Особенности терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП)

Всем пациентам с СКВ, получающим ритуксимаб, рекомендуется осуществлять лечение в условиях специализированной медицинской организации с наличием лабораторных и диагностических подразделений для своевременной диагностики состояний, связанных с развитием нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом, а также отделения реанимации и интенсивной терапии (уровень достоверности доказательств 5*).

Всем пациентам с СКВ, получающим ритуксимаб (и в сочетании с циклофосфамидом), рекомендуется назначение ко-тримоксазола [сульфаметоксазол + триметоприм]**, # для профилактики развития пневмоцистной пневмонии [13] (уровень достоверности доказательств 5). Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] применяется перорально в дозе 5 мг/кг массы тела в сутки для профилактики пневмоцистной пневмонии на время лечения ритуксимабом, а также в течение 1 года после его отмены.

Всем пациентам с СКВ, получающими ритуксимаб, при появлении катаральных явлений, лихорадки и признаков пневмонии по компьютерной томографии рекомендуется начать внутривенное введение ко-тримоксазола [сульфаметоксазол + триметоприм], кларитромицина** и цефтриаксона** (уровень достоверности доказательств 5). Назначение внутривенно ко-тримоксазола + триметоприма 15 мг/кг в сутки (по триметоприму), кларитромицина^{жк}, вк 15 мг/кг в сутки и цефтриаксона^{жк} 50–100 мг/кг

ж Лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год (Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р).

вк Лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р).

в сутки. Рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта. Прием ГКС перорально продолжить. Проведение компьютерной томографии легких для исключения интерстициальной пневмонии; серологическое исследование крови с целью определения антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр; исследование аспирата, мокроты (при ее наличии) для определения антигенов, хламидий, микоплазм, пневмоцист; исследование слюны и мочи, крови методом полимеразной цепной реакции для выявления активной репликации вирусов простого герпеса, ЦМВ, Эпштейна–Барр; рекомендуется продолжить лечение ко-тримоксазолом + триметопримом и кларитромицином в течение 14–21 дня, цефтриаксоном — 14 дней. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется не раньше чем через 1 нед после полного купирования клинических и лабораторных признаков острой оппортунистической инфекции и окончания антибактериальной терапии.

Всем пациентам с СКВ при выявлении активной герпетической, ЦМВ, Эпштейна–Барр вирусной инфекции рекомендуется назначение ацикловира** 5–10 мг/кг на введение внутривенно каждые 8 ч, или ганцикловира**, ВК (с 12 лет) 5 мг/кг на введение внутривенно каждые 12 ч в сочетании с человеческим нормальным внутривенным иммуноглобулином[#], содержащим IgG 0,2–0,5 г/кг на курс (уровень достоверности доказательств 5). Рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта до полного выздоровления ребенка. Прием ГКС перорально продолжить. Проводить лечение противовирусными препаратами в течение 14–21 дня. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется не ранее чем через 1 нед после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии.

Всем пациентам с СКВ, получающим ритуксимаб, при выявлении снижения в сыворотке крови уровня IgG рекомендуется назначение человеческого нормального внутривенного иммуноглобулина, содержащего IgG (уровень достоверности доказательств 5). Человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин назначается в дозе 2–8 мл/кг. Рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта. Прием ГКС перорально продолжить. Если не достигается достаточный уровень IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу иммуноглобулина можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется после восстановления уровня IgG сыворотки крови.

Всем пациентам с СКВ, получающим ритуксимаб, при выявлении снижения в сыворотке крови уровня иммуноглобулинов А, G, М рекомендуется назначение человеческого нормального внутривенного иммуноглобулина, содержащего IgA, IgG, IgM (уровень достоверности доказательств 5). Человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин назначается в дозе 2–8 мл/кг. Рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта. Прием ГКС перорально продолжить. Если не достигается достаточный уровень иммуноглобулинов, или происходит быстрое их понижение, дозу иммуноглобулина можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется после восстановления уровня иммуноглобулинов сыворотки крови.

Всем пациентам с СКВ, получающим ритуксимаб, при выявлении лейкопении и нейтропении рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (уровень достоверности доказательств 5). Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим**) назначается в дозе 5–10 мкг/кг в сутки подкожно при лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9$ /л. Рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта. Прием ГКС перорально продолжить. Лечение филграстимом проводить 3–5 дней (при необходимости дольше) до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется после восстановления числа нейтрофилов.

Лечение антибиотиком рекомендуется проводить до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется после восстановления числа нейтрофилов.

Всем пациентам с СКВ при развитии синдрома системного воспалительного ответа рекомендуется назначение антибактериальной терапии в сочетании с иммуноглобулином человека нормальным [IgG + IgM + IgA] для внутривенного введения (уровень достоверности доказательств 5). Дозировка иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] для внутривенного введения определяется из расчета 5 мл/кг. Рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта на весь период лечения антибиотиками. Прием ГКС перорально продолжить. Возобновление терапии ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется не ранее чем через 1 нед после полного купирования клинических и лабораторных признаков сепсиса и окончания антибактериальной терапии.

Всем пациентам с СКВ при развитии инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки рекомендуется проведение антибактериальной терапии (уровень достоверности доказательств 5). Рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/прием иммунодепрессанта на весь период лечения антибиотиками. Прием ГКС перорально продолжить. Наблюдение хирургом; проведение местной терапии (назначения хирурга). Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется не ранее чем через 1 нед после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания антибактериальной терапии.

Всем пациентам с СКВ при развитии инфекции мочевыводящих путей рекомендуется назначение антибактериальных препаратов и уросептиков (уровень достоверности доказательств 5). Рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта на весь период лечения антибиотиками. Прием ГКС перорально продолжить. Проведение консультации урологом. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется не ранее чем через 1 нед после полного купирования клинических и лабораторных признаков сепсиса и окончания антибактериальной терапии.

Особенности лечения сопутствующих заболеваний и осложнений Туберкулез

Всем пациентам с СКВ при назначении врачом-фтизиатром специфической противотуберкулезной терапии рекомендуется отмена терапии иммунодепрессантами и ГИБП (уровень достоверности доказательств 5). При

наличии активной болезни рекомендуется назначение ГК перорально и/или внутривенно на время проведения специфической химиотерапии. Назначение иммунодепрессантов и/или ГИБП рекомендуется после завершения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра по результатам обследования в специализированном ревматологическом стационаре.

Всем пациентам с СКВ при выявлении туберкулезной инфекции без очага рекомендуется наблюдение у врача-фтизиатра (*уровень достоверности доказательств 5**). При назначении врачом-фтизиатром специфической противотуберкулезной химиотерапии рекомендуется продолжить лечение СКВ под контролем клинического и биохимического анализов крови; вопрос о назначении ГИБП решается по окончании курса специфической химиотерапии и с разрешения врача-фтизиатра по результатам обследования в специализированном ревматологическом стационаре.

Вирусные и бактериальные инфекции

Всем пациентам с СКВ, получающим иммунодепрессанты, при развитии любой острой или обострении хронической инфекции рекомендуется проведение этиотропной терапии (*уровень достоверности доказательств 5*). Рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта. Прием ГКС перорально продолжить. Возобновление лечения иммунодепрессантом рекомендуется не ранее чем через 1 нед после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания антибактериальной терапии. При необходимости рекомендуется госпитализация в ревматологическое отделение для коррекции терапии.

Тромбозы, некрозы, гангрены, выраженное сетчатое ливедо

Всем пациентам с СКВ при тромбозах, некрозах, гангренах, выраженном сетчатом ливедо с целью сосудорасширяющего, антиагрегантного и ангиопротективного действия рекомендуется применение аналога естественного простагландина E1 — алпростадила^{**}, # (*уровень достоверности доказательств 5*). Алпростадил вводят внутривенно в дозе 3–6 мкг/кг в час в течение 12 ч. Длительность терапии составляет 14–28 дней. Во избежание развития нежелательных явлений (резкое снижение артериального давления, экстрасистолия, тахи-, брадикардия) введение препарата необходимо осуществлять под контролем электрокардиограммы (монитор).

Всем пациентам с СКВ при выявлении гиперкоагуляции и/или развитии тромботических осложнений рекомендуется применение низкомолекулярных гепаринов [14] (*уровень достоверности доказательств 3*). Низкомолекулярные гепарины применяются в дозах 65–85 МЕ на килограмм массы тела в сутки подкожно под контролем активности анти-Ха. Уровень анти-Ха в плазме крови должен быть в пределах 0,2–0,4 МЕ анти-Ха/мл. Максимальный допустимый уровень — 1–1,5 МЕ анти-Ха/мл.

Всем пациентам с СКВ при выявлении антифосфолипидных антител рекомендовано применение варфарина^{**} под контролем международного нормализованного отношения (МНО) для профилактики тромбозомболических осложнений [15] (*уровень достоверности доказательств 2*). Варфарин назначается перорально после завершения терапии низкомолекулярными гепаринами с целью профилактики тромботических осложнений. Дозу препарата

контролируют по уровню МНО. Рекомендуемый коридор МНО составляет 2,0–2,5 [15].

Всем пациентам с СКВ для профилактики тромботических осложнений рекомендуется применение антиагрегантов [16–21] (*уровень достоверности доказательств 3*). Ацетилсалициловая кислота[#] применяется в дозе 1–2 мг/кг 1 раз в день перорально, дипиридамол[#] — 2,5 мг/кг дважды в день перорально. Необходимо отметить, что применение вместе с ацетилсалициловой кислотой метотрексата в дозе 15 мг в неделю и более повышает гематологическую токсичность метотрексата (снижение почечного клиренса метотрексата противовоспалительными агентами и вытеснение салицилатами метотрексата из связи с протеинами плазмы крови).

Коксартроз

Всем больным СКВ с 3–4-й стадией вторичного коксартроза рекомендуется проведение консультации травматологом-ортопедом для решения вопроса о хирургическом лечении (*уровень достоверности доказательств 5**).

Почечная недостаточность

Всем пациентам с СКВ при развитии почечной недостаточности рекомендуется консультация врача-нефролога для определения дальнейшей тактики ведения пациента (*уровень достоверности доказательств 5**).

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Для разработки программы лечебной физкультуры всем пациентам рекомендуется проведение консультации врача лечебной физкультуры и спортивной медицины (*уровень достоверности доказательств 5**).

Всем пациентам с СКВ в стадии ремиссии рекомендуются индивидуальные занятия лечебной физкультурой (*уровень достоверности доказательств 5*). Программу лечебной физкультуры разрабатывает врач ЛФК в соответствии с индивидуальными возможностями пациента.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология заболевания окончательно не установлена.

Всем пациентам с СКВ рекомендуется проведение комплексной вторичной профилактики обострений основного заболевания (*уровень достоверности доказательств 5*). Вторичная профилактика обострения заболевания и прогрессирования инвалидности у пациента включает:

- пожизненное наблюдение пациентов (см. раздел «Диспансерное наблюдение»);
- постоянный контроль безопасности проводимой лекарственной терапии и при необходимости ее коррекция;
- длительное проведение поддерживающей терапии, разработанной с учетом индивидуальных особенностей пациента и варианта болезни;
- обеспечение охранительного режима (ограничение психоэмоциональных и физических нагрузок, при необходимости обучение детей на дому, посещение школы лишь при получении стойкой клинико-лабораторной ремиссии, ограничение контактов для уменьшения риска развития инфекционных заболеваний);
- предохранение от инсоляции и ультрафиолетового облучения (использование солнцезащитных кремов; ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями; отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции).

Всем пациентам с СКВ рекомендуется назначение диеты, включающей продукты с повышенным содержанием кальция и витамина D, с целью профилактики остеопороза [22] (*уровень достоверности доказательств 4*).

Диспансерное наблюдение

Введение гамма-глобулина осуществляется только при абсолютных показаниях.

Рекомендуется осмотр врачом-ревматологом:

- пациентов, получающих ГКС, иммунодепрессанты и ГИБП, — 1 раз в мес (*уровень достоверности доказательств 5*).

Рекомендуется всем пациентам проведение клинического анализа крови 1 раз в 2 нед (*уровень достоверности доказательств 5*). Рекомендуется определение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ. Рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта при снижении числа лейкоцитов и/или эритроцитов, и/или тромбоцитов ниже нормы. Пероральный прием ГКС (в случае их применения) продолжить. Рекомендуется клинический анализ крови повторить через 1 нед. Возобновление лечения иммунодепрессантом в той же дозе рекомендуется после восстановления показателей клинического анализа крови. При повторном эпизоде снижения числа клеток крови рекомендуется проконсультироваться с врачом-ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции дозы иммунодепрессанта. При необходимости пациент госпитализуется в ревматологическое отделение для коррекции терапии.

Рекомендуется всем пациентам проведение биохимического анализа крови 1 раз в 2 нед (*уровень достоверности доказательств 5*). Определяют следующие показатели: общий белок; белковые фракции, мочевину, креатинин, билирубин, глюкозу, калий, натрий, ионизированный кальций, аланин- и аспаратаминотрансферазу, щелочную фосфатазу. Рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта при повышении уровня мочевины и/или креатинина, и/или аланин- и аспаратаминотрансферазы, и/или билирубина выше нормы. Продолжить прием ГКС перорально. Рекомендуется биохимический анализ крови повторить через 1 нед. Возобновление лечения иммунодепрессантом в той же дозе рекомендуется после восстановления биохимических показателей крови. При повторном эпизоде повышения биохимических показателей крови рекомендуется проконсультироваться с врачом-ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции дозы иммунодепрессанта. При необходимости пациент госпитализируется в ревматологическое отделение для коррекции терапии.

Рекомендуется всем пациентам проведение иммунологического анализа крови 1 раз в 3 мес (*уровень достоверности доказательств 5*). Определяются сывороточные концентрации Ig A, M, G; СРБ, комплемент антинуклеарного фактора, ревматоидного фактора, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к кардиолипину, β_2 -гликопротеину.

Рекомендуется всем пациентам проведение клинического анализа мочи 1 раз в 1 мес (*уровень достоверности доказательств 5*).

Рекомендуется всем пациентам проведение электрокардиограммы 1 раз в 3 мес (*уровень достоверности доказательств 5*).

Рекомендуется всем пациентам ультразвуковое исследование брюшной полости, сердца, почек 1 раз в 6 мес (*уровень достоверности доказательств 5*).

Всем пациентам с СКВ рекомендуется проведение плановой госпитализации в специализированный стационар 2 раза в год с целью проведения полного обследования и при необходимости коррекции терапии (*уровень достоверности доказательств 5*).

Всем пациентам с СКВ при развитии обострения основного заболевания, серьезных нежелательных явлений или стойкой непереносимости иммунодепрессанта рекомендуется внеплановая госпитализация в специализированный стационар (*уровень достоверности доказательств 5*).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ/СИНДРОМА

Течение болезни обычно волнообразное, с чередованием периодов обострений и ремиссий. В целом СКВ у детей отличается более острым началом и течением, более ранней и бурной генерализацией и менее благоприятным исходом, чем у взрослых.

При раннем установлении диагноза и длительном лечении пятилетняя выживаемость пациентов с СКВ составляет 95–100%, десятилетняя — более 80%.

Прогностически неблагоприятные факторы:

- мужской пол;
- начало заболевания в возрасте до 20 лет;
- нефрит в дебюте заболевания;
- диффузный пролиферативный нефрит (IV класс);
- атрофия канальцев в биоптатах;
- снижение клиренса креатинина;
- выявление фибриноидного некроза;
- интерстициальный фиброз;
- артериальная гипертензия;
- высокие титры антител к ДНК и низкая концентрация белка компонента С3;
- наличие волчаночного антикоагулянта, криоглобулинемии;
- присоединение инфекции;
- поражение ЦНС;
- значительное повышение индекса SLICC/ACR Damage Index с 1-го по 3-й годы болезни;
- тромбоз.

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показания для плановой госпитализации:

- контроль эффективности и безопасности назначенных противоревматических препаратов и коррекция (при необходимости) терапии.

Показания для экстренной госпитализации:

- высокая или средняя активность заболевания;
- повышение активности заболевания, осложнения заболевания и лекарственной терапии.

Показания к выписке пациента из стационара:

- стабилизация/улучшение состояния пациента в соответствии с критериями эффективности терапии;
- подтверждение безопасности терапии в соответствии с критериями безопасности терапии.

Рекомендуется выписывать пациента из стационара после проведения обследования, назначения и/или коррекции терапии, стабилизации/улучшения состояния, подтверждения безопасности противоревматических препаратов (*уровень достоверности доказательств 5**).

Рекомендуется госпитализировать пациента для контроля эффективности и безопасности вновь назначенных противоревматических препаратов и коррекции (при необходимости) терапии через 3 и 6 мес (*уровень достоверности доказательств 5*).

Рекомендуется пациенту в стадии ремиссии заболевания проведение контрольного планового обследования 1 раз в 6–12 мес (уровень достоверности доказательств 5).

Рекомендуются госпитализация пациента и коррекция терапии в любое время при наличии показаний (уровень достоверности доказательств 5*).

Рекомендуется вакцинацию пациентов с СКВ проводить только в период полной ремиссии заболевания, при длительном ее сохранении, по индивиду-

дуальному графику (уровень достоверности доказательств 5*).

Рекомендуется направлять пациентов в бюро медико-социальной экспертизы для оформления статуса «ребенок-инвалид» (уровень достоверности доказательств 5*).

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии качества лечения и организационно-технические условия оказания медицинской помощи представлены в табл. 3, 4.

Таблица 3. Организационно-технические условия оказания медицинской помощи
Table 3. Organizational and technical conditions for delivering health care

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно/в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 4. Критерии качества лечения
Table 4. Criteria for quality of care

№	Критерий	Уровень достоверности
1	Назначены глюкокортикостероиды (ГКС) перорально	A
2	Преднизолон (или метилпреднизолон) применяется перорально в дозе 0,3–2 мг/кг в сутки	A
3	Назначена пульс-терапия ГКС	A
4	Пульс-терапия проводится метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг на введение в течение 3 последовательных дней	A
	Дополнительно назначен циклофосфамид при высокой активности заболевания, нефрите, поражении центральной нервной системы (ЦНС), полисерозите, альвеолите, пневмоните	A
5	Циклофосфамид применяется перорально в дозе 2,0 мг/кг в сутки или внутривенно в дозе 0,5–0,75 мг/м ² на введение 1 раз в 2 нед, или 500–1000 мг/м ² на введение 1 раз/мес, или в дозе 15 мг/кг на введение 1 раз в 2 нед	A
6	Назначен ко-тримоксазол в сочетании с циклофосфамидом	D
7	Ко-тримоксазол применяется перорально в дозе 5 мг/кг 1 раз/сут	D
8	Назначен циклоспорин для поддержания ремиссии после окончания курса циклофосфамида, при непереносимости циклофосфамида, при стероидрезистентном или рецидивирующем стероидзависимом нефротическом синдроме (V класс нефрита), при тромбоцитопении, анемии, кожных изменениях, полисерозите, рефрактерных к ГКС	
9	Циклоспорин применяется в дозе 2,0–5,0 мг/кг массы тела в сутки <i>внутри</i> каждые 12 ч	D
10	Назначены препараты микофеноловой кислоты для поддержания ремиссии нефрита, индуцированной циклофосфамидом; при непереносимости циклофосфамида; для индукции ремиссии и обеспечения стероидсберегающего эффекта при неэффективности циклофосфамида, метотрексата, азатиоприна, циклоспорина	D
11	Дополнительно назначен ритуксимаб при неэффективности ГКС в сочетании с циклофосфамидом и/или другими иммунодепрессантами: при геморрагическом альвеолите, быстро прогрессирующем поражении почек, ЦНС, тромбоцитопении	D
12	Ритуксимаб применяется внутривенно в дозе 375 мг/м ² на введение в течение 4 последовательных недель или в дозе 750 мг/м ² на введение дважды с интервалом 14 дней	D
13	Дополнительно назначен иммуноглобулин человеческого натурального при неэффективности ГКС в сочетании с циклофосфамидом и/или другими иммунодепрессантами: при геморрагическом альвеолите, быстро прогрессирующем поражении ЦНС, тромбоцитопении	
14	Имуноглобулин применяется внутривенно в дозе 1–2 г/кг на курс	D
15	Назначены аминохинолиновые препараты (гидроксихлорохин и/или хлорохин) в комбинации с ГКС для лечения кожно-суставного варианта СКВ при низкой активности; для поддержания ремиссии и предупреждения рецидивов при снижении дозы ГКС или отмене циклоспорина, а также в сочетании с антиагрегантами для профилактики тромботических осложнений у пациентов с СКВ	A
16	Гидроксихлорохин применяется перорально в дозе 100–400 мг/сут, хлорохин — перорально в дозе 125–250 мг/сут	A

Таблица 4. Продолжение

№	Критерий	Уровень достоверности
17	Назначен метотрексат при нетяжелых, непочечных, вариантах СКВ с резистентным кожным и мышечно-суставным синдромами для более быстрого достижения ремиссии, для стероидсберегающего эффекта и поддержания ремиссии в сочетании с преднизолоном для приема внутрь	A
18	Метотрексат применяется в дозе 1–15 мг/м ² в неделю перорально или подкожно в сочетании с фолевой кислотой в дозе 1–5 мг в день	A
19	При нарушениях кровообращения, некрозах, гангренах назначен аллпростадил	D
20	Аллпростадил применяется внутривенно в суточной дозе 3–6 мкг/кг в час в течение 12 ч	D
21	Дополнительно назначены антикоагулянты и ангиагреганты	D
22	Проведен контроль эффективности терапии через 1 нед, 1 и 3 мес и далее каждые 6 мес	D
23	Проведен контроль безопасности терапии через 1 нед, 1 и 3 мес и далее каждые 6 мес	D
24	Проведена коррекция терапии при ее неэффективности и/или непереносимости на любом этапе лечения	D
25	Переход болезни в неактивную фазу	D
26	Улучшение кровообращения в артериальных и венозных сосудах	D

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Большое значение в достижении высокого эффекта терапии пациентов с СКВ имеет приверженность лечению родителей и детей, для этого пациенты и их родители должны владеть информацией о причинах заболевания, клинических проявлениях, лабораторных маркерах; лекарственных препаратах, которые применяются для лечения СКВ, и их положительных и отрицательных эффектах; о профилактике заболевания, реабилитации детей, а также о том, как надо жить, получать образование и становиться полноценным членом общества с этим заболеванием. С этой целью для пациентов и их родителей Организацией по проведению международных исследований в области педиатрической ревматологии (PRINTO) совместно с Европейским обществом педиатрической ревматологии (PRES) разработана доступная информация об СКВ [<https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/RU/info/RU>].

Что такое системная красная волчанка

СКВ является хроническим аутоиммунным заболеванием, которое может поражать различные органы тела, особенно кожу, суставы, систему кроветворения, почки и ЦНС. «Хронический» означает, что это заболевание может длиться в течение продолжительного времени, «аутоиммунный» — значит, имеет место нарушение иммунной системы, которая вместо защиты организма от бактерий и вирусов атакует собственные ткани пациента.

Название «системная красная волчанка» восходит к началу XX в. «Системная» — означает, что заболевание влияет на многие органы тела. Слово «волчанка» (от лат. *lupus* — волк) относится к характерной, похожей по форме на бабочку сыпи на лице, напоминающей белые отметины на морде волка. Слово «красный» указывает на покраснение кожных высыпаний.

Как часто встречается это заболевание?

СКВ распространена во всем мире. Заболевание чаще встречается у людей афроамериканского, испанского, азиатского и индейского происхождения. В Европе частота СКВ составляет ~1:2500, и у ~15% всех пациентов волчанка диагностируется до 18 лет. СКВ редко развивается в возрасте до 5 лет и нечасто — до начала

подросткового возраста. Если СКВ появляется в возрасте до 18 лет, врачи используют различные названия — «педиатрическая форма СКВ», «ювенильная форма СКВ», «детская форма СКВ». Заболевают чаще всего женщины детородного возраста (от 15 до 45 лет), и в этой возрастной группе соотношение заболевших среди лиц женского и мужского пола составляет 9 к 1. До наступления полового созревания доля заболевших среди лиц мужского пола выше, и примерно каждый пятый среди больных СКВ детей — мальчик.

Каковы причины заболевания?

СКВ не заразна — это означает, что болезнь не может передаваться от человека к человеку. СКВ — аутоиммунное заболевание, когда иммунная система человека теряет способность отличать чужеродные вещества от собственных тканей и клеток. Иммунная система совершает ошибку и вырабатывает наряду с другими веществами аутоантитела, которые расценивают собственные нормальные клетки человека как чужеродные и атакуют их. Результатом является аутоиммунная реакция, которая вызывает воспаление определенных органов (суставов, почек, кожи и т.д.). «Воспаление» означает, что температура пораженных частей тела возрастает, они краснеют, опухают, а иногда отмечается их болезненность. Длительно существующее воспаление, как это бывает при СКВ, может вызвать повреждение тканей и нарушить их нормальное функционирование, вот почему лечение СКВ направлено на уменьшение воспаления.

Считается, что нарушение иммунного ответа связано с действием ряда генетических факторов в сочетании с внешнесредовыми и факторами окружающей среды (воздействие солнца, вирусные инфекции, прием лекарственных средств, например изониазида, гидралазина, прокаинамида, противосудорожных и др.). СКВ может быть вызвана и такими причинами, как гормональное дисбаланс в период полового созревания и стресс.

Является ли это заболевание наследственным?

Иногда СКВ может носить семейный характер. Дети наследуют от родителей некоторые, еще неизвестные генетические факторы, которые могут вызывать пред-

расположенность к развитию СКВ. Таким образом, вероятность развития у детей этого заболевания повышена, но не означает, что они должны обязательно заболеть СКВ. Например, однойцевые близнецы имеют не более чем 50%-й риск развития СКВ, в случае если одному из близнецов поставлен диагноз СКВ. Никаких средств генетического тестирования или пренатальной диагностики СКВ в настоящее время не существует.

Можно ли предотвратить данное заболевание?

СКВ не может быть предотвращена, однако ребенок с СКВ должен избегать ситуаций, которые могут вызвать обострение заболевания (например, исключить пребывание на солнце без использования солнцезащитных кремов; стараться избегать некоторых вирусных инфекций, стрессов, приема гормональных и некоторых других лекарств).

Каковы основные симптомы?

Болезнь может начинаться медленно, и новые симптомы будут появляться в течение нескольких недель, месяцев или даже лет. Неспецифические жалобы на усталость и недомогание являются наиболее распространенными начальными симптомами СКВ у детей. У многих детей с СКВ отмечаются периодическое или постоянное повышение температуры тела, потеря веса и аппетита.

С течением времени у многих детей развиваются определенные симптомы, вызванные тем, что болезнь охватывает один или несколько органов. Очень часто заболевание затрагивает кожу и слизистые оболочки; возможны различные кожные высыпания, фотосенсибилизация (когда воздействие солнечного света вызывает сыпь) или появление язв в носу либо во рту. Типичные высыпания в форме «бабочки» на носу и щеках наблюдаются почти у половины заболевших детей. Иногда встречается повышенное выпадение волос (алопеция). Руки становятся сначала красными, затем белеют, а при воздействии холода синеют (синдром Рейно).

Симптомы могут также включать опухание и тугоподвижность суставов, боли в мышцах, анемию, легкое возникновение синячков, головные боли, судороги и боль в груди.

Поражение почек в той или иной степени развивается у большинства больных СКВ детей, и это главный фактор, определяющий долгосрочный прогноз данного заболевания. Наиболее распространенными симптомами серьезного поражения почек являются повышение артериального давления, наличие белка и/или крови в моче, а также отеки, преимущественно в области стоп, голеней, отеки век.

Одинаково ли проявляется заболевание у всех детей?

Все описанные выше симптомы с разной степенью тяжести могут развиваться либо в начале СКВ, либо в любое время в течение заболевания. Прием лекарств, прописанных лечащим врачом, поможет контролировать симптомы СКВ.

Отличается ли болезнь у детей от болезни у взрослых?

СКВ детей и подростков имеет такие же проявления, как и СКВ взрослых. Тем не менее у детей СКВ характеризуется более тяжелым течением: чаще проявляются одновременно воспаление, затрагивающее несколько

органов и систем. Кроме того, дети чаще, чем взрослые, имеют поражение почек и головного мозга.

Как диагностируется данное заболевание?

Диагноз СКВ основан на сочетании симптомов (например, боли) и признаков (таких как повышенная температура) с учетом результатов анализов крови и мочи после исключения других заболеваний. Не все симптомы и признаки присутствуют в любой момент времени, что затрудняет быструю диагностику СКВ.

Для того чтобы отличать СКВ от других болезней, врачи Американской коллегии ревматологов (АКР) предложили список из 11 критериев, основанных на наиболее распространенных симптомах/нарушениях и позволяющих диагностировать СКВ. Чтобы пациенту официально был поставлен диагноз СКВ, у него в любое время от начала заболевания должны наблюдаться по крайней мере 4 из 11 этих критериев. Опытные врачи могут диагностировать СКВ, даже если присутствуют менее 4 критериев.

Критерии АКР:

- сыпь в форме бабочки (красная сыпь в скуловой области и на переносице);
- фотосенсибилизация (чрезмерная реакция кожи на солнечный свет; участки кожи, находящиеся под одеждой, как правило, не изменены);
- дискоидная сыпь (чешуйчатая, возвышающаяся над кожей сыпь в форме монет, которая появляется на лице, волосистой части головы, ушах, груди или руках; после заживания на этих участках могут оставаться рубчики. Дискоидные поражения у детей африканского происхождения встречаются чаще, чем в других расовых группах);
- небольшие язвы на слизистых оболочках (возникают в полости рта или в носу; обычно безболезненны, но язвы в носу могут вызывать носовое кровотечение);
- артрит (поражает большинство детей, больных СКВ; проявляется болью и припуханием суставов кистей, лучезапястных, локтевых, коленных или др.; боль бывает мигрирующей, т.е. может переходить от одного сустава к другому, а может поражать одни и те же суставы с обеих сторон тела; артрит при СКВ обычно не приводит к необратимым деформациям);
- плеврит и перикардит (воспаление плевры — оболочки, выстилающей грудную клетку и легкие; воспаление перикарда — оболочки сердца: воспаление этих тканей может привести к скоплению жидкости вокруг сердца или легких. Плеврит вызывает особый тип боли в груди, которая усиливается при дыхании);
- поражение почек (присутствует почти у всех детей, больных СКВ, а по степени выраженности может колебаться от очень легкого до очень серьезного: вначале, как правило, протекает бессимптомно и может быть обнаружено только в результате исследования анализа мочи и крови. Дети со значительным нарушением функции почек могут иметь белок и/или кровь в моче, а также отеки, особенно в области стоп и голеней);
- поражение ЦНС (проявляется головной болью, судорогами и нервно-психическими симптомами, такими как трудности с концентрацией внимания и запоминанием, изменение настроения, депрессия и психоз — серьезное психическое расстройство, при котором нарушается мышление и поведение);
- нарушения со стороны клеток крови (обусловлены аутоантителами, которые атакуют клетки крови.

Процесс разрушения красных кровяных клеток, переносящих кислород от легких к другим частям тела, называется гемолизом, приводит к развитию гемолитической анемии. Это разрушение может быть медленным и относительно мягким, а может развиваться очень быстро и требовать неотложной помощи. Уменьшение количества белых клеток крови называется лейкопенией, которая при СКВ обычно неопасна. Снижение количества тромбоцитов называется тромбоцитопенией: дети с пониженным количеством тромбоцитов могут страдать от частых кровоизлияний в кожу и кровотечений из различных частей тела, таких как желудочно-кишечный тракт, мочевыводящие пути, матка или кровоизлияния в мозг);

- иммунологические нарушения (связаны с наличием аутоантител в крови, которые указывают на СКВ: антифосфолипидные антитела, антитела к нативной ДНК — аутоантитела, направленные против генетического материала в клетках, встречаются в основном только при СКВ. Тест на антитела к нативной ДНК часто повторяют, т.к. уровень антител возрастает, когда СКВ находится в активной фазе, и этот тест может помочь врачу определить степень активности заболевания, а также антитела anti-Sm: название относится к первой пациентке (г-же Смит), в крови которой они были обнаружены. Эти антитела встречаются почти исключительно при СКВ и часто помогают подтвердить диагноз);
- наличие антиядерных антител (направлены против ядра клетки; встречаются в крови почти каждого больного СКВ, тем не менее их обнаружение само по себе не является доказательством наличия СКВ, т.к. этот тест может быть положительным и при других заболеваниях, а слабopоложительным — даже у 5–15% здоровых детей).

В чем значимость тестов?

Лабораторные тесты могут помочь диагностировать СКВ и установить, какие внутренние органы затронуты заболеванием. Регулярные анализы крови и мочи важны для мониторинга активности и оценки тяжести заболевания, а также определения, насколько хорошо пациент переносит лекарства. Существует несколько лабораторных тестов, способных помочь диагностировать СКВ и решить, какие лекарства назначать, а также оценить, насколько хорошо прописанные в настоящее время препараты купируют вызванное СКВ воспаление.

1. Обычные клинические анализы указывают на наличие активного системного заболевания с множественным поражением органов.
2. СОЭ и содержание в крови СРБ при воспалении повышаются. СРБ при СКВ может быть в норме, в то время как СОЭ повышена. Увеличение СРБ может указывать на наличие инфекционного осложнения.
3. Общий анализ крови поможет выявить анемию, низкое содержание тромбоцитов и белых клеток крови.
4. Электрофорез белков сыворотки поможет выявить повышенное содержание гамма-глобулинов (активное воспаление и увеличенная выработка аутоантител).
5. Альбумин: низкий уровень может указывать на поражение почек.
6. Обычные биохимические анализы помогут выявить нарушение функции почек (повышение в сыворотке крови мочевины и креатинина, изменения концентраций электролитов), нарушения функции печени

и увеличение активности мышечных ферментов, если заболевание поразило мышцы.

7. Печеночные пробы и анализ мышечных ферментов: в случае если задействованы мышцы или печень, уровни этих ферментов будут повышенными.
8. Анализ мочи важен в момент постановки диагноза СКВ и в ходе последующего наблюдения за пациентом, т.к. позволяет выявить поражение почек. Анализ мочи может указывать на признаки воспаления в почках (наличие красных кровяных клеток или чрезмерное количество белка). Иногда детям с СКВ может быть предложено сдать на анализ мочу, собранную в течение 24 ч, благодаря чему поражение почек может быть обнаружено уже на ранних стадиях.
9. Определение уровня комплемента: белки комплемента задействованы в системе врожденного иммунитета. Некоторые белки комплемента (С3 и С4) могут расходоваться в иммунных реакциях, и низкий уровень этих белков сигнализирует о наличии активного заболевания, особенно при поражении почек.

В настоящее время доступны многие тесты, позволяющие определить, как влияет СКВ на различные части тела.

Биопсия (взятие маленького кусочка ткани) почки часто выполняется, когда заболевание поражает почки. Биопсия почки дает ценную информацию о типе, степени и давности вызванных СКВ поражений и очень полезна при выборе тактики лечения. Биопсия пораженного участка кожи может помочь диагностировать васкулит кожи, дискоидную волчанку или определить характер различных кожных высыпаний у пациента с СКВ.

Другие обследования включают рентгенографию грудной клетки, эхокардио- и электрокардиографию, тест для определения функциональной активности легких (спирометрия), электроэнцефалографию, магнитно-резонансную и другие виды томографии головного мозга и, возможно, биопсию различных тканей.

Можно ли лечить/излечить данное заболевание?

В настоящее время нет никаких специфических лекарств для лечения СКВ. Лечение СКВ позволяет контролировать симптомы СКВ и предотвратить осложнения заболевания, в том числе необратимое повреждение органов и тканей. Когда СКВ диагностируется впервые, болезнь, как правило, очень активна. На этой стадии могут потребоваться высокие дозы лекарств, чтобы контролировать заболевание и предотвратить повреждения органов. У многих детей лечение позволяет предотвращать обострения СКВ, и болезнь может перейти в стадию ремиссии, когда потребность в лечении сокращается или отпадает.

Каковы методы лечения?

Специальных препаратов, разработанных именно для лечения СКВ у детей, нет. Большинство симптомов СКВ связаны с воспалением, поэтому лечение направлено на снижение этого воспаления. Для лечения больных СКВ детей почти повсеместно используется пять групп препаратов.

1. Нестероидные противовоспалительные препараты (такие как ибупрофен или напроксен, используются для купирования суставных болей; назначают, как правило, только в течение короткого времени и рекомендуют уменьшать дозу по мере снижения выраженности артрита. Имеется большое число различных препаратов, относящихся к этой группе, включая

аспирин: сегодня препарат редко используется как противовоспалительное средство, однако широко применяется у детей с наличием антифосфолипидных антител, чтобы предотвратить образование тромбов в сосудах).

2. Противомаларийные препараты (такие как гидроксихлорохин, очень полезны для лечения СКВ, особенно чувствительных к солнцу кожных высыпаний, таких как дискоидная или подострая волчанка. Может уйти несколько месяцев, прежде чем эти препараты окажут лечебное действие. При введении на ранних стадиях препараты также способны уменьшать рецидивы заболевания, лучше контролировать поражение почек и защищать сердечно-сосудистую и другие системы от поражения. Информация о связи между СКВ и малярией отсутствует. Скорее всего, гидроксихлорохин помогает регулировать связанные с СКВ отклонения в иммунной системе, которые также имеют большое значение у больных малярией).
3. Глюкокортикостероиды (такие как преднизолон, используются для уменьшения воспаления и подавления активности иммунной системы; являются основными лекарствами, применяемыми при СКВ. У детей с легкой формой заболевания ГКС в сочетании с противомаларийными препаратами могут быть достаточным средством терапии. Когда болезнь протекает в более тяжелой форме, с вовлечением почек или других внутренних органов, ГКС используются в сочетании с иммунодепрессантами. Начальный контроль за заболеванием обычно не может быть достигнут без ежедневного приема ГКС в течение нескольких недель или месяцев, и большинство детей нуждаются в этих препаратах в течение многих лет. Начальная доза ГКС и частота их приема зависят от тяжести заболевания, а также от того, какая из систем затронута заболеванием. Высокие дозы пероральных или внутривенных ГКС, как правило, используются при лечении тяжелой гемолитической анемии, поражения ЦНС и тяжелого поражения почек. У детей заметно улучшается самочувствие, и они становятся более энергичными спустя несколько дней после начала приема ГКС. После того, как начальные проявления заболевания удаётся взять под контроль, дозу ГКС уменьшают до минимально возможного уровня, способного контролировать заболевание и поддерживать удовлетворительное состояние ребенка. Снижение дозы ГКС должно происходить постепенно, с частым контролем, чтобы убедиться, что клинические и лабораторные показатели активности заболевания остаются сниженными. Порой подростки могут поддаваться искушению прекратить прием ГКС или уменьшить/увеличить их дозу: иногда это связано с накопившимся неприятием побочных эффектов, а иногда с тем, что они почувствовали себя лучше/хуже. Важно, чтобы дети и их родители понимали, как работают ГКС, и чем грозит прекращение или изменение дозы лекарства без медицинского наблюдения. Некоторые ГКС (кортизон) в норме вырабатываются в организме. С самого начала лечения организм реагирует на препарат и прекращает выработку собственного кортизона, что приводит к подавлению собственной выработки кортизона надпочечниками. Если ГКС используются в течение длительного времени, а затем их применение резко прекращается, организм в течение некоторого времени бывает не в состоянии приступить к выработке собственного кортизона, результатом чего может быть опасное для жизни отсутствие корти-

зона (надпочечниковая недостаточность). Кроме того, слишком быстрое снижение дозы ГКС может вызвать обострение заболевания.

