

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1727-5776

ISSN 2500-3089 (Online)

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Научные редакторы

Макинтош Д., проф.;

Петтоэлло-Мантовани М., проф.;

Эйгенманн Ф., д.м.н., проф.

Ответственный редактор

Маргиева Т.В., к.м.н.

Секретариат редакции

Куличенко Т.В., д.м.н.,

Вишнёва Е.А., к.м.н.,

Дизайн

Архутин А.Б.

Выпускающий редактор

Сукачева Е.Л.

Отдел рекламы

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 650-03-48

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 81, корп. 1

Тел.: +7 (916) 650-07-42

E-mail: pedpharm@spr-journal.ru

www.spr-journal.ru

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

Редакционный совет

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

Астафьева Н.Г. (Саратов), д.м.н., проф.

Ахмедова Д.И. (Ташкент, Узбекистан), д.м.н., проф.

Балыкова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Баранов А.А. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф.

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

Булатова Е.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Ван Ден Анкер Д. (Вашингтон, США), д.м.н., проф.

Гербер-Гротте А. (Цюрих, Швейцария), д.м.н., проф.

Горелко Т.И. (Кишинев, Молдова), к.м.н., доцент

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Китарова Г.С. (Бишкек, Кыргызстан), д.м.н., проф.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., член-корр. РАН

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

Константинопулос А. (Афины, Греция), проф.

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

Лобзин Ю.В. (Санкт-Петербург), акад. РАН

Макарова С.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), д.м.н., проф.

Набиев З.Н. (Душанбе, Таджикистан), д.м.н., проф.

Намазова А.А. (Баку, Азербайджан), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

Огородова Л.М. (Томск), д.м.н., проф., член-корр. РАН

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

Петровский Ф.И. (Ханты-Мансийск), д.м.н., проф.

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

Рахманина Н. (Вашингтон, США), д.м.н., проф.

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

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

Саввина Н.В. (Якутск), д.м.н., проф.

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

Смирнова Г.И. (Москва), д.м.н., проф.

Сомех Э. (Холон, Израиль), проф.

Стасий Е.Д. (Кишинев, Молдова), д.м.н., проф.

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Усонис В. (Вильнюс, Литва), д.м.н., проф.

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

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

Чюлю-Кокуграш Ф. (Стамбул, Турция)

Эрих Й. (Ганновер, Германия)

Янг Я. (Пекин, Китай), д.м.н., проф.

425

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2018 / ТОМ 15 / № 6

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

117335, г. Москва,

ул. Вавилова, д. 81, корп. 1

Тел.: +7 (916) 650-07-42



Журнал «Педиатрическая фармакология» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 11.03.2002 г. Перерегистрирован 15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ № ФС77-22767.

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

ность, установленную действующим законодательством РФ.

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»

119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48.

Тел.: +7 (499) 737-78-04.

Тираж 3000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»

Для физических лиц – 18100

Для юридических лиц – 18101

Подписной индекс в каталоге «Почта России» – П4902

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 15/ № 6/ 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

- 432 Л.С. Намазова-Баранова

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- Л.С. Намазова-Баранова
433 СТРАНА, СВОБОДНАЯ ОТ РАКА, — ЭТО ЗВУЧИТ ГОРДО

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- А.А. Баранов, Е.С. Васичкина, Р.А. Ильдарова, Д.С. Лебедев, Л.С. Намазова-Баранова,
Е.А. Покушалов, С.В. Попов, С.А. Термосесов, М.А. Школьников
435 ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКСТРАСИСТОЛИЯ У ДЕТЕЙ

В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

- Н.Н. Мурашкин, О.В. Кожевникова, А.И. Материкин
447 ФУНКЦИЯ КРУПНЫХ СОСУДОВ ПРИ ПСОРИАЗЕ У ДЕТЕЙ С НОРМАЛЬНОЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА
НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ
Н.Н. Мурашкин, Э.Т. Амбарчян
455 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИНГИБИТОРОВ TNF α И IL12/23
В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА У ДЕТЕЙ
М.Ю. Степанян, Е.В. Комарова, Н.Н. Мурашкин, Е.И. Алексеева
464 ПРИЗНАКИ ПОРАЖЕНИЯ ПИЩЕВОДА У ДЕТЕЙ СО СКЛЕРОДЕРМИЕЙ ПО ДАННЫМ МАНОИМПЕДАНСОМЕТРИИ:
ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- И.Н. Лупан, А.Ю. Пищальников, Х.М. Эмирова, Е.С. Столяревич, А.М. Волянский, Л.В. Глухова
470 КОМПЛЕМЕНТИНГИБИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА
У ПАЦИЕНТКИ С МУТАЦИЕЙ ГЕНА, КОДИРУЮЩЕГО ФАКТОР H

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- 479 РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ:
ОБЗОР НАКОПЛЕННОГО ОПЫТА В РЕШЕНИИ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЙ ПРОБЛЕМЫ»

РАСШИРЯЯ ИХ ГОРИЗОНТЫ



Улучшение ожидаемой
продолжительности жизни
пациентов с МПС II*

Элапраза®
(Идурсульфаз)

* По данным Реестра исходов синдрома Хантера (HOS) за 10 лет
Burton B.K, Jegu V, Mikl J, Jones S.A. J Inherit Metab Dis. 2017; 40(6):867-874.