4. Небиологические противоревматические препараты, модифицирующие течение болезни (ППМТБ, такие как азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил и циклофосфамид: механизм их действия отличен от механизма действия ГКС — они подавляют воспаление. Препараты используют в случаях, если применение только одних ГКС не позволяет взять под контроль СКВ, а также с целью помочь врачам уменьшить ежедневную дозу ГКС и уменьшить их побочные эффекты, одновременно купируя симптомы СКВ. Микофенолата мофетил и азатиоприн выпускают в виде таблеток, а циклофосфамид — в виде таблеток либо внутривенных лекарственных форм. Терапия циклофосфамидом применяется у детей с серьезными поражениями ЦНС, вызванными СКВ. Метотрексат применяют в виде таблеток или подкожных инъекций).
5. Биологические ППМТБ, или биопрепараты (включают лекарственные средства, которые блокируют выработку аутоиммунных антител или эффект определенной молекулы. Одним из препаратов этой группы является ритуксимаб, который используется в основном в тех случаях, когда стандартное лечение не позволяет контролировать заболевание. Белimumаб, одобренный для лечения СКВ у взрослых пациентов, направлен против В-лимфоцитов, вырабатывающих антитела. Как правило, использование биопрепаратов у больных СКВ детей и подростков все еще носит экспериментальный характер. Исследования в области аутоиммунных заболеваний, в частности СКВ, ведутся с повышенной интенсивностью. Цель будущих исследований заключается в определении конкретных механизмов воспаления и аутоиммунных нарушений для разработки более эффективных таргетных (целевых, точечных) методов лечения, не подавляя при этом всю иммунную систему. В настоящее время проводится целый ряд клинических исследований, изучающих СКВ, — тестирование новых методов лечения и исследования, направленные на углубленное изучение аспектов СКВ у детей. Эти работы позволяют с возрастающим оптимизмом смотреть на будущее детей, больных СКВ.

Каковы побочные эффекты лекарственной терапии?

Препараты, используемые для лечения СКВ, достаточно успешны в борьбе с симптомами заболевания. Однако, как и все другие лекарства, они могут привести к различным побочным эффектам. Так, нестероидные противовоспалительные препараты вызывают дискомфорт в желудке (лекарства следует принимать после еды), повышенную кровоточивость, в более редких случаях — нарушения в работе почек или печени. Противомаларийные препараты могут вызывать изменения в сетчатке глаза, поэтому пациенты должны регулярно осматриваться специалистом-офтальмологом.

ГКС имеют самый широкий спектр побочных эффектов как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, риск развития которых увеличивается в случае, когда необходимо применение высоких доз препаратов и когда они используются в течение длительного времени. Основные побочные эффекты этих препаратов включают изменения внешности (например, увеличение веса, припухлость щек, избыточный рост волос на теле, изменение кожи с появлением багровых полос, акне и появление

гематом даже после небольшого ушиба; увеличение веса может контролироваться с помощью низкокалорийной диеты и физических упражнений); повышенный риск инфекций, в частности туберкулеза и ветряной оспы (если ребенок, принимающий ГКС, был в контакте с больным ветрянкой, следует как можно скорее показать его врачу: защита от ветряной оспы может быть достигнута путем введения специфической сыворотки — пассивной иммунизации); проблемы с желудком, такие как диспепсия, или расстройство желудка, изжога (может потребоваться противоязвенная терапия); подавление роста. Менее частые побочные эффекты включают повышение артериального давления; слабость мышц (дети могут испытывать трудности при подъеме по лестнице или вставании со стула); нарушения углеводного обмена, особенно при наличии генетической предрасположенности к диабету; изменения настроения, в том числе депрессию и перепады настроения; проблемы с глазами, такие как помутнение хрусталика глаза (катаракта) и глаукома; снижение плотности костной ткани — остеопороз (эффект можно снизить с помощью физических упражнений, употребляя в пищу продукты, богатые кальцием, и принимая дополнительно препараты кальция и витамина D: такие профилактические меры необходимо начинать сразу же с началом приема высоких доз ГКС).

Важно отметить, что большинство побочных эффектов ГКС являются обратимыми, и после снижения дозы препарата или его отмены они исчезают.

Биологические и небологические ППМТБ также имеют побочные эффекты, которые могут принять серьезный характер.

Как долго должно продолжаться лечение?

Лечение должно продолжаться на протяжении всего времени, пока имеется болезнь. Общеизвестно, что в большинстве случаев у больных СКВ детей полностью прекратить прием ГКС очень трудно. Долгосрочная поддерживающая терапия с приемом очень низкой дозы ГКС может свести к минимуму риск обострений и держать болезнь под контролем. Для многих пациентов это может быть наилучшим способом предотвращения риска обострения заболевания. Обычно такие низкие дозы ГКС дают очень небольшое количество побочных эффектов, которые, как правило, протекают в легкой форме.

Как насчет нетрадиционных методов лечения/дополнительной терапии?

Существует много дополнительных и альтернативных методов лечения, что может ввести в заблуждение пациентов и их семьи. Подумайте хорошо о рисках и преимуществах применения такой терапии, поскольку ее эффективность не доказана и может обходиться дорого как в плане времени и влияния на ребенка, так и в денежном выражении. Если вы хотите рассмотреть дополнительные и альтернативные методы лечения, пожалуйста, обсудите эти варианты со своим детским ревматологом. Некоторые методы лечения способны взаимодействовать с обычными лекарствами. Большинство специалистов не станут возражать против применения альтернативной терапии, если вы будете следовать советам врача и не прекращать прием прописанных лекарственных средств. Если лекарства необходимы, чтобы держать болезнь под контролем, то прекращение их приема может оказаться опасным, если заболевание по-прежнему находится в активной фазе. Пожалуйста, обсудите вопросы, которые вас беспокоят в отношении назначенного препарата, с врачом вашего ребенка.

Какие периодические осмотры необходимы?

Важно часто посещать врача, потому что многие отклонения в состоянии здоровья, которые могут возникнуть при СКВ, можно предотвратить, к тому же их лечение на более ранней стадии, как правило, легче. Больные СКВ дети должны посещать ревматолога не реже одного раза в 3 мес. В случае необходимости следует также консультироваться с другими специалистами, такими как детские дерматологи (уход за кожей), детские гематологи (болезни крови) или детские нефрологи (болезни почек). В лечении и уходе за больными СКВ детьми участвуют также социальные работники, психологи, диетологи и другие специалисты в области здравоохранения.

Больные СКВ дети должны регулярно обследоваться, включая проверку артериального давления, анализ мочи, общий анализ крови, коагулограмму, определение уровней сахара в крови, комплемента и антител к нативной ДНК. Периодические анализы крови также являются обязательными на протяжении терапии с применением иммунодепрессантов, чтобы убедиться, что уровень клеток крови, вырабатываемых костным мозгом, не стал слишком низким.

Как долго будет продолжаться болезнь?

Как уже упоминалось выше, никаких средств для полного излечения СКВ не существует. Клинические и лабораторные симптомы СКВ могут быть минимальными или даже отсутствовать, если лекарства принимаются регулярно и в соответствии с предписаниями детского ревматолога. Наряду с другими факторами, к ухудшению состояния (обострению) больного СКВ могут привести нерегулярный прием лекарств, инфекции, стресс и воздействие солнечного света. Зачастую бывает трудно предсказать, каким будет течение заболевания.

Каков долгосрочный прогноз заболевания?

Исход СКВ значительно улучшается, если борьба с заболеванием начинается на ранней стадии и ведется длительно и последовательно. Этого можно достичь путем применения гидроксихлорохина, ГКС и ППМТБ. Состояние многих пациентов, у которых СКВ началась в детском возрасте, может быть достаточно хорошим, тем не менее заболевание может быть серьезным и опасным для жизни и оставаться активным в течение подросткового/взрослого возраста.

Прогноз СКВ в детском возрасте зависит от степени поражения внутренних органов. Дети, у которых имеется значимое поражение почек или ЦНС, требуют агрессивного лечения; напротив, легкую сыпь и артрит контролировать несложно. Однако прогноз для каждого отдельно ребенка относительно непредсказуем.

Возможно ли полное излечение?

Если диагноз поставлен на ранней стадии, и пациент сразу начал получать надлежащее лечение, то заболевание обычно отступает и может перейти в ремиссию (отсутствие всех объективных и субъективных симптомов СКВ). Однако, как уже упоминалось, СКВ является непредсказуемым хроническим заболеванием, поэтому пациенты с диагнозом СКВ обычно остаются под медицинским наблюдением и принимают лекарства постоянно. Достигнув совершеннолетия, пациенты часто передаются под наблюдение взрослого ревматолога.

Как может болезнь повлиять на ребенка и повседневную жизнь семьи?

После того, как больные СКВ дети начинают получать лечение, они могут вести практически нормальный

образ жизни. Одним из исключений является воздействие чрезмерного солнечного или ультрафиолетового (на дискотеках) света, что способно вызвать обострение СКВ или ухудшить течение заболевания. Ребенок с СКВ не должен находиться на пляже весь день или сидеть на солнце у бассейна. Регулярное применение солнцезащитного крема с фактором защиты от солнца (SPF) на уровне ≥ 40 является обязательным. Важно, чтобы дети к 10-летнему возрасту начинали брать на себя все большую роль в своем лечении, а также в отношении личной гигиены. Дети и их родители должны знать симптомы СКВ, чтобы определить возможное начало обострения заболевания. Некоторые симптомы, такие как хроническая усталость и недостаток энергии, могут сохраняться в течение нескольких месяцев после купирования обострения. Для поддержания здорового веса, хорошего состояния костей и подходящей физической формы важны регулярные физические упражнения.

Как насчет школы, спорта, диеты?

Больные СКВ дети могут и должны посещать школу, за исключением активных периодов болезни. Если системная красная волчанка не затрагивает ЦНС, то в целом она не влияет на способность ребенка к обучению и мышлению. В случае вовлечения ЦНС могут возникать такие проблемы, как трудности с концентрацией внимания и запоминанием, головные боли и перемены настроения. В этих случаях должны быть разработаны специальные учебные планы. В целом ребенка следует поощрять к участию во внеклассных мероприятиях в той мере, какую ему «позволяет» болезнь. Тем не менее учителя должны быть осведомлены о диагнозе СКВ у ребенка и учитывать это в те периоды, когда усиливаются связанные с СКВ симптомы, в том числе боли в суставах и других частях тела, которые могут влиять на обучение.

Ограничения по общей деятельности, как правило, не нужны и нежелательны. В период ремиссии заболевания следует поощрять регулярные физические упражнения. Рекомендуются ходьба, плавание, езда на велосипеде и другие аэробные виды спорта или мероприятия на свежем воздухе. Для активного отдыха рекомендуются соответствующая защитная одежда, солнцезащитный крем с высокой степенью защиты и отказ от пребывания на солнце в часы его пиковой активности. Избегайте занятий спортом до изнеможения. Во время обострения болезни физические упражнения должны быть ограничены.

Специальной диеты, которая могла бы вылечить СКВ, не существует. Больным СКВ детям следует соблюдать здоровую, сбалансированную диету. В случае приема ГКС дети должны питаться продуктами с низким содержанием соли, что помогает предотвратить повышение артериального давления, и низким содержанием сахара, чтобы предотвратить развитие диабета и повышение веса. Кроме того, пациенты должны дополнительно принимать препараты, содержащие кальций и витамин D, что способствует предотвращению остеопороза. В отношении других витаминных добавок научные доказательства их пользы при СКВ отсутствуют.

Может ли климат влиять на течение болезни?

Известно, что воздействие солнечного света может привести к развитию новых участков поражения на коже и вспышкам активности заболевания при СКВ. Чтобы предотвратить эту проблему, рекомендуется использование высокоэффективных местных солнцезащитных

средств. Их необходимо наносить на все открытые части тела, когда ребенок находится вне помещения. Помните о необходимости наносить солнцезащитный крем по крайней мере за 30 мин до выхода на улицу (это важно, чтобы крем смог проникнуть в кожу и чтобы кожа стала сухой). В солнечный день солнцезащитный крем необходимо наносить каждые 3 ч. Некоторые солнцезащитные средства являются водонепроницаемыми, но после купания или плавания их нанесение на кожу целесообразно повторить. Когда ребенок находится на солнце, важно носить солнцезащитную одежду, например широкополые шляпы и одежду с длинными рукавами. Это необходимо даже в облачные дни, поскольку ультрафиолетовые лучи способны легко проникать через облака. Некоторые дети испытывают проблемы после воздействия на них ультрафиолета от ламп дневного света, галогенных ламп или компьютерных мониторов (целесообразно пользоваться экранами с ультрафиолетовыми фильтрами).

Можно ли ребенку делать прививки?

У больного СКВ ребенка риск инфицирования повышается, поэтому профилактика инфекций путем иммунизации особенно важна. Ребенок по возможности должен соблюдать регулярный график иммунизации. Однако есть некоторые исключения: дети с тяжелой, активной формой болезни не должны получать никаких иммунизаций, а дети, получающие иммуносупрессивную терапию, высокие дозы ГКС и биологические препараты в целом, не должны прививаться с использованием живой вирусной вакцины (например, вакциной против кори, эпидемического паротита и краснухи, пероральной полиовирусной вакциной и вакциной против ветряной оспы). Пероральная вакцина против полиомиелита также противопоказана членам семьи, проживающим вместе с ребенком, который получает иммуносупрессивную терапию. Рекомендованы пневмококковая, менингококковая вакцины и ежегодные прививки против гриппа детям с СКВ, получающим высокие дозы ГКС и/или иммунодепрессантов. В подростковом возрасте вакцинация против вируса папилломы человека девочкам и мальчикам с СКВ не противопоказана.

Существует вероятность, что больным СКВ детям прививки потребуются чаще, чем их сверстникам: защита, обеспечиваемая прививкой, при СКВ сохраняется в течение меньшего времени.

Как насчет половой жизни, беременности и контрацепции?

Подростки могут вести здоровую половую жизнь. Однако сексуально активным подросткам, принимающим определенные ППМТБ или же имеющим заболевание в активной фазе, необходимо использовать безопасные и высокоэффективные методы предотвращения беременности. В идеале беременность всегда должна быть запланированной. Необходимо помнить, что некоторые лекарства от артериального давления и ППМТБ могут нанести вред развитию плода. Большинство больных СКВ женщин могут иметь нормально протекающую беременность и способны родить здорового ребенка. Идеальным временем для беременности был бы тот период, когда болезнь (особенно при вовлечении почек) хорошо контролируется в течение длительного времени. Больные СКВ женщины могут иметь проблемы с сохранением беременности, что связано либо с активностью болезни, либо с принимаемыми лекарствами. Кроме того, при СКВ повышается риск выкидыша, преждевременных родов

и развития врожденных аномалий у ребенка, известных под названием неонатальной красной волчанки. Считается, что у женщин с повышенным содержанием антител к фосфолипидам имеется повышенный риск патологии беременности.

Сама беременность может усилить симптомы или вызвать обострение СКВ. В связи с этим наблюдать всех беременных женщин с СКВ должен акушер-гинеколог, знакомый с приемами ведения беременности с высоким риском и тесно сотрудничающий с ревматологом.

Наиболее безопасными методами контрацепции для больных СКВ являются барьерные методы (презервативы и диафрагмы), а также спермициды. Системные контрацептивы, содержащие только прогестерон, также приемлемы. Это же относится к некоторым видам внутриматочных спиралей. Противозачаточные таблетки, содержащие эстроген, способны увеличивать риск обострений у женщин с СКВ, хотя имеются новые средства, которые минимизируют этот риск.

Антифосфолипидные антитела

Антифосфолипидные антитела — это аутоантитела против собственных фосфолипидов организма (которые входят в состав мембраны клетки) или белков, которые связываются с фосфолипидами. К числу наиболее известных относятся антикардиолипиновые антитела, антитела против гликопротеина β_2 и волчаночный антикоагулянт. Антифосфолипидные антитела выявляются у 50% больных СКВ детей, но присутствуют также при некоторых других аутоиммунных заболеваниях, различных инфекциях, а также у небольшого процента детей без какой-либо известной патологии.

Эти антитела повышают способность крови к свертыванию в кровеносных сосудах и ассоциируют с рядом заболеваний, в том числе тромбозом артерий и/или вен, аномально низким количеством тромбоцитов в крови (тромбоцитопения), мигренью, эпилепсией и сетчатой мраморной кожей (сетчатое ливедо). Часто тромбы возникают в мозгу, что может привести к инсульту. Другие распространенные места образования тромбов — вены на ногах и почки. Заболевание, при котором тромбоз сопровождается положительным тестом на антифосфолипидные антитела, получило название «антифосфолипидный синдром».

Антифосфолипидные антитела особенно важны при беременности, так как они отрицательно сказываются на функционировании плаценты. Тромбы, которые развиваются в плацентарных сосудах, могут привести к преждевременному выкидышу (самопроизвольный аборт), замедлению роста плода, преэклампсии (высокое артериальное давление во время беременности) и мертворождению. У некоторых женщин с антифосфолипидными антителами возможны проблемы с зачатием.

Большинство детей с положительным результатом теста на антифосфолипидные антитела никогда не имеют тромбоза. В настоящее время проводятся исследования с целью определить наилучшее профилактическое лечение для таких пациентов. Дети с положительным результатом теста на антифосфолипидные антитела и основным аутоиммунным заболеванием часто принимают низкие дозы аспирина. Аспирин действует на тромбоциты, уменьшая их адгезивные свойства, и, следовательно, снижает способность к свертыванию крови. Оптимальное ведение подростков с антифосфолипидными антителами включает также устранение некоторых

факторов риска, таких как курение и применение пероральных контрацептивов.

В случае установления диагноза антифосфолипидного синдрома (у детей после тромбоза) первичное лечение заключается в разжижении крови. Разжижение крови, как правило, достигается с помощью таблеток антикоагулянта (варфарин). Препарат принимают ежедневно, и для того, чтобы разжижение крови варфарином достигало требуемой степени, необходимы регулярные анализы крови. Существует также возможность подкожного введения гепарина и прием аспирина. Продолжительность антикоагулянтной терапии в значительной степени зависит от тяжести заболевания и состояния свертывающей системы крови.

Женщины с антифосфолипидными антителами, которые имеют повторные выкидыши, также могут получать лечение, но не варфарином (прием препарата во время беременности вызывает развитие аномалий у плода). Аспирин и гепарин используются в лечении беременных женщин с наличием антифосфолипидных антител. Во время беременности гепарин необходимо вводить ежедневно путем инъекции под кожу. При использовании этих препаратов и наличии тщательного контроля со стороны акушеров-гинекологов успешное завершение беременности могут иметь до 80% женщин.

Неонатальная волчанка

Неонатальная волчанка — редкое заболевание плода и новорожденного, которое развивается под воздействием поступающих через плаценту специфических материнских аутоантител. Специфические аутоантитела, связанные с развитием неонатальной волчанки, известны как антитела против Ro- и La-антигенов. Эти антитела присутствуют у ~1/3 пациентов с СКВ, но во многих случаях у детей, рожденных матерью с этими антителами, неонатальная волчанка отсутствует. С другой стороны, неонатальная волчанка может появляться в потомстве матерей, которые не имеют СКВ.

Неонатальная волчанка отличается от СКВ. В большинстве случаев симптомы неонатальной волчанки исчезают спонтанно в течение 3–6 мес, не оставляя последствий. Наиболее распространенным симптомом является сыпь, которая появляется через несколько дней или недель после рождения, особенно вследствие воздействия солнца. Сыпь при неонатальной волчанке носит временный характер и обычно проходит, не оставляя рубцов. Вторым по распространенности симптомом является изменение показателей анализа крови, которое редко носит серьезный характер и, как правило, проходит в течение нескольких недель без лечения.

Очень редко может развиться особый тип аномалии ритма сердца, известный как врожденная блокада сердца. При врожденной блокаде сердца ребенок имеет аномально замедленный пульс. Это нарушение является постоянным и часто может быть диагностировано между 15-й и 25-й нед беременности с помощью ультразвукового исследования сердца плода. В некоторых случаях возможно лечение этой болезни у будущего ребенка. После рождения многие дети с врожденной блокадой сердца нуждаются в постановке кардиостимулятора. В случае если у матери уже есть ребенок с врожденной блокадой сердца, то риск иметь следующего ребенка с такой же проблемой составляет ~10–15%.

Дети с неонатальной волчанкой растут и развиваются нормально. У них имеется небольшой шанс развития СКВ в дальнейшей жизни.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Члены рабочей группы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

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

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

В. Г. Часнык <http://orcid.org/0000-0001-5776-1490>

М. М. Костик <http://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sakamoto AP, Silva CA, Ferriani MPL, et al. Characterization of chronic arthritis in a multicenter study of 852 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatol Int.* 2016; 36(12):1641–1648. doi: 10.1007/s00296-016-3564-6.
2. Tsai YG, Lee CY, Lin TY, Lin CY. CD8⁺ Treg cells associated with decreasing disease activity after intravenous methylprednisolone pulse therapy in lupus nephritis with heavy proteinuria. *PLoS One.* 2014;9(1):e81344. doi: 10.1371/journal.pone.0081344.
3. Sundel R, Solomons N, Lisk L, Study ALM. Efficacy of mycophenolate mofetil in adolescent patients with lupus nephritis: evidence from a two-phase, prospective randomized trial. *Lupus.* 2012;21(13):1433–1443. doi: 10.1177/0961203312458466.
4. Pereira T, Abitbol CL, Seeherunvong W, et al. Three decades of progress in treating childhood-onset lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(9):2192–2199. doi: 10.2215/Cjn.00910111.
5. Hui-Yuen JS, Tran T, Taylor J, et al. Use of glucuronidated mycophenolic acid levels for therapeutic monitoring in pediatric lupus nephritis patients. *J Clin Rheumatol.* 2016;22(2):75–79. doi: 10.1097/Rhu.0000000000000357.
6. Marks SD, Patey S, Brogan PA, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3168–3174. doi: 10.1002/art.21351.
7. Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Валиева С.И., и др. Эффективность и безопасность ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: результаты ретроспективного исследования серии случаев // *Вопросы современной педиатрии.* — 2016. — Т. 15. — № 5 — С. 497–504. [Alexeeva EI, Denisova RV, Valieva SI, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with systemic lupus erythematosus: results of a retrospective study of the case series. *Current pediatrics.* 2016;15(5):497–504. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i5.1624.
8. Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2010;49(12):2243–2254. doi: 10.1093/rheumatology/keq269.
9. Денисова Р.В., Алексеева Е.И. Анти-CD20 моноклональные антитела в терапии гемолитической анемии у девочки-подростка с системной красной волчанкой // *Вопросы современной педиатрии.* — 2012. — Т. 11 — № 6 — С. 147–152. [Denisova RV, Alexeeva EI. Anti-CD20 monoclonal antibodies in treatment of haemolytic anemia in a teenage girl with systemic lupus erythematosus. *Current pediatrics.* 2012;11(6):147–152. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i6.508.
10. Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Валиева С.И., и др. Ритуксимаб в педиатрической ревматологии // *Вопросы современной педиатрии.* — 2010. — Т. 9. — № 3 — С. 54–62. [Alexeeva EI, Denisova RV, Valieva SI, et al. Rituximab in pediatric rheumatology. *Current pediatrics.* 2010;9(3):54–62. (In Russ).]
11. Подчерняева Н.С., Солнцева О.А., Соболева М.К., Щербакowa М.Ю. Системная красная волчанка // *Педиатрическая фармакология.* — 2006. — Т. 3 — № 6 — С. 21–28. [Podchernyaeva NS, Solntseva OA, Soboleva MK, Shcherbakova MYu. Exanthematous lupus erythematosus. *Pediatric pharmacology.* 2006;3(6):21–28. (In Russ).]
12. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Чечёткин А.В. Коррекция иммунного статуса пациентов иммуноглобулином человека для внутривенного введения // *Казанский медицинский журнал.* — 2017. — Т. 98. — № 5 — С. 775–783. [Romanenko NA, Bessmel'tsev SS, Chechetkin AV. Correction of patients' immune status with human intravenous immunoglobulin. *Kazan Med Zh.* 2017;98(5):775–783. (In Russ).] doi: 10.17750/KMJ2017-775.
13. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2397–2404. doi: 10.1093/jac/dkw157.
14. deVeber G, Chan A, Monagle P, et al. Anticoagulation therapy in pediatric patients with sinovenous thrombosis — a cohort study. *Arch Neurol.* 1998;55(12):1533–1537. doi: 10.1001/archneur.55.12.1533.
15. Douketis JD, Crowther MA, Julian JA, et al. The effects of low-intensity warfarin on coagulation activation in patients with antiphospholipid antibodies and systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost.* 1999;82(3):1028–1032.
16. Ключкина Н.Г., Насонов Е.Л. Фармакотерапия системной красной волчанки: современные рекомендации // *Русский медицинский журнал.* — 2010. — № 18 — С. 1108. [Klyukvina NG, Nasonov EL. Farmakoterapiya sistemnoi krasnoi volchanki: sovremennye rekomendatsii. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2010;(18):1108. (In Russ).]
17. Ключкина Н.Г. Современная патогенетическая терапия системной красной волчанки // *Эффективная фармакотерапия.* — 2011. — № 37 — С. 74–78. [Klyukvina NG. Sovremennaya patogeneticheskaya terapiya sistemnoi krasnoi volchanki. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2011;(37):74–78. (In Russ).]
18. Ключкина Н.Г. Алгоритм лечения системной красной волчанки современного состояния проблемы // *Медицинский совет.* — 2016. — № 8 — С. 99–105. [Klyukvina NG. Algorithm for the treatment of systemic lupus erythematosus. Current state of the problem. *Meditsinskii sovet.* 2016;(8):99–105. (In Russ).]
19. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Александров А.Е., Добровольский А.Э. Опыт применения микофенолата мопетила у больной системной красной волчанкой // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006. — Т. 5. — № 3 — С. 88–92. [Valieva SI, Alexeeva EI, Aleksandrov AE, Dobrovol'skii AE. Use of mycophenolate mophetyl in patient with systemic lupus erythematosus. *Current pediatrics.* 2006;5(3):88–92. (In Russ).]
20. Caltik A, Demircin G, Bulbul M, et al. An unusual case of ANA negative systemic lupus erythematosus presented with vasculitis, long-standing serositis and full-house nephropathy. *Rheumatol Int.* 2013;33(1):219–222. doi: 10.1007/s00296-010-1540-0.
21. Demircin G, Oner A, Erdogan O, et al. Long-term efficacy and safety of quadruple therapy in childhood diffuse proliferative lupus nephritis. *Ren Fail.* 2008;30(6):603–609. doi: 10.1080/08860220802132171.
22. Warady BD, Lindsley CB, Robinson RG, Lukert BP. Effects of nutritional supplementation on bone-mineral status of children with rheumatic diseases receiving corticosteroid-therapy. *J Rheumatol.* 1994;21(3):530–535.

В.Л. Марчук, Н.В. Сobotюк, С.В. Бочанцев

Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация

Ревматические заболевания и эндотелиальная функция

Контактная информация:

Марчук Варвара Леонидовна, ассистент кафедры педиатрии ОмГМА

Адрес: 644007, Омск, ул. Орджоникидзе, д. 58, тел.: +7 (3812) 23-01-84, e-mail: tigrara.82@mail.ru

Статья поступила: 01.02.2018 г., принята к печати: 26.04.2018 г.

В обзоре проанализирована роль хронических воспалительных заболеваний в индукции эндотелиальной дисфункции как фактора акселерации атеросклеротических изменений в сердечно-сосудистой системе. Обсуждается значение неинвазивных методов оценки дисфункции эндотелия для выявления доклинических атеросклеротических изменений у детей и подростков с ревматическими заболеваниями. Постулируется, что выявление ранних признаков эндотелиальной дисфункции у детей и подростков с ревматическими заболеваниями наряду с традиционными факторами риска должно стать составной частью стратегии профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в последующие возрастные периоды.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, неинвазивные методы исследования.

(Для цитирования: Марчук В.Л., Сobotюк Н.В., Бочанцев С.В. Ревматические заболевания и эндотелиальная функция. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (2): 126–132. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1878)

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются самой распространенной причиной смерти населения во всем мире. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно от ССЗ умирает больше людей, чем от любой другой причины [1]. По данным исследования Global Burden of Disease (2013 г.), ССЗ были причиной 17,3 млн смертей по всему миру. В странах Европы в этом же году на долю ССЗ приходилось 31,5% всех случаев смерти, что более чем в два раза выше доли случаев смерти от злокачественных новообразований [2]. С сентября 2016 г. по инициативе ВОЗ, одобренной Генеральной Ассамблеей ООН, проводится программа Global Hearts [3], которая предусматривает преодоление глобальной угрозы ССЗ путем их профилактики со снижением бремени факторов риска, разработки эффективных и экономически целесообразных методов лечения, эпидемиологического мониторинга. Предполагается, что внедрение программы Global Hearts позволит к 2030 г. снизить преждевременную смертность от ССЗ на 1/3.

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КАК ПРИЧИНА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Семейная агрегация ССЗ, дислипидемия, гипертония и диабет, а также ожирение, малоподвижный образ жизни и курение табака являются значимыми факторами риска развития атеросклероза и связанного с ним повышения частоты сердечно-сосудистых событий и уровня смертности. Значимость этих факторов убедительно подтверждена в большом количестве популяционных исследований [4, 5]. В одном из последних метаанализов продемонстрировано 50% превышение риска кардиоваскулярной смертности у больных ревматоидным артритом (стандартизованный относительный риск составил 1,5; 95% доверительный интервал 1,39–1,61) [6]. Такой тренд не может быть объяснен распространенностью лишь традиционных факторов риска [7, 8].

У пациентов с ревматоидным артритом развитие атеросклероза лишь частично обусловлено увеличением распространенности традиционных факторов риска ССЗ, включая курение, сахарный диабет, гипертензию

Varvara L. Marchuk, Nickolai V. Sobotyuk, Sergei V. Bochantsev

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Rheumatic Diseases and Endothelial Function

The review analyzes the role of chronic inflammatory diseases in the induction of endothelial dysfunction as a factor in the acceleration of atherosclerotic changes in the cardiovascular system. The importance of non-invasive techniques for evaluating endothelial dysfunction to detect preclinical atherosclerotic changes in children and adolescents with rheumatic was discussed. It is postulated that the detection of early signs of endothelial dysfunction in children and adolescents with rheumatic diseases, along with traditional risk factors, should become an integral part of the strategy for preventing adverse cardiovascular events in subsequent age periods.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, endothelial dysfunction, atherosclerosis, non-invasive diagnostic techniques.

(For citation: Marchuk Varvara L., Sobotyuk Nickolai V., Bochantsev Sergei V. Rheumatic Diseases and Endothelial Function. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (2): 126–132. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1878)

[9, 10]. Дополнительными неблагоприятными факторами для больных ревматоидным артритом могут быть нежелательные эффекты широко используемых лекарственных препаратов [11, 12]. Кроме того, показано, что хроническое воспаление усиливает неблагоприятное воздействие традиционных факторов риска на сосудистую систему [13]. Метаанализ когортных исследований и исследований «случай-контроль» (более 40 тыс. пациентов) показал увеличение риска наступления сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения и застойную сердечную недостаточность, примерно на 50% у больных ревматоидным артритом [14]. Вместе с тем показано, что минимальная активность болезни в сравнении с высокой активностью сопряжена с существенно более низким риском наступления сердечно-сосудистых событий [15]. Более низкий риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ревматоидным артритом наблюдается при ранней иммуносупрессивной терапии (метотрексатом, ингибиторами фактора некроза опухоли α), что также подтверждает роль воспаления в их инициации [16]. В ряде исследований показано, что персистирующий воспалительный процесс при ревматоидном артрите является основным драйвером раннего развития атеросклероза и его осложнений [17, 18]. Более того, ревматоидный артрит предлагается рассматривать как независимый фактор сердечно-сосудистого риска наравне с диабетом второго типа [19, 20].

Исследователи пришли к выводу, что хронические воспалительные заболевания ассоциируются с ускоренным развитием атеросклероза [21], возникающим уже на ранних этапах патологического процесса. Это обстоятельство определяет последующий рост частоты жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий [22]. Эффективная медикаментозная реабилитация пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями может явиться одним из важнейших мероприятий по снижению выраженности атеросклеротических изменений в сосудистой системе и уменьшению числа неблагоприятных сосудистых событий. В этом убеждает проспективное наблюдение 813 пациентов с ревматоидным артритом и такого же количества лиц без него (средний возраст 56 лет) и анализ числа летальных исходов от ССЗ [23]. Авторы показали, что с 2000 по 2007 г. летальность от ССЗ при ревматоидном артрите была ниже в сравнении с периодом 1990–1999 г. По их мнению, снижение смертности связано с улучшением схем медицинской реабилитации больных ревматоидным артритом. К такому же выводу пришли исследователи Бостонской медицинской школы (США) [24]. У пациентов с ревматоидным артритом, получавших терапию генно-инженерными биологическими препаратами, снижение риска сердечно-сосудистых событий сопровождалось благоприятной динамикой изменений липидного спектра [25], положительной динамикой признаков структурных изменений сосудов, выявленных неинвазивными методами [26]. Признавая вклад хронического воспалительного процесса в ускорение развития атеросклеротических изменений в сосудах, исследователи справедливо подчеркивают, что при планировании терапии и реабилитации пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями не следует фокусироваться лишь на воспалении. В комплексе лечебно-профилактических мероприятий необходимо учитывать одинаково важные и потенциально обратимые традиционные факторы риска [27].

ИСТОКИ АТЕРОСКЛЕРОЗА — В ДЕТСТВЕ

Признание роли факторов риска (модифицируемых и немодифицируемых) в развитии атеросклероза во взрослой популяции привело в 70-х годах прошлого столетия к пониманию того, что атеросклероз — это растянутое по времени заболевание, истоки которого следует искать в детском возрасте, а профилактика, следовательно, должна осуществляться с детства [28]. В ряде исследований [29–31] было продемонстрировано наличие атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у детей и молодых людей. Аутопсийные исследования сосудистой системы практически здоровых детей и молодых людей, погибших в возрасте от 2 до 39 лет от внешних причин, показали, что отличительные признаки атеросклероза (микроскопические липидные отложения и воспалительные реакции) выявляются в интима артерий детей, а жировые прожилки и фиброзные бляшки видны в аорте и коронарных артериях большинства подростков. Все это свидетельствует об атеросклерозе как о патологическом процессе, начинающемся в раннем возрасте. Наличие таких изменений в аорте и коронарных артериях у детей определяет неблагоприятный прогноз относительно риска развития ССЗ в последующие возрастные периоды [32]. В исследовании Bogalusa Heart Study показано, что коронарные и аортальные жировые полоски у 35 вскрытых молодых субъектов (средний возраст 18 лет), погибших от внешних причин, положительно ассоциировались с холестерином липопротеинов низкой плотности, определяемым при жизни, а с холестерином липопротеинов высокой плотности проследивалась обратная корреляция [33]. Такие же результаты получены в исследовании PDAY (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth) [32] при изучении материалов аутопсии лиц в возрасте 15–34 лет с оценкой морфологических данных и имевшихся прижизненных лабораторных исследований. Авторы пришли к выводу, что наличие общепризнанных факторов риска атеросклероза у детей и подростков определяет прогрессирующее течение заболевания в последующие возрастные периоды. Напротив, низкий сердечно-сосудистый риск в подростковом и юношеском возрасте ассоциирует с минимальными проявлениями атеросклероза в старших возрастных группах [34–36].

Роль традиционных факторов риска (дислипидемия, повышенное артериальное давление, ожирение, курение табака и др.) у детей и подростков в развитии атеросклероза и связанным с ними развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в последующих возрастных периодах убедительно документирована работами исследователей, участников международного консорциума i3C (The International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium) [37]. Консорциум объединил данные пяти когортных исследований с участием детей, проведенных в США (Bogalusa Heart Study; Muscatine Study; National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study; National Heart, Lung, and Blood Institute Princeton Lipid Research Clinics Study/Princeton Follow-up Study; Minneapolis Children's Studies), одного исследования из Финляндии (Young Finns Study) и одного из Австралии (Childhood Determinants of Adult Health Study). Во всех перечисленных исследованиях оценивалась роль основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с детства. К настоящему времени часть лиц, находящихся под наблюдением, достигла пятого десятилетия

жизни*. Длительное отслеживание большой международной когорты детей позволило исследователям прийти к важному для практики выводу: раннее выявление факторов риска развития атеросклероза, особенно модифицируемых, и проведение лечебно-профилактических мероприятий значительно снижают и даже устраняют опасность возникновения заболевания. Это убедительно продемонстрировано длительным проспективным исследованием когорты детей ($n = 4210$, средний срок наблюдения 23 года), имевших повышенное артериальное давление [38]. Проведение исследований по изучению функции/дисфункции эндотелия определило новую парадигму механизмов реализации неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при наличии разнообразных факторов риска.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

В 70–80-х годах прошлого столетия в ряде исследований [39–41] было показано, что эндотелиальные клетки синтезируют оксид азота (NO), который снижает тонус гладкомышечных клеток сосудов и тем самым способствует вазодилатации. За цикл работ по исследованию роли NO как сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы R. Furchgott, L. Ignarro и F. Murad в 1998 г. были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины. С этим открытием связан существенный прогресс в выяснении механизмов развития атеросклеротических изменений в сосудах. В практику исследователей пришло понятие эндотелиальной дисфункции — патологического состояния, характеризующегося дисбалансом между вазодилатирующими, антимиогенными, антитромботическими субстанциями эндотелиального происхождения и субстанциями с вазоконстрикторными, протромботическими, пролиферативными свойствами [42, 43]. С современных позиций, под эндотелиальной дисфункцией понимают сдвиг функции эндотелия в сторону уменьшения вазодилатации, нарастания провоспалительного состояния и протромботических свойств эндотелия [44].

Молекула NO способна стимулировать релаксацию гладкомышечных волокон [45], ингибировать агрегацию тромбоцитов [46], адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам [47] и обеспечивать сохранение функции эндотелиальных клеток-предшественников [48]. Снижение уровня NO нарушает сосудистый гомеостаз, ведет к развитию гипертензии [49], появлению атеросклеротических и тромботических изменений в сосудах и связанных с этим неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [50]. Установлено, что нарушение мультипотентной функции эндотелия наблюдается не только у лиц, имеющих традиционные факторы риска ССЗ. Показано, что хронические воспалительные заболевания и иммунные механизмы развития атеросклероза опосредованы рядом общих воспалительных детерминант [51, 52]. По мнению P. Bonetti и соавт. [53], эндотелиальный статус можно рассматривать как «интегральный показатель всех атерогенных и атеропротективных факторов».

В настоящее время роль традиционных факторов риска ССЗ (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, курение) рассматривается с позиции дисфункции эндотелия, при которой имеет место сдвиг в сторону уменьшения вазо-

дилатации, нарастания провоспалительного состояния и протромботических свойств эндотелия [44]. Системный характер эндотелиальной дисфункции подтвержден положительной динамикой функции эндотелия в ответ на применение статинов [54], ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов [55], антиоксидантной терапии [56] и улучшением физической активности пациентов [57].

Исследователями установлено, что воспаление и эндотелиальная дисфункция являются ключевыми механизмами в патогенезе атеросклероза при ревматических заболеваниях [58]. Выявлены схожие иммунные механизмы развития атеросклероза у лиц, имеющих традиционные факторы риска ССЗ, и у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями [49]. Сформировалась концепция, что хронический воспалительный процесс вносит значительный вклад в развитие ранних признаков атеросклероза. Эта концепция базируется на результатах больших когортных исследований пациентов с ревматоидным артритом. Системное воспаление усиливает и ускоряет формирование атеросклеротических изменений в сосудах [59], однако механизмы таких изменений остаются предметом научных дискуссий. Одни исследователи полагают, что такой эффект воспаления может быть обусловлен более высокой распространенностью и выраженностью среди больных ревматоидным артритом классических факторов риска ССЗ, таких как дислипидемия [60], ожирение [61], недостаточная физическая активность [62] и развитие метаболического синдрома [63]. По мнению других исследователей [64], ускорение развития атеросклероза является следствием сложного взаимодействия между системным воспалением, характерным для ревматоидного артрита, факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и нарушением эндотелиальной функции сосудов. За период проспективного наблюдения (в среднем 5,8 года; стандартное отклонение 4,4 года) большой международной группы пациентов с ревматоидным артритом ($n = 5638$) без предшествующих ССЗ у 389 пациентов (148 мужчин и 241 женщины) были диагностированы сердечно-сосудистые заболевания, из них 35 человек умерли от ССЗ и 147 от цереброваскулярных событий. В общей сложности 70% случаев сердечно-сосудистых заболеваний были связаны со всеми факторами риска ССЗ, включая ревматоидный артрит. Вместе с тем у 30% пациентов развитие сердечно-сосудистых заболеваний связывалось с особенностями клинического течения ревматоидного артрита [65]. Роль хронического воспаления в развитии и ускорении развития ранних признаков атеросклероза у взрослого населения при различных хронических воспалительных заболеваниях, в том числе при ревматоидном артрите, достаточно хорошо документирована исследованиями последних лет [66, 67].

Воздействие провоспалительных молекул (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли α , интерлейкины 6 и 1) на эндотелий сопровождается уменьшением синтеза NO и развитием дисфункции эндотелиальных клеток. Кроме того, провоспалительные молекулы усиливают значимость традиционных факторов риска [68]. В ряде работ показано, что у пациентов с ревматоидным артритом в два раза выше риск инфаркта миокарда, а 10-летний риск сердечно-сосудистых заболеваний на 60% выше, чем у населения в целом, что связано с эндотелиальной дисфункцией и акселерацией атеросклеротических изме-

* С публикациями последнего десятилетия можно ознакомиться на сайте: <http://www.i3cconsortium.org>

нений [69]. Интенсивная терапия ревматоидного артрита с использованием генно-инженерных биологических препаратов снижает риск сердечно-сосудистых событий [70, 71], что подтверждается благоприятной динамикой структурно-функциональных характеристик сосудистого русла (уменьшением толщины интима-медиа сонных артерий) и параметров жесткости сосудистой стенки — инструментальных признаков эндотелиальной дисфункции [72, 73].

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ И РИСК СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

По мнению исследователей, современный тренд увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у молодых взрослых с ревматическими заболеваниями обусловлен ускоренным развитием атеросклеротических изменений в сосудах, субклинические признаки которых отмечаются уже в детском возрасте [74]. Как известно, ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), начинаясь в детском возрасте, отличается непрерывным или рецидивирующим течением и продолжается в последующие возрастные периоды [75, 76]. Закономерно предположить, что ЮИА, подобно ревматоидному артриту, является фактором риска развития ранних субклинических признаков атеросклероза [77]. По мнению E. Coulson и соавт. [78], величина риска обнаружения признаков субклинического атеросклероза при ЮИА может превосходить тот, который наблюдается у взрослых с воспалительными артритами. В обзоре Американской ассоциации сердца (American Heart Association, AHA), одобренной Американской академией педиатрии [22], подчеркивается, что наличие традиционных факторов риска атеросклероза в сочетании с хроническими воспалительными заболеваниями ассоциируется с ускоренным развитием атеросклероза и появлением клинических коронарных событий в детском или молодом возрасте. Длительные популяционные исследования с использованием неинвазивных методов оценки функции эндотелия подтвердили связь структурных и функциональных изменений сосудов у детей и подростков с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями в последующие возрастные периоды [79–81].

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

Неинвазивные методы исследования функции/дисфункции эндотелия явились основой объективизации доклинических атеросклеротических изменений сосудов у детей и подростков. Впервые роль дисфункции эндотелия в развитии атеросклеротических изменений в коронарных сосудах подтвердили P. Ludmer и соавт. [82], используя интракоронарную инфузию ацетилхолина и данные количественной коронарной ангиографии. В последующем было показано, что в генезе атеросклероза важную роль играют нарушения именно функции эндотелия [83], что привело к разработке и внедрению в клиническую практику неинвазивных методов оценки функции/дисфункции эндотелия [84].

При ревматоидном артрите неинвазивные методы оценки функции эндотелия и структурных изменений артериальной стенки доказали надежность в прогнозировании развития острых сердечно-сосудистых событий [85–87]. Установлено, что неинвазивные методы оценки функции/дисфункции эндотелия позволяют выявить атеросклеротические изменения сосудов задолго до появления клинических признаков заболевания. Такие индексы субклинического атеросклероза, как нарушение опосредованной

потокотом дилатации в плечевой артерии (flow-mediated dilation, FMD) [88], артериальная жесткость [89] и увеличение толщины интима-медиа сонной артерии (intima-media thickness, IMT) [90], были связаны с ухудшением кардиоваскулярного прогноза у взрослых.

Появились исследования, показавшие наличие нарушений функции эндотелия у детей и молодых взрослых с ЮИА при отсутствии клинических признаков сердечно-сосудистых расстройств [91]. При ЮИА уже в дебюте заболевания выявляют увеличение толщины интима-медиа сонных артерий, обусловленное воздействием системного воспаления на сердечно-сосудистую систему [92]. При проспективном исследовании (средняя продолжительность 29 лет) пациентов с ЮИА, имевших признаки продолжающейся активности заболевания, выявлено сохранение увеличенной артериальной жесткости, оцениваемой по скорости распространения пульсовой волны (pulse wave velocity, PWV), и связанное с этим повышение уровня диастолического артериального давления. Повышенная жесткость артерий и осложнения, связанные с ней (гипертрофия левого желудочка, инсульт и инфаркт миокарда), наблюдаются в зрелом возрасте, тогда как истоки приходятся на детский/подростковый возрасты и характеризуются доклинической и бессимптомной фазой, которая длится несколько десятилетий [93].

Коррекция традиционных модифицируемых факторов риска атеросклероза, активная противовоспалительная терапия ревматических заболеваний в детском возрасте — важный компонент снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в молодом и последующих возрастных периодах. L. Breda и соавт. [94] показали, что у пациентов с олиго- и полиартикулярными вариантами ЮИА толщина интима-медиа сонных артерий значительно снижается после года активной противовоспалительной терапии с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов, метотрексата, генно-инженерного биологического препарата. Это свидетельствует о сопряженности активного воспаления и выраженности эндотелиальной дисфункции, равно как и о возможности замедления риска развития атеросклеротических изменений сосудов в последующие возрастные периоды. В свете этих данных представляется весьма актуальным утверждение экспертов Американской ассоциации сердца (AHA), что выявление признаков дисфункции эндотелия у детей и подростков с помощью различных неинвазивных методов может значительно улучшить стратификацию риска атеросклеротических сердечно-сосудистых событий в последующие возрастные периоды, и это особенно важно, т.к. явные сердечно-сосудистые симптомы у них практически отсутствуют [95, 96]. Эксперты считают, что важнейшим условием профилактики сердечно-сосудистых событий является выявление лиц высокого риска за несколько десятилетий до появления явных клинических симптомов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В многочисленных исследованиях эндотелиальной функции/дисфункции при ревматоидном артрите установлено, что активный воспалительный процесс сопровождается акселерацией атеросклеротических изменений в сосудах и повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Подчеркивается, что для снижения неблагоприятного тренда необходима активная противовоспалительная терапия ревматоидного артрита в сочетании с модификацией традиционных факторов риска. Относительно небольшое количество

исследований у детей и подростков с ювенильным идиопатическим артритом по оценке эндотелиальной функции при использовании неинвазивных методов подтвердили возможность выявления доклинических признаков атеросклероза. Требуется дальнейший научный поиск для оценки наиболее информативных методов исследования функции/дисфункции эндотелия у детей и подростков, разработка способов коррекции нарушений, что может явиться весомым вкладом в снижение глобального бремени сердечно-сосудистых заболеваний.

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. www.who.int [Internet]. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) [cited 2018 Mar 12]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232–3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334.
3. Collaborators GBDRF. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659–1724. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
4. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999–1008. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61752-3.
5. Laitinen TT, Pahkala K, Magnussen CG, et al. Lifetime measures of ideal cardiovascular health and their association with subclinical atherosclerosis: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Int J Cardiol*. 2015;185:186–191. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.051.
6. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690–1697. doi: 10.1002/art.24092.
7. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2737–2745.
8. Pieringer H, Pichler M. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis: vascular alterations and possible clinical implications. *QJM*. 2010;104(1):13–26. doi: 10.1093/qjmed/hcq203.
9. Brady SR, de Courten B, Reid CM, et al. The role of traditional cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36(1):34–40. doi: 10.3899/jrheum.080404.
10. Chung CP, Giles JT, Petri M, et al. Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(4):535–544. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.004.
11. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*. 2005;365(9458):475–481. doi: 10.1016/s0140-6736(05)70270-1.
12. Solomon DH, Avorn J, Sturmer T, et al. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1378–1389. doi: 10.1002/art.21887.
13. Pietri P, Vyssoulis G, Vlachopoulos C, et al. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2006;24(11):2231–2238. doi: 10.1097/01.hjh.0000249701.49854.21.
14. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1524–1529. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726.
15. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1449–1455. doi: 10.1002/art.39098.
16. Rongen GA, van Ingen I, Kok M, et al. Vasodilator function worsens after cessation of tumour necrosis factor inhibitor therapy in patients with rheumatoid arthritis only if a flare occurs. *Clin Rheumatol*. 2018;37(4):909–916. doi: 10.1007/s10067-017-3961-6.
17. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135–1143. doi: 10.1161/hc0902.104353.
18. Ozbalkan Z, Efe C, Cesur M, et al. An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):377–382. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.035.
19. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1395–1400. doi: 10.1136/ard.2008.094151.
20. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325–331. doi: 10.1136/ard.2009.113696.
21. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005;112(21):3337–3347. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507996.
22. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006;114(24):2710–2738. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179568.
23. Myasoedova E, Gabriel SE, Matteson EL, et al. Decreased cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis (RA) in recent years: dawn of a new era in cardiovascular disease in RA? *J Rheumatol*. 2017;44(6):732–739. doi: 10.3899/jrheum.161154.
24. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1362–1370. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054.
25. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, et al. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):117–127. doi: 10.1002/art.38894.

26. Ferrante A, Giardina AR, Ciccia F, et al. Long-term anti-tumor necrosis factor therapy reverses the progression of carotid intima-media thickness in female patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2009;30(2):193–198. doi: 10.1007/s00296-009-0935-2.
27. del Rincon I, Polak JF, O'Leary DH, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1118–1123. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205058.
28. Holman RL. Atherosclerosis — a pediatric nutrition problem? *Am J Clin Nutr*. 1961;9:565–569. doi: 10.1093/ajcn/9.5.565.
29. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol*. 1992;70(9):851–858. doi: 10.1016/0002-9149(92)90726-F.
30. Wissler RW, Strong JP. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. PDAY Research Group. Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Am J Pathol*. 1998;153(4):1023–1033. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65647-7.
31. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(5 Suppl):1307S–1315S. doi: 10.1093/ajcn/72.5.1307s.
32. McGill HC Jr, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation*. 2008;117(9):1216–1227. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.717033.
33. Newman WP 3rd, Freedman DS, Voors AW, et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1986;314(3):138–144. doi: 10.1056/NEJM198601163140302.
34. Wissler RW. USA Multicenter Study of the pathobiology of atherosclerosis in youth. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;623(1):26–39. doi: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb43716.x.
35. Lauer RM, Connor WE, Leaverton PE, et al. Coronary heart disease risk factors in school children: the Muscatine study. *J Pediatr*. 1975;86(5):697–706.
36. Akerblom HK, Viikari J, Uhari M, et al. Atherosclerosis precursors in Finnish children and adolescents. I. General description of the cross-sectional study of 1980, and an account of the children's and families' state of health. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1985;318:49–63. doi: 10.1111/j.1651-2227.1985.tb10082.x.
37. Dwyer T, Sun C, Magnussen CG, et al. Cohort Profile: the international childhood cardiovascular cohort (i3C) consortium. *Int J Epidemiol*. 2013;42(1):86–96. doi: 10.1093/ije/dys004.
38. Juhola J, Magnussen CG, Berenson GS, et al. Combined effects of child and adult elevated blood pressure on subclinical atherosclerosis: the International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Circulation*. 2013;128(3):217–224. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001614.
39. Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, Murad F. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3':5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977;74(8):3203–3207. doi: 10.1073/pnas.74.8.3203.
40. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373–376. doi: 10.1038/288373a0.
41. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(24):9265–9269. doi: 10.1073/pnas.84.24.9265.
42. Flammer AJ, Luscher TF. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch*. 2010;459(6):1005–1013. doi: 10.1007/s00424-010-0822-4.
43. Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDCFs. *Pflugers Arch*. 2010;459(6):1015–1023. doi: 10.1007/s00424-009-0783-7.
44. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013;9(10):1057–1069. doi: 10.7150/ijbs.7502.
45. Feletou M, Kohler R, Vanhoutte PM. Nitric oxide: orchestrator of endothelium-dependent responses. *Nat Med*. 2012;44(7):694–716. doi: 10.3109/07853890.2011.585658.
46. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res*. 2001;88(8):756–762. doi: 10.1161/hh0801.089861.
47. Hossain M, Qadri SM, Liu L. Inhibition of nitric oxide synthesis enhances leukocyte rolling and adhesion in human microvasculature. *J Inflamm (Lond)*. 2012;9(1):28. doi: 10.1186/1476-9255-9-28.
48. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med*. 2003;9(11):1370–1376. doi: 10.1038/nm948.
49. Vecchione C, Carnevale D, Di Pardo A, et al. Pressure-induced vascular oxidative stress is mediated through activation of integrin-linked kinase 1/betaPIX/Rac-1 pathway. *Hypertension*. 2009;54(5):1028–1034. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136572.
50. Walsh T, Donnelly T, Lyons D. Impaired endothelial nitric oxide bioavailability: a common link between aging, hypertension, and atherogenesis? *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(1):140–145. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02051.x.
51. Stevens RJ, Douglas KM, Saratzis AN, Kitas GD. Inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Mol Med*. 2005;7(7):1–24. doi: 10.1017/S1462399405009154.
52. Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(1):11–22. doi: 10.1093/rheumatology/ken395.
53. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):168–175. doi: 10.1161/01.ATV.0000051384.43104.FC.
54. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1995;332(8):481–487. doi: 10.1056/NEJM199502233320801.
55. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation*. 1996;94(3):258–265. doi: 10.1161/01.cir.94.3.258.
56. Ting HH, Timimi FK, Haley EA, et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia. *Circulation*. 1997;95(12):2617–2622. doi: 10.1161/01.CIR.95.12.2617.
57. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effects of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342(7):454–460. doi: 10.1056/NEJM200002173420702.
58. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, et al. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis*. 2012;224(2):309–317. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.013.
59. Ku IA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P. Rheumatoid arthritis: a model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circ J*. 2009;73(6):977–985. doi: 10.1253/circj.09-0274.
60. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, et al. Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial under-treatment of lipid-associated cardiovascular risk? *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):683–688. doi: 10.1136/ard.2009.115717.
61. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF, et al. Underweight and obese states both associate with worse disease activity and physical function in patients with established rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(4):439–444. doi: 10.1007/s10067-008-1073-z.
62. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. The role of exercise in the management of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(10):1121–1130. doi: 10.1586/1744666X.2015.1067606.
63. Toms TE, Panoulas VF, John H, et al. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an antiinflammatory effect? A cross sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R110. doi: 10.1186/ar2765.

64. Del Rincon I, Freeman GL, Haas RW, et al. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3413–3423. doi: 10.1002/art.21397.
65. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):48–54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211735.
66. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Писарев В.В., и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите // *Научно-практическая ревматология.* — 2009. — Т. 47. — № 3 — С. 4–11. [Popkova TV, Novikova DS, Pisarev VV, et al. Risk factors of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(3):4–11. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2009-1306.
67. Kristensen SL, Ahlehojff O, Lindhardsen J, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death — a Danish nationwide cohort study. *PLOS One.* 2013;8(2):e56944. doi: 10.1371/journal.pone.0056944.
68. Clapp BR, Hingorani AD, Kharbada RK, et al. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress. *Cardiovasc Res.* 2004;64(1):172–178. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.06.020.
69. Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM, et al. High ten-year risk of cardio-vascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2268–2274. doi: 10.1002/art.23650.
70. Barbhayia M, Solomon DH. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: an update on treatment issues. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(3):317–324. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835fd7f8.
71. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
72. Волков А.В., Линева О.Г., Кузикянц К.К., и др. Влияние терапии ритуксимабом на функцию эндотелия и другие маркеры атеросклероза у пациентов с активным ревматоидным артритом // *Научно-практическая ревматология.* — 2010. — Т. 48. — № 6 — С. 31–36. [Volkov AV, Lineva OG, Kuzikyants KK, et al. Impact of rituximab therapy on endothelial function and other markers of atherosclerosis in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(6):31–36. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2010-820.
73. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Противовоспалительная терапия атеросклероза — вклад и уроки ревматологии // *Научно-практическая ревматология.* — 2017. — Т. 55. — № 5 — С. 465–473. [Nasonova EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: contribution to and lessons of rheumatology. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):465–473. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2017-465-473.
74. Smith EM, Foster HE, Beresford MW. Adding to complexity: comorbidity in paediatric rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(1):22–33. doi: 10.1093/rheumatology/kes256.
75. Nordal E, Zak M, Aalto K, et al. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(9):2809–2818. doi: 10.1002/art.30426.
76. Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, Flato B. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):190–195. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206034.
77. Bohr A, Fuhlbrigge RC, Pedersen FK, et al. Premature subclinical atherosclerosis in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. A review considering preventive measures. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):3. doi: 10.1186/s12969-015-0061-5.
78. Coulson EJ, Ng WF, Goff I, Foster HE. Cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(7):1163–1171. doi: 10.1093/rheumatology/ket106.
79. Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA.* 2003;290(17):2271–2276. doi: 10.1001/jama.290.17.2271.
80. Krebs A, Schmidt-Trucksass A, Alt J, et al. Synergistic effect of elevated systolic blood pressure and hypercholesterolaemia on carotid intima-media thickness in children and adolescents. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(8):1131–1136. doi: 10.1007/s00246-009-9510-6.
81. Magnussen C, Smith K, Juonala M. What the long term cohort studies that began in childhood have taught us about the origins of coronary heart disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2014;8(2):1–10. doi: 10.1007/s12170-014-0373-x.
82. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986;315(17):1046–1051. doi: 10.1056/NEJM198610233151702.
83. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126(6):753–767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.
84. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115(4):459–467. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.
85. Green DJ, Dawson EA, Groenewoud HM, et al. Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated?: a meta-analysis. *Hypertension.* 2014;63(2):376–382. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02044.
86. Shechter M, Shechter A, Koren-Morag N, et al. Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease. *Am J Cardiol.* 2014;113(1):162–167. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.051.
87. de Groot L, Posthumus MD, Kallenberg CG, Bijl M. Risk factors and early detection of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(9):835–842. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02333.x.
88. Green DJ, Jones H, Thijssen D, et al. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension.* 2011;57(3):363–369. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.167015.
89. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318–1327. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
90. Satija M, Yadav TP, Sachdev N, et al. Endothelial function, arterial wall mechanics and intima media thickness in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(3):432–439.
91. Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: can we, does it matter, and should we? *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(2):98–105. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.081.
92. Ilisson J, Zagura M, Zilmer K, et al. Increased carotid artery intima-media thickness and myeloperoxidase level in children with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:180. doi: 10.1186/s13075-015-0699-x.
93. Aulie HA, Selvaag AM, Gunther A, et al. Arterial haemodynamics and coronary artery calcification in adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;74(8):1515–1521. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204804.
94. Breda L, Di Marzio D, Giannini C, et al. Relationship between inflammatory markers, oxidant-antioxidant status and intima-media thickness in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Res Cardiol.* 2013;102(1):63–71. doi: 10.1007/s00392-012-0496-3.
95. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American heart association. *Hypertension.* 2009;54(5):919–950. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.192639.
96. Schieir O, Tosevski C, Glazier RH, et al. Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1396–1404. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210275.

Л.В. Коголева, Е.Н. Демченко

Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Российская Федерация

Клинические проявления и исходы ретинальных кровоизлияний у младенцев: исследование серии случаев

Контактная информация:

Коголева Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей МНИИ ГБ им. Гельмгольца

Адрес: 105062, Москва, Садовая-Черногрозская, д. 14/19, тел.: +7 (495) 625-92-33, e-mail: Kogoleva@mail.ru

Статья поступила: 29.11.2017 г., принята к печати: 26.04.2018 г.

Ретинальные кровоизлияния у младенцев являются частой патологией, однако причины, клинические формы и функциональные исходы исследованы недостаточно. Особенный интерес представляет изучение локализации кровоизлияний в структуре глаза, сроки их рассасывания и отдаленные последствия, которые могут влиять на развитие зрения. **Цель исследования** — анализ клинических форм, сроков рассасывания и отдаленных клинико-функциональных исходов ретинальных кровоизлияний у младенцев. **Методы.** Все дети с ретинальными кровоизлияниями в возрасте от 3 нед до 3 мес, обратившиеся за помощью в кабинет недоношенного ребенка МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца в период 2011–2015 гг., обследованы с использованием метода непрямой обратной офтальмоскопии. При обширных поражениях контроль динамики процесса выполняли на цифровой ретинальной педиатрической камере. Отдаленные клинико-функциональные исходы ретинальных геморрагий изучены посредством ультразвукового исследования и спектральной оптической когерентной томографии. **Результаты.** Кровоизлияния на глазном дне выявлены у 108 (5,9%) из 1825 младенцев на 142 глазах (у 34 детей были двусторонние кровоизлияния). Геморрагии чаще отмечены у детей, рожденных через естественные родовые пути (79/108 детей; 73,2%), были односторонними (74/108; 68,5%), преретинальными (108/142 глаз; 76,1%), центральной локализации (119/142; 83,8%). Сроки рассасывания кровоизлияний у 53/108 (49,1%) детей составили более 1 мес. Отдаленные исходы ретинальных кровоизлияний изучены у 22 детей (33 глаза) в возрасте 2–5 лет. Остаточные изменения в структуре нейроэпителия и витреоретинального интерфейса со снижением остроты зрения отмечены у 7 детей (9 глаз). **Заключение.** Ретинальные кровоизлияния новорожденных отличаются клиническим полиморфизмом, разными сроками рассасывания и различными исходами, что требует динамического наблюдения.

Ключевые слова: ретинальные кровоизлияния, новорожденные, частичный гемофтальм, эпиретинальный фиброз, киста сетчатки.

(Для цитирования: Коголева Л. В., Демченко Е. Н. Клинические проявления и исходы ретинальных кровоизлияний у младенцев: исследование серии случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (2): 133–137. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1879)

Ludmila V. Kogoleva, Elena N. Demchenko

Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Clinical Manifestations and Outcomes of Retinal Hemorrhages in Infants: A Case Series

Background. Retinal hemorrhages in infants are frequent pathologies, but their causes, clinical forms and functional outcomes are poorly studied. The study of hemorrhage localization in the eye structure, time frames of their resolution, and the long-term effects that may affect the development of vision is of particular interest. **Objective.** Our aim was to analyze clinical forms, time frames of resolution and long-term clinical and functional outcomes of retinal hemorrhages in infants. **Methods.** All children with retinal hemorrhages, who applied to a premature baby room in the MRI of ED n. a. Helmholtz at the age from 3 weeks to 3 months for 5 years (2011–2015), were examined using indirect ophthalmoscopy. In case of extensive lesions, the process dynamics was controlled by a pediatric digital retinal imaging system. Long-term clinical and functional outcomes of retinal hemorrhages were studied using ultrasound examination and spectral optical coherence tomography. **Results.** Fundus hemorrhages were revealed in 108 (5.9%) of 1,825 infants on 142 eyes (34 children had bilateral hemorrhages). Hemorrhages were more frequent in children delivered vaginally (79 children, 73.2%), were unilateral (74 children, 63.5%), pre-retinal (108 eyes, 76.1%), of central localization (119 eyes, 83.8%). The time frames of hemorrhage resolution in 53 children (49.1%) were more than one month. Long-term outcomes of retinal hemorrhages were studied in 22 children (33 eyes) at the age of 2–5 years. Residual changes in the structure of the neuroepithelium and vitreoretinal interface with a decrement in visual acuity were noted in 7 children (9 eyes). **Conclusion.** Retinal hemorrhages of newborns are characterized by clinical polymorphism, different time frames of resolution and outcomes, which requires a case follow-up.

Key words: retinal hemorrhages, newborns, partial ophthalmus, epiretinal fibrosis, retinal cyst.

(For citation: Kogoleva Ludmila V., Demchenko Elena N. Clinical Manifestations and Outcomes of Retinal Hemorrhages in Infants: A Case Series. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (2): 133–137. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1879)

ОБОСНОВАНИЕ

Ретинальные кровоизлияния — часто встречающаяся офтальмопатология у новорожденных детей. По разным сведениям, среди здоровых доношенных младенцев частота ретинальных кровоизлияний варьирует от 5,5 в Южной Корее (данные 2011 г.) [1] до 20% в США (данные 2016 г.; в 2001 — 34%) [2, 3]. Ретинальные кровоизлияния у новорожденных чаще развиваются при родах через естественные родовые пути, чем после кесарева сечения [2], при травматических и стремительных родах, а также в результате вакуум-экстракции [3–5]. Например, по данным М. Emerson и соавт., частота ретинальных кровоизлияний у новорожденных после вакуум-экстракции составляет 75%, после обычных родов — 33%, а после кесарева сечения — менее 7% [3]. Частота ретинальных кровоизлияний в России сопоставима с зарубежными показателями и составляет 24% [6]. Однако требуются дополнительные исследования, которые позволили бы получить более полные клинические характеристики ретинальных кровоизлияний, включая их исходы, у российских детей, наблюдаемых в специализированных (офтальмологических) клиниках.

Целью нашего исследования было изучить клинические формы, сроки рассасывания и отдаленные клинико-функциональные исходы ретинальных кровоизлияний у младенцев.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено сплошное дескриптивное (описательное) исследование серии случаев.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте до 3 мес жизни с ретинальными кровоизлияниями.

Критерии невключения:

- дети с признаками активной ретинопатии недоношенных.

Диагностические критерии

Наличие ретинального кровоизлияния устанавливали при обнаружении видимой крови в сетчатке или стекловидном теле.

Условия проведения

Регистрировали обращения родителей с детьми в кабинет недоношенного ребенка МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца (Москва). Период учета данных — 5 лет (с января 2011 по декабрь 2015 г.).

Исходы исследования

Основной исход исследования: структура (доля детей с клиническими формами) ретинальных кровоизлияний.

Дополнительные исходы: сроки рассасывания и отдаленные исходы ретинальных кровоизлияний.

Методы регистрации исходов

Дети с ретинальными кровоизлияниями находились под наблюдением с интервалом 2 нед до рассасывания кровоизлияний (полного исчезновения видимой крови).

Отдаленные исходы ретинальных кровоизлияний определяли у детей в возрасте 2–5 лет, повторно (самостоятельно) обратившихся в кабинет недоношенных.

Состояние сред глаза и глазное дно у детей грудного возраста оценивали методами биомикроскопии, непрямой бинокулярной офтальмоскопии (при помощи налобного бинокулярного офтальмоскопа Heine Omega 200, Германия) под мидриазом, полученным у всех детей с ретинальным кровоизлиянием путем однократной инстилляции 0,1% раствора сульфата атропина.

При обширных поражениях для осуществления контроля за динамикой процесса и документирования выявленных изменений обследование выполнялось на ретинальной камере RetCam Shuttle (Retcam, США). На основании полученных данных устанавливали одну из следующих клинических форм кровоизлияний:

- ретинальное кровоизлияние (кровоизлияние в слоях сетчатки);
- преретинальное кровоизлияние (кровоизлияние в преретинальных слоях стекловидного тела);
- частичный гемофтальм (кровоизлияние в стекловидном теле, занимающее один квадрант его объема или более);
- геморрагическая киста сетчатки (интратретинальное скопление крови с образованием полости).

Для оценки отдаленных исходов проводилось полное офтальмологическое обследование, включающее стандартные методы — ориентировочную визометрию, скиаскопию, рефрактометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию (выполнено Е. Н. Демченко), а также современные методы визуализации — ультразвуковое исследование глаза (A/B-Scansystem 835, Humphrey Instruments, Carl Zeiss Group, США) и спектральную оптическую когерентную томографию (Spectralis HRA + OCT, Heidelberg System, Германия). По результатам ультразвукового исследования оценивали прозрачность сред, наличие плавающих и фиксированных помутнений, прилегание оболочек глаза; по данным оптической когерентной томографии — сохранение нормального витреоретинального интерфейса и сформированность фовеолярной депрессии. Полученные результаты верифицировались вторым исследователем.

Данные соматического анамнеза детей проанализированы с использованием сведений медицинской документации (амбулаторные карты), представленной родителями пациентов.

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. Родители пациентов при обращении в Институт подписывали информированное согласие на использование результатов обследования в научных целях.

Статистический анализ

Необходимый объем выборки предварительно не рассчитывался. Описание количественных показателей выполнено с использованием среднего арифметического значения и стандартного отклонения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

За период с 2011 по 2015 г. в кабинет недоношенного ребенка за медицинской помощью обратились

1825 детей без активной ретинопатии недоношенных, из них у 108 (5,9%), в числе которых 57 (52,8%) девочек, при первичном осмотре диагностировано ретинальное кровоизлияние. Возраст детей с ретинальным кровоизлиянием на момент первичного осмотра составлял от 15 до 74 (в среднем 35 ± 13) сут, гестационный возраст — в диапазоне от 28 до 41 (37 ± 3) нед, из них у 7 — < 32 нед, у 36 — 32–38 нед, у 65 — ≥ 37 нед. Масса тела при рождении варьировала от 1580 до 4550 (3219 ± 667) г. По данным амбулаторных карт детей с ретинальными кровоизлияниями, у 79/108 (73,2%) матерей роды были самопроизвольными, через естественные родовые пути, из них в 9 случаях — затяжными, в 26 — стремительными, в 18 потребовалось вспомогательное пособие (вакуум-экстракция, наложение щипцов). В 29/108 (26,9%) случаях роды были оперативными — путем кесарева сечения.

Всем детям с кровоизлияниями назначался метилэтилпиридинол 1% в инстилляциях 6 раз/сут. При частичном гемофтальме и геморрагических кистах проводился курс парабальбарных инъекций проурокиназы рекомбинантной № 7–10.

Основные результаты исследования

Двусторонние кровоизлияния выявлены у 34/108 (31,5%) детей. Таким образом, ретинальные кровоизлияния были обнаружены в 142 глазах. Наиболее часто геморрагии наблюдались в центральных и парацентральных отделах глазного дна (119 из 142 глаз; 83,8%), лишь в 23 (16,2%) глазах выявлено кровоизлияние на периферии сетчатки. Наиболее часто встречалось преретинальное кровоизлияние — 96 (67,6%) глаз, интравитреальное кровоизлияние выявлено в 31 (21,8%) глазу, частичный гемофтальм — в 12 (8,5%), геморрагическая киста сетчатки (рис. 1) — в 3 (2,1%). Преретинальные кровоизлияния в 1/4 случаев сочетались с интравитреальными (24 глаза; 16,9%). В большинстве случаев (94 глаза; 66,2%) размер кровоизлияний не превышал одного часового сектора, или 3 диаметров диска зрительного нерва (рис. 2). Обширное пре- и интравитреальное кровоизлияние, захватывающее часть макулы без вовлечения фовеолы, выявлено в 18 (12,7%) глазах, большое пре- и интравитреальное макулярное кровоизлияние с захватом фовеолы — в 15 (10,6%).

Дополнительные результаты исследования

Сроки рассасывания кровоизлияний составили до 2 нед у 17/108 (15,7%) детей, от 2 до 4 нед — у 38 (35,2%), от 6 до 8 нед — у 47 (43,5%), от 10 до 12 нед — у 3 (2,8%), от 14 до 16 нед — также у 3 (2,8%).

Отдаленные (в возрасте 2–5 лет) клиничко-функциональные исходы ретинальных кровоизлияний изучены у 22 детей (33 глаза). Масса тела при рождении детей этой группы составляла от 1580 до 4450 (2916 ± 795) г, гестационный возраст — от 30 до 41 (37 ± 3) нед. Дети обратились в Институт в возрасте от 18 до 65 (34 ± 11) сут жизни. Хотя соматические параметры детей с отдаленными исходами кровоизлияний были сопоставимы с аналогичными в общей группе, частота исходных клинических форм ретинальных геморрагий отличалась. Так, кровоизлияния захватывали центральные отделы макулярной области в 23 (69,7%) глазах и располагались на периферии глазного дна в 10 (30,3%) случаях.

Рис. 1. Геморрагическая киста сетчатки

Fig. 1. Hemorrhagic retinal cyst

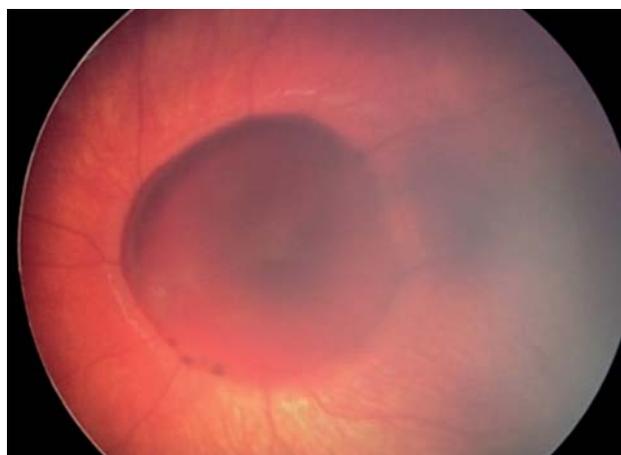
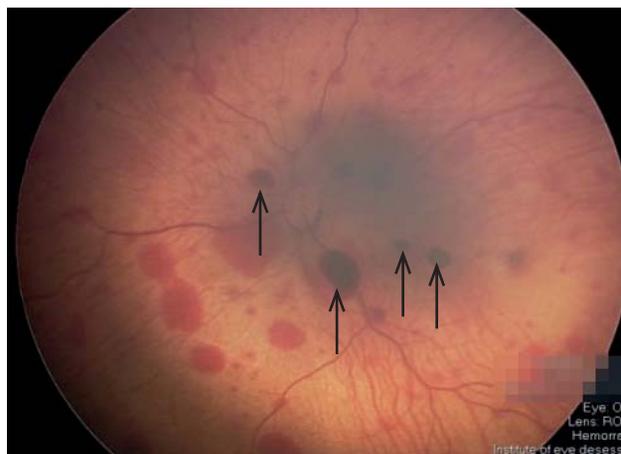


Рис. 2. Множественные пре- и интравитреальные кровоизлияния

Fig. 2. Multiple pre- and intra-retinal hemorrhages



Примечание. Стрелками отмечены преретинальные кровоизлияния.
Note. The arrows indicate pre-retinal hemorrhages

Преретинальные кровоизлияния отмечены в 7 (21,2%) глазах, интравитреальные — в 4 (12,1%), сочетание пре- и интравитреальных кровоизлияний — в 13 (39,4%). Частичный гемофтальм в анамнезе отмечен в 6 (18,2%) глазах, геморрагическая киста — в 3 (9,1%).

В большинстве случаев (15 детей, 22 глаза) не было выявлено аномалий рефракции (дальнозоркость, близорукость, астигматизм) и патологических изменений стекловидного тела и сетчатки (по данным ультразвукового исследования и оптической когерентной томографии). У 2 детей (2 глаза) с макулярными кровоизлияниями в анамнезе, родившихся до 30 нед гестации, выявлены сглаженная фовеолярная депрессия и сохраняющееся эмбриональное строение макулы. У 2 детей с перенесенным ранее односторонним частичным гемофтальмом отмечена анизометропия с развитием на больном глазу миопии слабой степени. Изменения в структуре нейроэпителия и стекловидном теле (пре- и интравитреальный фиброз) выявлены у 5 детей: у 2 (3 глаза) после рассасывания геморрагических кист и у 3 (4 глаза) после частичного гемофтальма, из них у 3 детей (5 глаз) выявлена аномалия рефракции — миопия, миопический астигматизм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Кровоизлияния на глазном дне выявляются у небольшого числа детей без признаков активной ретинопатии. Геморрагии чаще были односторонними, преретинальными, центральной локализации. Сроки рассасывания ретинальных кровоизлияний у половины детей превышали 1 мес. Отдаленные исходы ретинальных кровоизлияний чаще были благоприятными, однако в отдельных случаях наблюдались изменения в структуре нейроэпителия и витреоретинального интерфейса, вызвавшие снижение зрения.

Обсуждение основного результата исследования

Клиническая картина ретинальных кровоизлияний полиморфна, и различается по степени выраженности, площади и локализации кровоизлияний. В большинстве случаев в литературе описаны интратретинальные кровоизлияния [7], среди которых встречаются «штрихообразные», «пламяобразные» кровоизлияния, точечные и в виде пятен [8, 9]. В единичных случаях наблюдаются преретинальные, субретинальные и витреальные кровоизлияния [1, 7]. Некоторые авторы выделяют форму кровоизлияний «с белым центром» [2, 3], впервые описанную у больного с субактивным эндокардитом и расцененную как септическая эмболия [10]. Однако более поздние исследования показали, что данный вид кровоизлияний не является специфическим для инфекций и может встречаться при других патологических состояниях [11, 12]. Их вид может быть обусловлен наличием ишемического центра, выпадением фибрина или скоплением неопластических клеток [13, 14]. В отличие от данных литературы, в большинстве наблюдений мы отмечали преретинальные кровоизлияния (67%), что, как и низкая частота кровоизлияний по данным кабинета недоношенного ребенка (6%), обусловлено поздним обращением пациентов в Институт: самое раннее обращение ребенка с ретинальным кровоизлиянием зафиксировано в возрасте 3 нед жизни. По данным литературы, ретинальные кровоизлияния диагностируются с первых суток рождения, а сроки рассасывания варьируют от 1–2 сут до нескольких месяцев в зависимости от тяжести и степени поражения [3, 13, 15]. Ретинальные штрихообразные кровоизлияния рассасываются за 1 нед (как правило, за 3 сут), точечные и в виде пятен — в течение 6 нед (чаще через 3 нед) [16]. До 90% ретинальных геморрагий у новорожденных рассасываются в течение первых 2–14 сут жизни [3, 8, 9], и наличие геморрагий в более старшем возрасте предполагает изначально более тяжелую патологию и более длительные сроки рассасывания. У наших пациентов в половине случаев (54%) кровоизлияния рассасывались дольше 1 мес. Соответственно, нами отмечена и другая структура клинических форм кровоизлияний с преобладанием односторонних, в отличие от данных литературы, свидетельствующих о большей частоте встречаемости двусторонних форм (59–65%) [1, 8].