Материал предназначен только для медицинских работников

Регистрационный номер: ЛСР-001413/08

МНН: идурсульфаз

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий **Фармакотерапевтическая группа:** Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушений обмена веществ — ферменты. **Фармакодинамика.** Идурсульфаз — это очищенная форма лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы, полученная на линии клеток человека, обеспечивающей профиль гликозилирования, аналогичный естественному профилю фермента. Элапраза®, вводимая внутривенно пациентам с синдромом Хантера, обеспечивает поступление экзогенного фермента в клеточные лизосомы. Первичным критерием оценки эффективности являлся двухкомпонентный комбинированный показатель на основе суммы рангов изменения от начала до конца исследования расстояния, пройденного за шесть минут (6-минутный тест ходьбы или 6-МТ), в качестве показателя выносливости, и процент прогнозируемой форсированной ЖЕЛ в качестве показателя функции легких. Этот критерий существенно различался у пациентов в группах еженедельного лечения и плацебо ($p = 0,0049$). Дополнительный анализ клинической эффективности проводился по отдельным компонентам первичного комбинированного критерия, абсолютным изменениям форсированной ЖЕЛ, изменениям концентрации ГАГ в моче, размеров печени и селезенки, объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и изменениям массы левого желудочка (МЛЖ). **Показания для применения.** Элапраза® показана для длительного лечения пациентов с синдромом Хантера (мукополисахаридозом II типа, МПС II). **Противопоказания.** Клинически выраженная или представляющая угрозу для жизни пациентов повышенная чувствительность к идурсульфазе или любому из вспомогательных веществ в тех случаях, когда симптомы не устраняются при проведении соответствующего лечения. **Состорожностью.** Дети с полным отсутствием (делецией) или значительным изменением последовательности генов (реаранжировкой) в ответ на введение препарата имеют высокий риск образования антител к идурсульфазе, в том числе нейтрализующих антител (см. раздел «Особые указания»). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Отсутствуют данные о применении идурсульфазы у беременных женщин. В качестве меры предосторожности, предпочтительно избегать применения препарата Элапраза® во время беременности. Неизвестно, выделяется ли идурсульфаз с грудным молоком. Невозможно исключить риск для детей, получающих грудное вскармливание, поэтому решение о продолжении грудного вскармливания или продолжении приема препарата Элапраза® должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии препаратом Элапраза® для кормящей. **Способ применения и дозы.** Только для внутривенных инфузий. Введение препарата Элапраза® необходимо проводить под контролем врача или другого медицинского работника, который имеет опыт лечения пациентов с мукополисахаридозом II типа или другими наследственными нарушениями метаболизма. Препарат Элапраза® следует вводить внутривенно капельно в течение 3 часов в дозе 0,5 мг/кг массы тела один раз в неделю. Время введения можно постепенно уменьшить до 1 часа, если на фоне инфузий не развиваются нежелательные реакции. **Применение у детей.** У детей и подростков доза составляет 0,5 мг/кг массы тела один раз в неделю. **Применение у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.** Опыт клинического применения препарата у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью отсутствует. **Побочное действие.** Нежелательные реакции, отмеченные в клиническом исследовании препарата Элапраза®, почти во всех случаях были легкими или умеренными по степени тяжести. Наиболее часто наблюдались реакции, связанные с инфузионным введением препарата. Наиболее часто инфузионные реакции проявлялись как кожные реакции (сыпь, зуд, крапивница), лихорадка, головная боль, повышение артериального давления (АД) и «приливы» крови к коже лица. По мере продолжения терапии частота развития реакций, связанных с инфузией, снижалась. **Нарушения со стороны нервной системы:** очень часто — головная боль; часто — головокружение, тремор; **Нарушения со стороны сердца:** часто — цианоз, аритмия, тахикардия; **Нарушения со стороны сосудов:** очень часто — повышение АД, приливы «крови» к коже лица; часто — снижение АД; **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** очень часто — свистящее дыхание, одышка; часто — гипоксия, учащенное дыхание, бронхоспазм, кашель; **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто — боль в животе, тошнота, диспепсия, диарея, рвота; часто — отек языка; **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** очень часто — крапивница, сыпь, зуд; часто — эритема; **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** часто — артралгия; **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** очень часто — лихорадка, боль в груди, отечность в области инфузии; часто — отек лица, периферический отек; **Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:** очень часто — реакции, связанные с инфузионным введением препарата. **Иммуногенность:** В рамках 4-х проведенных исследований (ТКТО08, ТКТО18, ТКТО24/024EXT) у 53/107 пациентов (50 %) в различные сроки вырабатывались антитела класса IgG к идурсульфазе. Частота случаев формирования нейтрализующих антител составила 24 % (у 26/107 пациентов). У детей: Нежелательные лекарственные реакции, наблюдаемые у детей, не отличались от соответствующих реакций у взрослых пациентов. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка.** Неизвестны случаи передозировки препарата Элапраза®. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Не проводилось исследований взаимодействия препарата Элапраза® с другими лекарственными средствами. Учитывая метаболизм идурсульфазы в клеточных лизосомах, межлекарственные взаимодействия, опосредованные системой цитохрома P450, маловероятны. **Особые указания.** **Реакции, связанные с инфузионным введением препарата.** У пациентов, получавших идурсульфазу, могут развиваться реакции, связанные с инфузионным введением препарата. Во время клинических исследований наиболее частыми реакциями, связанными по времени с инфузионным введением идурсульфазы, были кожные реакции (сыпь, зуд, крапивница), лихорадка, головная боль, повышение АД и «приливы» крови к коже лица. Побочные реакции купировали путем снижения скорости введения препарата, прекращения инфузий или введения антигистаминных и жаропонижающих средств, низких доз глюкокортикостероидов (преднизолона и метилпреднизолона), или ингаляции бета-агонистов. Особые меры предосторожности необходимы при введении препарата Элапраза® пациентам с тяжелым сопутствующим заболеванием дыхательных путей. Следует отложить введение препарата Элапраза®, если у пациента развилось острое респираторное заболевание с повышением температуры тела. Для пациентов, применяющих заместительную кислородотерапию, необходимо иметь запас кислорода во время введения препарата на случай развития нежелательной реакции. **Анафилактические/анафилактические реакции.** У нескольких пациентов, получавших лечение идурсульфазой, потенциально жизнеугрожающие анафилактические/анафилактические реакции были зарегистрированы через несколько лет после начала терапии. Отсроченные признаки анафилактических/анафилактических реакций наблюдались и спустя 24 часа после первоначальной реакции. При развитии анафилактической/анафилактической реакции инфузию следует немедленно прекратить, начать соответствующее лечение и наблюдение. Тяжелые или опасные для жизни реакции гиперчувствительности в случаях, когда состояние пациентов не поддается контролю, являются противопоказанием для повторного применения препарата (см. раздел «Противопоказания»). **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами.** Элапраза® не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту.

Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя:

ООО «Шайер Биотех Рус», Российская Федерация 119021, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе д. 11, стр. 1, этаж 6, пом. I, ком. 6; 8; 12 Тел.: +7 (495) 787-04-77 Факс: +7 (495) 787-04-78

Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата («ИМП»).

Настоящая сокращенная инструкция по применению («СИП») представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата.

СИП (V.3) от 29.03.2018 на основании ИМП от 07.02.2018.

Название «Shire» и логотип Shire являются зарегистрированными торговыми марками компании Shire Pharmaceutical Holdings Ireland Limited или ее аффилированных компаний.

© Markus Mueller

G-APROM/RUS//1334, июль 2018

Подготовлено ООО «Шайер Биотех Рус»: г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

Pediatric Pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003
Issued once in two months
ISSN 1727-5776
ISSN 2500-3089 (Online)

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,
PhD, professor, academician of RAS

Deputy editors-in-chief

Saygitov R.T., MD, PhD

Research editors

McIntosh E.D.G., prof.;
Petoello-Mantovani M., PhD, professor;
Eigennmann Ph., prof.

Associate Editor

Margieva T.V., MD

Secretaries-general

Kulichenko T.V., MD, PhD,
Vishneva E.A., MD,

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Sukhacheva E.L.

Advertising department

Senyuhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: +7 (916) 650-03-48

Correspondence address

81 Vavilova Street, block 1,
117335, Moscow, Russian Federation
Phone: +7 (916) 650-07-42
pedpharm@spr-journal.ru
www.spr-journal.ru

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

Editorial board

Akhmedova D.I. (Tashkent, Uzbekistan), PhD, professor

Alexeeva E.I. (Moscow), MD, PhD, professor, RAS cor.
member

Astafieva N.G. (Saratov), PhD, professor

Balykova L.A. (Saransk), PhD, professor, RAS cor. member

Baranov A.A. (Moscow), MD, PhD, professor,
academician of RAS

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

Bogomilsky M.R. (Moscow), PhD, professor,
RAS cor. member

Bulatova E.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Cullu-Cokugras F. (Istanbul, Turkey), PhD, professor

Ehrich J. (Hannover, Germany), prof.