Ретинальные кровоизлияния новорожденных необходимо отличать от кровоизлияний, развивающихся при тяжелых формах активной ретинопатии недоношенных, задней агрессивной ретинопатии и «плюс»-болезни [17, 18]. Большинство ретинальных кровоизлияний обнаружено нами у доношенных младенцев и детей с гестационным возрастом при рождении более 36 нед (60%),

а также у детей с массой тела при рождении ≥ 2500 г (81%). Также большинство наших пациентов рождено через естественные родовые пути. Полученные данные соответствуют данным литературы, что ретинальные кровоизлияния чаще развиваются у доношенных и «крупных» младенцев и являются следствием травматических родов [3, 5, 6]. Так, по данным P. Watts и соавт., ретинальные кровоизлияния выявляются у каждого четвертого младенца, рожденного через естественные родовые пути, более чем у 40% после вакуум-экстракции и более чем у половины после применения вакуум-экстракции и щипцов [8]. Как уже отмечалось выше, ретинальные кровоизлияния выявляются чаще после естественных родов, чем после кесарева сечения [2].

Как правило, геморрагии резорбируются самостоятельно и не представляют проблем для дальнейшего развития зрения [3]. Однако описаны единичные случаи амблиопии и косоглазия [19], односторонней миопии и амблиопии [1, 20] после односторонних кровоизлияний. У большинства пациентов, перенесших ретинальные кровоизлияния, мы также не выявили неблагоприятных последствий. У 2 недоношенных детей с односторонними макулярными кровоизлияниями на обоих глазах были выявлены сглаженная макулярная депрессия и эмбриональное строение макулы, связанные, на наш взгляд, с нарушением формирования макулы вследствие преждевременного рождения, а не с перенесенным ретинальным кровоизлиянием. Остаточные изменения по данным инструментальных методов исследования и аномалии рефракции выявлены нами у отдельных детей с тяжелыми формами кровоизлияний — частичным гемофтальмом, выраженными макулярными пре- и интратретинальными кровоизлияниями, а также у всех детей с геморрагическими кистами сетчатки.

Ограничения исследования

Наше исследование не было скрининговым. Группа детей с кровоизлияниями была сформирована из числа пациентов, обратившихся в Институт в различном возрасте, что могло повлиять на частоту выявления клинических форм кровоизлияний. Группа детей с отдаленными исходами также была сформирована по обращаемости, и частота исходных форм кровоизлияний в ней отличалась от показателей общей группы. По этой причине частота выявления аномалий рефракции, равно как и нарушения в структуре стекловидного тела и витреоретинального интерфейса в этой группе, могут быть не применимы к группе в целом.

Мы проводили фоторегистрацию изменений глазного дна на ретинальной камере только в сложных и спорных случаях, а не у всех пациентов, как это принято некоторыми исследователями для исключения разноточений имеющейся патологии [2]. Однако все наши данные, полученные при помощи налобного бинокулярного офтальмоскопа, были верифицированы вторым исследователем. Непрямая бинокулярная офтальмоскопия является альтернативным методом исследования, применяемым для диагностики изменений глазного дна наравне с исследованием на ретинальной камере [16–18]. К тому же необходимо учитывать, что фоторегистрация на ретинальной камере — контактная методика и более травматичная для маленького ребенка, требующая в некоторых случаях проведения анестезиологического пособия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее частой формой кровоизлияния у младенцев является преретинальное, интратетинальное кровоизлияние встречается реже, а в единичных случаях наблюдается геморрагическая киста сетчатки. Преимущественно наблюдаются односторонние кровоизлияния с локализацией в центральных и парацентральных отделах глазного дна. Ретинальные кровоизлияния чаще развиваются у доношенных и более «зрелых» недоношенных младенцев, родившихся вследствие тяжелых, травматических и инструментальных родов. Ретинальные кровоизлияния могут выявляться и персистировать в более позднем возрасте (через 3 нед после рождения) и в большинстве случаев самопроизвольно регрессировать без остаточных изменений на глазном дне, не оказывая влияния на зрение. Преретинальные кровоизлияния и геморрагические кисты рассасываются более длительно и в ряде случаев оказывают влияние на структурное и функциональное развитие зрительного анализатора. Дети с ретинальными геморрагиями нуждаются в динамическом наблюдении с целью оцен-

ки состояния и прогнозирования развития зрительных функций. Профилактика ретинальных геморрагий новорожденных детей заключается в предотвращении тяжелых родов и коррекции акушерско-гинекологической помощи роженицам.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Л. В. Коголева <http://orcid.org/0000-0002-2768-0443>

Е. Н. Демченко <http://orcid.org/0000-0001-6523-5191>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Choi YJ, Jung MS, Kim SY. Retinal hemorrhage associated with perinatal distress in newborns. *Korean J Ophthalmol.* 2011;25(5):311–316. doi: 10.3341/kjo.2011.25.5.311.
2. Callaway NF, Ludwig CA, Blumenkranz MS, et al. Retinal and optic nerve hemorrhages in the newborn infant: one-year results of the newborn eye screen test study. *Ophthalmology.* 2016;123(5):1043–1052. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.004.
3. Emerson MV, Pieramici DJ, Stoessel KM, et al. Incidence and rate of disappearance of retinal hemorrhage in newborns. *Ophthalmology.* 2001;108(1):36–39. doi: 10.1016/S0161-6420(00)00474-7.
4. Williams MC, Knuppel RA, O'Brien WF, et al. Obstetric correlates of neonatal retinal hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 1993;81(5(Pt 1)):688–694.
5. Shaikh S, Fishman ML, Gaynon M, Alcorn D. Diffuse unilateral hemorrhagic retinopathy associated with accidental perinatal strangulation. A clinicopathologic report. *Retina.* 2001;21(3):252–255. doi: 10.1097/00006982-200106000-00010.
6. Молчанова Е.В. Селективный скрининг по выявлению офтальмопатологии у доношенных новорожденных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2008. — 26 с. [Molchanova EV. *Selektivnyi skrininng po vyavleniyu oftal'mopatologii u donoshennykh novorozhdennykh.* [dissertation abstract] Moscow; 2008. 26 p. (In Russ).] Доступно по: https://new-disser.ru/_avtoreferats/01004053163.pdf. Ссылка активна на 14.05.2018.
7. Li LH, Li N, Zhao JY, et al. Findings of perinatal ocular examination performed on 3573, healthy full-term newborns. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(5):588–591. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302539.
8. Watts P, Maguire S, Kwok T, et al. Newborn retinal hemorrhages: a systematic review. *J AAPOS.* 2013;17(1):70–78. doi: 10.1016/j.jaapos.2012.07.012.
9. Hughes LA, May K, Talbot JF, et al. Incidence, distribution, and duration of birth-related retinal hemorrhages: a prospective study. *J AAPOS.* 2006;10(2):102–106. doi: 10.1016/j.jaapos.2005.12.005.
10. Roth M. [Ueber Netzhautaffectionen bei Wundfiebern. (In German).] *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie.* 1872;1(5):471–484. doi: 10.1007/bf02800420.
11. Kapoor S, Schiffman J, Tang R, et al. The significance of white-centered retinal hemorrhages in the shaken baby syndrome. *Pediatr*

- Emerg Care.* 1997;13(3):183–185. doi: 10.1097/00006565-199706000-00002.
12. Watanabe M, Makino S, Tampo H. Retinal hemorrhage in a neonate with congenital diaphragmatic hernia. *Sch J Med Case Rep.* 2015;3(9A):849–850.
13. Kaur B, Taylor D. Fundus hemorrhages in infancy. *Surv Ophthalmol.* 1992;37(1):1–17. doi: 10.1016/0039-6257(92)90002-B.
14. Ling R, James B. White-centred retinal haemorrhages (Roth spots). *Postgrad Med J.* 1998;74(876):581–582. doi: 10.1136/pgmj.74.876.581.
15. Сайдашева Э.И., Сомов Е.Е., Фомина Н.В. *Избранные лекции по неонатальной офтальмологии.* — СПб.: Нестор-История; 2006. — 272 с. [Saidasheva EI, Somov EE, Fomina NV. *Izbrannye lektsii po neonatalnoi oftalmologii.* St. Petersburg: Nestor-Istoriya; 2006. 272 p. (In Russ).]
16. Naderian G, Fesharaki H, Sajjadi V, Naderian MA. Retinal hemorrhages in a neonate following vacuum extraction. *J Ophthalmic Vis Res.* 2013;8(2):179–181.
17. Нероев В.В., Коголева Л.В., Катаргина Л.А. Особенности течения и результаты лечения активной ретинопатии недоношенных у детей с экстремально низкой массой тела при рождении // *Российский офтальмологический журнал.* — 2011. — Т. 4. — № 4 — С. 50–53. [Neroev VV, Kogoleva LV, Katargina LA. The development of active retinopathy of prematurity in infants with extremely low birth weight and treatment result. *Rossiiskii oftalmologicheskii zhurnal.* 2011;4(4):50–53. (In Russ).]
18. Нероев В.В., Коголева Л.В., Катаргина Л.А. Особенности течения и результаты лечения ретинопатии недоношенных первой зоны // *Вестник офтальмологии.* — 2013. — Т. 129. — № 3 — С. 24–28. [Neroev VV, Kogoleva LV, Katargina LA. Clinical course and results of treatment of zone I retinopathy of prematurity. *Annals of ophthalmology.* 2013;129(3):24–28. (In Russ).]
19. Spinn MJ, Lynn MJ, Hubbard GB 3rd. Vitreous hemorrhage in children. *Ophthalmology.* 2006;113(5):848–852. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.12.027.
20. Mohnhey BG. Axial myopia associated with dense vitreous hemorrhage of the neonate. *J AAPOS.* 2002;6(6):348–353. doi: 10.1067/mpa.2002.129044.

М.М. Костик, И.А. Чикова, Е.А. Исупова, М.Н. Лихачёва, Т.С. Лихачёва, М.Ф. Дубко, В.В. Масалова, Л.С. Снегирёва, Е.В. Гайдар, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык

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

Результаты лечения этанерцептом детей с несистемными вариантами ювенильного идиопатического артрита: достижение ремиссии, развитие обострений и нежелательных явлений. Ретроспективное когортное исследование

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 09.02.2018 г., принята к печати: 26.04.2018 г.

Этанерцепт — биологический препарат, наиболее часто используемый у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). Результаты его применения продемонстрированы в многоцентровых и национальных исследованиях. **Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность применения этанерцепта у детей с несистемными вариантами ЮИА, определить предикторы достижения ремиссии и факторы риска развития обострений. **Методы.** В ретроспективном когортном исследовании проанализированы результаты лечения (ремиссия, обострения, нежелательные явления) этанерцептом у детей с несистемными формами ЮИА. Минимальный период отслеживания исходов исследования — 6 мес. **Результаты.** Период ремиссии в течение 6–36 мес наступил у 77/131 (58,8%), обострения развились у 18/129 (14,0%) больных. Предикторами достижения ремиссии были возраст дебюта ЮИА < 8 лет [относительный риск (ОР) 2,05; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,27–3,23], возраст назначения этанерцепта ≤ 10 лет (ОР 1,7; 95% ДИ 1,22–2,38), время болезни до назначения этанерцепта < 2,5 лет (ОР 2,4; 95% ДИ 1,4–4,4), наличие антигена HLA-B27 (ОР 2,15; 95% ДИ 0,98–4,75; $p = 0,06$). Риск обострений был выше у детей с полиартикулярным вариантом ЮИА (ОР 2,7; 95% ДИ 0,9–8,2; $p = 0,08$), тогда как использование метотрексата в терапии снижало риск обострений (ОР 0,32; 95% ДИ 0,1–1,15; $p = 0,05$). Этанерцепт по причине первичной (улучшение по критериям АКР_{педи} через 3 мес терапии < 30%) или вторичной (потеря ранее достигнутого ≥ 30% улучшения) неэффективности был отменен у 14/152 (9,2%) больных, увеит *de novo* развился у 8/152 (5,3%) пациентов, реакции в месте инъекции — у 6/152 (4,0%). **Заключение.** Терапия, включающая этанерцепт, с большей вероятностью индуцирует ремиссию у пациентов младшего возраста при дебюте ЮИА в возрасте до 8 лет и длительности анамнеза менее 2,5 лет. Высокий риск обострений отмечен у пациентов с полиартикулярным ЮИА, низкий — у получавших в составе комбинированной терапии метотрексат.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, этанерцепт, ремиссия, обострения, факторы риска.

(Для цитирования: Костик М.М., Чикова И.А., Исупова Е.А., Лихачёва М.Н., Лихачёва Т.С., Дубко М.Ф., Масалова В.В., Снегирёва Л.С., Гайдар Е.В., Калашникова О.В., Часнык В.Г. Результаты лечения этанерцептом детей с несистемными вариантами ювенильного идиопатического артрита: достижение ремиссии, развитие обострений и нежелательных явлений. Ретроспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2018; 17 (2): 138–147. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1880)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — хроническое воспалительное заболевание суставов неизвестной природы, длительностью более 6 нед, развивающееся в возрасте до 16 лет [1]. Метотрексат является «золотым стандартом» терапии пациентов с несистемными вариантами ЮИА при неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов и внутрисуставных инъекций глюкокортикостероидов (ГКС) у пациентов с олигоартикулярным субтипом ЮИА,

а также терапией первой линии у пациентов с полиартикулярным субтипом [2]. При отсутствии эффекта от терапии метотрексатом либо при его непереносимости пациентам с ЮИА назначаются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [2]. Так, у пациентов с несистемными вариантами ЮИА при отсутствии увеита наиболее часто применяется этанерцепт [3] — растворимый рецептор к фактору некроза опухоли α , один из наиболее значимых провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе ЮИА [4]. Этанерцепт — хоро-

шо изученный с точки зрения эффективности и безопасности ГИБП, применяемый в терапии ЮИА [5], — используется в клинической практике с 2000 г., а общемировое число пролеченных им пациентов превышает 150 тыс., из них более 50 тыс. — дети [6]. Причинами такой приверженности являются высокая эффективность препарата, хороший профиль его безопасности, а также наилучшие фармакоэкономические показатели применения в сравнении с другими ГИБП [5, 7, 8].

В России препарат стал доступным для практических врачей в 2010 г. Региональные популяционные особенности, уровень детской ревматологической службы в регионах или государстве, доступность квалифицированной помощи и целого ряда лекарственных препаратов являются факторами, модифицирующими не только течение болезни, но и влияющими на исходы [9]. Так, например, отсутствие в России пролонгированных ГКС для внутрисуставного введения, а также низкая приверженность детских ревматологов к этому методу лечения приводят к более раннему и частому назначению метотрексата пациентам с олигоартикулярным вариантом ЮИА, чем в странах Западной Европы и Северной Америки, где внутрисуставные инъекции стероидных гормонов являются первой линией терапии таких пациентов [2, 10]. Одним из факторов низкой эффективности метотрексата является наличие у больных ЮИА белка человеческого лейкоцитарного антигена В27 (Human Leukocyte Antigens, HLA-B27) [11]. Известно, что этот антиген ассоциирован с субтипами ЮИА у азиатских народов, а также у коренных народов Севера России [12, 13]. Недостаточная эффективность метотрексата у таких больных требует назначения ГИБП, а именно блокаторов фактора некроза опухоли α , чаще, чем при классических олиго- и полиартикулярных вариантах ЮИА [11, 14]. Высокая частота

встречаемости антигена HLA-B27 может быть фактором, уменьшающим долю пациентов с увеитом среди больных ЮИА в некоторых регионах, что также влияет на выбор лекарственных препаратов и определяет исходы заболевания [15].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения этанерцепта у детей с несистемными вариантами ЮИА, а также определить предикторы достижения ремиссии и факторы риска обострения болезни.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте от 1 года до 17 лет с несистемными вариантами ЮИА;
- впервые назначенная терапия этанерцептом;
- наличие информации об исходах ЮИА (ремиссия, обострение).

Диагностические критерии

Диагноз ЮИА устанавливали по записям в историях болезни. К числу несистемных вариантов ЮИА относили распространяющийся и персистирующий олигоартикулярный варианты, негативный и позитивный по ревматоидному фактору (РФ) полиартикулярные варианты, псориатический артрит; артрит, связанный с энтезитом, и недифференцированный артрит. Олигоартикулярный вариант ЮИА устанавливался при наличии < 5 активных суставов, полиартикулярный — при наличии \geq 5 активных суставов до начала терапии этанерцептом.

Mikhail M. Kostik, Irina A. Chikova, Eugenia A. Isupova, Maria N. Likhacheva, Tatyana S. Likhacheva, Margaruta F. Dubko, Vera V. Masalova, Ludmila S. Snegireva, Ekaterina V. Gaidar, Olga V. Kalashnikova, Vyacheslav G. Chasnyk

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Etanercept Treatment Results in Children with Non-Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Remission, Recrudescence, and Adverse Events. Retrospective Cohort Study

Background. Etanercept is a biological drug most commonly used in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). The results of its use are showed in local studies. **Objective.** Our aim was to evaluate the efficacy and safety of the use of etanercept in children with non-systemic JIA, to determine the predictors of remission and the risk factors for the development of exacerbations. **Methods.** In a retrospective cohort study, the results of etanercept treatment (remission, exacerbations, adverse events) in children with non-systemic JIA were analyzed. The minimum follow-up period was 6 months. **Results.** The period of remission within 6–36 months occurred in 77/131 (58.8%), exacerbations developed in 18/129 (14.0%) patients. Predictors of achieving remission were the age of JIA onset < 8 years [relative risk (RR) 2.05; 95% confidence interval (CI) 1.27–3.23], the age of prescribing etanercept \leq 10 years (RR 1.7, 95% CI 1.22–2.38), the time of the disease prior to etanercept prescription < 2.5 years (RR 2.4, 95% CI 1.4–4.4), the presence of HLA-B27 antigen (RR 2.15, 95% CI 0.98–4.75; $p = 0.06$). The risk of exacerbations was higher in children with polyarticular JIA (RR 2.7, 95% CI 0.9–8.2; $p = 0.08$), whereas methotrexate therapy reduced the risk of exacerbations (RR 0.32, 95% CI 0.1–1.15; $p = 0.05$). Etanercept was discontinued due to primary (improvement by the ACR_{pedi} criteria after 3 months of therapy <30%) or secondary (loss of previously achieved \geq 30% improvement) failure in 14/152 (9.2%) patients; de novo uveitis developed in 8/152 (5.3%) patients; reactions at the injection site — in 6/152 (4.0%) patients. **Conclusion.** Therapy involving etanercept is more likely to induce remission in younger patients with JIA onset at the age of 8 years and a history of less than 2.5 years. A high risk of exacerbations was noted in patients with polyarticular JIA, and low one — in those receiving methotrexate as a part of combined therapy. **Key words:** children, juvenile idiopathic arthritis, etanercept, remission, exacerbations, risk factors.

(For citation: Kostik Mikhail M., Chikova Irina A., Isupova Eugenia A., Likhacheva Maria N., Likhacheva Tatyana S., Dubko Margarita F., Masalova Vera V., Snegireva Ludmila S., Gaidar Ekaterina V., Kalashnikova Olga V., Chasnyk Vyacheslav G. Etanercept Treatment Results in Children with Non-Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Remission, Recrudescence, and Adverse Events. Retrospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (2): 138–147. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1880)

Условия проведения

Изучали истории болезни больных с несистемными вариантами ЮИА, у которых терапия этанерцептом была инициирована в Клинике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург). Период учета данных — с июля 2010 по апрель 2017 г.

Исходы исследования

Основной исход исследования: оценка эффективности (достижение ремиссии и развитие обострений) и безопасности (возникновение нежелательных явлений) этанерцепта.

Дополнительные исходы исследования: предикторы достижения ремиссии и развития обострений.

Методы регистрации исходов

Источником информации для определения исходов исследования и значений показателей, потенциальных предикторов этих исходов, были истории болезни пациентов.

Наступление ремиссии устанавливали согласно критериям С. Wallace (2004) [16]:

- отсутствие суставов с активным артритом; отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, органомегалии, генерализованной лимфаденопатии; нормальные значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрации С-реактивного белка (СРБ);
- отсутствие активности болезни по оценке врача (по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале, ВАШ); длительность утренней скованности < 15 мин.

Обострение устанавливали по наличию как минимум 30% ухудшения согласно педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) [17]. Нежелательным явлением считали любое неблагоприятное, с медицинской точки зрения, событие, возникшее у больного после введения этанерцепта. В числе нежелательных явлений рассматривали первичную неэффективность, которую устанавливали при невозможности достижения 30% улучшения по критериям АКР_{педи} через 3 мес терапии, и вторичную неэффективность при потере достигнутого ранее как минимум 30% улучшения по критериям АКР_{педи}.

Для оценки эффективности лечения учитывали динамику числа активных суставов, числа болезненных суставов, числа припухших суставов, числа суставов с ограниченной функцией, общей оценки врачом активности артрита, общей оценки родителем/законным опекуном/пациентом активности заболевания с использованием ВАШ, где «0» означает отсутствие активности артрита/заболевания, а «100» — ее максимальную степень выраженности. Родитель/законный представитель давал оценку в том случае, если пациент в силу возраста либо состояния здоровья не мог этого сделать самостоятельно. Из числа лабораторных тестов оценивались результаты СОЭ и концентрации СРБ. Для комплексной оценки активности ЮИА использовался индекс JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), рассчитываемый с использованием значений общей оценки врачом активности артрита, общей оценки состояния здоровья ребенка родителем/законным опекуном/пациентом (по ВАШ), числа активных суставов (оценка 71 сустава), нормализованного СОЭ, которое рассчитывается по формуле:

$$(\text{СОЭ}-20)/10,$$

при этом СОЭ > 120 приравнивалось к 10, < 20 — к нулю [18].

Значения всех перечисленных выше показателей относились к периоду непосредственно перед первым

назначением этанерцепта, затем — к периоду с 6-месячным интервалом (± 1 мес). У отдельных пациентов данные о состоянии здоровья и проводимом лечении отсутствовали по причине продолжения терапии по месту жительства, переходе ребенка во взрослую сеть, смене региона проживания или стационара наблюдения.

Этическая экспертиза

Экспертиза протокола исследования этическим комитетом не проводилась. Пациенты и их законные представители при госпитализации подписывали информированное согласие на использование результатов обследования и лечения с научной целью (информация получена из историй болезни). Все данные о пациентах были анонимизированы.

Статистический анализ

Анализ полученных данных выполнен с применением пакетов статистических программ Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей в двух независимых группах проводили с помощью критерия Манна–Уитни, качественных показателей — с помощью критерия Пирсона (χ^2) или точного критерия Фишера (F-распределение) в случае, если ожидаемая частота в одной из ячеек таблицы 2×2 была < 5. Для сравнения количественных переменных двух зависимых (до-после) групп использовали тест Вилкоксона, для категориальных переменных — тест МакНемара. Для сравнения количественных переменных трех и более зависимых групп использовали тест Фридмана.

Способность качественных переменных дискриминировать группы с разной эффективностью лечения (достижение ремиссии — да/нет, возникновение обострения — да/нет) изучали путем вычисления специфичности и чувствительности. Для количественных переменных определяли пороговое значение, используя ROC-анализ (определение отрезных значений при помощи AUC-теста; Area under the curve — площадь под кривой). В качестве порогового принималось значение, обладающее наибольшей чувствительностью и специфичностью одновременно (вычисления выполнены с использованием программы MedCalc). С учетом определенного порогового значения формировали новые качественные переменные, где «0» — значение признака ниже порогового, «1» — на уровне порогового и выше.

Анализ выживаемости с достижением статуса ремиссии или обострения как интересующих событий проводился при помощи кривых Каплана–Мейера. Кривые выживаемости сравнивались с помощью теста log-rank. Независимые предикторы достижения ремиссии и развития обострений устанавливали при помощи модели пропорциональных рисков Кокса путем включения в анализ качественных показателей, связанных с анализируемым исходом болезни, по данным однофакторного анализа. Прогностическую ценность показателей описывали величиной относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ) с/без учета времени развития интересующих событий с применением таблиц 2×2 . Статистически значимыми считали различия или связи при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

Характеристика пациентов с несистемными вариантами ЮИА ($n = 152$), данные которых были включены в исследование, приведена в табл. 1. Пациенты были пред-

Таблица 1. Характеристика пациентов с несистемными вариантами ЮИА, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients with non-systemic JIA included in the study

Показатели	Значения
Девочки, абс. (%)	101 (66,4)
Возраст дебюта ЮИА, лет	4,8 (2,3; 8,5)
Предрасполагающий фактор, абс. (%) <ul style="list-style-type: none"> • травма сустава • инфекционное заболевание 	16 (10,5) 34 (22,5)
Возраст начала терапии этанерцептом, лет <ul style="list-style-type: none"> • время от дебюта ЮИА, лет 	9,6 (5,9; 13,7) 2,4 (1,2; 5,7)
Субтипы ЮИА по МКБ-10, абс. (%) <ul style="list-style-type: none"> • M08.0 ЮРА (РФ-) • M08.0 ЮРА (РФ+) • M08.1 ЮАС • M08.3 ЮХА • M08.4 ЮИА, пауциартикулярный вариант • M08.8 Другие ЮА • M08.9 ЮА, неклассифицируемый • M09.0 ЮА с псориазом 	91 (59,9) 6 (3,9) 15 (9,9) 15 (9,9) 5 (3,3) 13 (8,6) 1 (0,7) 6 (3,9)
Варианты течения ЮИА, абс. (%) <ul style="list-style-type: none"> • олигоартикулярный • полиартикулярный 	67 (44,1) 85 (55,9)
Антинуклеарный фактор (+), абс. (%)	40/136 (29,4)
HLA-B27 (+), абс. (%)	23/82 (28,0)
Терапия (на момент назначения этанерцепта), абс. (%) <ul style="list-style-type: none"> • НПВП • глюкокортикостероиды • сульфасалазин (монотерапия) • метотрексат • комбинированная терапия* 	27/143 (18,9) 70/144 (48,6) 5/144 (3,5) 138/144 (95,8) 32/144 (22,2)
Применение ГИБП (до назначения этанерцепта), абс. (%) <ul style="list-style-type: none"> • инфликсимаб • абатацепт • адалимумаб • тоцилизумаб 	20/152 (13,2) 4 (2,6) 8 (5,2) 5 (3,3) 3 (1,9)

Примечание. * — комбинация метотрексата с сульфасалазином, циклоспорином, лефлуномидом или гидроксихлорохином. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ЮРА — ювенильный ревматоидный артрит, ЮАС — ювенильный анкилозирующий спондилоартрит, ЮА — ювенильный артрит, ЮХА — ювенильный хронический артрит, РФ — ревматоидный фактор, НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат, ГИБП — генно-инженерный биологический препарат.
Note. * — combination of methotrexate with sulfasalazine, cyclosporine, leflunomide or hydroxychloroquine. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, ЮРА — juvenile rheumatoid arthritis, ЮАС — juvenile ankylosing spondylitis, ЮА — juvenile arthritis, ЮХА — chronic juvenile polyarthritis, РФ — rheumatoid factor, НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drug, ГИБП — genetically engineered biological drug.

ставлены преимущественной группой РФ-негативного полиартрита, с большим объемом сопутствующей ГКС-терапии на момент инициации терапии этанерцептом. В подавляющем большинстве случаев пациенты не имели опыта предшествующего лечения ГИБП.

Основные результаты исследования Эффективность терапии

На фоне терапии, включавшей этанерцепт (0,8 мг/кг подкожно 1 раз/нед), продолжительностью 6 мес и более (max 60 мес), медиана 24 мес (12; 30), хотя бы однократно ремиссия была достигнута у 77/131 (58,8%), при этом доля пациентов, достигших ремиссии, увеличивалась соответственно длительности терапии (табл. 2). Развитие обострения (хотя бы один эпизод в течение периода отслеживания) было установлено у 18/129 (14,0%).

Нежелательные явления

За время наблюдения (6–60 мес) этанерцепт отменяли в связи с развитием первичной или вторичной неэффективности у 14 (9,2%) из 152 больных, вслед-

ствие развития увеита *de novo* — у 8 (5,2%); еще у 1 (0,7%) пациента отмена этанерцепта была связана с развитием экзантемы, у 5 (5,3%) — по другим причинам (невозможность обеспечения препаратом по месту жительства или при переходе во взрослую сеть, нежелание родителей/пациента продолжать терапию). Других серьезных нежелательных явлений, включая тяжелые инфекционные заболевания, требовавших госпитализации, не зафиксировано.

Дополнительные результаты исследования Предикторы достижения ремиссии ЮИА

Установлено, что пациенты, достигшие ремиссии, имели меньший возраст дебюта ЮИА и возраст назначения этанерцепта (табл. 3).

Основными предикторами достижения ремиссии (данные однофакторного анализа) были возраст дебюта ЮИА < 8 лет (ОР 2,05; 95% ДИ 1,27–3,23; $p < 0,001$), возраст назначения этанерцепта ≤ 10 лет (ОР 1,7; 95% ДИ 1,22–2,38; $p < 0,001$), время до назначения этанерцепта $\leq 2,4$ года (ОР 1,5; 95% ДИ 1,1–2,03; $p = 0,007$) (табл. 4).

Таблица 2. Динамика показателей активности ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии, включавшей этанерцепт
Table 2. Dynamics of juvenile idiopathic arthritis activity indices during therapy including etanercept

Показатели	Исходно (n = 152)	M6 (n = 58)	M12 (n = 52)	M18 (n = 35)	M24 (n = 32)	M30 (n = 16)	M36 (n = 19)	M42 (n = 7)	M48 (n = 11)	M54 (n = 5)	M60 (n = 3)	p*
ЧБС, абс.	2,0 (0; 5)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0,5)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,005
ЧПС, абс.	3 (1; 11)	1 (0; 3)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0 (0; 0,5)	0 (0; 2,5)	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0,016
ЧСОФ, абс.	3 (1; 9)	0 (0; 1)	0 (0; 2)	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0 (0; 3)	0 (0; 2)	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0,012
ЧАС, абс.	7 (2; 14)	2 (0; 4)	1 (0; 5)	0 (0; 2)	0 (0; 2)	0 (0; 3,5)	0 (0; 1)	0 (0; 4)	0 (0; 2)	0 (0; 2)	0 (0; 2)	0,006
СОЭ, мм/ч	8 (3; 15)	3 (2; 7)	2 (2; 7)	2 (2; 8)	2 (2; 10)	2 (2; 5)	5 (2; 7)	5 (2; 9)	2 (2; 7)	2 (2; 6)	2 (2; 8)	0,001
СРБ, мг/л	1,7 (0,8; 4,4)	0,6 (0,2; 1,4)	0,6 (0,2; 1,9)	0,5 (0,2; 2,2)	0,9 (0,2; 2,2)	0,3 (0,2; 1,3)	0,4 (0,2; 1,0)	0,4 (0,2; 1,1)	0,3 (0,2; 0,5)	0,5 (0,2; 0,8)	0,6 (0,2; 1,5)	0,002
Активность болезни (оценка врача по ВАШ), мм	40 (30; 58)	20 (0; 28)	10 (0; 24)	0 (0; 20)	0 (0; 10)	0 (0; 18)	0 (0; 10)	0 (0; 10)	0 (0; 30)	0 (0; 0)	0 (0; 40)	0,001
Активность болезни (оценка родителем по ВАШ), мм	47 (35; 65)	24 (0; 34)	22 (0; 32)	0 (0; 25)	0 (0; 12)	10 (0; 29)	0 (0; 20)	0 (0; 10)	0 (0; 10)	0 (0; 10)	0 (0; 10)	0,001
JADAS71, баллы	15,8 (9,6; 25,7)	6,4 (1,2; 9,0)	5,5 (0,0; 8,8)	0,0 (0,0; 6,8)	0	0	0	0	0	0	0	0,02
ФК, абс. (%)												
• I	24 (17)	38 (66)	33 (65)	29 (83)	26 (81)	13 (81)	14 (74)	5 (71)	6 (55)	4 (80)	2 (67)	0,001
• II	104 (76)	20 (34)	18 (36)	6 (17)	6 (19)	3 (19)	5 (26)	1 (14)	5 (45)	1 (20)	1 (33)	
• III	9 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Ремиссия, абс. (%)	0	9 (16)	18 (35)	19 (54)	19 (59)	8 (50)	13 (68)	4 (57)	6 (55)	4 (80)	1 (33)	0,001

Примечание. * — значение *p* рассчитано методом Фридмана для данных, относящихся к первым 24 мес после инициации терапии этанерцептом (*n* = 32). M6–M60 — периоды контроля результатов лечения (мес). ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, ЧСОФ — число суставов с ограниченной функцией, ЧАС — число активных суставов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, JADAS (Juvenile arthritis disease activity score) — индекс активности ювенильного идиопатического артрита, ФК — функциональный класс.

Note. * — the value of *p* is calculated by the Friedman method for data relating to the first 24 months after the initiation of etanercept therapy (*n* = 32). M6–M60 — control periods of treatment outcomes (months), ЧБС — tender joint count, ЧПС — swollen joint count, ЧСОФ — restricted joint count, ЧАС — active joint count, СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein, ВАШ — visual analogue scale, JADAS — juvenile arthritis disease activity score, ФК — functional class.

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов* в зависимости от достижения ремиссии при терапии, включавшей этанерцепт
Table 3. Comparative characteristics of patients* depending on the achievement of remission with therapy involving etanercept

Показатели	Наступление ремиссии		p
	Да (n = 77)	Нет (n = 54)	
Девочки, абс. (%)	52 (67)	33 (61)	0,450
Возраст дебюта ЮИА, лет	3,9 (2,3; 7,1)	6,5 (2,6; 11,8)	0,015
Возраст назначения этанерцепта, лет	8,0 (4,4; 11,5)	11,9 (8,2; 15,3)	0,001
Время до назначения этанерцепта, лет	1,9 (1,1; 5,3)	3,4 (1,3; 5,3)	0,124
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,0 (5,6; 8,7)	6,6 (5,7; 8,4)	0,742
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	327 (279; 375)	312 (250; 352)	0,167
Гемоглобин, г/л	124 (117; 132)	125 (116; 134)	0,742
СОЭ, мм/ч	8 (3; 14)	10 (6; 17)	0,241
СРБ, мг/л	2,1 (0,8; 6,3)	1,7 (0,9; 3,3)	0,423
ЧБС, абс.	2 (0; 5)	2,0 (0; 8)	0,438
ЧПС, абс.	4 (1; 13)	4 (2; 11)	0,840
ЧСОФ, абс.	3 (1; 9)	3 (1; 12)	0,739
ЧАС, абс.	5 (2; 14)	7 (3; 16)	0,455
ВАШ (оценка врача), мм	46 (32; 58)	38 (30; 58)	0,312
ВАШ (оценка родителем), мм	48 (35; 65)	47 (35; 65)	0,659
JADAS71, баллы	15,7 (9,6; 26,4)	17,8 (10,0; 27,8)	0,514
ФК, абс. (%)			
• I	14 (20)	6 (13)	0,339
• II	51 (72)	40 (83)	(df = 2)
• III	6 (9)	2 (4)	
Полиартрит, абс. (%)	39/70 (56)	31/61 (62)	0,575
РФ (+), абс. (%)	2/71 (3)	4/52 (8)	0,215
АНФ (+), абс. (%)	23/70 (33)	12/49 (25)	0,324
HLA-B27 (+), абс. (%)	12/40 (30)	8/32 (25)	0,638
ГКС, абс. (%)	41/76 (54)	24/53 (45)	0,333
Метотрексат, абс. (%)	54/67 (81)	38/47 (81)	0,973

Примечание. * — непосредственно на момент инициации терапии. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, ЧСОФ — число суставов с ограниченной функцией, ЧАС — число активных суставов, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) — шкала активности ЮИА, РФ — ревматоидный фактор, АНФ — антинуклеарный фактор, ГКС — глюкокортикостероиды.

Note. * — immediately at the time of therapy initiation. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein, ЧБС — tender joint count, ЧПС — swollen joint count, ЧСОФ — restricted joint count, ЧАС — active joint count, ВАШ — visual analogue scale, JADAS — juvenile arthritis disease activity score, РФ — rheumatoid factor, АНФ — antinuclear factor, ГКС — glucocorticosteroids.

Таблица 4. Предикторы достижения ремиссии (данные многофакторного анализа)
Table 4. Predictors for achieving remission (multivariate analysis data)

Показатели	ОР	95% ДИ	p
Возраст дебюта < 8 лет	2,02	(0,88; 4,62)	0,095
Возраст назначения этанерцепта \leq 10 лет	0,83	(0,42; 1,64)	0,591
Время до назначения этанерцепта \leq 2,4 года	2,43	(1,37; 4,31)	0,002

Примечание. Модель рассчитана на 131 пациента; выбывшие из анализа пациенты по основным характеристикам ювенильного идиопатического артрита, указанным в табл. 1 ($p < 0,05$), не отличались от включенных в анализ.

Note. The model is designed for 131 patients; patients withdrawn from the analysis by the main characteristics of juvenile idiopathic arthritis indicated in Table 1 ($p < 0.05$) did not differ from those included in the analysis.

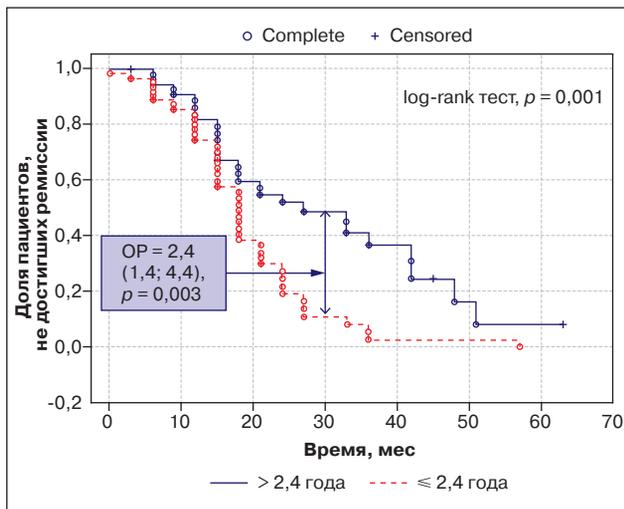
Наиболее значимыми параметрами, ассоциированными с возможностью достижения ремиссии, были время до назначения этанерцепта \leq 2,4 года (рис. 1), а также наличие антигена HLA-B27 (ОР 1,85; 95% ДИ 0,9–3,8; $p = 0,095$).

Предикторы развития обострения ЮИА

При анализе причин развития первого эпизода обострения у пациентов, достигших медикаментозной ремиссии, не было выявлено статистически значимых различий

Рис. 1. Кумулятивная вероятность достижения ремиссии в зависимости от сроков назначения этанерцепта (кривые Каплана–Мейера)

Fig. 1. Cumulative probability of achieving remission, depending on the time of etanercept prescription (Kaplan–Meier curves)



в исходных (на момент назначения этанерцепта) показателях активности ЮИА. Полиартикулярный вариант ЮИА повышал риски развития обострений (ОР 2,7; 95% ДИ 0,9–8,2; $p = 0,078$), тогда как наличие метотрексата в качестве сопутствующей терапии снижало риск обострений (ОР 0,32; 95% ДИ 0,1–1,15; $p = 0,049$) (рис. 2, 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В исследовании показана высокая эффективность и долгосрочная безопасность этанерцепта. Определены предикторы достижения ремиссии: возраст дебюта ЮИА < 8 лет, возраст назначения этанерцепта < 10 лет, назна-

чение этанерцепта в первые 2,4 года от дебюта ЮИА, наличие антигена HLA-B27 и факторы риска обострений — полиартикулярный вариант ЮИА и отсутствие метотрексата в качестве сопутствующей терапии у пациентов с ЮИА, получавших терапию этанерцептом (продемонстрирована роль метотрексата в уменьшении риска обострений).

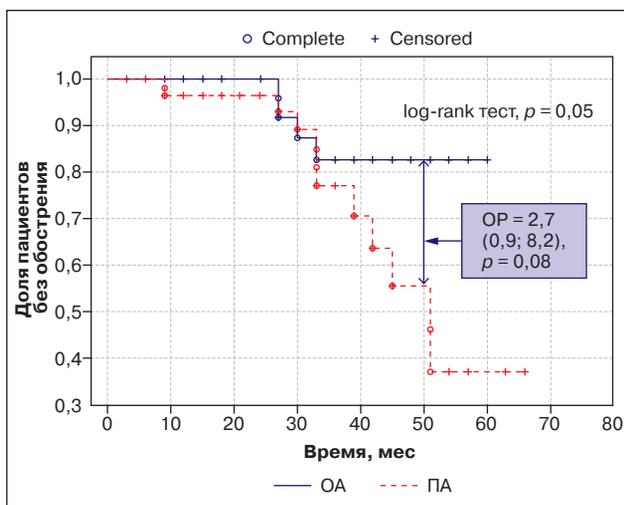
Обсуждение основного результата исследования

Несмотря на изученность результатов лечения больных ЮИА с использованием этанерцепта, интерес исследователей к этому препарату сохраняется, что подтверждается стабильным числом публикаций в международной литературе каждый год. Так, в 2007 г. было опубликовано 23 статьи, а спустя 10 лет, в 2017 г., — 22 статьи в рецензируемых иностранных журналах в сети PubMed (ключевые слова: etanercept, JIA) [19]. Помимо крупных многолетних многоцентровых исследований, направленных на изучение отдаленной эффективности и безопасности [20, 21], ежегодно детские ревматологи разных стран публикуют данные как локальных регистров, так и регистров, охватывающих пациентов целого государства [6, 22]. Интерес ревматологов к результатам, полученным из реальной клинической практики, связан с тем, что в большие многоцентровые клинические исследования включаются далеко не все пациенты. Проблема несоответствия тяжести пациентов, включенных в клинические испытания, и тех, кто получает лечение в реальной клинической практике, не нова. Многие исследователи поднимают вопрос, насколько результаты «рафинированных» клинических испытаний могут быть безболезненно экстраполированы в реальную клиническую практику [23].

С момента первого исследования, опубликованного D. Lovell и соавт. в 2000 г. [5], существенно изменились подходы к применению этанерцепта у пациентов с ЮИА. Так, по данным немецкого регистра ViKer, за 12 лет наблюдения этанерцепт для лечения ЮИА стали применять значительно раньше (в 2000 г. — через 4,5 года, а в 2012 г. — уже через 2 года от дебюта заболевания),

Рис. 2. Кумулятивная вероятность развития обострений у детей в зависимости от субтипа ювенильного идиопатического артрита (кривые Каплана–Мейера)

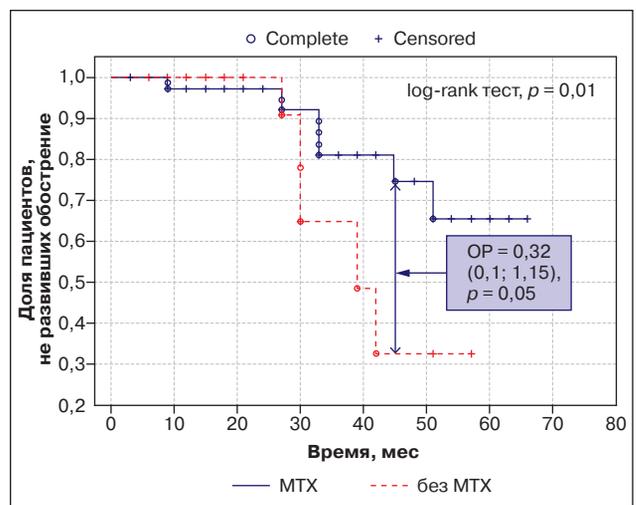
Fig. 2. Cumulative probability of developing exacerbations in children, depending on the subtype of juvenile idiopathic arthritis (Kaplan–Meier curves)



Примечание. ОА — олигоартрикулярный артрит, ПА — полиартрикулярный артрит.
Note. OA — oligoarticular arthritis, PA — polyarticular arthritis.

Рис. 3. Кумулятивная вероятность развития обострений у детей в зависимости от использования в терапии метотрексата (кривые Каплана–Мейера)

Fig. 3. Cumulative probability of developing exacerbations in children, depending on the use of methotrexate in therapy (Kaplan–Meier curves)



Примечание. МТХ — метотрексат.
Note. МТХ — methotrexate.

что привело к значительному увеличению доли пациентов, достигших 70% улучшения по критериям АКР (с 41% в 2000 г. до 51% в 2012), а также достигших ремиссии (с 20 до 43% соответственно). При этом более раннее назначение этанерцепта и более высокий процент успешного лечения был ассоциирован с меньшими объемами сопутствующей терапии (ГКС, метотрексат) [24]. При ретроспективной оценке 173 пациентов с ЮИА, получавших терапию этанерцептом в реальной клинической практике, вероятность достижения ремиссии составила 24; 46 и 57% через 6, 12 и 24 мес соответственно. Основными критериями достижения ремиссии были отсутствие артрита лучезапястного сустава и возраст дебюта ЮИА < 3,6 года [25]. В нашем исследовании доля пациентов, достигших ремиссии через 6 и 12 мес, была меньше и составила 15,5 и 35,2%, но через 24 мес была уже сопоставимой (59,3%). В рандомизированном клиническом испытании CLIPPER темпы достижения неактивного заболевания через 96 нед отличались в меньшую сторону от данных, полученных в реальной практике: 33,3% для распространяющегося олигоартрита, 21,1% для артрита, связанного с энтезитом, 24,1% для псориатического артрита [21]. В этом и ряде других исследований [4, 21] показано постепенное увеличение доли пациентов, достигших ремиссии по мере увеличения сроков терапии.

Среди факторов, влияющих на эффективность терапии в виде достижения ремиссии, наиболее значимыми являются меньший промежуток между назначением этанерцепта (менее 2 лет), недельная доза не менее 0,8 мг/кг, менее высокая активность ЮИА, сопутствующая терапия метотрексатом, мужской пол [26]. В нашем исследовании также установлено, что промежуток времени менее 2,4 года от дебюта ЮИА до назначения этанерцепта повышал вероятность достижения ремиссии. В другом российском исследовании показано, что этанерцепт был более эффективен при раннем ЮИА (продолжительностью менее 2 лет) [27]. Было установлено, что предикторами высокого ответа на этанерцепт являлись персистирующий олигоартикулярный вариант ЮИА, меньшее число применяемых болезньюмодифицирующих антиревматических препаратов, меньшее число активных суставов, низкий уровень СРБ в сыворотке крови перед назначением этанерцепта, тогда как полиартикулярный и энтезитассоциированный варианты ЮИА, а также большая длительность заболевания до назначения этанерцепта были маркерами менее удовлетворительного ответа на препарат [28]. В немецком регистре BiKer показано, что основными предикторами 70% ответа по критериям АКР_{педи} к 6-му мес терапии были более ранний возраст начала терапии, меньшая продолжительность ЮИА, несистемные формы ЮИА, низкие оценки активности ЮИА и отсутствие сопутствующей ГКС-терапии [29]. Вопрос о необходимости комбинирования терапии этанерцептом и метотрексатом неоднократно поднимался разными авторами. По данным немецкого регистра BiKer, комбинированная терапия этанерцептом и метотрексатом повышает эффективность терапии: так, доля детей, достигших 30% улучшения по АКР_{педи}, составила 81%, а достигших 70% ответа — 62% среди получавших этанерцепт и метотрексат в сравнении с детьми, получавшими монотерапию этанерцептом, у которых отмечено улучшение в 70 и 45% случаев. Наличие комбинированной терапии метотрексатом повышало вероятность достижения 70% ответа в 2,1 (95% ДИ 1,2–3,5) раза [30]. В российском исследовании показано, что монотерапия этанерцептом сопоставима по эффективности с комбинированной терапией этанерцептом и метотрексатом,

обладает лучшим профилем безопасности, но меньшей выживаемостью терапии [31].

О необходимости сочетанной терапии этанерцептом и метотрексатом свидетельствуют факты, что именно такая комбинация уменьшает риски случаев увеита и воспалительных заболеваний кишечника *de novo* по сравнению с монотерапией метотрексатом [32, 33]. В исследовании I. Foeldvari и соавт. было показано, что этанерцепт не имеет отношения к случаям развития увеита *de novo*, которые сопоставимы с развитием увеита на фоне терапии метотрексатом [32]. В нашем исследовании метотрексат понижал риски обострения у пациентов, исходно достигших ремиссии, что согласуется с данными других авторов [30, 34]. Отмена этанерцепта в нашем исследовании была зафиксирована у 18,4% пациентов, преимущественно из-за первичной или вторичной неэффективности, а также вследствие развития увеита *de novo*. В итальянском исследовании [25] основной причиной отмены этанерцепта был дебют увеита *de novo* либо рецидивирующее течение увеита на фоне этанерцепта в 10,2% случаев (по нашим данным — 9,2%). Остальные причины отмены этанерцепта в итальянском исследовании — инфекционные заболевания (6,6%), реакции в месте инъекции (4,4%) и др. [25]. У 19 пациентов отмечено развитие воспалительного заболевания кишечника, у 2 — развитие злокачественного новообразования; в одном случае зафиксирован летальный исход от фульминантного стрептококкового сепсиса. В нашем исследовании не было случаев тяжелых инфекций, требовавших госпитализации в стационар либо назначения внутривенной антибактериальной терапии.

Ограничения исследования

Авторы понимают, что отбор пациентов для назначения этанерцепта отчасти носил субъективный характер (мнение лечащего врача), что вкупе с особенностями сопутствующей терапии могло отразиться на финальных результатах исследования. Результаты исследования могут быть применены к другим российским пациентам с ЮИА, учитывая схожесть полученных результатов как в предыдущих исследованиях, выполненных в РФ, так и международных. В числе недостатков исследования необходимо указать использование для описания выборки оценки исходов и их предикторов данных, полученных из вторичных источников информации (медицинские карты, истории болезни детей), которые не всегда содержат полную информацию, полученную в необходимые сроки и у всех больных. Отсутствие необходимых данных было связано со сменой места проживания/наблюдения, переходом во взрослую сеть наблюдения за больными ревматологического профиля, отказом от терапии. Каким образом «пропущенные» данные или разброс в сроках оценки имеющихся сведений могли повлиять на оценку исходов исследования, однозначно определить невозможно. Следует, однако, заметить, что «выбывшие» пациенты по основным характеристикам (субтип ЮИА, текущая активность и продолжительность болезни, пол) не отличались от группы пациентов, результаты обследования которых были включены в многофакторную модель предикторов. Период наблюдения был приемлемым для оценки эффективности (достижения ремиссии), однако мы понимаем, что даже пятилетний период наблюдения является недостаточным для оценки не только отдаленной эффективности, но, что более важно, — отдаленной безопасности (онкологические риски, влияние на репродуктивный потенциал и следующее поколение). Кроме того, в исследовании не было контрольной группы, что

не позволяет однозначно отнести эффект терапии к действию этанерцепта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этанерцепт способен более эффективно индуцировать ремиссию у пациентов в возрасте до 10 лет с продолжительностью заболевания менее 2,4 лет, а также у носителей HLA-B27 антигена. Наиболее стабильный эффект отмечается у пациентов с олигоартрикулярным вариантом ЮИА, а также у получавших комбинированную терапию с метотрексатом. В ходе исследования не выявлено случаев тяжелых инфекций, требовавших госпитализации в стационар либо назначения внутривенной антибактериальной терапии. Данные об эффективности и безопасности, полученные в нашем исследовании, аналогичны сведениям других источников.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Пфайзер.

FINANCING SOURCE

The article has been published with the support of Pfizer.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. М. Костик — гонорары за чтение лекций от компаний Пфайзер, Эббви, Рош, Новартис.

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

CONFLICT OF INTERESTS

Mikhail M. Kostik receives fees for lecturing from Pfizer, AbbVie, Roche, Novartis.

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

ORCID

М. М. Костик <http://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

И. А. Чикова <http://orcid.org/0000-0003-4636-5825>

Е. А. Исупова <http://orcid.org/0000-0002-0911-7817>

М. Ф. Дубко <http://orcid.org/0000-0002-6834-1413>

В. В. Масалова <http://orcid.org/0000-0002-3703-4920>

М. Н. Лихачёва <http://orcid.org/0000-0002-0579-3025>

Т. С. Лихачёва <http://orcid.org/0000-0002-0953-5453>

Л. С. Снегирёва <http://orcid.org/0000-0001-6778-4127>

Е. В. Гайдар <http://orcid.org/0000-0002-0971-2018>

О. В. Калашникова <http://orcid.org/0000-0002-8683-4270>

В. Г. Часнык <http://orcid.org/0000-0001-5776-1490>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767–778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.
2. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–482. doi: 10.1002/acr.20460.
3. Horneff G, Klein A, Klotsche 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.
4. Sedger LM, McDermott MF. TNF and TNF-receptors: from mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants — past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(4):453–472. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.016.
5. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(9):2794–2804. doi: 10.1002/art.24777.
6. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;342(11):763–769. doi: 10.1056/Nejm200003163421103.
7. Luca NJ, Burnett HF, Ungar WJ, et al. Cost-effectiveness analysis of first-line treatment with biologic agents in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(12):1803–1811. doi: 10.1002/acr.22903.
8. Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(34):1–222. doi: 10.3310/hta20340.
9. Баранов А.А., Насонов Е.Л., Алексеева Е.И., и др. Состояние специализированной ревматологической помощи детям и взрослым в Российской Федерации. Проект Федеральной целевой программы «Ревматические болезни 2008–2012 гг.» (по материалам доклада на заседании Президиума РАМН, 17 января 2007 г.) // *Вопросы современной педиатрии*. — 2007. — Т. 6. — № 1 — С. 6–8. [Baranov AA, Nasonov EL, Alexeeva EI, et al. State of the specialized rheumatologic assistance for the children and adults in the Russian Federation. The project of the federal purpose oriented program «Rheumatic diseases in 2008–2012» (based on the report delivered at the presidium session of the RAMN, January 17, 2017). *Current Pediatrics*. 2007;6(1):6–8. (In Russ.)]
10. Kostik MM, Gaidar EV, Hynnes AY, et al. Methotrexate treatment may prevent uveitis onset in patients with juvenile idiopathic arthritis: experiences and subgroup analysis in a cohort with frequent methotrexate use. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(4):714–718.
11. Zuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Chudek J. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia*. 2015;53(3):125–130. doi: 10.5114/reum.2015.53133.
12. Srivastava R, Agnihotry S, Aggarwal R, et al. HLA-B27 subtypes in enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis and ankylosing spondylitis in northern India. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6):931–935.
13. Эрдес Ш., Гусева И.А., Крылов М.Ю., Беневоленская Л.И. Спондилоартропатии и субтипы HLA-B27 в некоторых популяциях северной России // *Терапевтический архив*. — 1997. — Т. 69. — № 5 — С. 41–43. [Erdes SH, Guseva IA, Krylov MYU, Benevolenskaya LI. Spondyloarthropatii i subtipy HLA-B27 v nekotorykh populyatsiyakh severnoi Rossii. *Ter Arkh*. 1997;69(5):41–43. (In Russ.)]
14. Cimaz R, Marino A, Martini A. How I treat juvenile idiopathic arthritis: a state of the art review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(10):1008–1015. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.014.
15. Berntson L, Damgard M, Andersson-Gare B, et al. HLA-B27 predicts a more extended disease with increasing age at onset in boys with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(10):2055–2061.
16. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E, et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(11):2290–2294.
17. 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.
18. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(5):658–666. doi: 10.1002/art.24516.
19. PubMed [Internet]. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine [cited 2018 Mar 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=etanercept%2C+JIA%2C+2017>.
20. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1114–1122. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203046.
21. Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, et al. Two-year efficacy and safety of etanercept in pediatric patients with extended oligoarthritides, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43(4):816–824. doi: 10.3899/jrheum.150430.

22. Minden K, Niewerth M, Zink A, et al. Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(8):1407–1415. doi: 10.1093/rheumatology/kes019.

23. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: «to whom do the results of this trial apply?». *Lancet*. 2005; 365(9453):82–93. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17670-8.

24. Schmeling H, Minden K, Foeldvari I, et al. A38: twelve years' experience with etanercept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: how it has changed practice — the German Biologics JIA Registry (BiKeR). *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(S3):S58. doi: 10.1002/art.38454.

25. 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.

26. Papsdorf V, Horneff G. Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):214–221. doi: 10.1093/rheumatology/keq292. Erratum in *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Apr;50(4):814.

27. Бзарова Т.М. Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в лечении ювенильного идиопатического артрита: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2015. — 48 с. [Bzarova TM. *Inhibitory factors of necrosis of tumor alpha in the treatment of juvenile idiopathic arthritis*. [dissertation abstract] Moscow; 2015. 48 p. (In Russ).]

28. 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.

29. Geikowski T, Becker I, Horneff G, German BRCSG. Predictors of response to etanercept in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(7):1245–1249. doi: 10.1093/rheumatology/ket490.

30. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):519–525. doi: 10.1136/ard.2007.087593.

31. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Валиева С.И., и др. Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 6 — С. 652–660. [Bzarova TM, Alexeeva EI, Valieva SI, et al. Evaluation of efficacy and safety of etanercept and etanercept + methotrexate therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations. *Current pediatrics*. 2015;14(6):652–660. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i6.1473.

32. Foeldvari I, Becker I, Horneff G. Uveitis events during adalimumab, etanercept, and methotrexate therapy in juvenile idiopathic arthritis: data from the biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(11):1529–1535. doi: 10.1002/acr.22613.

33. Barthel D, Ganser G, Kuester RM, et al. Inflammatory bowel disease in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologics. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2160–2165. doi: 10.3899/jrheum.140472.

34. Chang CY, Meyer RM, Reiff AO. Impact of medication withdrawal method on flare-free survival in patients with juvenile idiopathic arthritis on combination therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67(5):658–666. doi: 10.1002/acr.22477.

Из истории медицины



ТЕОДОР БИЛЬРОТ

В 1867 г. Бильрот опубликовал научный труд, основной целью которого являлось уничтожение остатков ремесленной практики средневековой хирургии и аргументированность необходимости ее коренной реформации. Постепенно реорганизация коснулась всех разделов клинической хирургии — структуры и режима госпиталей и отделений, диагностики, лечения и ухода за больными, принципов корпоративной этики. Именно благодаря Бильроту в качестве правил, неукоснительных к исполнению, были введены поддержание в чистоте хирургического отделения, персонала и больных; обязательное ношение врачами ежедневно сменяемых белых кителей вместо традиционных грязных сюртуков, считавшихся в те времена доказательством состоятельности и опыта хирурга.

В 1874 г. Бильрот, выступая как микробиолог, открыл стрептококки в качестве возбудителя раневой инфекции, а в качестве клинициста внедрил для ее профилактики водонепроницаемую повязку «Бильрот-батист».

Ученый постулировал необходимость патоморфологической диагностики. Как руководитель клиники он настаивал, чтобы каждый умерший пациент подвергался аутопсии с целью установления причины смерти: только так можно проверить правильность установленных прижизненно диагнозов с целью избежать возможных ошибок в схожих случаях и разработать целенаправленные и обоснованные способы лечения. В результате многолетних клинических и экспериментальных наблюдений, а также исследований в области патологии Бильрот, по сути, переработал все разделы хирургии, сделав ее доказательной и научно обоснованной. Он буквально шокировал врачебную публику и обывателей, первым решившись опубликовать отчеты о своих операциях, в том числе неуспешных: «Неудачи нужно признавать немедленно и публично, ошибки нельзя замалчивать. Важнее знать об одной неудачной операции, чем о дюжине удачных. <...> Только слабым духом, хвастливыми болтунами и утомленные жизнью бояться открыто высказаться о совершенных ими ошибках».

Из своего фронтального опыта франко-прусской войны 1870–1871 гг. Бильрот вынес перспективную идею создания училища для медсестер, которое бы готовило ухаживающий персонал в свете высших достижений медицины.

Будучи убежденным христианином, Бильрот категорически отрицал любую

возможность рассмотрения пациента на операционном столе в качестве объекта хирургического эксперимента. Новый оперативный прием получал право на апробацию в клинике только после многократной отработки в анатомическом театре и в эксперименте на животных. Блестяще владея техникой стандартных для того времени операций, он разработал ряд новых вмешательств: резекцию шейного отдела пищевода (1871), ларингэктомию (1872), простатэктомию (1873), обширную резекцию языка (1874), атипичную резекцию печени (1875), дистальную резекцию желудка (1881, 1885), а в 1875 г. провел первую тиреоидэктомию.

Бильрот исследовал наркоз с использованием различных препаратов с целью облегчения состояния пациентов уже с того момента, как только появились первые сведения о возможности общего обезболивания. Ему удалось разработать особую смесь эфира и хлороформа, названную коллегами «наркозом Бильрота». Имя ученого и поныне носят операции уранопластики (Langenbeck–Billroth), при бедренной грыже (Billroth–Bassini), гепатопексии, артропластики коленного сустава, а также классическая операция дистальной резекции желудка в I и II модификациях (Pean–Billroth-I и Ekk–Billroth-II).

Н. Н. Пирогов так охарактеризовал своего венского коллегу: «Бильрот — наш великий ученый и выдающийся ум. Его творчество признано и оценено. Да позволено будет и мне оказаться столь же достойным и высокополезным его единомышленником и преобразователем».

(по материалам сайта <https://volynka.ru/Articles/Text/706>)

DOI: 10.15690/vsp.v17i2.1881

С.Е. Украинцев¹, Т.Н. Самаль²¹ ООО «Нестле Россия», Москва, Российская Федерация² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Грудное молоко, каким мы его не знали: хронобиология грудного молока

Контактная информация:

Украинцев Сергей Евгеньевич, медицинский директор ООО «Нестле Россия»

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

Статья поступила: 21.03.2018 г., принята к печати: 26.04.2018 г.

Выполнен анализ современных научных данных об изменениях состава грудного молока в течение срока лактации, оказывающих влияние как на краткосрочные (сон, аппетит), так и долгосрочные (рост и развитие, темперамент, поведение) параметры здоровья ребенка. Представленные сведения будут способствовать лучшему пониманию преимуществ грудного молока и грудного вскармливания для ребенка, а также усилению поддержки и продвижению грудного вскармливания как среди матерей, так и работников здравоохранения.

Ключевые слова: грудное молоко, хронобиология, дети, здоровье.

(Для цитирования: Украинцев С.Е., Самаль Т.Н. Грудное молоко, каким мы его не знали: хронобиология грудного молока. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (2): 148–151. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1881)

148

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы поддержки грудного вскармливания обоснованно находятся в числе приоритетных в педиатрической нутрициологии. Положение о безусловном преимуществе грудного вскармливания для здоровья ребенка не подвергается сомнению. Известно также, что положительное влияние грудного молока не ограничивается лишь краткосрочными эффектами, например в части снижения риска инфекционных заболеваний [1]. Грудное вскармливание обеспечивает ребенку и долгосрочную защиту, формируя таким образом основу будущего здоровья. Например, в ходе научных исследований была подтверждена защитная роль грудного вскармливания в отношении развития ожирения в старшем возрасте [2]. Защитная функция грудного вскармливания связана не столько с составом грудного молока как таковым, сколько с его способностью адаптироваться под постоянно меняющиеся потребности младенца. Именно постоянные изменения состава грудного молока и связанные с этим преимущества для здоровья ребенка могут и должны стать основой, в дополнение к уже используемым в этом направлении стратегиям, для объяснения и обоснования преимуществ грудного вскармливания.

Доказано, что изменения в составе грудного молока происходят не только в долгосрочной перспективе, но и даже в процессе одного кормления, отвечая при этом потребностям ребенка и во многом формируя его поведение. Такие особенности грудного молока обусловлены эволюционным феноменом грудного вскармливания — сохранением баланса между возможностями организма матери обеспечить ребенка полным набором нутриентов и способностью организма ребенка максимально полно и эффективно эти нутриенты усвоить. Для обеспечения равновесия в системе «мать–ребенок» кормящая женщина должна полноценно питаться и по возможности не испытывать стрессов, негативно влияющих на лактацию [3], а ребенок — демонстрировать спокойное поведение, исключая слишком частые требования кормления грудью, которые приводят к истощению нутритивных резервов организма матери.

ГРУДНОЕ МОЛОКО И АППЕТИТ РЕБЕНКА

Одним из наиболее часто обсуждаемых краткосрочных изменений состава грудного молока является различие в составе переднего и заднего молока: первые

Sergey E. Ukraintsev¹, Tatyana N. Samal²¹ Nestle Russia LLC, Moscow, Russian Federation² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

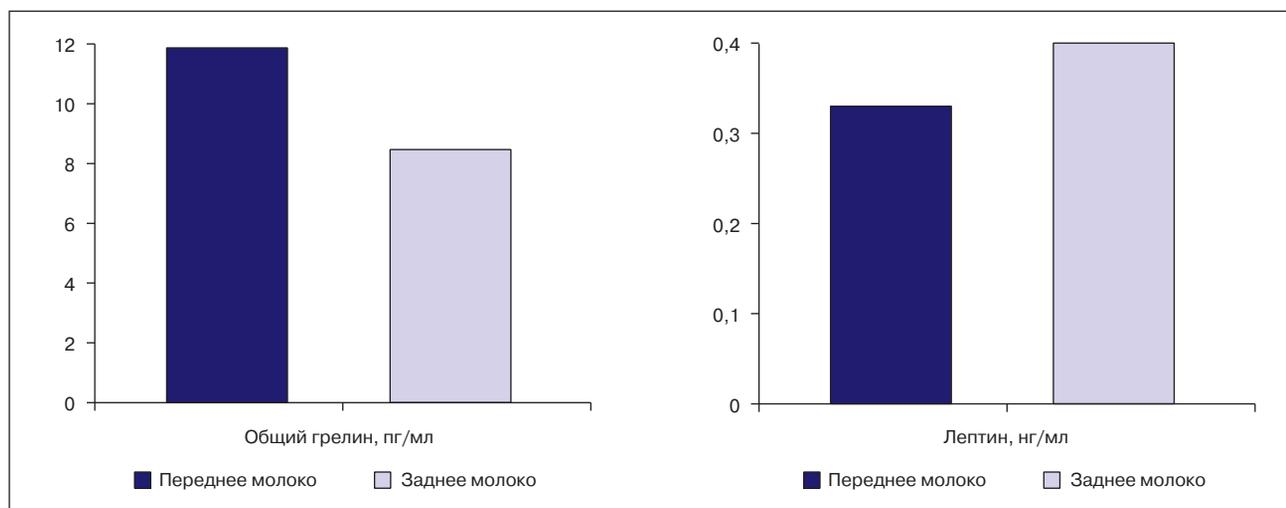
Breast Milk that We Did Not Know: Chronobiology of Breast Milk

The article analyzes modern scientific data on the changes in breast milk composition during lactation. These changes affect both short-term (sleep, appetite) and long-term parameters (growth and development, temperament, behavior) with respect to the health of the child. This information will help to have a better idea of the benefits of breast milk and breastfeeding for a child and to strengthen a support and promotion of breastfeeding among mothers and health workers.

Key words: breast milk, chronobiology, children, health.

(For citation: Ukraintsev Sergey E., Samal Tatyana N. Breast Milk that We Did Not Know: Chronobiology of Breast Milk. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (2): 148–151. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1881)

Рис. 1. Различия в содержании лептина и грелина в переднем и заднем грудном молоке (адаптировано из [5])
Fig. 1. Differences in the content of leptin and ghrelin in foremilk and hindmilk (adapted from [5])



Примечание. Представлены средние значения уровня грелина и лептина в грудном молоке у матерей при исключительно грудном вскармливании.

Note. The figure shows the average values of the level of ghrelin and leptin in breast milk in mothers with exclusive breastfeeding.

порции содержат больше углеводов, в то время как молоко заднее более богато жиром [4]. Однако различия в составе переднего и заднего молока не ограничиваются только разным содержанием макроэлементов. Как показали исследования, различия в составе разных порций грудного молока определяются и содержанием в них гормонов, в частности лептина и грелина, принимающих участие в регуляции аппетита младенца. Переднее молоко содержит больше грелина — гормона, стимулирующего аппетит, в то время как в заднем молоке содержится больше лептина — гормона насыщения (рис. 1) [5].

Благодаря этим различиям в концентрации гормонов, возможно, происходит регуляция аппетита ребенка в процессе кормления грудью. Очевидно, что никакая детская молочная смесь не в состоянии обеспечить подобный эффект. С этим, по-видимому, связано и более высокое потребление объема смеси детьми на искусственном вскармливании по сравнению с детьми, получающими грудное молоко [6]. Однако следует отметить, что алиментарный перекорм возможен и на естественном вскармливании, когда рекомендация о «свободном режиме» вскармливания понимается матерями буквально. Как результат, дети старше 2 месяцев не имеют установленного режима кормлений, получая доступ к груди при любом беспокойстве или изменении в поведении, а иногда и без таковых, например, находясь в «кенгуру» у груди матери на протяжении всего дня и имея при этом свободный и неограниченный доступ к грудному молоку.

ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ И СОН РЕБЕНКА

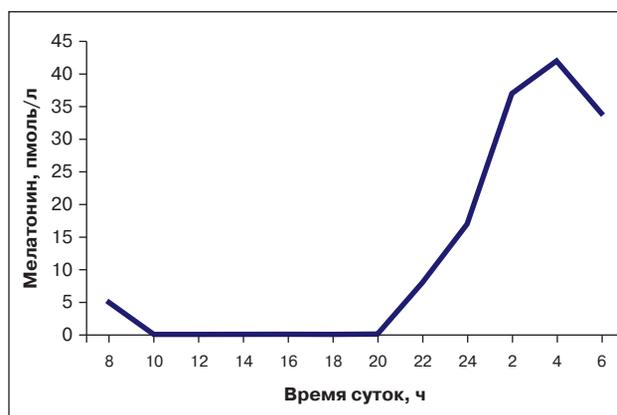
Питание и сон — основные составляющие режима дня ребенка первых месяцев жизни, при этом продолжительный спокойный сон воспринимается родителями как безусловный показатель благополучия младенца. Частые пробуждения ребенка ночью, беспокойное поведение днем вызывают обоснованную тревогу и приводят к формированию стрессовой ситуации в семье, итогом которой может быть преждевременное прекращение грудного вскармливания. К сожалению, до сих

пор встречаются рекомендации о прекращении грудного вскармливания, связанные с беспокойным поведением ребенка, со стороны родственников или знакомых, которые убеждают маму в том, что ее грудное молоко «плохое», и ребенок его «не переносит». В литературе для молодых родителей (к сожалению, не всегда профессиональной) также предлагаются различные варианты причин беспокойного поведения ребенка и нарушений сна, при этом голод является не единственной, а лишь одной из них. Например, в качестве возможных источников беспокойного сна младенца приводятся следующие [7]: ребенок голоден, устал, перевозбужден; ему нужно запеленать, поскольку он «будит сам себя» движениями рук; он испытывает дискомфорт (ему холодно, пришло время поменять подгузник и т.п.), ему нужен контакт с мамой.

Грудное молоко помогает ребенку формировать правильные циркадные ритмы сна и бодрствования, и его состав изменяется соответствующим образом в течение

Рис. 2. Концентрация мелатонина в грудном молоке в зависимости от времени суток (адаптировано с изменениями из [9])

Fig. 2. Concentration of melatonin in breast milk depending on the time of day (adapted with changes from [9])



суток. Основным гормоном, регулирующим сон, является мелатонин, циркадные ритмы которого у ребенка первых 3 месяцев жизни еще не установлены [8]. Грудное молоко компенсирует это «временное несовершенство», поскольку содержит в своем составе готовый мелатонин. При этом в дневное время суток мелатонина в грудном молоке практически нет, его количество значительно повышается ночью — тогда, когда он нужен ребенку больше всего (рис. 2) [9].

Помимо изменений в содержании мелатонина, в грудном молоке наблюдаются суточные колебания в содержании триптофана — аминокислоты, являющейся предшественником мелатонина [9]. Соответственно, меняется и содержание метаболита мелатонина в моче у детей, вскармливаемых грудью: его максимальная концентрация приходится на ночные часы, а минимальные значения отмечаются днем [10]. Такое влияние грудного молока на сон ребенка выглядит гораздо более совершенным, чем попытки обогащать некоторые детские молочные смеси дополнительным количеством триптофана с целью улучшения сна, особенно в свете научных данных о том, что избыточное количество аминокислот в рационе ребенка первых месяцев жизни может нести в себе риски, связанные с избыточной продукцией инсулина и инсулиноподобного фактора роста, влияющих на риск развития ожирения в более старшем возрасте [11].

ГРУДНОЕ МОЛОКО И ФОРМИРОВАНИЕ ПОВЕДЕНИЯ РЕБЕНКА

Влияние грудного молока на формирование тесной эмоциональной связи между мамой и ребенком изучено недостаточно. Однако имеющиеся данные позволяют предположить, что и в этом аспекте развития ребенка не только его контакт с матерью во время кормления, но и само грудное молоко играют важную роль. Наиболее очевидным аспектом такой связи являются данные о том, что содержание кортизола в грудном молоке положительно коррелирует с частотой формирования негативных вариантов поведения ребенка (капризность, плач) [12]. Стрессы, испытываемые кормящей женщиной, обуславливают повышенное содержание кортизола в грудном молоке, что может приводить к негативному поведению у ребенка [13], вновь вызывая тревогу и стрессовое состояние у матери и замыкая таким образом в некоторых случаях порочный круг, когда женщина принимает необоснованное решение отказаться от вскармливания ребенка грудью, считая, что беспокойство малыша связано с «плохим молоком». Эти данные еще раз подтверждают необходимость формирования у мамы уверенности в ее способности кормить ребенка грудью, а также максимально возможного ограждения кормящей женщины от стрессовых ситуаций.

Влияние грудного молока на формирование определенных типов поведения ребенка может быть опосредованным. В последние годы появились новые данные, свидетельствующие о важнейшей роли кишечной микробиоты в системе коммуникации «кишечник–мозг». По сути, химические сигналы, продуцируемые различными представителями кишечной микробиоты (короткоцепочечные жирные кислоты, нейротрансмиттеры и др.), оказывают непосредственное влияние на развитие и функционирование центральной нервной системы ребенка [14]. Олигосахариды грудного молока, состав которых уникален в каждой паре «мать–ребенок», способны значимо влиять на состав кишечной микробиоты благодаря своим пребиотическим свойствам [15]. Возможно, именно уникальность состава олигосахаридов грудного молока у каждой женщины предопределяет состав

кишечной микробиоты у ребенка и, как результат, может предопределять особенности его поведения не только в младенчестве, но, возможно, и в старшем возрасте. К настоящему времени описано около 200 олигосахаридов грудного молока, при этом точное их количество и функции остаются не до конца изученными.

СОСТАВ ГРУДНОГО МОЛОКА И РОСТ РЕБЕНКА: ДОЛГОСРОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Состав грудного молока определяет здоровый рост ребенка. Будучи привычным и понятным, это положение тем не менее имеет более глубокий смысл. Выше уже сообщалось о необходимости баланса между возможностями организма кормящей женщины обеспечить ребенка нутриентами и способностью ребенка максимально эффективно эти нутриенты усвоить. Это обстоятельство выражается еще одним феноменом — замедлением темпов роста ребенка в первый год жизни (достаточно вспомнить «классические» цифры помесячных прибавок массы тела у ребенка первого года жизни, которые, начиная с четвертого месяца, уменьшаются на 50 г). Это замедление дает возможность ребенку дольше оставаться с матерью, получая грудное вскармливание до того момента, когда он будет готов к введению прикорма и уменьшению количества грудного молока в рационе. Для мамы замедление темпов роста ребенка позволяет ей медленнее «расходовать» резервы организма, необходимые для продукции грудного молока.

Основным нутриентом грудного молока, регулирующим рост младенца, является белок с его пластической и другими функциями. Рост детей на протяжении первых двух лет жизни регулируется инсулиноподобным фактором роста 1 — гормоном, концентрация которого в крови ребенка прямо пропорционально зависит от количества белка в его рационе. Общеизвестно, что содержание белка в грудном молоке снижается на протяжении лактации, что четко коррелирует со снижением темпов роста грудного ребенка, формируя уже упоминавшийся выше физиологический феномен замедления темпов роста у детей на грудном вскармливании. С этим во многом связана и защитная роль грудного вскармливания относительно риска развития ожирения у ребенка в старшем возрасте [16] — одного из долгосрочных защитных эффектов грудного молока, связанного с изменениями (в частности, уменьшением количества белка) в его составе. Безусловно, в защите ребенка от ожирения играют роль и другие компоненты грудного молока, например многочисленные гормоны. Однако, учитывая, что их введение в состав детских молочных смесей на сегодняшний день не представляется возможным, обсуждение их роли остается за рамками данной статьи.

Давно установлено, что дети на искусственном вскармливании (а в большинстве детских молочных смесей белка значимо больше, чем в грудном молоке) отличаются более высокими темпами роста [17], а данные последних лет свидетельствуют о том, что ускорение темпов роста на первом году жизни ассоциируется с увеличением риска развития ожирения в старшем возрасте [18]. Снижение риска развития ожирения у детей на искусственном вскармливании связано, таким образом, с необходимостью снижения уровня содержания белка в детских молочных смесях: современные технологии вполне позволяют довести уровень белка в них до 12 г/л, максимально приблизив к содержанию белка в грудном молоке. Применение смесей с таким содержанием белка обеспечивает детям адекватные темпы прибавки массы тела, сравнимые с таковыми у детей на грудном вскармливании, что снижает риск развития ожирения в старшем возрасте [19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уникальность грудного молока определяется в том числе изменением его состава в соответствии с потребностями растущего ребенка. Эта особенность предопределяет формирование многих аспектов физиологии ребенка, включая аппетит, ритмы сна-бодрствования и поведение. Знания о роли грудного молока в развитии ребенка и формировании его здоровья на всю оставшуюся жизнь позволяют также сориентироваться и в определении и оценке состава современных детских молочных смесей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «Нестле Россия».