Gerber-Grote A. (Zurich, Switzerland), PhD, professor

Gorelko T.I. (Kishinev, Moldova), MD

Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor,
academician of RAS

Kharit S.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Kitarova G.S. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor

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

Konstantopoulos A. (Athens, Greece), PhD, professor

Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor, RAS cor. member

Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), RAS academician

Makarova S.G. (Moscow), PhD, professor

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

Mestrovic J. (Split, Croatia), PhD, professor

Nabiev Z.N. (Dushanbe, Tajikistan), PhD, professor

Namazova A.A. (Baku, Azerbaijan), PhD, professor,
RAS cor. member

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

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

Ogorodova L.M. (Tomsk), PhD, professor,
RAS cor. member

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

Petrovskii F.I. (Khanty-Mansiisk), PhD, professor

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

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

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

Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, RAS member

Savvina N.V. (Yakutsk), PhD, professor

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

Smirnova G.I. (Moscow), PhD, professor

Somekh E. (Holon, Israel), professor

Stasii E.D. (Kishinev, Moldova), PhD, professor

Uchaikin V.F. (Moscow), PhD, professor, RAS academician

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

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

Van Den Anker J.N. (Washington, USA), MD, PhD

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

Zakharova I.N. (Moscow), PhD, professor

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLG
81 Vavilova Street, block 1,
117335, Moscow, Russian Federation
Phone: +7 (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

Series ПИ № ФС77-22767 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.
No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal «Pediatric pharmacology»
Printed by «PRINTER & PUBLISHER» Ltd,
22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501.
Phone: +7 (499) 737-78-04.

Circulation 3000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

Subscription indices are in catalogue

«Pochta Rossii» П4902

PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2018 volume 15 № 6

CONTENT

EDITOR'S NOTE

- 432 Leyla S. Namazova-Baranova

FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

Alexander A. Baranov, Elena S. Vasichkina, Roza A. Ildarova, Dmitry S. Lebedev, Leyla S. Namazova-Baranova, Evgeniy A. Pokushalov, Sergey V. Popov, Sergey A. Termosesov, Maria A. Shkolnikova

- 435 **PREMATURE VENTRICULAR CONTRACTION IN CHILDREN**

TO PEDIATRIC PRACTICE

Nikolay N. Murashkin, Olga V. Kogevnikova, Alexander I. Materikin

- 447 **THE FUNCTION OF LARGE VESSELS IN NORMAL-WEIGHT AND OVERWEIGHT CHILDREN WITH PSORIASIS DURING METHOTREXATE THERAPY**

Nikolay N. Murashkin, Eduard T. Ambarchian

- 455 **COMPARATIVE EVALUATION OF THE TREATMENT EFFICACY AND SAFETY OF TNF α AND IL12/23 INHIBITORS IN CHILDREN WITH PSORIASIS**

Marina Ju. Stepanyan, Elena V. Komarova, Nikolay N. Murashkin, Ekaterina I. Alexeeva

- 464 **SYMPTOMS OF OESOPHAGEAL AFFECTION IN CHILDREN WITH SCLERODERMA ACCORDING TO MANO-IMPEDANCEMETRY: A CASE SERIES**

CLINICAL TASK

Irina N. Lupan, Alexander Yu. Pischalnikov, Hadizha M. Emirova, Ekaterina S. Stolyarevich, Alexander M. Volyansky, Larisa V. Glukhova

- 470 **COMPLEMENT-INHIBITING THERAPY OF ATYPICAL HAEMOLYTIC UREMIC SYNDROME IN A PATIENT WITH FACTOR H MUTATION**

EDITORIAL

- 479 **RESOLUTION OF THE COUNCIL OF EXPERTS "PAPILLOMAVIRUS INFECTION: THE REVIEW OF ACCUMULATED EXPERIENCE IN THE DECISION OF MULTIDISCIPLINARY PROBLEM"**

ВМЕСТЕ К НОВОЙ ЖИЗНИ!

- Высокая эффективность в отношении всех проявлений псориаза и псориатического артрита^{1-7*}
- Надежный профиль безопасности, подтвержденный временем и практикой⁸⁻¹¹
- Устойчивый эффект и приверженность терапии более 5 лет по данным клинической практики во всем мире¹²⁻¹⁴
- Препарат одобрен к применению у детей с псориазом с 12 лет¹⁵

Janssen Immunology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

Стелара®
(устекинумаб)

*бляшечный псориаз, псориаз ногтей, дактилиты, энтезиты, спондилиты
1. Leonardi CL, et al. Lancet. 2008;371:1665-74.
2. Rich P et al. Br J Dermatol. 2014 Feb;170 (2):398-407
3. Papp K et al. Br J Dermatol. 2013 Apr;168(4):844-54

4. Papp K, et al. Lancet. 2008;371:1675-84
5. Ritchlin CT, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73:990-9
6. Kavanaugh A, et al. Arthritis Care Res. 2015;67(12):1739-49
7. Kavanaugh A et al. Ann Rheum Dis. 2016 Nov;75(11):1984-1988.
8. Warren RB, et al. J Invest Dermatol. 2015;135(11):2632-40.