FINANCING SOURCE

The article has been published with the support of Nestle Russia LLC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

Т. Н. Самаль подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

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

Tatyana N. Samal declared the absence of any conflict of interest to be reported.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hanson LA, Korotkova M. The role of breastfeeding in prevention of neonatal infection. *Semin Neonatol.* 2002;7(4):275–281. doi: 10.1053/siny.2002.0124.
2. Armstrong J, Reilly JJ, Child Health Information Team. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet.* 2002;359(9322):2003–2004. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08837-2.
3. Dewey KG. Maternal and fetal stress are associated with impaired lactogenesis in humans. *J Nutr.* 2001;131(11):3012S–3015S. doi: 10.1093/jn/131.11.3012S.
4. *Детское питание. Руководство для врачей / Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. — М.: МИА; 2017. — С. 224–227. [Detskoe pitanie. Rukovodstvo dlya vrachei. Ed by V.A. Tutel'yan, I.Ya. Kon'. Moscow: MIA; 2017. pp. 224–227. (In Russ.)]*
5. Karatas Z, Durmus Aydogdu S, Dinleyici EC, et al. Breastmilk ghrelin, leptin, and fat levels changing foremilk to hindmilk: is that important for self-control of feeding? *Eur J Pediatr.* 2011;170(10):1273–1280. doi: 10.1007/s00431-011-1438-1.
6. Li RW, Fein SB, Grummer-Strawn LM. Do infants fed from bottles lack self-regulation of milk intake compared with directly breast-fed infants? *Pediatrics.* 2010;125(6):e1386–e1393. doi: 10.1542/peds.2009-2549.
7. DeJeu E. Newborn Not Sleeping? Here Are 6 Reasons Why [Internet]. © 2018 The Baby Sleep Site — Baby Sleep Help [cited 2018 Feb 13]. Available from: <http://www.babysleepsite.com/newborns/newborn-not-sleeping-7-reasons/>.
8. Biran V, Duy AP, Decobert F, et al. Is melatonin ready to be used in preterm infants as a neuroprotectant? *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(8):717–723. doi: 10.1111/dmcn.12415.
9. Cohen Engler A, Hadash A, Shehadeh N, Pillar G. Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: potential role of breast milk melatonin. *Eur J Pediatr.* 2012;171(4):729–732. doi: 10.1007/s00431-011-1659-3.
10. Cubero J, Valero V, Sanchez J, et al. The circadian rhythm of tryptophan in breast milk affects the rhythms of 6-sulfatoxymelatonin and sleep in newborn. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005;26(6):657–661.
11. Koletzko B, Brasseur D, Closa R, et al. *Protein intake in the first year of life: A risk factor for later obesity?* The EU Childhood Obesity project. In: Koletzko B, Dodds PF, Akerblom H, Ashwell M, editors. *Early nutrition and its later consequences: new opportunities.* Berlin, Germany: Springer-Verlag; 2005. pp. 69–79.
12. Glynn LM, Davis EP, Schetter CD, et al. Postnatal maternal cortisol levels predict temperament in healthy breastfed infants. *Early Hum Dev.* 2007;83(10):675–681. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.01.003.
13. Hinde K, Skibieli AL, Foster AB, et al. Cortisol in mother's milk across lactation reflects maternal life history and predicts infant temperament. *Behav Ecol.* 2015;26(1):269–281. doi: 10.1093/beheco/aru186.
14. Heijtza RD, Wang SG, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(7):3047–3052. doi: 10.1073/pnas.1010529108.
15. Bode L. Recent advances on structure, metabolism, and function of human milk oligosaccharides. *J Nutr.* 2006;136(8):2127–2130. doi: 10.1093/jn/136.8.2127.
16. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2005;162(5):397–403. doi: 10.1093/aje/kwi222.
17. Dewey KG. Growth characteristics of breast-fed compared to formula-fed infants. *Biol Neonate.* 1998;74(2):94–105. doi: 10.1159/000014016.
18. Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr.* 2006;95(8):904–908. doi: 10.1080/08035250600719754.
19. Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):1836–1845. doi: 10.3945/ajcn.2008.27091.
20. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(5):1041–1051. doi: 10.3945/ajcn.113.064071.

И.Х. Белялетдинова¹, И.В. Митрофанова², Т.В. Кириченко², Е.Н. Абрамова², Т.В. Арсеньева², М.В. Базарова², С.В. Шахгильдян^{1,2}

¹ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, Москва, Российская Федерация

² Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Российская Федерация

Псевдопаралич Парро при раннем врожденном сифилисе: клинический случай

Контактная информация:

Белялетдинова Ильмира Халитовна, научный сотрудник клинического отдела вирусных нейроинфекций Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН

Адрес: 108819, Москва, п. Московский, пос. Института полиомиелита, д/вл. 8, стр. 1, e-mail: belyaletdinova_i@mail.ru

Статья поступила: 15.03.2018 г., принята к печати: 26.04.2018 г.

Обоснование. Врожденный сифилис — тяжелая внутриутробная инфекция, которая, поражая большинство органов и систем ребенка, может приводить к его инвалидизации. Однако заподозрить врожденный сифилис у ребенка при отсутствии сведений о ранее перенесенном сифилисе у матери крайне сложно. В статье представлен случай моносимптомной клинической картины раннего врожденного сифилиса. **Описание клинического случая.** В возрасте 1 мес у ребенка возникли гиперемия, изолированный отек правого предплечья, ограничение движений в конечности. Осмотрен педиатром — заподозрен перелом костей предплечья. На рентгенограмме наличие перелома не подтверждено. Ситуация расценена как аллергическая реакция, назначена десенсибилизирующая терапия, на фоне которой диапазон движений в правой руке несколько увеличился. В возрасте 2 мес отмечено снижение объема движений в левой руке. При госпитализации состояние расценено как среднетяжелое. Не лихорадил, признаков интоксикации не было. Кожа и видимые слизистые оболочки не изменены. Сердечно-легочная деятельность была удовлетворительной. Живот доступен пальпации во всех отделах, безболезненный. Печень +6 см, плотной консистенции. Селезенка +5 см. Физиологические отправления в норме. В неврологическом статусе: реакция на осмотр адекватная, эмоциональный крик. Черепно-мозговые нервы без патологии. Видит, слышит. В руках ограничение объема активных движений, пассивные движения болезненные. Мышечный тонус в руках низкий, в ногах — ближе к физиологическому. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, равные. Большой родничок 1,5×1,5 см, не выбухает. Рентгенологическое исследование костей предплечья показало изменение структуры эпифизов обеих костей предплечья, характерное для сифилитического остеохондрита. **Заключение.** Описаны сложности диагностики раннего врожденного сифилиса у ребенка в возрасте 2 мес при отсутствии соответствующего анамнеза у матери. Подчеркивается необходимость исключения сифилитической инфекции у младенцев с двигательными нарушениями, рожденных от необследованных матерей.

Ключевые слова: дети, ранний врожденный сифилис, псевдопаралич Парро, клинический случай, остеохондрит.

(Для цитирования: Белялетдинова И. Х., Митрофанова И. В., Кириченко Т. В., Абрамова Е. Н., Арсеньева Т. В., Базарова М. В., Шахгильдян С. В. Псевдопаралич Парро при раннем врожденном сифилисе: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2018; 17 (2): 152–156. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1882)

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный сифилис — тяжелая внутриутробная инфекция, которая поражает большинство органов и систем ребенка и может приводить к его инвалидизации [1]. Основная профилактика врожденного сифилиса заключается в своевременной диагностике и эффективном лечении сифилитической инфекции у женщин. Источником инфекции для плода является только больная мать [1]. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных сифилисом, с целью профилактики врожденного сифилиса проводится трехкратное серологическое обследование всех беременных [2]. Обследованию, лечению и наблюдению длительностью от 1 года до 3 лет подлежат все дети, рожденные от матерей, больных сифилисом [3]. Однако заподозрить такую врожденную патологию

у ребенка при отсутствии сведений о ранее перенесенном сифилисе у матери крайне сложно.

Ранний врожденный сифилис (РВС) легко диагностировать при наличии у ребенка клинических проявлений со стороны кожи и слизистых оболочек, таких как сифилитическая пузырчатка, папулезная сыпь, сифилитический ринит [4]. Сифилитическая пузырчатка — один из первых патогномичных симптомов РВС — обнаруживается уже при рождении или проявляется на первой неделе жизни [5], иногда лишь единичными элементами или десквамацией кожи на ладонях и подошвах [6, 7]. Также достоверным признаком врожденной сифилитической инфекции является диффузная инфильтрация кожи Гохзингера [8], которой предшествует эритема, после чего кожа уплотняется, инфильтрируется, становится гладкой, фиолетово-крас-

ной, кожные складки сглаживаются. Диффузная инфильтрация кожи проявляется утолщением кожи ладоней, подошв, лица. Чаще это происходит на 8–10-й нед жизни ребенка [8]. На коже лица, особенно в области рта и подбородка, из-за постоянной травматизации (сосание, крик) формируются трещины и эрозии, которые после заживления оставляют лучистые рубцы, расположенные вокруг рта (рубцы Фурнье). На коже ягодиц, половых органов, перианальной области возможен аналогичный процесс [8].

Специфический сифилитический ринит, как правило, развивается на 2–6-й нед жизни ребенка и может быть единственным признаком раннего врожденного сифилиса [1]. Ринит проявляется диффузной воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки полости носа и не поддается стандартному лечению с применением местных сосудосуживающих препаратов [1].

У детей грудного возраста специфические костные поражения возникают в виде остеохондритов, периоститов, остеоитов и остеопериоститов с явлениями остеосклероза и значительно реже в виде изолированных очагов деструкции, представляющих собой гуммы (узлы в тканях) [9]. Характерно симметричное поражение костей предплечья и голени [10]. Различают три степени остеохондрита. На 3-й стадии случаются переломы костей в области метафиза. При этом может развиваться псевдопаралич Парро: в пораженной конечности отсутствуют активные движения, попытка произвести пассивное движение сопровождается сильной болезненностью, вызывая плач ребенка [11].

При врожденном сифилисе часто обнаруживается патология внутренних органов (гепато-, спленомегалия, признаки панкреатита, поражение нервной системы). Клинические проявления нейросифилиса, который возникает в 60% случаев РВС, у новорожденных обычно отсутствуют. Диагностика нейросифилиса основывается на серологическом обследовании ликвора и результатах магнитно-резонансной томографии [4]. Известно, что врожденный сифилис может проявляться моносимптомной клинической картиной: только кожные проявления (генерализованная папулезная сыпь, шелушение), изолированное поражение костной системы или внутренних органов [12–14].

Ниже представлено описание случая РВС, протекавшего с моносимптомной клинической картиной, затруднившей диагностику заболевания при первом обращении за медицинской помощью.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент Ф., 2 мес, поступил в Инфекционную клинику больницы (ИКБ) № 1 г. Москвы в мае 2017 г.

Анамнез жизни: ребенок из семьи трудовых мигрантов, прибывших из Молдавии. Родился в Москве, от второй нормально протекавшей беременности и родов. На учете по беременности мать ребенка не состояла. Вес при рождении 3000 г, длина — 51 см; на грудном вскармливании. Выписан из роддома на 3-й сут.

Анамнез заболевания: в возрасте 1 мес отмечались гиперемия, изолированный отек правого предплечья,

Ilmira Kh. Belyaletdinova¹, Irina V. Mitrofanova², Tatjana V. Kirichenko², Elena N. Abramova²,
Tatjana V. Arsenyeva², Marina V. Bazarova², Svetlana V. Shakhgildyan^{1, 2}

¹ Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

² Infectious Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

Early Congenital Syphilitic Pseudoparalysis (Parrot's Disease): A Clinical Case

Background. Congenital syphilis is a severe intrauterine infection which, affecting most of the organs and systems of a child, can lead to his disability. However, it is extremely difficult to suspect congenital syphilis in a child in the absence of information about prior syphilis in his mother. The article presents a case of a monosymptomatic clinical picture of early congenital syphilis. **Description of the Clinical Case.** At the age of 1 month, the child had hyperemia, isolated edema of the right forearm, and restriction of limb movements. He was examined by a pediatrician who suspected a fracture of the forearm bones. X-ray did not show any fracture. The situation was regarded as an allergic reaction; desensitizing therapy was prescribed during which the range of movements in the right arm slightly increased. At the age of 2 months, there was a decrease in the range of movements in the left arm. On admission, the condition was regarded as moderate one. No fever; no signs of intoxication. Skin and visible mucous membranes were not changed. Cardiopulmonary activity was satisfactory. The abdomen was palpable in all compartments, painless. The liver was enlarged 6 cm, of dense consistency. The spleen was enlarged 5 cm. Bowel and bladder functions were normal. Neurological status: the reaction to examination was adequate, emotional cry. Cranial nerves without pathology. Can see and hear. Restricted range of movements in the arms; passive movements were painful. Muscle tone in the arms was low, in the legs — closer to physiological one. Equal and brisk tendon reflexes from the arms and legs. Large fontanel 1.5×1.5 cm, not protruded. X-ray examination of the forearm bones showed a change in the structure of the epiphyses of both forearm bones that was common to syphilitic osteochondritis. **Conclusion.** The article describes the complexity of diagnosis of early congenital syphilis in a child aged 2 months in the absence of a corresponding anamnesis in his mother. The need to rule out syphilitic infection in infants with motor impairments, born from unexamined mothers, has been emphasized.

Key words: children, early congenital syphilis, Parrot's disease, clinical case, osteochondritis.

(For citation: Belyaletdinova Ilmira Kh., Mitrofanova Irina V., Kirichenko Tatjana V., Abramova Elena N., Arsenyeva Tatjana V., Bazarova Marina V., Shakhgildyan Svetlana V. Early Congenital Syphilitic Pseudoparalysis (Parrot's Disease): A Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (2): 152–156. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1882)

ограничение движений в конечности. Осмотрен участковым педиатром — заподозрен перелом. На рентгенограмме данных о переломе нет, ситуация расценена как аллергическая реакция, назначена десенсибилизирующая терапия (диметиндена малеат по 5 капель 3 раза/сут в течение 5 сут). На фоне лечения движения в правой руке несколько увеличились. С конца мая снизился объем движений в левой руке. Осмотрен неврологом поликлиники, направлен на госпитализацию. После осмотров в приемных отделениях двух московских стационаров пациент направлен в ИКБ № 1 г. Москвы с диагнозом «Острый верхний парапарез».

Физикальная диагностика

При госпитализации состояние расценено как среднетяжелое. Не лихорадит, признаков интоксикации нет. Кожа чистая. Зев розовый. В легких аускультативно дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхания 42/мин. Тоны сердца ритмичные, звучные. Частота сердечных сокращений 124/мин. Живот доступен пальпации во всех отделах, безболезненный. Печень +6 см, плотной консистенции. Селезенка +5 см. Стул кашицеобразный, желтый. Мочится адекватно.

В неврологическом статусе: реакция на осмотр адекватная, эмоциональный крик. Черепные нервы без патологии. Видит, слышит. Резкое ограничение объема активных движений рук, пассивные движения в руках вызывают плач ребенка. Мышечный тонус в руках низкий, в ногах — ближе к физиологическому. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, равные. Большой родничок $1,5 \times 1,5$ см, не выбухает.

Предварительный диагноз

На данном этапе обследования заподозрен перелом плечевой кости слева.

Рис. Рентгенограмма костей предплечья ребенка Ф., 2 мес
Fig. X-ray image of the forearm bones of the child F., 2 months



Примечание. Рентгенограммы костей предплечья в прямой проекции. Стрелками указаны зоны отслоения эпифиза — 3-я стадия остеохондрита.

Note. Radiographs of the forearm bones in a straight projection. The arrows indicate the zones of epiphysis detachment — the third stage of osteochondritis.

Диагностические процедуры

Клинический анализ крови: гемоглобин — 73 г/л (норма 103–141), эритроциты — $3,0$ (норма $3,5-5,1 \times 10^{12}$ /л), тромбоциты — 237 тыс. (норма $100-300 \times 10^9$ /л), лейкоциты — 10,7 (норма $6,0-17,5 \times 10^9$ /л); нейтрофилы палочкоядерные — 3% (норма 1–5), сегментоядерные — 27% (норма 16–45); лимфоциты — 35% (норма 45–70), моноциты — 13% (норма 4–10), эозинофилы — 2% (норма 1–5), атипичные мононуклеары — 20% (в норме отсутствуют), скорость оседания эритроцитов — 45 мм/ч (норма 2–10).

Клинический анализ мочи: удельный вес — 1006 (норма 1010–1017), pH — 6,5 (норма 5,0), белок — 0,41 г/л (в норме отсутствует), лейкоциты — 3–4 в поле зрения (п/з) (норма 0–5), эритроциты — 100 в п/з (норма 0–2).

Клинический анализ ликвора: белок — 0,27 г/л (норма 0,22–0,33), цитоз — 14 кл/мкл³ (норма 0–15), глюкоза — 2,5 ммоль/л (норма 2,1–3,9), лактат — 1,6 ммоль/л (норма 1,1–2,8).

Биохимический анализ крови: С-реактивный белок — 96 мг/л (норма 0–5), аспаратаминотрансфераза — 312 МЕ/л (норма < 40), аланинаминотрансфераза — 244 МЕ/л (норма < 40).

Рентгенограмма костей предплечья: изменение структуры эпифизов обеих костей, характерное для сифилитического остеохондрита (рис.).

Осмотр окулистом: зафиксировано снижение фото-реакции. Синдром Аргайла–Робертсона?

Серодиагностика сифилитической инфекции: реакция микропреципитации у ребенка — 1:32 (положительно), у матери — 1:9 (положительно); реакция непрямой гемагглютинации бледных трепонем у ребенка — 1:1290 (положительно), у матери — 1:1290 (положительно); реакция иммобилизации бледных трепонем у ребенка — положительно; реакция иммунофлюоресценции с абсорбцией у ребенка — положительно.

Имуноферментный анализ сыворотки крови у ребенка: иммуноглобулины группы М к *Treponema pallidum* — положительно, группы G — положительно.

Клинический диагноз

Ранний врожденный сифилис с симптомами (поражение костей, печени, селезенки, почек).

Дифференциальная диагностика

Диагностически ценными симптомами были отсутствие истинных парезов рук при снижении в них объема активных движений, а также обнаружение остеохондрита — патогномоничного признака РВС — при рентгенологическом исследовании костей предплечья.

Медицинские вмешательства

Ребенку проводилась антибактериальная терапия пенициллином в дозе 100 000 МЕ 6 раз/сут внутримышечно в течение 14 сут. В дебюте антибактериальной терапии в течение 3 сут отмечалось повышение температуры до фебрильных цифр, расцененное как аллергическая реакция Яриша–Герксгеймера, которая помимо повышения температуры может проявляться ознобом,

снижением артериального давления, тахикардией, тошнотой, головной болью, болью в мышцах, усугублением имевшихся или появлением новых симптомов основного заболевания. Реакция может возникнуть через несколько часов от начала лечения специфическими антибактериальными препаратами у больных спирохетозами (*Treponema*, *Borrelia*) и связана с высвобождением антигенов при массовой гибели бактерий.

Динамика и исходы

На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось — сон спокойный, аппетит сохранен. Печень +4 см, селезенка +4 см. Нарос объем активных движений в руках.

Общий анализ крови: гемоглобин — 68 г/л, эритроциты — $2,8 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 271 тыс., лейкоциты — $9,5 \times 10^9$ /л, п/я — 4%, с/я — 29%, лимфоциты — 58%, моноциты — 8%, эозинофилы — 1%, СОЭ — 62 мм/ч.

Общий анализ мочи: удельный вес — 1008, рН — 6,0, белок — 2,76 г/л, лейкоциты — 17–18 в п/з, эритроциты — 43–44 в п/з.

Ребенок выписан на амбулаторное долечивание по месту постоянной регистрации.

Прогноз

В целом прогноз для жизни благоприятный при междисциплинарном подходе к терапии ребенка и должном уходе со стороны родителей.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы отмечается рост заболеваемости сифилисом среди женщин детородного возраста [15]. Следует сказать, что реальный уровень заболеваемости сифилисом, вероятно, гораздо выше, чем регистрируется официальной статистикой [16]. В частности, более высокие показатели могут быть обусловлены трудовыми мигрантами, которые, по данным региональных служб здравоохранения, находятся в группе риска [16]. В этой связи важно отметить, что Российская Федерация занимает 3-е место среди стран с наибольшим числом трудовых мигрантов (преимущественно из бывших союзных республик) [17]. Известно также, что предоставление медицинской помощи мигрантам осуществляется ограниченно: медицинская помощь доступна менее чем 10% женщин и около 30% детей [18]. Заболеваемость инфекциями, передающимися половым путем, среди мигрантов в разы выше, чем среди населения принимающей стороны [18]. При этом ежегодно в роддомах Москвы появляется на свет около 10 тыс. детей, рожденных жительницами дальнего и ближнего зарубежья [19]. Все вышесказанное определяет необходимость повышения настороженности у врачей первичного звена в отношении социально значимых инфекций, в том числе РВС.

Известно, что диагностика РВС должна быть комплексной и включать оценку клинических проявлений

заболевания с данными анамнеза, результатов серологического и рентгенологического исследований [20]. Последствиями РВС, даже после проведенной специфической терапии, являются низкий физический потенциал и задержка психомоторного развития. Результаты наблюдения показали, что более 70% детей с сифилисом в возрасте 1 года жизни имели задержку психомоторного развития [21].

Как указывалось выше, профилактика сифилитической инфекции включает санитарно-просветительскую работу (об использовании барьерных методов контрацепции); скрининговое обследование населения, в том числе трехкратное серологическое обследование беременных, а также проведение полноценного специфического лечения с последующим клинико-серологическим наблюдением. Однако приведенный клинический пример демонстрирует недостатки оказания медицинской помощи, а именно длительность постановки диагноза, что, вероятно, связано с нехваткой знаний клинических симптомов данной патологии среди врачей первичного звена, а также ограниченной доступностью диагностических тестов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленного клинического случая демонстрирует сложности диагностики РВС у ребенка 2 мес при отсутствии соответствующего анамнеза матери. Необходимо отметить большое значение обследования беременных с целью своевременной диагностики и лечения. У детей с двигательными нарушениями в возрасте до 1 года, рожденных от необследованных матерей, необходимо исключать сифилитическую инфекцию.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента (законного представителя) получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, а также на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях.

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

И. Х. Белялетдинова <https://orcid.org/0000-0003-1630-5282>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кунгуров Н.В., Полякова Н.В., Зильберберг Н.В., Левчик Н.К. Дифференциальная диагностика врожденного и приобретенного сифилиса у детей до двух лет // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — № 5. [Kungurov NV, Polyakova NV, Zilberberg NV, Levchik NK. The differential diagnosis of congenital and acquired syphilis in children up to two years. *Modern problems of science and education*. 2015;(5). (In Russ).] Доступно по: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21812> Ссылка активна на 12.03.2018.
2. Клинические руководства. [Klinicheskie rukovodstva. (In Russ).] Доступно по: cr.rosminzdrav.ru Ссылка активна на 12.03.2018.
3. Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е. Клинико-лабораторные проявления инфекционного процесса у детей с ранним врожденным сифилисом // *Мать и дитя в Кузбассе*. — 2015. — № 1 — С. 25–29. [Matyskina NV, Taranushenko TE. Clinical and laboratory manifestations of infection in children with early congenital syphilis. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2015;(1):25–29. (In Russ).]
4. Мелашенко Т.В., Милиавская И.Р., Горланов И.А., Леина Л.М. О поражении ЦНС при раннем врожденном сифилисе // *Педиатр*. — 2014. — Т. 5. — № 2 — С. 65–68. [Melashenko TV, Milyavskaya IR, Gorlanov IA, Leina LM. CNS defeat in early congenital syphilis. *Pediatr*. 2014;5(2):65–68. (In Russ).]
5. Brighi G, Farneti G, Marangoni A, et al. Congenital syphilis like many years ago. *Case Rep Infect Dis*. 2011;2011:235059. doi: 10.1155/2011/235059.
6. Горланов И.А., Милиавская И.Р., Леина Л.М. Клиника, диагностика и лечение раннего врожденного сифилиса // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2009. — № 3 — С. 73–77. [Gorlanov IA, Milyavskaya IR, Leina LM. Clinical picture, diagnosing and treatment of early congenital syphilis in the neonatal period. *Vestn Dermatol Venerol*. 2009;(3):73–77. (In Russ).]
7. Woods CR. Syphilis in children: congenital and acquired. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005;(16):245–257. doi: 10.1053/j.spid.2005.06.005.
8. Gupta R, Vora RV. Congenital syphilis, still a reality. *Indian J Sex Transm Dis*. 2013;34(1):50–52. doi: 10.4103/0253-7184.112941.
9. Заторская Н.Ф., Перламутров Ю.Н., Лосева О.К., и др. Значение рентгенографии трубчатых костей в диагностике раннего врожденного сифилиса // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2009. — № 6 — С. 37–41. [Zatorskaya NF, Perlamutrov YuN, Loseva OK, et al. The role of X-ray examination of tubular bones in the diagnosis of early congenital syphilis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2009;(6):37–41. (In Russ).]
10. Завадовская В.Д., Зуев А.В., Фатеева С.В. Ультразвуковое исследование в диагностике раннего врожденного сифилиса // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2012. — Т. 11. — № 1 — С. 25–32. [Zavadovskaya VD, Zuyev AV, Fateyeva SV. Ultrasound examination in diagnostic of early congenital syphilis. *Bulletin of Siberian medicine*. 2012;11(1):25–32. (In Russ).]
11. Родионов А.Н. *Сифилис*. — СПб.: Питер; 2007. [Rodionov AN. *Sifilis*. St. Petersburg: Piter; 2007. (In Russ).] Доступно по: <https://studfiles.net/preview/6262442/> Ссылка активна на 12.03.2018.
12. Fan P, Fu M, Liao W, et al. Early congenital syphilis presented with exclusive bending pain of extremity: case report. *J Dermatol*. 2007;34(3):214–216. doi: 10.1111/j.1346-8138.2007.00253.x.
13. Kim HY, Kim BJ, Kim JH, Yoo BH. Early congenital syphilis presenting with skin eruption alone: a case report. *Korean J Pediatr*. 2011;54(12):512–514. doi: 10.3345/kjp.2011.54.12.512.
14. Armangil D, Canpolat FE, Yigit S, et al. Early congenital syphilis with isolated bone involvement: a case report. *Turk J Pediatr*. 2009;51(2):169–171.
15. Куртеева Е.Е. Заболеваемость сифилисом беременных: обзор литературы // *Международный студенческий научный вестник*. — 2016. — № 6 — С. 2. [Kurteeva EE. The incidence of syphilis in pregnant women: a literature review. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik*. 2016;(6):2. (In Russ).]
16. Струин Н.Л., Шубина А.С. Социальные инфекции у мигрантов, факторы, способствующие заболеваемости: обзор литературы // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2015. — № 11 — С. 676–679. [Struin NL, Shubina AS. Social infection of migrants, factors contributing to morbidity: a review. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015;(11):676–679. (In Russ).]
17. Слатвицкая И.И., Арустамян А.С. Международная миграция трудовых ресурсов в современном мире: виды и причины ее возникновения // *Научная гипотеза*. — 2017. — № 4 — С. 35–39. [Slatvitskaya II, Arustamyan AS. Mezhdunarodnaya migratsiya trudovykh resursov v sovremennom mire: vidy i prichiny ee vozniknoveniya. *Nauchnaya gipoteza*. 2017;(4):35–39. (In Russ).]
18. Кузнецова И.Б., Мухарямова Л.М., Вафина Г.Г. Здоровье мигрантов как социальная проблема // *Казанский медицинский журнал*. — 2013. — Т. 94. — № 3 — С. 367–372. [Kuznetsova IB, Mukharyamova LM, Vafina GG. Health of the migrants as a social problem. *Kazan Med Zh*. 2013;94(3):367–372. (In Russ).]
19. Смольяков А.А., Смольяков А.А. Проблемы реализации социальных прав мигрантов в РФ // *Вестник Санкт-Петербургского университета МВД России*. — 2016. — № 1 — С. 63–68. [Smolyakov AA, Smolyakov AA. Problems of the social rights of migrant workers in Russia. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta Ministerstva vnutrennikh del Rossii*. 2016;(1):63–68. (In Russ).]
20. Мартынова Г.П., Кузнецова Н.Ф., Колодина А.А., Белкина А.Б. Критерии лабораторной диагностики различных форм раннего врожденного сифилиса // *Детские инфекции*. — 2014. — Т. 13. — № 4 — С. 59–63. [Martynova GP, Kuznetsova NF, Kolodina AA, Belkina AB. Criteria for laboratory diagnosis of various forms early congenital syphilis. *Detskie infektsii*. 2014;13(4):59–63. (In Russ).]
21. Самодова О.В., Волокитина Т.В. Отдаленные последствия и исходы внутриутробных инфекций (результаты проспективного наблюдения) // *Экология человека*. — 2010. — № 2 — С. 36–42. [Samodova OV, Volokitina TV. Remote consequences and results of congenital infections (results of prospective study). *Ecology, human*. 2010;(2):36–42. (In Russ).]

От редакции

В журнале «Вопросы современной педиатрии» в № 6 2017 г. была опубликована статья «Иммунизация пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: результаты проспективного исследования». Авторы Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Солошенко М.А., Мамутова А.В., Маянский Н.А., Ткаченко Н.Е., Зубкова И.В., Калюжная Т.А., Шахтактинская Ф.Ч., Гайворонская А.Г., Броева М.И., Федосеенко М.В. (*Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (6): 493–501. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1822)

Название этой статьи следует читать так: «Иммунизация пневмококковой конъюгированной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: результаты проспективного исследования».

В журнале «Вопросы современной педиатрии» в № 1 2018 г. была опубликована статья «Роль нарушений эпидермального барьера при атопическом дерматите: современные концепции патогенеза заболевания». Авторы Н.Н. Мурашкин, Э.Т. Амбарчян, А.И. Материкин, Р.В. Епишев (*Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (1): 85–88. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1859).

На стр. 87 название средства по уходу за сухой и чувствительной кожей следует читать так: «Витамин F Либредерм».

DOI: 10.15690/vsp.v17i2.1883

Н.А. Сдвигова, Е.Н. Басаргина, Д.В. Рябцев, К.В. Савостьянов, А.А. Пушков, Н.В. Журкова, Г.В. Ревуненков, О.П. Жарова

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Актуальность генетической верификации некомпактной кардиомиопатии у детей: клинические случаи

Контактная информация:

Сдвигова Наталья Андреевна, аспирант кардиологического отделения НМИЦ здоровья детей, врач-педиатр, детский кардиолог

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-04-90, e-mail: sdvigova-natalya@yandex.ru

Статья поступила: 19.03.2018 г., принята к печати: 26.04.2018 г.

Обоснование. Некомпактная кардиомиопатия — группа генетически гетерогенных, малоизученных заболеваний миокарда с разнообразными клиническими проявлениями (от бессимптомного течения до прогрессирующей систолической дисфункции с симптомами хронической сердечной недостаточности, аритмиями и тромбозэмболическими осложнениями). Учитывая многообразие генетических нарушений, ассоциированных с развитием некомпактной кардиомиопатии, важна генетическая верификация диагноза для определения прогноза и проведения полноценного медико-генетического консультирования семей, в которых имеются случаи заболевания. **Описание клинического случая.** В статье представлены два клинических наблюдения тяжелого течения некомпактной кардиомиопатии с ремоделированием полостей сердца по дилатационному фенотипу. С целью уточнения этиологии заболевания проведено молекулярно-генетическое исследование методом прямого автоматического секвенирования с анализом целевых областей 404 генов, мутации в которых описаны при наследственных заболеваниях сердца и сосудов. После верификации мутации (в генах ACTC1 и MYBPC3) проведен поиск выявленной нуклеотидной замены в образцах венозной крови родителей и в одном случае — в образце ДНК плода. Определен тип наследования, проведена оценка вероятности повторного возникновения заболевания у сиблингов при последующих беременностях. **Заключение.** Описание клинических случаев демонстрирует важность генетической верификации диагноза у пациентов с некомпактной кардиомиопатией для определения прогноза заболевания и разработки алгоритма наблюдения за родственниками пробанда.

Ключевые слова: кардиомиопатия, некомпактный миокард, клинический случай, гены ACTC1, MYBPC3, мутации, медико-генетическое консультирование.

(Для цитирования: Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Рябцев Д.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Журкова Н.В., Ревуненков Г.В., Жарова О.П. Актуальность генетической верификации некомпактной кардиомиопатии у детей: клинические случаи. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (2): 157–165. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1883)

157

Nataliya A. Sdvigova, Elena N. Basargina, Dmitry V. Ryabtsev, Kirill V. Savostyanov, Alexander A. Pushkov, Natalia V. Zhurkova, Grigory V. Revunenkov, Olga P. Zharova

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

The Urgency of Genetic Verification of Non-Compaction Cardiomyopathy in Children: Clinical Cases

Background. Non-compaction cardiomyopathy is a group of genetically heterogeneous, poorly studied myocardial diseases with a variety of clinical manifestations (from asymptomatic course to progressive systolic dysfunction with symptoms of chronic heart failure, arrhythmias, and thromboembolic complications). Considering the variety of genetic disorders associated with the development of non-compaction cardiomyopathy, genetic verification of the diagnosis is important for determining the prognosis and conducting genetic counselling of families with cases of the disease. **Description of the Clinical Case.** The article presents two clinical observations of a severe course of non-compaction cardiomyopathy with remodeling of the heart cavities according to the dilated phenotype. In order to clarify the disease etiology, a molecular genetic study was conducted using the method of direct automatic sequencing with the analysis of targeted regions of 404 genes which mutations are described in hereditary diseases of the heart and blood vessels. After verifying the mutation (in the ACTC1 and MYBPC3 genes), we performed a search for the detected nucleotide substitution in the venous blood samples of parents and in one case — in the fetal DNA sample. The mode of inheritance has been determined; the probability of recurrence of the disease in siblings in subsequent pregnancies has been estimated. **Conclusion.** The description of clinical cases shows the importance of genetic verification of the diagnosis in patients with non-compaction cardiomyopathy for determining the disease prognosis and developing an algorithm for monitoring relatives of a proband.

Key words: cardiomyopathy, non-compacted myocardium, clinical case, ACTC1 and MYBPC3 genes, mutations, genetic counselling.

(For citation: Sdvigova Nataliya A., Basargina Elena N., Ryabtsev Dmitry V., Savostyanov Kirill V., Pushkov Alexander A., Zhurkova Natalia V., Revunenkov Grigory V., Zharova Olga P. The Urgency of Genetic Verification of Non-Compaction Cardiomyopathy in Children: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (2): 157–165. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1883)

ОБОСНОВАНИЕ

Некомпактная кардиомиопатия — группа генетически гетерогенных заболеваний сердца, характеризующихся наличием двухслойной структуры миокарда — некомпактного (трабекулярного) и расположенного под ним компактного слоев [1, 2]. Эта нозология представляет большой интерес для клиницистов, поскольку частота ее выявления благодаря современным ультразвуковым и магнитно-резонансным методам диагностики в настоящее время значительно увеличилась. Однако ряд специалистов считает, что распространенность заболевания остается недооцененной [3–5]. Клинические проявления некомпактной кардиомиопатии чрезвычайно разнообразны и варьируют от бессимптомных, случайно выявленных при скрининговом обследовании членов семьи случаев до случаев тяжелого прогрессирующего течения болезни с симптомами хронической сердечной недостаточности, аритмии, тромбоэмболических осложнений и наступления летального исхода [6–8].

У пациентов с некомпактной кардиомиопатией возможны различные варианты ремоделирования сердца — дилатационный, рестриктивный, гипертрофический и смешанный, сочетающий в себе признаки вышеописанных форм [9–11]. Для детей с ремоделированием по дилатационному фенотипу на фоне некомпактной кардиомиопатии характерно более тяжелое течение заболевания с неблагоприятным исходом по сравнению с пациентами, имеющими смешанный, без систолической дисфункции, или гипертрофический фенотип [10, 12].

В настоящее время генетическая гетерогенность некомпактной кардиомиопатии не вызывает сомнений [13, 14]. Известно, что некомпактная кардиомиопатия ассоциирована с различными хромосомными аномалиями [13, 14], митохондриальными заболеваниями [15], X-сцепленными синдромами (в т.ч. синдром Барта, нейромышечные болезни) [1], мутациями в генах-саркомерах с аутосомно-доминантным типом наследования [16, 17], варьирующей экспрессивностью и неполной пенетрантностью.

В соответствии с практическими рекомендациями и заключениями экспертных сообществ, тактика ведения пациентов с кардиомиопатиями включает в себя генетическое тестирование, оценку семейного анамнеза, клинический и генетический скрининг членов семьи пробанда, в т.ч. медико-генетическое консультирование [18, 19]. Проведение молекулярно-генетического исследования в семьях с отягощенной наследственностью по кардиомиопатиям помогает как исключить наличие болезни у ряда родственников, так и выявить патогенные генетические варианты. Последнее обуславливает необходимость проводить, во-первых, регулярный клинический мониторинг с целью раннего выявления дисфункции и назначения при необходимости терапии, а во-вторых, медико-генетическое консультирование по вопросам планирования семьи, в т.ч. посредством пренатальной и преимплантационной диагностики.

Цель описания клинических случаев — продемонстрировать возможности генетической верификации диагноза при некомпактной кардиомиопатии для определения прогноза заболевания и разработки алгоритма наблюдения за родственниками пробанда.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример № 1

О пациенте

Пациентка К., возраст 2 года 8 мес. Из анамнеза известно, что наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена: со слов родителей пациентки, заболеваний сердечно-сосудистой системы у родственников 1-й и 2-й линии родства (врожденные пороки сердца, нарушения ритма и проводимости сердца, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, кардиомиопатия), случаев внезапной смерти лиц молодого возраста (до 40 лет) не отмечалось. Ребенок от матери 27 лет, от 1-й беременности, протекавшей на фоне гиперкоагуляции (нарушение фетоплацентарного кровообращения, изменения параметров гемостаза по данным лабораторных анализов) на всем протяжении беременности (медикаментозная коррекция эноксапарином натрия в I триместре, дипиридамолом — во II триместре), с большой прибавкой в весе (+20 кг), от первых самостоятельных родов. Масса тела при рождении 2990 г, длина тела 49 см, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Неонатальный период без особенностей. В возрасте 1,5 мес при проведении планового эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования выявлены регургитация крови 1-й степени в митральном клапане, открытое овальное окно 3 мм, открытый артериальный проток 1,8 мм, в остальном — без патологии. При контроле по поводу фетальных коммуникаций (открытое овальное окно, открытый артериальный проток) в 3 мес по данным ЭхоКГ отмечалась отрицательная динамика, проявлявшаяся дилатацией левых отделов сердца: левое предсердие (ЛП) 22 мм, Z-score 2,68 (норма до 17 мм, Z-score — до 2,0), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) 32 мм (норма до 24 мм), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ 27 мм, Z-score 4,4 (норма до 19,5 мм, Z-score — до 2,0), снижение фракции выброса (ФВ) по Тейхольцу до 48% (норма от 65%), увеличение регургитации на митральном клапане до 2-й степени, открытое овальное окно 1,5 мм.