9. Gniadecki R, et al. Br J Dermatol. 2015;172(1):244-52
10. Papp K, et al. J Drugs Dermatol. 2015;14(7):706-14
11. Kalb RE, et al. JAMA Dermatol. 2015;151(9):961-9.
12. Zwegers J, et al. Br J Dermatol. 2016;175(2):340-7.
13. Gniadecki R, et al. Br J Dermatol. 2015;172(1):244-52.

14. Villarsa E, et al. J Am Acad Dermatol. 2016;74:1066-72.
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Стелара® (Стелара®), ЛП-001104, ЛСР-006465/09. Электронный ресурс 06.10.2017 URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>

Регистрационный номер - ЛП-001104, ЛСР-006465/09 Торговое название - Стелара®
Международное непатентованное название - устекинумаб. Лекарственная форма - раствор для подкожного введения Фармакотерапевтическая группа - псориаза средство лечения. Показания. Бляшечный псориаз. Взрослые пациенты. Лечение пациентов старше 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов систематической терапии или фототерапии. Дети. Лечение детей в возрасте от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов систематической терапии или фототерапии. Псориатический артрит. Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом (ПсА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Противопоказания. Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата, детский возраст до 12 лет (по показанию «бляшечный псориаз»), до 18 лет (по показанию «псориатический артрит»), беременность и лактация, серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез, злокачественные новообразования. С осторожностью. Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пожилой возраст. Способ применения и дозы. Препарат Стелара® предназначен для подкожных инъекций. Взрослые пациенты. Бляшечный псориаз. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после

первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. Псориатический артрит. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. Дети. Бляшечный псориаз. Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента, как показано в таблице 1. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель.

Таблица 1. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с бляшечным псориазом

Масса тела	Рекомендованная доза	Форма выпуска
Менее 60 кг	0,75 мг/кг*	Флаконы
От 60 кг до 100 кг	45 мг	Шприцы, флаконы
Более 100 кг	90 мг	Шприцы, флаконы

* - для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) × 0,0083 (мл/кг). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Для пациентов, которым необходима доза менее 45 мг, препарат Стелара® выпускается во флаконах с дозированной 45 мг.
Побочные эффекты. Побочные эффекты у взрослых пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями (> 5%) в контролируемых клинических исследованиях применения препарата при псориазе и псориатическом артрите были насморк и головная боль. Большинство этих явлений были умеренно выраженными и не требовали прекращения лечения. Инфекционные и паразитарные заболевания: инфекции верхних дыхательных путей, насморк, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции, анальный абсцесс, пневмония, диризм, гастроинтестинальные инфекции, вирусные инфекции. Психические нарушения: депрессия. Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, поражение лицевого нерва. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: орофарингеальная боль, заложенность носа. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, шелушение кожи, акне, экфолиативный дерматит, пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: боль в спине, миалгия, артралгия. Общие нарушения и реакции в месте введения препарата: усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения, реакции в месте введения (включая кровоизлияние, гематому, уплотнение, припухлость и зуд), астенция. Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности (включая сыпь и крапивницу), серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию и ангионевротический отек). Злокачественные опухоли, иммуносупрессия. Побочные эффекты у детей. Нежелательные реакции, наблюдаемые у детей, сходны с таковыми у взрослых. Передозировка. Во время проведения клинических исследований пациентам однократно вводили дозы до 6 мг/кг без развития дозозамещающей токсичности. В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние больного для выявления признаков и симптомов побочных эффектов и при их развитии следует немедленно начинать соответствующую симптоматическую терапию. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами: исследований не проводилось. Условия хранения: Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2; Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2; Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58.

PHRU/STE/1117/0001

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



Дорогие друзья, коллеги!

Вот и закончился 2018 год... В нем, как всегда, было много событий — хороших и не очень, встреч и расставаний, знакомств и прощаний...

Но главное, в нем было много наших побед: когда мы справлялись с запутанными ситуациями и выставляли нашим пациентам правильные диагнозы; когда мы подбирали правильные слова в общении с подростками, и они не совершали ошибочных поступков, а главное, когда мы готовили для вас новые качественные статьи, а вы находили время их прочитать!

И обратите внимание, в этом странном мире у человека в принципе можно отобрать многое, кроме надежды на восстановление справедливости и стремления к самосовершенствованию... И что характерно, справедливость торжествует именно там, где человек продолжал развиваться и не впадал в уныние...

Коллеги! Нам есть к чему стремиться — знать больше, лечить лучше, постигать шире. Именно с этой целью наша профессиональная ассоциация

Союз педиатров России продолжает издавать для вас журналы и организовывать конгрессы и конференции. Ближайшее (и самое крупное событие в году) — наш февральский конгресс педиатров. В феврале 2019 XXI Конгресс педиатров пройдет совместно с первым Форумом «Волонтеры-медики — детям России», первым Всероссийским семинаром по страховой медицине и первой Ассамблеей «Защищенное поколение». Но и кроме них, конгресс будет изобиловать интереснейшими выступлениями, клиническими разборами, интерактивными сессиями, что позволит вам получить много новых знаний, взглянуть на привычные вещи по-новому и вернуться к повседневной работе вооруженными новой информацией. Ну а встречи со старыми друзьями и знакомства с новыми сделают эти три дня — 15–17 февраля 2019 г. — и вовсе незабываемыми!