Физикальная диагностика

В связи с выявленными изменениями девочка госпитализирована в кардиологическое отделение НИИЦ здоровья детей (ранее Научный центр здоровья детей, Москва) в возрасте 4 мес. При осмотре: дефицит массы тела (процент дефицита веса от должного веса соответственно росту) 6,5%, периорбитальный и периоральный цианоз, мраморность кожи, дистальный гипергидроз, перкуторно расширение границ относительной тупости сердца (левая — +1 см от левой среднеключичной линии, правая — по правой парастернальной линии, верхняя — 2-е ребро), аускультативно систолический шум над всей поверхностью сердца с экстракардиальным проведением в левую аксиллярную область и на спину.

Предварительный диагноз

На основании жалоб, данных анамнеза, результатов клинического обследования поставлен предварительный диагноз: «Кардиомиопатия, дилатационный фенотип. Недостаточность митрального клапана. Хроническая сердечная недостаточность 2А ст. Функциональный класс II по Ross».

Диагностические процедуры

По данным ЭхоКГ (рис. 1), предсердия дилатированы (ЛП 20×44 мм, диаметр 20 мм при норме < 16 мм; правое предсердие, ПП, 22×29 мм, диаметр 22 мм при норме < 16,6 мм) и левый желудочек (КДР 31 мм, норма < 24 мм), снижена сократимость сердца (ФВ по Тейхольцу 44%, по Симпсону — 38%), некомпактный миокард (в области верхушки отношение некомпактного слоя к компактному 8:3), недостаточность митрального клапана 2-й ст. на фоне аннулоэктазии.

Клинический диагноз

Кардиомиопатия, дилатационный фенотип; некомпактный миокард левого желудочка. Недостаточность митрального клапана 2-й степени. Хроническая сердечная недостаточность IIA ст. Функциональный класс II по Ross.

Дифференциальная диагностика

Учитывая характер течения заболевания, проводилась дифференциальная диагностика между врожденным пороком сердца (врожденная недостаточность митрального клапана) и кардиомиопатией, на момент первичного поступления сохранялась неопределенность в постановке окончательного диагноза. В ходе дальнейшего наблюдения, интраоперационной оценки состояния митрального клапана, результатов генетической диагностики подтвержден диагноз неклассифицируемой кардиомиопатии.

Медицинские вмешательства

Подобрана терапия, направленная на купирование симптомов хронической сердечной недостаточности (каптоприл 1 мг/кг в сутки, бисопролол 1 мг/сут, дигоксин 0,02 мг/сут, торасемид 0,625 мг/сут) и профилак-

тику тромбообразования (ацетилсалициловая кислота 6,25 мг/сут), метаболическая терапия (калия и магния аспартат, убидекаренон).

Динамика и исходы

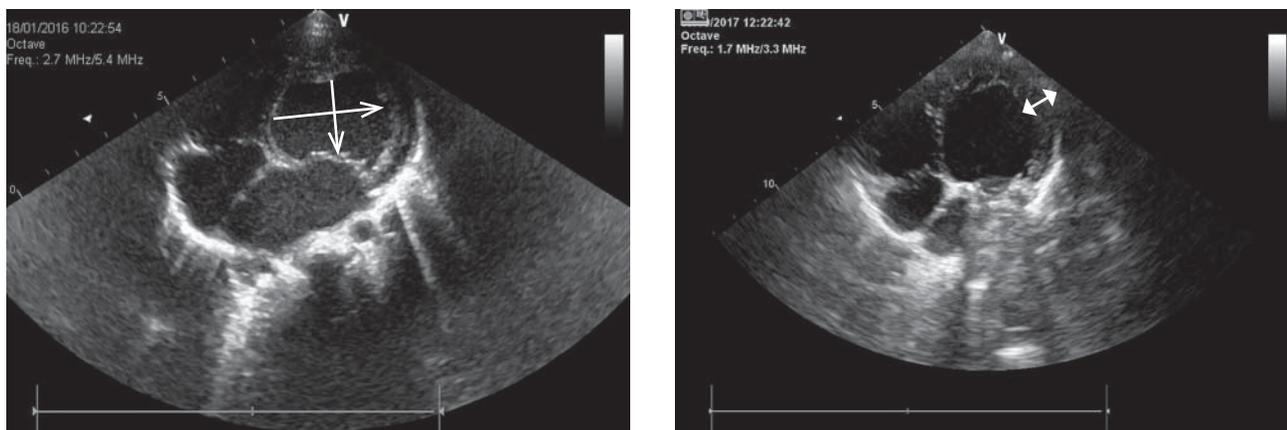
На фоне проводимого медикаментозного лечения состояние ребенка с отрицательной динамикой как клинически (появились тахикардия, тахипноэ, гепатоспленомегалия), так и по результатам ЭхоКГ (прогрессирующая дилатация всех камер сердца: в 7 мес ЛП 29×36 мм, ПП 26×30 мм, ПЖ 14 мм, конечно-диастолический/конечно-систолический диаметр ЛЖ 37/31 мм), снизилась сократительная способность миокарда (ФВ по Тейхольцу 22%), увеличилась регургитация на митральном клапане до 4-й степени на фоне анулоэктазии.

В возрасте 10 мес произошло резкое ухудшение состояния за счет дыхательной и сердечной недостаточности, что потребовало экстренной госпитализации в отделение реанимации НМИЦ здоровья детей. Учитывая сохраняющуюся недостаточность митрального клапана 4-й ст., не поддающуюся консервативному лечению и препятствующую уменьшению проявлений хронической сердечной недостаточности, принято решение о хирургической коррекции. По жизненным показаниям проведена операция протезирования митрального клапана механическим протезом Sent Jude 17 мм; послеоперационный период протекал без осложнений. Учитывая характер течения основного заболевания, продолжена медикаментозная терапия, направленная, согласно клиническим рекомендациям, на купирование хронической сердечной недостаточности [20].

Через 1 год после хирургической коррекции недостаточности митрального клапана в динамике по данным ЭхоКГ отмечаются уменьшение размеров левых отделов сердца

Рис. 1. Результаты эхокардиографического исследования левого желудочка сердца пациентки К.: изменения до и после оперативного лечения

Fig. 1. The results of an echocardiographic study of the left ventricle of patient K.: Changes before and after surgery



Примечание. Слева: эхокардиография, выполненная в возрасте 6 мес, 4-камерная позиция: выраженная дилатация левого желудочка (размеры обозначены стрелками) с недостаточностью митрального клапана 3–4-й степени. Справа: эхокардиография, выполненная в возрасте 1 года 9 мес, 4-камерная позиция: состояние после протезирования митрального клапана, некомпактность миокарда в области верхушки левого желудочка (стрелкой отмечен некомпактный миокард).

Note. Left: Echocardiography performed at the age of 6 months, 4-chamber position: Marked dilatation of the left ventricle (dimensions are indicated by arrows) with grade 3–4 mitral valve regurgitation. Right: Echocardiography performed at the age of 1 year 9 months, 4-chamber position: Condition after mitral valve replacement, myocardial non-compaction in the left ventricle apex (the arrow marks the non-compacted myocardium).

(в 1 год 10 мес КДР ЛЖ 32 мм, КСР 27 мм, ЛП 21×21 мм), улучшение сократительной способности миокарда (ФВ по Тейхольцу 37%, по Симпсону — 46%), гемодинамические параметры протеза в митральной позиции удовлетворительные, регургитации нет. На фоне уменьшения размеров полостей сердца соотношение некомпактного слоя миокарда к компактному 3:1. Клинически состояние ребенка значительно улучшилось, физическое и психомоторное развитие соответствует возрасту.

Учитывая тяжелое течение заболевания, потребовавшее оперативного лечения, с целью генетической верификации диагноза ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру на оборудовании Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США) с исследованием целевых областей 404 генов (кардиопанель), мутации в которых приводят к развитию известных к настоящему времени наследственных болезней сердца и сосудов. Биоинформатический анализ полученных данных проводился при помощи программ Alamut Batch и Alamut Focus (Interactive Biosoftware, Франция). В результате в экзоне 4 гена *ACTC1* (OMIM 102540) выявлена нуклеотидная замена с.477T>A в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене р.D159E. Нуклеотидная замена ранее не описана. По данным компьютерного анализа (Alamut Visual), является патогенной. Ранее мутации в данном гене, согласно базе OMIM, описаны при дилатационном фенотипе кардиомиопатии, гипертрофическом фенотипе, некомпактном миокарде левого желудочка [21, 22].

Принимая во внимание молодой возраст родителей, с целью медико-генетического консультирования по вопросу повторных беременностей, с учетом результатов молекулярно-генетической диагностики выполнен поиск нуклеотидной замены с.477T>A в экзоне 4 гена *ACTC1* в образцах венозной крови матери и отца ребенка: мутаций не обнаружено.

Прогноз

Оценка прогноза для жизни и здоровья пациента затруднена, поскольку на фоне скорректированной медикаментозной терапии возможны как стабилизация состояния ребенка с минимальными проявлениями хронической сердечной недостаточности, так и развитие торпидного течения хронической сердечной недостаточности, резистентной к лечению. По мере взросления ребенка, вероятно, потребуются повторная операция по замене протеза митрального клапана.

Прогноз для семьи: мутация у ребенка имеет характер *de novo*, вероятность повторных случаев кардиомиопатии с тяжелым течением, вызванной вышеописанной мутацией, в данной семье у сиблингов не выше, чем в общей популяции.

Временная шкала

Динамика эхокардиографических изменений и содержания проBNP за время наблюдения представлены в табл. 1. Данные ЭхоКГ до и после оперативного лечения представлены на рис. 1.

Клинический пример № 2

О пациенте

Пациентка Ф., возраст 7 лет 9 мес. Из анамнеза известно, что у бабушки по материнской линии — артериальная гипертензия. Представлены результаты ЭхоКГ родителей — без патологии.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне обострения хронического пиелонефрита в конце I триместра (антибактериальная терапия комбинированным препаратом амоксициллина и клавулановой кислоты). На 25-й нед беременности в моче выделены ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, а также цитомегаловируса. При повторном исследовании (в 35 нед) ДНК вируса простого герпеса обнаружена в крови (проведена

Таблица 1. Динамика изменений показателей эхокардиограммы и содержания проBNP у пациентки К.

Table 1. Dynamics of changes in echocardiogram indices and proBNP content in patient K.

Показатели	Возрастные периоды					
	3 мес	6 мес	9 мес	1 год 3 мес*	1 год 9 мес	2 года 3 мес
ЧСС, уд/мин	130	176	161	108	150	135
КДР ЛЖ, мм	32	36	42	37	32	36
Z-score КДР ЛЖ	4,45	4,74	5,8	4,45	1,52	2,5
КСР ЛЖ, мм	27	31	32	27	26	26
ЛП (размеры), мм	20×44	29×36	43×47	26×31	21×21	23×25
Недостаточность митрального клапана, ст.	1,5–2	3–4	4	min	min	min
ФВ по Тейхольцу, %	40	22	20	47	37	56
ФВ по Симпсону, %	30	33	30	36	46	36
proBNP, пг/мл	-	-	-	1110	513	460

Примечание. * — после оперативного лечения. ЧСС — частота сердечных сокращений, КДР/КСР ЛЖ — конечный диастолический/ систолический размер левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса, Z-score — стандартизованная оценка, proBNP — форма прогормона мозгового натрийуретического пептида.

Note. * — after surgery. ЧСС — heart rate, КДР/КСР ЛЖ — left ventricular end-diastolic/systolic dimension, ЛП — left atrium, ФВ — ejection fraction, Z-score — standardized score, proBNP — a form of prohormone of brain natriuretic peptide.

иммунокорректирующая терапия с внутривенным введением иммуноглобулинов).

Ребенок рожден путем кесарева сечения (первичная слабость родовой деятельности). Вес при рождении 3950 г, длина тела 58 см, оценка по шкале APGAR 6/7 баллов. С рождения выслушан систолический шум, дополнительное обследование в неонатальный период не проведено. Родители отмечали мраморность кожного покрова, цианоз носогубного треугольника.

В возрасте 6 мес впервые выполнена ЭхоКГ: установлены выраженная дилатация ЛЖ (КДР 36 мм, КСР 30 мм), снижение сократительной способности миокарда (ФВ по Тейхольцу 28%), недостаточность митрального клапана 1–2-й степени, губчатый миокард.

В связи с обнаруженными изменениями госпитализирована в кардиологическое отделение НМИЦ здоровья детей в возрасте 7 мес.

Физикальная диагностика

При осмотре: цианоз носогубного треугольника, периорбитальные тени, перкуторные границы относительной сердечной тупости расширены (правая — по правой парастеральной линии, верхняя — на уровне II межреберья, левая — на 2 см кнаружи от среднеключичной линии); аускультативно тоны сердца ритмичные, приглушены, систолический шум на верхушке, с экстракардиальным проведением в левую аксиллярную область, на спину, акцент 2-го тона над легочной артерией, частота сердечных сокращений 130/мин, гепатомегалия до +2,5 см от края правой реберной дуги.

Предварительный диагноз

На основании жалоб, данных анамнеза, результатов клинического осмотра поставлен предварительный диагноз: «Кардиомиопатия, дилатационный фенотип, некомпактный миокард левого желудочка. Недостаточность митрального клапана 2-й ст. Хроническая сердечная недостаточность 2Б ст.».

Диагностические процедуры

По данным ЭхоКГ: левая вентрикуломегалия (КДР ЛЖ 35 мм, КСР 30 мм) со снижением сократительной функции миокарда (ФВ по Тейхольцу 30%), признаки некомпактного миокарда тотально по всем сегментам, за исключением базальных отделов межжелудочковой перегородки, недостаточность митрального клапана 2-й ст., недостаточность трикуспидального клапана 1-й ст.

Клинический диагноз

Кардиомиопатия, дилатационный фенотип, некомпактный миокард левого желудочка. Недостаточность митрального и трикуспидального клапана. Хроническая сердечная недостаточность 2Б-А ст. Функциональный класс II по Ross.

Дифференциальная диагностика

Проводилась между дилатационным фенотипом кардиомиопатии и изолированным некомпактным миокардом левого желудочка. Учитывая выраженную дилатацию левых отделов с губчатым миокардом, поставлен вышеуказанный диагноз.

Медицинские вмешательства

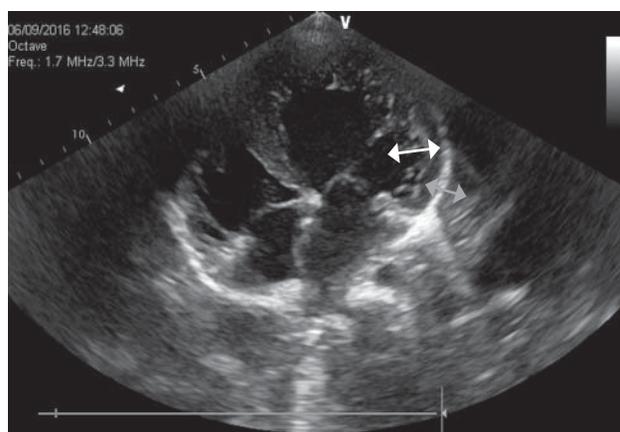
Разработана стратегия лечения, направленная на купирование симптомов хронической сердечной недостаточности (дигоксин 0,03 мг/сут, каптоприл 1 мг/кг в сутки, карведилол 0,5 мг/сут, фуросемид, гидрохлортиазид + триамтерен), профилактику тромбообразования (ацетилсалициловая кислота 12,5 мг/сут), иммунокоррекцию (иммуноглобулин человека нормальный 1 г/кг). Проведена метаболическая терапия (пентоксифиллин, калия и магния аспарагинат).

Динамика и исходы

В дальнейшем ребенок регулярно (1 раз в 4–6 мес) обследовался в условиях стационара кардиологического отделения НМИЦ здоровья детей. На фоне медикаментозной терапии отмечалась прогрессирующая дилатация размеров полостей сердца с ухудшением систолической функции. В связи с этим выполнялась коррекция медикаментозной терапии (проводились лечение высокими дозами диуретиков, курсы введения внутривенных иммуноглобулинов, глюкокортикостероидов). Результаты ЭхоКГ на фоне проводимой терапии (в возрасте 5 лет 6 мес) представлены на рис. 2.

В возрасте 6 лет 5 мес проведена магнитно-резонансная томография сердца с внутривенным контрастированием: ЛЖ шаровидной формы (конечный диастолический объем ЛЖ по отношению к площади тела 144 мл/м² при норме до 95 мл/м², конечный систолический объем ЛЖ по отношению к площади тела 111 мл/м² при норме до 35 мл/м²), просвет верхушечного сегмента практически полностью занят сетью trabecul, распространяющихся по всем стенкам до середины среднего сегмента; выраженное снижение сократительной способности миокарда (ФВ 23% при норме от 51%) (рис. 3).

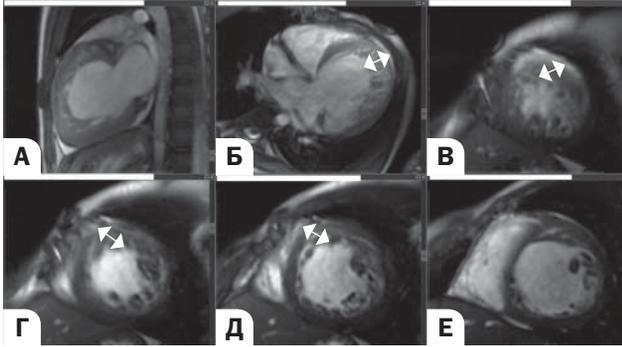
Рис. 2. Эхокардиограмма левого желудочка пациентки Ф.
Fig. 2. Echocardiogram of the left ventricle of patient F.



Примечание. Снимок выполнен в возрасте 5 лет 6 мес; 4-камерная позиция: некомпактный миокард левого желудочка со значимой дилатацией (белой стрелкой) отмечен некомпактный слой, серой — компактный).
Note. The image was taken at the age of 5 years 6 months; 4-chamber position: Non-compacted myocardium of the left ventricle with significant dilatation (white arrow indicates a trabecular layer, gray arrow — a compact layer).

Рис. 3. Данные магнитно-резонансной томографии сердца с его внутривенным контрастированием у пациентки Ф.

Fig. 3. The results of magnetic resonance imaging of the heart with its intravenous contrast in patient F.



Примечание. А — 2-камерная проекция, Б — 4-камерная проекция, В–Е — проекции по коротким осям. Стрелкой отмечен некомпактный миокард.

Note. А — 2-chamber projection, В — 4-chamber projection, В–Е — projections on short axes. The arrow marks the non-compacted myocardium.

С целью генетической верификации диагноза выполнено молекулярно-генетическое исследование методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру с использованием кардиопанели, указанной выше. В экзоне 06 гена *MYBPC3* выявлена мутация с.772G>A в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене р.Е258К. Мутация описана ранее у больных с гипертрофической кардиомиопатией [23]. Кроме того, в экзоне 33 гена *MYBPC3* (OMIM 600958) выявлена мутация с.3697C>Т в гетерозиготном состоянии, приводящая к терминации трансляции р.Q1233Х. Мутация также описана ранее у больных гипертрофической кардиомиопатией [24].

Для определения типа наследования в данной семье выполнен поиск найденных у ребенка мутаций в образцах венозной крови обоих родителей: у матери девочки, 1978 г.р., в экзоне 33 гена *MYBPC3* выявлена нуклеотидная замена с. 3697C>Т в гетерозиготном состоянии, приводящая к терминации трансляции р. Q1233Х; у отца, 1974 г.р., в экзоне 06 гена *MYBPC3* выявлена мутация с.772G>А в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене р.Е258К. По данным ЭхоКГ, изменений состояния сердца у родителей не отмечалось.

При наступлении последующей беременности с целью дородовой диагностики на 16-й нед проведен кордоцентез для получения образца крови плода. Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы экзоны 06 и 33 гена *MYBPC3* с прилегающими интронными областями: нуклеотидных замен g.47353740G>А и g.47369975C>Т в гене *MYBPC3* не выявлено.

Генеалогическое древо семьи Ф. с алгоритмом диагностики представлено на рис. 4.

Таким образом, развитие кардиомиопатии с тяжелым течением в постнатальном периоде, вызванной вышеописанными мутациями, невозможно. Родителям ребенка даны рекомендации о необходимости углубленного обследования и динамического наблюдения у кардиолога.

Прогноз

Прогноз для жизни и здоровья неблагоприятный, вероятно развитие торпидной хронической сердечной недостаточности с прогрессирующим течением и необходимостью проведения трансплантации сердца в дальнейшем.

Временная шкала

Результаты ЭхоКГ в динамике представлены в табл. 2.

Рис. 4. Генеалогическое древо семьи Ф. с алгоритмом диагностики
Fig. 4. Genealogical tree of family F. with a diagnostic algorithm

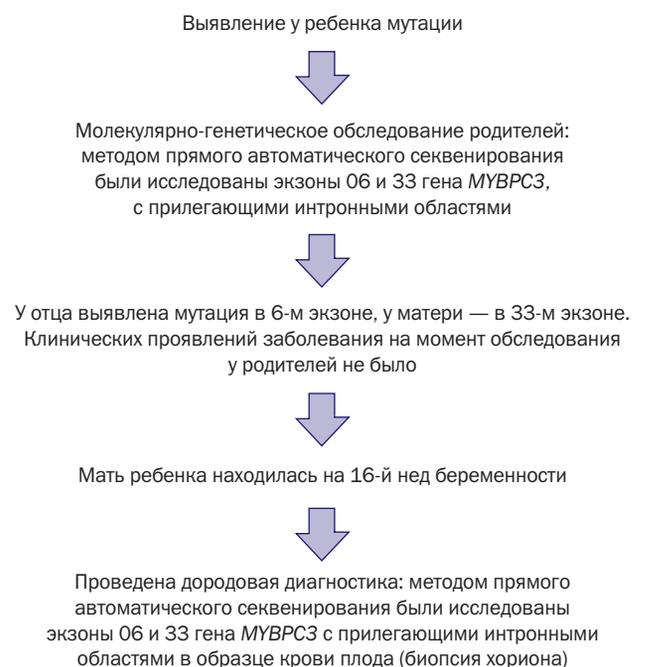
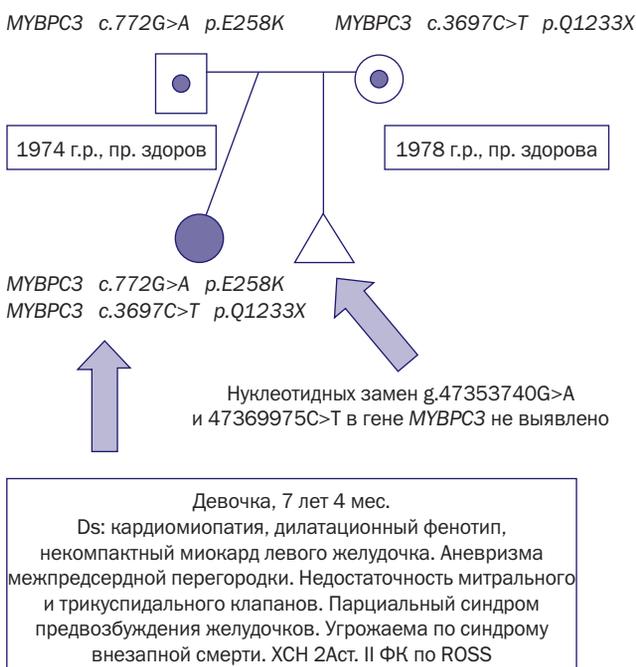


Таблица 2. Динамика показателей эхокардиограммы пациентки Ф. за время наблюдения
Table 2. Dynamics of echocardiogram indices of patient F. during the follow-up period

Показатели	Возрастные периоды												
	7 мес	9 мес	1 год 4 мес	1 год 10 мес	2 года 4 мес	3 года	3 года 10 мес	4 года 11 мес	5 лет 6 мес	5 лет 11 мес	6 лет 5 мес	6 лет 11 мес	7 лет 4 мес
ЧСС, уд/мин	140	130	120	104	120	73	93	93	94	111	80	75	81
КДР ЛЖ, мм	35	33	36	36	41	43	43	42	46	48	48,6	46,5	49
Z-score КДР ЛЖ	5,6	5,2	4,14	3,42	4,39	3,64	3,49	3,37	4,1	4,34	4,57	3,13	4,25
КСР ЛЖ, мм	30	27	28	29	34	32	33	34	39	40	40	35,8	38,8
ЛП (размеры), мм	22×24	22×26	24×23	19×25	21×25	27×28	23×31	28×32	30×33	31×33	30×33	30×37	30×31
ФВ по Тейхольцу, %	30	42	49	40	35	52	46	42	33	32	37	46	43
ФВ по Симпсону, %	45	50	46	45	31	37	44	36	23	32	34	42	41

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений, КДР/КСР ЛЖ — конечный диастолический/систолический размер левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса.

Note. ЧСС — heart rate, КДР/КСР ЛЖ — left ventricular end-diastolic/systolic dimension, ЛП — left atrium, ФВ — ejection fraction.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический пример № 1 демонстрирует случай тяжелого течения дилатационного фенотипа некомпактной кардиомиопатии у ребенка раннего возраста с развитием тотальной недостаточности митрального клапана, потребовавшей проведения хирургической коррекции в экстренном порядке по жизненным показаниям. Учитывая характер течения заболевания, проводилась дифференциальная диагностика между врожденным пороком сердца (врожденная недостаточность митрального клапана) и кардиомиопатией: при выполнении хирургической коррекции недостаточности митрального клапана отмечалось значительное увеличение сердца в размерах за счет левых отделов; створки митрального клапана тонкие, фиброзно не измененные; в полости левого желудочка эндокард с признаками фиброэластоза. По результатам молекулярно-генетического исследования выявлена нуклеотидная замена в гене *ACTC1*, ранее не описанная. Мутации в данном гене описаны при септальных дефектах [25], различных фенотипах кардиомиопатий [21, 26], но, по нашему мнению, не связаны с изолированным развитием недостаточности атриовентрикулярных клапанов.

Мутации в гене *ACTC1*, кодирующем белок альфа-актин — один из основных компонентов сердечной мышцы, описаны при различных патологиях — дефекте межпредсердной перегородки, дилатационном и гипертрофическом фенотипе кардиомиопатий, а также при некомпактном миокарде левого желудочка [21, 25, 26]. В исследовании L. Monserrat и соавт. на выборке из 267 пациентов с клиническими проявлениями гипертрофии миокарда и/или признаками некомпактности миокарда выполнили поиск мутации E101K в гене *ACTC1* [26]. Мутация была выявлена у 4 пациентов с гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии и 1 пациента с некомпактным миокардом ЛЖ (пробанды не являлись родственниками). В ходе дальнейшего скрининга родственников пациентов аналогичные мутации были обнаружены у 46 членов семьи: эхокардиографическая картина 23 пациентов соответствовала критериям

некомпактного миокарда, у 22 отмечались признаки повышенной трабекулярности в верхушке левого желудочка, у 3 — признаки рестриктивного фенотипа кардиомиопатии. У 9 пациентов вышеописанные изменения сочетались с септальными дефектами (у 8 дефект межпредсердной перегородки, у 1 дефект межжелудочковой перегородки). Важно отметить, что у родственников, которые не являлись носителями мутации, изменений со стороны сердца не отмечалось [26].

S. Klaassen и соавт. провели молекулярно-генетический анализ когорты из 63 неродственных взрослых пациентов с ультразвуковыми признаками некомпактного миокарда без других структурных аномалий сердца [21]. Мутация E101K в гене *ACTC1* была выявлена у 2 неродственных пациенток: у женщины 38 лет с симптомами хронической сердечной недостаточности и легочной гипертензии и у девочки-подростка 15 лет, имеющей в анамнезе синкопальные состояния, потребовавшие постановки кардиовертера-дефибриллятора. При обследовании родственников первой линии аналогичные мутации были обнаружены у отцов пробандов [19].

Отсутствие выявленной нуклеотидной замены у родителей нашей пациентки, не имеющих признаков кардиомиопатии по данным ЭхоКГ, подтверждает патогенность мутации. Кроме того, определен характер возникновения мутации *de novo*, что позволяет предположить отсутствие риска повторного возникновения кардиомиопатии, вызванной мутацией в гене *ACTC1*, в данной семье при последующих беременностях, однако не исключает вероятности иной мутации *de novo*.

В клиническом наблюдении № 2 демонстрируется случай некомпактной кардиомиопатии с дилатационным фенотипом у ребенка дошкольного возраста с ранним дебютом заболевания и тяжелым течением. Учитывая характер заболевания, малую эффективность медикаментозной терапии, в дальнейшем пациенту с высокой долей вероятности потребуется проведение радикального оперативного лечения — трансплантации сердца, сопряженного со значительными этическими, правовыми (нехватка донорских органов, длительный лист

ожидания, психоэмоциональные проблемы реципиента, связанные с идентификацией себя как личности после пересадки чужого сердца после биологической смерти донора, отсутствие в России закона о детском донорстве в трансплантологии, возможность использования органов только от совершеннолетних доноров, чьи антропометрические показатели не подходят маленьким детям) и медицинскими трудностями (в т.ч. инфекционные осложнения, риск отторжения трансплантата).

При проведении молекулярно-генетического анализа выявлены 2 нуклеотидные замены в гене *MYBPC3*, одну из которых девочка получила от матери, а другую — от отца. Обе мутации были ранее описаны при гипертрофическом фенотипе кардиомиопатий [24, 25]. Доказана роль гена *MYBPC3* в развитии некомпактного миокарда ЛЖ, дилатационного и гипертрофического фенотипа кардиомиопатии [27–29]. Ген картирован на хромосоме 11 и кодирует миозинсвязывающий протеин С. Функция данного белка заключается в связывании тяжелых цепей миозина в тонкие филаменты и титина в эластичные филаменты, а фосфорилирование данного протеина обеспечивает модулирование сокращения [25, 27, 29].

S. Probst и соавт. в когорте из 63 пациентов западноевропейского происхождения проанализировали 8 генов саркомера и идентифицировали 5 пробандов с 4 различными гетерозиготными мутациями в гене *MYBPC3* в 2 семьях [29]. В одной семье мутации были выявлены у 70-летнего отца, предъявлявшего жалобы на одышку, и его сына. При обследовании обоих пациентов по данным ЭхоКГ отмечались признаки некомпактного миокарда в области нижней стенки ЛЖ. Во второй семье у женщины эхокардиографические признаки некомпактного миокарда верхушки и средней части межжелудочковой перегородки сочетались с нарушениями ритма сердца (трепетание желудочков) и потребовали имплантации кардиовертера-дефибриллятора [29].

На момент проведения исследования у родителей обследованной нами пациентки не отмечалось признаков кардиомиопатии по данным скринингового ЭхоКГ. Однако, учитывая возможность дебюта заболевания в более позднем возрасте, а также реализацию различных фенотипов болезни при одинаковых мутациях, описанных ранее [25, 27, 29], рекомендовано медицинское наблюдение с регулярным проведением электро- и эхокардиографии не реже 1 раза в год. Вероятно, сочетание двух мутаций привело к такому тяжелому течению заболевания у ребенка.

При наступлении повторной беременности возникла необходимость в проведении дородовой диагностики для определения тактики дальнейшего ведения беременности. После получения образца венозной крови плода путем кордоцентеза был выполнен молекулярно-генетический поиск нуклеотидных замен в гене *MYBPC3*, выявленных у пробанда и ее родителей. Данных о наличии мутации не получено. Таким образом, риск возникновения заболевания, вызванного мутациями в гене *MYBPC3*, стремится к нулю, что, однако, не исключает возможности возникновения иных мутаций *de novo*.

Отсутствие полноценного реестра пациентов с генетически детерминированными кардиомиопатиями с учетом

характера их ответа на лекарственную терапию делает невозможным анализ эффективности медикаментозного лечения в зависимости от этиологии заболевания, и кардиологи проводят симптоматическую терапию хронической сердечной недостаточности (сердечные гликозиды, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-блокаторы, диуретики) и нарушений ритма сердца, профилактику тромбозомболических осложнений (антиагреганты, антикоагулянты). Однако при накоплении достаточного объема данных развитие геномики может помочь в решении конкретных практических задач.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая характер заболевания с высокой степенью инвалидизации и летальности, потенциально различный возраст дебюта клинических проявлений, в первом представленном случае генетическая верификация диагноза снимает необходимость углубленного обследования и наблюдения за родителями пробанда (а соответственно, уменьшает материальные затраты на медицинское обслуживание, позволяет родителям вести привычный образ жизни без ограничений физических нагрузок и пр.), а также позволяет планировать дальнейшие беременности. Во втором клиническом наблюдении подтвержденный генетически диагноз позволил родителям провести преродовую диагностику для определения тактики дальнейшего ведения беременности. Кроме того, возможно раннее выявление дебюта заболевания у лиц-носителей мутаций для своевременного начала лечения и улучшения прогноза.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания: родители пациентки К. — 25.10.2016 г., родители пациентки Ф. — 07.11.2016 г.).

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

Н. А. Сдвигова <http://orcid.org/0000-0002-5313-1237>

Е. Н. Басаргина <http://orcid.org/0000-0002-0144-2885>

Д. В. Рябцев <https://orcid.org/0000-0002-0548-5639>

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

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

Н. В. Журкова <http://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Г. В. Ревуненков <https://orcid.org/0000-0001-7834-213X>

О. П. Жарова <http://orcid.org/0000-0003-4221-8406>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Finsterer J. Cardiogenetics, neurogenetics, and pathogenetics of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(5):659–681. doi: 10.1007/s00246-008-9359-0.
2. Ерохина М.Г. Некомпактный миокард левого желудочка: структурно-функциональное состояние миокарда и особенности клинических проявлений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2009. — 26 с. [Erokhina MG. *Nekompaktnyi miokard levogo zheludochka: strukturno-funktsional'noe sostoyanie miokarda i osobennosti klinicheskikh proyavlenii.* [dissertation abstract] Moscow; 2009. 26 p. (In Russ).]
3. Ali SK, Abu-Sulaiman R, Agouba RB. Noncompaction cardiomyopathy: a new mechanism for mitral regurgitation with distinct clinical, echocardiographic features and pathological correlations. *J Saudi Heart Assoc.* 2015;27(2):71–78. doi: 10.1016/j.jsha.2014.07.002.
4. Amzulescu MS, Rousseau MF, Ahn SA, et al. Prognostic impact of hypertrabeculation and noncompaction phenotype in dilated cardiomyopathy: a CMR study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(8):934–946. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.04.015.
5. Alhabshan F, Smallhorn JF, Golding F, et al. Extent of myocardial non-compaction: comparison between MRI and echocardiographic evaluation. *Pediatr Radiol.* 2005;35(11):1147–1151. doi: 10.1007/s00247-005-1551-2.
6. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J.* 2005;26(2):187–192. doi: 10.1093/eurheartj/ehi025.
7. Stanton C, Bruce C, Connolly H, et al. Isolated left ventricular noncompaction syndrome. *Am J Cardiol.* 2009;104(8):1135–1138. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.062.
8. Engberding R, Stollberger C, Ong P, et al. Isolated non-compaction cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(12):206–213. doi: 10.3238/arztebl.2010.0206.
9. Сильнова И.В. Ультразвуковая диагностика некомпактного миокарда у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2012. — 23 с. [Sil'nova IV. *Ul'trazvukovaya diagnostika nekompaktnogo miokarda u detei.* [dissertation abstract] Moscow; 2012. 23 p. (In Russ).]
10. Jefferies JL, Wilkinson JD, Sleeper LA, et al. Cardiomyopathy phenotypes and outcomes for children with left ventricular myocardial noncompaction: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *J Card Fail.* 2015;21(11):877–884. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.06.381.
11. McMahon CJ, Pignatelli RH, Nagueh SF, et al. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy in children: characterisation of clinical status using tissue Doppler-derived indices of left ventricular diastolic relaxation. *Heart.* 2007;93(6):676–681. doi: 10.1136/hrt.2006.093880.
12. Brescia ST, Rossano JW, Pignatelli R, et al. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. *Circulation.* 2013;127(22):2202–2208. doi: 10.1161/circulationaha.113.002511.
13. Xing YL, Ichida F, Matsuoka T, et al. Genetic analysis in patients with left ventricular noncompaction and evidence for genetic heterogeneity. *Mol Genet Metab.* 2006;88(1):71–77. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.11.009.
14. Zaragoza MV, Arbustini E, Narula J. Noncompaction of the left ventricle: primary cardiomyopathy with an elusive genetic etiology. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19(6):619–627. doi: 10.1097/MOP.0b013e3282f1ecbc.
15. Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics.* 2004;114(4):925–931. doi: 10.1542/peds.2004-0718.
16. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J.* 2011;32(12):1446–1456. doi: 10.1093/eurheartj/ehq508.
17. Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(17):1840–1850. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.030.
18. Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(22):2046–2072. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1644.
19. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm.* 2011;8(8):1308–1339. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020.
20. Хроническая сердечная недостаточность у детей. Клинические рекомендации. — М.; 2016. [Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' u detei. *Klinicheskie rekomendatsii.* Moscow; 2016. (In Russ).] Доступно по: <http://cardiorus.ru/local/api/download/?id=979b0ebfbd5e6be4f3ceb5d4e414c1b9>. Ссылка активна на 10.03.2018.
21. Klaassen S, Probst S, Oechslin E, et al. Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. *Circulation.* 2008;117(22):2893–2901. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.746164.
22. Mayosi BM, Khogali S, Zhang B, Watkins H. Cardiac and skeletal actin gene mutations are not a common cause of dilated cardiomyopathy. *J Med Genet.* 1999;36(10):796–797. doi: 10.1136/jmg.36.10.796.
23. Gajendrarao P, Krishnamoorthy N, Selvaraj S, et al. An investigation of the molecular mechanism of double cMyBP-C mutation in a patient with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res.* 2015;8(4):232–243. doi: 10.1007/s12265-015-9624-6.
24. Toth T, Nagy V, Faludi R, et al. The Gln1233ter mutation of the myosin binding protein C gene: causative mutation or innocent polymorphism in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *Int J Cardiol.* 2011;153(2):216–219. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.09.062.
25. Matsson H, Eason J, Bookwalter CS, et al. Alpha-cardiac actin mutations produce atrial septal defects. *Hum Mol Genet.* 2008;17(2):256–265. doi: 10.1093/hmg/ddm302.
26. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur Heart J.* 2007;28(16):1953–1961. doi: 10.1093/eurheartj/ehm239.
27. Ehlermann P, Weichenhan D, Zehelein J, et al. Adverse events in families with hypertrophic or dilated cardiomyopathy and mutations in the MYBPC3 gene. *BMC Med Genet.* 2008;9:95. doi: 10.1186/1471-2350-9-95.
28. Hershberger RE, Norton N, Morales A, et al. Coding sequence rare variants identified in MYBPC3, MYH6, TPM1, TNNC1, and TNNI3 from 312 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3(2):155–161. doi: 10.1161/Circgenetics.109.912345.
29. Probst S, Oechslin E, Schuler P, et al. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011;4(4):367–374. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.959270.