**С уважением,
главный редактор журнала, академик РАН, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии № 1 педиатрического
факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации,
Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA)
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

Dear friends, colleagues!

Well, that is the end of 2018... As always, it brought many events: good and not pleasant ones, meetings and partings, greetings and farewells...

But what is the most important, there were a lot of our victories therein: when we coped with tangled situations and made the correct diagnoses for our patients, when we picked the right words in communication with adolescents and they did not commit erroneous actions, and most significantly — when we prepared new high-quality articles for you, and you found time to read them!

And give attention to the fact that there is a lot of things in this strange world that can be actually taken away from a person, except for the hope of restoring justice and self-actualization... And the truth is that justice is served exactly where the person continued to evolve and did not have a meltdown...

Dear colleagues! There are still things to strive for — to know more, to treat better, to comprehend broader. Just for this purpose, our professional association, the Union of Pediatricians of Russia, continues to publish journals for you and organise congresses and conferences. The nearest (and the biggest event of the year) is our Congress of Pediatricians in February. In February 2019, the 21st Congress of Pediatricians will be held together with the first Forum 'Medical Volunteers — for Russian Children', the first All-Russian Insurance Medicine Workshop, and the first Assembly 'Protected Generation'. But besides them, the congress will be replete with interesting presentations, clinical analyses, interactive sessions, which will allow you to get a lot of new knowledge, to see the familiar things in a new light, and to return to your daily work being armed with new information. Well, meeting old friends and getting acquainted with new ones will make these 3 days — February 15-16-17, 2019 — unforgettable!

**Best regards,
Editor-in-Chief, Member of the RAS, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation,
Head of the Pediatric Department of Pediatric Faculty
of N. I. Pirogov Russian National Research Medical University,
WHO consultant, Member of the International Pediatric Association (IPA) Standing Committee,
the President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA)
Leyla Namazova-Baranova**

Страна, свободная от рака, — это звучит гордо

3 октября 2018 года. Далекий «зеленый континент» — Австралия. Знаменитый Сиднейский театр в виде сложной ракушки с невероятной акустикой. На главной сцене идет мюзикл знаменитого Эндрю Ллойда Уэббера «Эвита»... Зрительный зал полон, ни одного свободного места, накал страстей, сложный клубок эмоций от закрученного сюжета, линии жизни знаменитой госпожи Перон, ее любви к мужу и народу, желания поддержать всеми возможными способами супруга и облегчить жизнь согражданам — простым работягам-«рубашечникам», берущий за душу хит всех времен и народов «Аргентина» и бросающий в слезы финал... Страдания и смерть такой красивой, молодой и подающей большие надежды женщины и политика заставили плакать навзрыд женскую половину зала и даже изредка смахивать набежавшую слезу — мужскую... Трагедией, оборвавшей жизнь знаменитой Марии Эвы Дуарте де Перон в возрасте 33 лет, была ужасная болезнь, с которой она безуспешно боролась в течение двух лет, по поводу которой перенесла несколько операций и в результате которой похудела до 33 кг, — болезнь под названием «рак шейки матки»...

По странному стечению обстоятельств в это же самое время совсем недалеко от Сиднейского оперного театра в большом выставочном центре шло открытие 32-й Международной конференции, посвященной папилломавирусной инфекции. Как известно, именно особо агрессивные, так называемые высокоонкогенные типы вируса папилломы человека, вызывают различные виды раков аногенитальной области, головы и шеи, среди которых наиболее часто встречающейся болезнью как раз и является рак шейки матки. Церемония торжественного открытия конференции поразила воображение участников, которых собралось более 4000 из 80 стран мира. Но ни танцы аборигенов, ни другие художественные изыски представителей славных коренных народов Австралии не могли сравниться по силе воздействия с тем эффектом разорвавшейся бомбы, который имели слова, произнесенные министром здравоохранения Австралии Хоном Греггом Хантом о том, что всего через два года Австралия станет первой в мире (!) страной, освободившейся от рака шейки матки.

Здесь следует сделать небольшое отступление и объяснить. Идея о вирусной природе раков была впервые сформулирована советским вирусологом Львом Зильбером (кстати, старшим братом более известного широкой публике писателя Вениамина Каверина) в далеком 1943 году. Находясь в «местах не столь отдаленных», он провел серию экспериментов на крысах, выменянных у зеков на махорку, в которых подтвердил свою гипотезу о вирусном механизме возникновения онкологических болезней. Позже он смог передать супруге два листа папиросной бумаги, на которых эти свои мысли и изложил микроскопическим шрифтом. Сумев собрать подписи знаменитых коллег-медиков, включая главного хирурга Красной Армии Николая Бурденко, жена (врач-микробиолог) добила его досрочного освобождения. Но, по понятным причинам, доказать позже «приоритет открытия», как теперь говорят, не представлялось возможным, так как это не было официально опубликованной статьей, описывающей тщательно проведенный эксперимент. Зато прошло всего 65 лет, и Нобелевская премия по медицине была присуждена немецкому профессору Харальду Цуру Хаузену (которую он разделил с Люком Монтанье и Франсуазой Барре-Синусси) за открытие роли папилломавирусов в развитии рака шейки матки!

К этому времени на «зеленом континенте» всех девочек 12–13 лет уже больше года прививали новой четы-

рехвалентной вакциной, защищающей от 4 типов папилломавируса (6, 11, 16 и 18), которые вызывают не только рак шейки матки, но и другие поражения аногенитальной области онкологической природы, а также рта и глотки как у женщин, так и у мужчин, да еще и аногенитальные бородавки впридачу. В 2013 году в программу решено было включить вакцинацию мальчиков того же возраста (потому что для австралийцев было очевидно, что этой самой распространенной инфекцией, передающейся половым путем, женщин вообще-то заражают мужчины, и чтобы прервать цепочку распространения инфекции, надо проводить так называемую гендерно-независимую иммунизацию детей подросткового возраста обоих полов до начала их взрослой — сексуальной — жизни).

Конечно, слова министра здравоохранения (и, кстати, старения — именно так полностью называется министерство) имели серьезное научное обоснование. Согласно исследованию, опубликованному Советом по борьбе с раком (Cancer Council Australia) в журнале *Lancet Public Health* прямо накануне открытия конференции (2 октября 2018 г.), всего через 10 лет, к 2028 году, рак шейки матки будет настолько малораспространенным в Австралии, что вообще перестанет быть серьезной проблемой здравоохранения этой страны. По подсчетам авторов статьи, к 2020 году уровень заболеваемости раком шейки матки составит всего 6 случаев на 100 000 женщин, а к 2028 году — не более 4 случаев на 100 000 женщин. (Полный текст исследования Совета по борьбе с раком Австралии доступен по ссылке: <https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667%2818%2930183-X/fulltext#%20>) Безусловно, столь оптимистичный прогноз в наибольшей степени обусловлен двумя фактами: во-первых, результатами широкого внедрения в национальную программу более 10 лет назад указанной выше вакцинации школьников против вируса папилломы человека, а во-вторых, запущенной в 1991 году массовой программы вторичной профилактики — обязательных ежегодных цитологических скринингов (Пап-тестов), призванных как можно раньше выявлять начинающуюся болезнь у тех, у кого первичная профилактика (вакцинация) ранее по причине отсутствия вакцины проведена не была.

Возвращаясь к теме вакцинации. Австралийцы сделали все очень грамотно. Вначале, в 2007 году, как было указано выше, австралийское правительство инициировало программу бесплатной вакцинации девочек-подростков в возрасте от 12 до 13 лет, а в 2013 году

к этой программе были подключены и мальчики того же возраста. Девочки и мальчики за пределами данной возрастной группы, но еще не достигшие возраста 19 лет, также получили право на получение двух бесплатных доз вакцины. Иммунизационные программы были хорошо организованы (на базе школ) и позволили достичь высокого охвата целевых групп.

Результат превзошел все самые смелые ожидания! Так, всего за 10 лет реализации программы (горизонт, на котором вообще-то никто и не ожидал увидеть результаты такой долгосрочной программы, как борьба с онкологическими болезнями) уровень инфицированности вирусом папилломы человека среди австралийских женщин в возрасте от 18 до 24 лет снизился в 22 раза (!) — с 22,7 до 1,5%. Предраковые болезни стали выявляться реже на 1/3, а заболеваемость раком шейки матки у женщин снизилась примерно на 50%. В настоящее время заболеваемость раком шейки матки в Австралии составляет не более 7 случаев на 100 000 человек, что примерно в 2 раза ниже среднестатистических мировых показателей.

Подсчитано, что при сохранении существующих в Австралии практики и тенденций рак шейки матки станет спорадической болезнью к 2066 г., когда заболеваемость будет менее 1 случая на 100 000 женщин.