DOI: 10.15690/vsp.v17i2.1884

Н.Б. Лазарева, Е.В. Ших, Е.В. Реброва

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

Перспективы длительного применения макролидных антибиотиков при бронхоэктазах у детей: вопросы и ответы

Контактная информация:

Лазарева Наталья Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и преподавательницы внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Статья поступила: 11.04.2018 г., принята к печати: 26.04.2018 г.

Обсуждаются вопросы длительного применения макролидных антибиотиков при бронхоэктатическом поражении легочной системы у детей. Приведены актуальные сведения о результатах длительного приема макролидов взрослыми пациентами и детьми, подборе эффективной дозы, возможном токсическом влиянии терапии, в том числе развитии кардиотоксического эффекта и способах его предотвращения. Отмечено, что ограниченное количество клинических исследований с участием детей определяют необходимость изучения возможности экстраполяции тактики терапии взрослых.

Ключевые слова: макролиды, дети, бронхоэктазы, хронические заболевания нижних дыхательных путей.

(Для цитирования: Лазарева Н.Б., Ших Е.В., Реброва Е.В. Перспективы длительного применения макролидных антибиотиков при бронхоэктазах у детей: вопросы и ответы. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (2): 166–169. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1884)

В марте 2018 г. группой исследователей Кокрейнского сообщества был опубликован систематический обзор, посвященный оценке эффективности длительного применения макролидов в отношении сокращения частоты обострений у пациентов (взрослых и детей) с бронхоэктазами [1]. Необходимо отметить, что хронические гнойно-воспалительные заболевания легких (бронхит бактериальной этиологии затянувшегося течения, сопровождающийся влажным кашлем на протяжении более 4 нед, потребовавший проведения пролонгированного — 2–4 нед — курса антибактериальной терапии) и бронхоэктазы у детей и подростков представляют серьезную проблему для самих пациентов, их семей, системы здравоохранения и общества в целом. Средняя частота госпитализаций у детей с бронхоэктазами составляет не менее 1 (1–10) случая в год,

продолжительностью 7 (1–25) сут. Около 10% таких детей госпитализируются не реже 1 раза в 3–4 мес при средней продолжительности 14 сут. При этом экономические затраты составляют более 5000 долларов США на каждый случай [2]. Основными возбудителями, колонизирующими нижние дыхательные пути у данной категории пациентов, являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [3]. Развитие каждого обострения у пациентов со сниженной функцией легких ассоциируется с дальнейшим ее ухудшением [4]. В этой связи особую актуальность приобретает проблема предотвращения развития обострений у пациентов с бронхоэктазами [5].

Авторами систематического обзора проанализированы выполненные на сегодняшний день рандомизированные клинические исследования (РКИ) у взрослых и детей

Natal'ya B. Lazareva, Evgeniya V. Chikh, Ekaterina V. Rebrova

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

Outcomes of the Long-Term Administration of Macrolide Antibiotics in Children With Bronchiectases: Frequently Asked Questions

The article discusses issues related to the long-term administration of macrolide antibiotics for a bronchoectatic disorder of the pulmonary system in children. The relevant information about the results of long-term intake of macrolides in adults and children, the effective dose titration, possible toxic effects of therapy, including the development of cardiotoxic effect and ways to prevent it, has been enlightened in detail. It has been noted that a limited number of clinical studies involving children determine the need for studying the possibility to extrapolate adult treatment.

Key words: macrolides, children, bronchiectases, chronic diseases of the lower respiratory tract.

(For citation: Lazareva Natal'ya B., Chikh Evgeniya V., Rebrova Ekaterina V. Outcomes of the Long-Term Administration of Macrolide Antibiotics in Children With Bronchiectases: Frequently Asked Questions. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (2): 166–169. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1884)

с подтвержденным при помощи бронхографии или компьютерной томографии высокого разрешения диагнозом бронхоэктаза, находящимся в стабильном состоянии и не принимавших антибиотики перед включением в исследование. В качестве первичной конечной точки эффективности были выбраны общее количество обострений, госпитализаций по причине основного заболевания и серьезных нежелательных реакций. Для систематического анализа было отобрано 14 РКИ (в том числе 4 РКИ у детей), проведенных в параллельных группах, и 1 РКИ перекрестного дизайна продолжительностью от 8 до 24 нед. В 6 из 11 РКИ (включавших в общей сложности 690 взрослых — лиц в возрасте 18 лет и старше) пациенты принимали азитромицин, в 4 — кларитромицин, в 1 — рокситромицин. Оценке длительного применения азитромицина, кларитромицина, эритромицина и рокситромицина были посвящены 4 РКИ, включавшие 190 детей. У взрослых пациентов макролиды снижали частоту обострений по сравнению с плацебо [отношение шансов (ОШ) 0,34, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,22–0,54; 341 пациент; 3 РКИ; I^2 (тест на гетерогенность выборки) — 65%; качество доказательств среднее*]. Длительное применение макролидов ассоциировалось с улучшением качества жизни по сравнению с плацебо (разница средних оценок в группах составила -8,90; 95% ДИ -13,13–-4,67; 68 пациентов; 1 РКИ; качество доказательств среднее). Отсутствовали статистически значимые различия в отношении частоты госпитализаций (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,19–1,62; 151 пациент; 2 РКИ; I^2 — 0%; качество доказательств низкое), серьезных нежелательных реакций (пневмония, инфекции респираторного тракта и других локализаций, кровохарканье, гастроэнтерит: ОШ 0,49; 95% ДИ 0,20–1,23; 326 пациентов; 3 РКИ; I^2 — 0%; качество доказательств низкое) у взрослых пациентов, длительно принимавших макролиды, в сравнении с плацебо.

При анализе исследований, проводимых с участием детей, не обнаружено разницы в частоте развития обострений (ОШ 0,40; 95% ДИ 0,11–1,41; 89 детей; 1 РКИ; качество доказательств низкое), госпитализаций (ОШ 0,28; 95% ДИ 0,07–1,11; 89 детей; 1 РКИ; качество доказательств низкое), развития побочных эффектов (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,33–1,83; 89 детей; 1 РКИ) по сравнению с плацебо. При этом длительное применение макролидов ассоциировалось с ростом резистентности *S. pneumoniae* (ОШ 13,2; 95% ДИ 1,6–10,8; 89 детей; 1 РКИ) и *Staphylococcus aureus* (ОШ 4,2; 95% ДИ 1,1–16,3; 89 детей; 1 РКИ). Важно отметить, что в исследованиях у детей оценка качества жизни не проводилась.

На основании проведенного анализа авторы приходят к выводу, что к настоящему моменту доступно крайне ограниченное число РКИ, посвященных изучению макролидов (в основном клинические данные базируются на применении азитромицина), позволяющих с высокой степенью уверенности говорить об эффективности их длительного использования у пациентов с бронхоэктазами. При этом длительная (8–24 нед) терапия макролидами может способствовать снижению частоты обострений и улучшению качества жизни взрослых пациентов. В заключении авторы резюмируют необходимость проведения дальнейших клинических исследований высокого качества для изучения роли длительного применения макролидных антибиотиков при лечении взрослых и детей, страдающих бронхоэктазами.

Важно отметить, что ключевым источником информации, касающимся применения макролидов у детей

с бронхоэктазами, на который опирались авторы систематического обзора, являлось австралийское клиническое исследование (Bronchiectasis Intervention Study), проведенное в 2013 г. [7]. Основной целью данного многоцентрового двойного слепого РКИ являлось изучение эффективности азитромицина в отношении снижения количества обострений у детей с бронхоэктазами (в отсутствие муковисцидоза) или хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями легких. В исследование включали детей в возрасте от 1 до 8 лет, имевших не менее одного обострения за предыдущие 12 мес. Азитромицин назначался в дозе 30 мг/кг 1 раз в неделю на протяжении 12–24 мес (средний срок применения 21 мес). В группе детей, получавших азитромицин, по сравнению с группой плацебо была отмечена более низкая частота обострений [отношение относительных инцидентностей или частот (incidence rate ratio) 0,50; 95% ДИ 0,35–0,71; $p < 0,0001$], однако у этой группы детей отмечался высокий уровень носительства бактерий, резистентных к макролидам (46% в сравнении с 11% в группе плацебо; $p = 0,002$). Длительный прием азитромицина хорошо переносился детьми и не сопровождался развитием серьезных нежелательных реакций. Авторы пришли к выводу о необходимости проведения дальнейших клинических исследований с целью формирования надежной доказательной базы для соотношения польза/риск (снижение частоты обострений/селекция резистентных штаммов) у данной категории пациентов. Следует отметить крайнюю важность данного исследования для педиатрии, поскольку оно фактически стало первым плацебоконтролируемым РКИ, посвященным оценке результатов длительного применения макролидов у детей [8].

Опубликованный ранее (2015 г.) Кокрейновским сообществом систематический обзор, посвященный проблеме длительного применения макролидов при бронхоэктазах, включал результаты 3 клинических исследований у детей (в общей сложности 148 пациентов) [9]. Ввиду небольшой выборки пациентов данный обзор не показал статистически значимых различий в отношении частоты обострений у детей с бронхоэктазами, длительно получающих макролидные антибиотики (ОШ 0,16; 95% ДИ 0,01–3,60) [10]. При этом был выявлен положительный эффект в ускорении перехода гнойного характера мокроты в слизисто-серозный у пациентов группы лечения ($1,39 \pm 0,6$ в сравнении с $2,17 \pm 0,72$ сут в группе плацебо; $p < 0,01$). Кроме того, было показано, что факторами риска развития обострений являются возраст < 3 лет, наличие в анамнезе обострений бронхоэктазов, потребовавших госпитализации на протяжении первого года жизни [11].

С позиции клинической фармакологии интерес к использованию антибиотиков группы макролидов пациентами с бронхоэктазами определяется их высокой природной активностью в отношении основных бактериальных возбудителей, колонизирующих дыхательные пути таких больных, а также их противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом [12]. Именно наличие противовоспалительного действия определяет потенциальные положительные возможности длительного профилактического назначения макролидов пациентам с бронхоэктазами [13].

Механизм действия макролидов состоит в обратном связывании с различными доменами каталитиче-

* Небольшие рандомизированные контролируемые исследования, в которых статистические расчеты проводятся на ограниченном числе пациентов [6].

ского пептидилтрансферазного центра 50S-субъединицы рибосом. В результате происходит нарушение процессов транслокации/транспептидации с преждевременным отщеплением растущей тРНК-полипептидной цепочки и прекращением сборки белковой молекулы [14]. Клиническое значение имеет взаимодействие макролидов с фагоцитами, в результате которого уменьшаются свободнорадикальное окисление и выделение противовоспалительных цитокинов, активируются хемотаксис, фагоцитоз и киллинг [14]. Показано положительное влияние макролидов на мукоцилиарный клиренс и уменьшение секреции слизи. Макролиды накапливаются в больших количествах в фосфолипидном слое мембран лизосом альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и фибробластов, составляющих самое большое депо препарата [14]. В очаг воспалительного процесса азитромицин доставляется макрофагами, внутри которых он содержится, и таким образом достигается терапевтическая концентрация препарата именно в поврежденных тканях, в то время как в здоровых она ниже [15]: концентрация макролидов в клетках слизистой оболочки бронхов в 200 раз, а в секрете бронхов в 80 раз превышает сывороточную. Для макролидов характерен постантибиотический эффект, что выражается необратимым изменением рибосом бактериальной клетки, определяющим более длительное антибактериальное действие, которое необходимо для блокировки ресинтеза новых пептидов микроорганизма [15].

Исследование E. Yalcin и соавт. продемонстрировало, что применение кларитромицина в дозе 15 мг/кг в сутки на протяжении 3 мес у детей с бронхоэктазами приводило к статистически значимому снижению уровня интерлейкина 8 (ИЛ8) в бронхоальвеолярном лаваже, однако не оказывало влияния на уровень ИЛ10 и фактора некроза опухоли α . При этом концентрация бактериальных изолятов в бронхоальвеолярном лаваже оставалась без изменений, что позволяет предположить — снижение концентрации ИЛ8 связано с противовоспалительными эффектами кларитромицина [16]. По нашему мнению, противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты макролидов при отсутствии антибактериального действия требуют объяснений и проведения дальнейших исследований.

При обсуждении проблемы длительного применения макролидов нельзя не упомянуть о возможности развития целого ряда неблагоприятных побочных реакций. При этом в клинических исследованиях наиболее часто регистрировались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, рвота и/или диарея) легкой или средней степени выраженности, которые лишь изредка приводили к прекращению терапии [17]. Нарушения функций желудочно-кишечного тракта при применении группы макролидов определяются стимуляцией перистальтики кишечника в результате активирования рецепторов к мотилину [18]. Значительно лучшая переносимость отмечается у азитромицина и кларитромицина вследствие менее выраженного прокинетиического эффекта [18]. Благоприятный профиль безопасности азитромицина был подтвержден результатами метаанализа, который оценивал длительную (в течение 6 мес) терапию муковисцидоза: нежелательные лекарственные реакции регистрировались крайне редко, в то время как при приеме азитромицина в высоких дозах 1 раз в неделю нежелательные явления отмечались значительно чаще. При лечении азитромицином (500 мг 3 раза в неделю в течение 1 года) больных хронической обструктивной

болезнью легких тяжелого течения и частыми обострениями нежелательные лекарственные реакции не зарегистрированы [19].

В 2010 г. опубликован метаанализ, в котором суммированы результаты 18 клинических исследований и 40 клинических наблюдений, посвященных изучению кардиотоксичности группы макролидов [20]. Показано, что в 25 случаях токсического влияния на проводящую систему сердца макролиды применяли в качестве монотерапии, в 23 случаях — в комбинации с другими лекарственными средствами. Установлено, что эритромицин связан с наибольшим (в сравнении с кларитромицином и азитромицином) риском удлинения интервала QT и развития пируэтной желудочковой тахикардии. Факторами риска развития кардиотоксического эффекта на фоне терапии макролидами являлись пожилой возраст, высокие дозы антибиотика, повторное назначение препарата, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и совместное применение других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT [21]. Следует отметить, что почти все случаи удлинения интервала QT регистрировались у пациентов с наличием нескольких факторов риска (лекарственные взаимодействия, удлиняющие интервал QT; женский пол; пожилой возраст; сопутствующие заболевания сердца; генетическая предрасположенность и электролитные нарушения) [22]. С целью предотвращения развития кардиотоксического эффекта у пациентов с факторами риска рекомендуются титрование дозы макролидов, ранняя коррекция дозы макролидов, мониторинг электрокардиограммы и исключение совместного назначения других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT. Применение кларитромицина может ассоциироваться с риском внезапной смерти у взрослых пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца [23].

Другой важной проблемой, связанной с использованием как коротких, так и длительных курсов макролидов, является селекция резистентных микроорганизмов [24]. S. Malhotra-Kumar и соавт. показали, что назначение макролидов здоровым волонтерам на протяжении 3 сут приводило более чем к 50% росту резистентных штаммов стрептококка. По мнению авторов, клиническое значение этого феномена до конца не ясно [25]. Основную обеспокоенность при длительном назначении вызывает возможность селекции резистентных к макролидам и другим антибактериальным препаратам штаммов бактерий на популяционном уровне. Однако к настоящему моменту не получено достаточно убедительных данных в подтверждение этой гипотезы [26].

По нашему мнению, перспектива длительного применения низких доз макролидов у взрослых пациентов с бронхоэктазами носит обнадеживающий характер. При этом основное значение у взрослых пациентов следует уделить мониторингу кардиотоксических эффектов, особенно в группах риска. Однако к настоящему моменту имеется крайне ограниченное число исследований, проведенных у детей, в связи с чем тактика лечения таких пациентов определяется, как правило, путем экстраполяции результатов клинических исследований, проведенных у взрослых. Приоритетными научными направлениями в отношении данной проблемы у детей являются определение оптимального режима дозирования и продолжительности терапии с целью достижения максимальной клинической эффективности и минимизации рисков селекции резистентных штаммов; прямое сравнение различных препаратов группы макролидов между собой, а также разработка и стандартизация конечных

точек оценки эффективности при выполнении клинических исследований. В этой связи необходимо отметить актуальность проведения дополнительных крупных клинических исследований у детей, которые в качестве критериев эффективности наряду с оценкой количества обострений обязательно должны включать оценку качества жизни с использованием стандартизованных опросников, а также фармакоэкономический анализ (стоимость/эффективность) целесообразности проведения длительной антибактериальной терапии. Для врача-педиатра отсутствие достаточного количества современных рандомизированных клинических исследований у детей с хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями легких и бронхоэктазами может означать следующее: клинические рекомендации в отношении этой категории больных базируются по большей части на экспертном консенсусе, но не на результатах клинических исследований высокого методологического качества, в частности рекомендация использовать низкие дозы азитромицина на период 12–24 мес для пациентов с частыми обостре-

ниями (≥ 3 обострений и ≥ 2 госпитализаций по причине обострений в год) [27].

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

Н. Б. Лазарева <http://orcid.org/0000-0001-6528-1585>

Е. В. Ших <http://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Е. В. Реброва <http://orcid.org/0000-0002-4374-9754>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kelly C, Chalmers JD, Crossingham I, et al. Macrolide antibiotics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(3): CD012406. doi: 10.1002/14651858.CD012406.pub2.
2. Edwards EA, Twiss J, Byrnes CA. Treatment of paediatric non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(7): 1471–1484. doi: 10.1517/14656566.5.7.1471.
3. van der Gast CJ, Cuthbertson L, Rogers GB, et al. Three clinically distinct chronic pediatric airway infections share a common core microbiota. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(7):1039–1048. doi: 10.1513/AnnalsATS.201312-4560C.
4. Kapur N, Masters IB, Chang AB. Exacerbations in noncystic fibrosis bronchiectasis: Clinical features and investigations. *Respir Med.* 2009;103(11):1681–1687. doi: 10.1016/j.rmed.2009.05.007.
5. Chang AB, Bell SC, Byrnes CA, et al. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand. *Med J Aust.* 2010;193(6):356–365. doi: 10.5694/mja14.00287.
6. *Основы доказательной медицины. Учебное пособие / Под общей ред. Р.Г. Оганова. — М.: Силиция-Полиграф; 2010. — 136 с. [Osnovy dokazatel'noy meditsiny. Uchebnoe posobie. Ed by R.G. Oganov. Moscow: Silitsiya-Poligraf; 2010. 136 p. (In Russ).]*
7. Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, et al. Long-term azithromycin for Indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1(8):610–620. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70185-1.
8. Bilton D. Azithromycin in bronchiectasis: evidence in children? *Lancet Respir Med.* 2013;1(8):587–589. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70195-4.
9. Hnin K, Nguyen C, Carson KV, et al. Prolonged antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD001392. doi: 10.1002/14651858.CD001392.pub3.
10. Koh YY, Lee MH, Sun YH, et al. Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J.* 1997;10(5):994–999. doi: 10.1183/09031936.97.10050994.
11. Redding GJ, Singleton RJ, Valery PC, et al. Respiratory exacerbations in indigenous children from two countries with non-cystic fibrosis chronic suppurative lung disease/bronchiectasis. *Chest.* 2014;146(3):762–774. doi: 10.1373/chest.14-0126.
12. Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics — part 2: advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy. *Respiration.* 2011;81(1):75–87. doi: 10.1159/000320320.
13. Anwar GA, Bourke SC, Afolabi G, et al. Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis. *Respir Med.* 2008;102(10):1494–1496. doi: 10.1016/j.rmed.2008.06.005.
14. Цой А.Н., Лазарева Н.Б., Бердникова Н.Г. Амбулаторная терапия инфекций нижних дыхательных путей. Преимущества макролидов // *Справочник поликлинического врача.* — 2008. — № 14–15 — С. 4–8. [Tsoy AN, Lazareva NB, Berdnikova NG. Ambulatornaya terapiya infektsii nizhnikh dykhatel'nykh putei.

- Preimushchestva makrolidov. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2008;(14–15):4–8. (In Russ).]
15. Чернышева О.Е., Сорока Ю.А. Макролиды в лечении инфекций органов дыхания у детей // *На помощь педиатру.* — 2011. — № 1 — С. 37–42. [Chernysheva OE, Soroka YuA. Makrolidy v lechenii infektsiy organov dykhaniya u detey. *Na dopomogu pediatriu.* 2011;(1):37–42. (In Russ).]
16. Yalcin E, Kiper N, Ozcelik U, et al. Effects of claritromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(1):49–55. doi: 10.1111/j.1365-2710.2006.00708.x.
17. Altenburg J1, de Graaff CS, Stienstra Y, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309(12):1251–1259. doi: 10.1001/jama.2013.1937.
18. Caron F, Bouaniche M, Delatour F, et al. Effects of two oral erythromycin ethylsuccinate formulations on the motility of the small intestine in human beings. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40(8):1796–1800.
19. Pomares X, Monton C, Espasa M, et al. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:449–456. doi: 10.2147/COPD.S23655.
20. Guo D, Cai Y, Chai D, et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie.* 2010;65(9):631–640.
21. Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ // *Клиническая медицина.* — 2012. — Т. 90. — № 3 — С. 23–30. [Sinopal'nikov AI, Andreeva IV, Stetsuyk OU. The safety of macrolide antibiotics: critical analysis. *Klin Med (Mosk).* 2012;90(3):23–30. (In Russ).]
22. Simko J, Csilek A, Karasz J, Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. *Infection.* 2008;36(3):194–206. doi: 10.1007/s15010-007-7211-8.
23. Inghammar M, Nibell O, Pasternak B, et al. Long-term risk of cardiovascular death with use of clarithromycin and roxithromycin: a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol.* 2018;187(4):777–785. doi: 10.1093/aje/kwx359.
24. Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(10):1118–1126. doi: 10.1164/rccm.201210-19370C.
25. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2007;369(9560): 482–490. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60235-9.
26. Serisier DJ. Risks of population antimicrobial resistance associated with chronic macrolide use for inflammatory airway diseases. *Lancet Respir Med.* 2013;1(3):262–274. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70038-9.
27. Chang AB, Bell SC, Torzillo PJ, et al. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand Thoracic Society of Australia and New Zealand guidelines. *Med J Aust.* 2015;202(3):130.

В.К. Таточенко

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Мед от кашля?

Контактная информация:

Таточенко Владимир Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения диагностики и восстановительного лечения НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей

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

Статья поступила: 19.04.2018 г., принята к печати: 26.04.2018 г.

(Для цитирования: Таточенко В.К. Мед от кашля? *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (2): 170–171. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1885)

Когда я впервые увидел статью о том, что ложка меда на ночь уменьшает кашель ребенка так же (если не лучше), как и противокашлевые средства [1], я понял автора, измученного бесконечными жалобами родителей на кашель у их ребенка. Ведь эти больные занимают до 25% времени приема практикующего педиатра, вынужденного, как испорченная пластинка на патефоне, без конца повторять сентенции о связи кашля с состоянием носоглотки, о разных видах кашля, о нецелесообразности борьбы с кашлем как таковым [2]. Когда я начинал свою врачебную деятельность, еще можно было выписывать кодеин, но уже тогда необходимость его назначения подвергалась сомнению, поэтому использовали в основном микстуры с алтеем или нашатырно-анисовые капли. Мои сверстники до сих пор помнят «капли датского короля» и наотрез отказываются от коктейля с перно*, сильно отдающего анисом, когда я им его предлагаю.

В современной клинике, куда госпитализируют «острых» больных, необходимость борьбы с кашлем как таковым возникает редко, в основном при коклюше, при этом бутамират и ингаляции будесонида заметно снижают частоту приступов кашля (хотя строго доказать это сложно). У большинства больных эффект достигается при воздействии на патологический процесс, вызывающий кашель. При крупе кашель вместе со стенозом быстро купируются дексаметазоном или ингаляцией будесонида, при пневмонии — антибиотиками. В периоде разрешения пневмонии кашель надо не подавлять, а стимулировать, то же относится и к вирусным бронхитам: кашель подавлять вредно, а стимулировать его и разжижать мокроту у детей, как правило, не приходится. Спастический кашель (астматический, при обструктивных бронхитах) подавляется спазмолитиками, а не противокашлевыми средствами, а при бронхиолите кашель не доминирует, и родители обычно не тре-

буют его подавления. При хронической патологии легких вообще вопрос стоит именно об улучшении очищения легких, т.е. о повышении эффективности кашля.

В амбулаторных условиях длительный кашель чаще всего является результатом различных форм патологии носоглотки (острой респираторной инфекции и ее последствий в виде стекания слизи из носоглотки, что и обуславливает кашель, в т.ч. ночной), тянется до 2 недель, так что многие дети с несколькими ОРВИ за холодный сезон кашляют чуть ли не постоянно. Другая частая причина — «обструктивный» кашель у детей с рецидивирующей обструкцией дыхательных путей. Ни в том, ни в другом случае противокашлевые средства не помогают — требуется лечение основного процесса, но многих родителей убедить в этом сложно, и они хотят простого решения — просят прописать средства от кашля. Ведь звук кашля ребенка несет в себе какой-то особо раздражающий для родителей (и не только) обертон, будящий их по ночам и возбуждающий желание унять кашель любыми средствами. И средств этих создано несчетное количество, стоит лишь взглянуть на их «выставку» в аптеке.

Это ставит важный этический вопрос: если мы не видим большой нужды в противокашлевых средствах, следует ли идти на подобную уступку?

Поскольку проблема интернациональная, давайте посмотрим, что назначают педиатры в США при кашле (табл.) [3].

Очевидно, что большинство не назначают по поводу кашля ничего, или же рекомендуют терапию назофарингита, или просто ложку меда. На вопрос, этично ли назначать при кашле плацебо, 38% врачей ответили отрицательно, 3% — положительно, 47% допускают такую возможность в определенных ситуациях, а еще 12% не имеют конкретного мнения. Именно надежда на возможность решить эту дилемму путем использо-

* Перно (от Pernod) — зеленый абсент крепостью 68% с насыщенным полынно-анисовым ароматом.

Vladimir K. Tatchenko

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

Honey for a Cough?

(For citation: Tatchenko Vladimir K. Honey for a Cough? *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (2): 170–171. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1885)

Таблица. Частота назначения средств против кашля американскими педиатрами
Table. The frequency of prescribing cough remedies by American pediatricians

Назначение	Частота, %
Декстрометорфан	2
Мед	20
Паровые ингаляции и физраствор в виде капель	42
Средства местного действия	4
Нектар агавы	2
Кодеин	0
Ничего	30

вания простого безопасного метода борьбы с кашлем вызвала такой интерес к применению меда.

Каким бы примитивным метод «лечения» медом нам ни казался, его серьезно изучали во многих странах мира, ему посвящено два кокрановских обзора [4], основные выводы которых звучат следующим образом:

- мед, назначаемый на ночь трое суток подряд, сильнее снижает кашель, чем плацебо или сальбутамол;
- мед более эффективен, чем оставление ребенка без лечения;
- мед не уступает декстрометорфану и смеси меда с бромелином;
- мед превосходит действием дифенгидрамин (Димедрол).

Побочные действия меда — отдельные случаи возбуждения и плохого засыпания — были не чаще, чем в группах Димедрола (сонливость) и плацебо (кишечные симптомы), и незначительно чаще, чем в группе декстрометорфана [4]. То, что безрецептурные средства от кашля чреваты многими осложнениями (их обзор не входит в нашу задачу), хорошо известно, поэтому использование меда и с точки зрения безопасности имеет свои преимущества. В США, где описаны случаи связанного с медом ботулизма у грудных детей, мед до возраста 1 года не рекомендуется; естественно, его не дают также детям с аллергией.

Является ли воздействие меда результатом специфического действия? Данных за это нет. Известно, что сосание сахара или леденцов снимает першение в горле и связанный с ним кашель, вероятно, вследствие смягчающего действия усиленной саливации. Я в течение некоторого времени вел прием детей вместе с известным московским гомеопатом, желавшим (тщетно) «научно» апробировать свои методы. При ночном кашле он назначал по 2–3 сахарных шарика, содержащих «действующее вещество». Некоторые матери жаловались на то, что они не снимали кашля, поэтому совет гомеопата был дать тогда 10–20 шариков на рассасы-

вание! — тот же эффект, что и от сосания кусочка сахара. Возможно, действие меда аналогично, а из-за его большей вязкости мед дольше остается на слизистых оболочках, увлажняя их.

Как бы то ни было, рациональным подходом к борьбе с кашлем представляется поворот от использования противокашлевых препаратов в сторону средств патогенетического действия [5]. Это должно сопровождаться разъяснительной работой среди родителей, объяснением физиологической роли кашля, его допустимости (пусть редкого, до 10–30 раз в день) в течение суток и у здоровых детей, и у взрослых. Следует также обращать внимание и на экономическую сторону вопроса: если «добрые старые» галеновые микстуры стоят 10–20 руб. за упаковку, цена основной массы «новых» средств от кашля составляет от 200 до 600 руб., а то и все 1500!

В этих условиях рекомендация «дать ложку меда на ночь», в свете проведенных исследований, представляется обоснованной, безопасной альтернативой противокашлевым препаратам, к тому же обещающей немалую экономию для семьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

В. К. Таточенко <https://orcid.org/0000-0001-8085-4513>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Paul IM, Beiler J, McMonagle A, et al. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(12):1140–1146. doi: 10.1001/archpedi.161.12.1140.
2. Paul IM, Beiler JS, Vallati JR, et al. Placebo effect in the treatment of acute cough in infants and toddlers: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014;168(12):1107–1113. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.1609.
3. Ginsberg ML. The Ethics of Treating Cough in the Littlest Kids [Internet]. New York: Medscape Pediatrics. Commentary. 2015

Sep 11 — [cited 2018 Mar 15]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/850654>.

4. Oduwole O, Udoh EE, Oyo-Ita A, Meremikwu MM. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(4):CD007094. doi: 10.1002/14651858.CD007094.pub5..

5. Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К. Алгоритмы лечения кашля и бронхообструкции у детей при острых респираторных заболеваниях // *Фарматека.* — 2016. — № 14 — С. 25–33. [Polyakova AS, Bakradze MD, Tatochenko VK. Algorithm of treatment of cough and bronchoobstruction in children with acute respiratory infections. *Farmateka.* 2016;(14):25–33. (In Russ.)]

Резолюция XX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

16–18 февраля 2018 г. в Москве прошел XX Конгресс педиатров России, в рамках которого состоялись VI Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология», VII Евразийский форум по редким болезням, XI Международный форум детских хирургов и VIII Форум детских медицинских сестер.

По итогам работы XX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» принята **резолюция**:

Заслушав и обсудив выступления докладчиков по основным вопросам педиатрии, делегаты и участники XX Конгресса педиатров России считают необходимым:

1. Обратиться:

1.1. В **Государственную Думу Федерального Собрания** Российской Федерации с предложением:

1.1.1. Срочно принять Федеральный закон «О профилактике среди населения Российской Федерации состояний, обусловленных природным дефицитом йода».

1.1.2. Привести федеральное законодательство в отношении охраны здоровья детей в соответствии с Конвенциями ООН «О правах ребенка» и «О правах инвалидов».

1.1.3. Продолжить гармонизацию законодательных и подзаконных актов государств-участников СНГ в отношении охраны здоровья детей в соответствии с Конвенцией ООН «О правах ребенка» и Конвенцией ООН «О правах инвалидов».

1.1.4. Внести изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», предусмотрев расширение возможности проведения клинических исследований с участием детей.

1.2. В **Правительство Российской Федерации** с предложением:

1.2.1. При формировании бюджетов здравоохранения всех уровней предусмотреть финансирование службы охраны материнства и детства в объемах не менее 35% от консолидированного регионального бюджета здравоохранения.

1.2.2. Принять меры к организации отечественного производства современных лекарственных препаратов для детей, включая иммунобиологические, в том числе комбинированные, вакцины.

1.2.3. Включить в перечень индикаторов эффективности деятельности исполнительной власти субъектов Российской Федерации показатель смертности детей в возрасте до 5 лет и смертности детей всех возрастов от внешних и инфекционных причин, уровень инвалидности детского населения.

1.2.4. Принять решение о полном переходе Российской Федерации при установлении инвалидности детям на Международную классификацию функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.

1.2.5. Рассмотреть вопрос о передаче в систему здравоохранения функции установления инвалидности детям.

1.2.6. Рассмотреть вопрос о включении ювенильного артрита, тирозинемии, цистиноза, фенилкетонурии, несовершенного остеогенеза, болезней Помпе, Фабри, Нимана–Пика и других редких болезней из списка «24 нозологий» в Программу «Организация обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей лекарственными препаратами по перечню, утверждаемому Правительством Российской Федерации и сформированному в установленном им порядке» («7 нозологий») из федерального бюджета.

1.3. К **органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации и муниципальных образований**:

1.3.1. Разработать и реализовывать региональные программы по снижению младенческой и детской смертности, инвалидности детей (с учетом их уровня, структуры, социально-экономической, экологической ситуации и др.).

1.3.2. Не допускать введения системы медицинского обеспечения детей врачом общей практики (за исключением труднодоступных и отдаленных территорий при отсутствии врача-педиатра).

2. Просить **Министерство здравоохранения** Российской Федерации:

2.1. Продолжить работу по совершенствованию системы вакцинопрофилактики инфекционных болезней у детей в Российской Федерации:

— расширить Национальный календарь профилактических прививок за счет введения вакцинации против инфекций, вызванных ротавирусом, папилломавирусом, вирусами ветряной оспы, гепатита А, менингококком, дополнительных ревакцинаций против коклюша в дошкольном и подростковом возрасте, а также прописать в нем значимое место для использования многокомпонентных (5 и более) вакцин.

2.2. Повысить доступность и качество комплексной реабилитационной помощи детям с хронической патологией и детям-инвалидам, создать условия (подготовить и утвердить нормативную правовую базу) для развития системы учреждений по оказанию помощи по комплексной медицинской

- реабилитации детей в соответствии с Перечнем поручений Президента Российской Федерации по итогам заседания Координационного совета при Президенте Российской Федерации по реализации Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы от 21.06.2014 г. № Пр-1464.
- 2.3. Обратиться в Правительство Российской Федерации с предложением разработать и принять программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам реабилитационной помощи:
 - 2.3.1. Укомплектовать федеральные и межрегиональные учреждения и подразделения комплексной медицинской реабилитации современным реабилитационным оборудованием.
 - 2.4. Разработать, согласовать и представить на утверждение в установленном порядке проект Государственной программы «Профилактика инвалидности среди детей в Российской Федерации».
 - 2.5. Разработать и принять изменения и дополнения в нормативную правовую базу, определяющую содержание медицинской помощи детям-инвалидам:
 - 2.5.1. Внести изменения и дополнения в приказ Минздравсоцразвития России от 04.08.2008 г. № 37н «О разработке индивидуальных программ реабилитации инвалидов» в части разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации ребенку-инвалиду и контроля за ее эффективностью и качеством.
 - 2.6. Ввести в институт главных специалистов главного внештатного детского специалиста дерматолога.
 - 2.7. Разработать программы преподавания социальной педиатрии на до- и последипломном этапах педиатрического образования.
 - 2.8. Предусмотреть в детских поликлиниках должности заместителя главного врача по профилактической медицине.
3. Просить **Министерство образования и науки** Российской Федерации:
 - 3.1. Принять все возможные меры по повышению доступности и обеспечению качества питания детей в образовательных организациях.
 - 3.2. Шире привлекать профессиональное медицинское сообщество к подготовке учебных Программ по формированию здорового и безопасного образа жизни учащихся (воспитанников).
 4. Просить **Министерство здравоохранения** Российской Федерации и **Министерство образования и науки** Российской Федерации:
 - 4.1. Продолжить совершенствование педиатрического образования на этапах высшего и дополнительного профессионального образования в рамках существующих организационных систем (педиатрические образовательные организации и факультеты) с постоянным совершенствованием специальных образовательных программ.
 - 4.2. Закончить разработку и внедрить новый ФГОС высшего образования по специальности 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) в соответствии с профессиональным стандартом «врач-педиатр участковый» с включением интегрированного ведения болезней детского возраста и карманного справочника.
 5. Рекомендовать **органам управления здравоохранением** субъектов Российской Федерации:
 - 5.1. Создать условия для расширения сети и организации работы отделений медико-социальной помощи.
 - 5.2. Принять меры по расширению сети учреждений (подразделений), оказывающих комплексную реабилитационную помощь детям на региональном и муниципальном уровнях.
 - 5.3. Провести работу по совершенствованию сестринской помощи в регионах и муниципальных образованиях.
 - 5.3.1. Продолжить работу по введению в структуру органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации должности главного специалиста по сестринскому делу в педиатрии.
 - 5.3.2. Предусмотреть активное привлечение среднего медицинского персонала к реализации мероприятий по формированию устойчивых стереотипов здорового образа жизни детей и подростков.

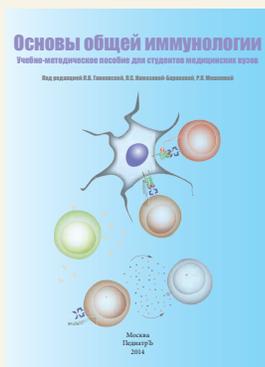
Резолюция принята единогласно 18 февраля 2018 г.

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 заболеваниям. 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 (499) 132-72-04

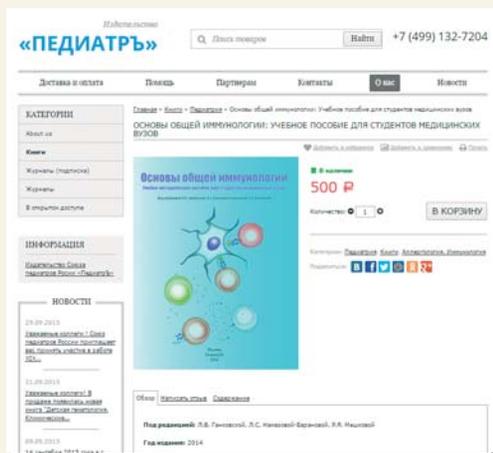


sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru

Информация о сайте 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 зарубежных реферативных баз данных (Scopus, Web of Science, PubMed и др.);
- присутствие журналов в различных базах данных, таких как РИНЦ, OCLC, WorldCat, Open Archives, iNeicon, Research Bible, Akademic 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 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru

Льготная редакционная подписка



Союз педиатров России

Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Все журналы входят в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК. Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, e-mail: sales@nczd.ru



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (2 номера) — 450 руб.,
год (4 номера) — 900 руб.

* Стоимость указана для физических лиц. Доставка журналов включена в стоимость.



Извещение	Форма №ПД-4
	ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Онкопедиатрия <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
	Форма №ПД-4
Извещение	Форма №ПД-4
	ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Онкопедиатрия <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
	Форма №ПД-4

Редакционная подписка — это:

• подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера на год или на полгода

• удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость.

Информация для юридических лиц

Для оформления платежных документов необходимо прислать заявку на подписку (наименование журнала и срок подписки) и реквизиты организации по эл. почте sales@nczd.ru

Электронные версии журналов Союза педиатров России на сайте www.spr-journal.ru