А что же в нашем родном Отечестве? А в России каждый день от рака шейки матки, только по официальным данным, умирает 17 женщин, то есть более 6000 в течение года... Что самое страшное, для молодых женщин (в возрасте 30–39 лет) рак шейки матки является основной причиной смертности от злокачественных новообразований! Причем именно у этой категории молодых больных рак протекает скоротечно, быстро прогрессирует до фатального исхода. Ужасный факт, но у 70% девушек и молодых женщин в возрасте до 25 лет рак шейки матки диагностируется лишь на самых поздних стадиях (III и IV), когда пациенток уже трудно спасти, не говоря о сохранении детородной функции. Понятно, что если мы хотим исправить ситуацию, спасти молодых женщин для страны, дать им возможность реализовать себя в роли мамы, решить демографическую проблему наконец, мы не можем и дальше оставаться в стороне от прогресса, доступного в других странах мира! Сегодня вакцинация против папилломавирусной инфекции проводится более чем в 130 странах, в 86 государствах она делается массово (входит в национальные программы иммунизации), в 20 из них реализуются гендерно-нейтральные программы. К сожалению, в нашей стране вакцинация против папилломавирусной инфекции в национальный календарь до сих пор не включена, несмотря на то, что рекомендована Всемирной организацией здравоохранения для «рутинного применения» уже несколько лет назад. А в народе по-прежнему «гуляют» какие-то глупые мифы о том, что эта вакцинация «на что-то там плохо действует»... А те, кто распространяет подобные, ничего не имеющие общего с действительностью глупости, попросту лишают российских людей счастливого и здорового будущего без страшных онкологических болезней.

Да! С 2007 года в России было реализовано около 30 региональных программ вакцинации против вируса папилломы человека, которые демонстрируют свою эффективность в основном на индивидуальном уровне.

Но ведь это капля в море! Для достижения максимального эффекта от вакцинации против вируса папилломы человека (снижение заболеваемости онкологическими и неонкологическими заболеваниями, ассоциированными с этой инфекцией) необходимо внедрение массовой вакцинации девочек и мальчиков на национальном уровне. В 2019 году более 7000 россиянок погибли из-за рака шейки матки, и, если мы не хотим этого допустить, начинать действовать нужно уже сегодня!

Как повествуется во многих книгах, посвященных жизни знаменитой Эвиты, 26 июля 1952 года стал самым горестным и черным днем в истории страны, когда Аргентина погрузилась в пучину рыданий после знаменитой фразы из радиоселектора: «Первая леди ушла в бессмертие». К гробу с забальзамированным телом Эвы де Перон, выставленным на целый месяц для прощания, ежедневно выстраивалась очередь из десятков тысяч людей, сходявших с ума от обожания и горя и оплакивающих ту, кого считали святой. И это немудрено, ведь будучи в этом статусе всего 7 лет, Эвита смогла помочь очень многим: 2,5 тысячи семей, не имевших возможности построить или купить себе жилье, получили его в подарок от государства; 3,5 тысячи талантливых молодых людей смогли получить образование в университетах, в том числе будучи поддержанные стипендиями; сотни бедняков были спасены в больницах и приютах, и тысячи детей посещали детские сады и получали образование в школах, построенных на деньги Фонда Эвы Перон. Сотни тысяч бедняков получили от нее помощь деньгами, и ежедневно около миллиона посылок с подарками отсылалось адресатам в разные концы страны. За очень короткий срок жена президента смогла помочь многим, но не успела ничего сделать для того, чтобы спасти себя. А ведь так хочется верить, что если бы эти деньги были направлены на разработку и внедрение профилактических средств для предотвращения рака, от них бы было больше толка. Возможно, и Эве Перон удалось бы избежать болезни, дожить до глубокой старости и успеть бы многое сделать полезное для страны. И Аргентина могла бы, может быть, прожить совсем другую историю... Если бы Эвиту вовремя привили против папилломавирусной инфекции. Но, увы! Тогда это было невозможно, и Эву Перон уже не вернуть. А не дать заболеть российским девочкам — можно, и это обязательно нужно сделать как можно раньше!

Сцена прощания Эвиты с народом перед собственной кончиной стала кульминацией не только мюзикла, но и одноименного фильма, где роль мадам де Перон сыграла Мадонна. А ее хит «Не плачь, Аргентина, я оставляю тебе самое главное!» навсегда вошел в сокровищницу мировой музыки. Считается, что самым главным Эва называет в песне своего мужа — тогдашнего президента страны полковника Перона. На самом деле, главное, что осталось после Эвиты, это память о незаурядной женщине и красивой, но грустной истории любви. И очень хочется верить, что память о безвременно ушедшей жене и соратнице двадцать девятого и сорок первого президента Аргентины заставит сделать правильный выбор в вопросе профилактики рака шейки матки многих наших современников.

Л.С. Намазова-Баранова

А.А. Баранов¹, Е.С. Васичкина², Р.А. Ильдарова³, Д.С. Лебедев², Л.С. Намазова-Баранова⁴,
Е.А. Покушалов⁵, С.В. Попов⁶, С.А. Термосесов³, М.А. Школьников³

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

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, Российская Федерация

⁶ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

Желудочковая экстрасистолия у детей¹

Контактная информация:

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии им. проф. И.М. Воронцова, руководитель НИЛ детской аритмологии ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Минздрава России

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2., тел.: +7 (812) 702-37-03

Статья поступила: 12.10.2018 г., принята к печати: 28.12.2018 г.

435

В статье изложены обновленные данные о проблеме желудочковых экстрасистол у детей, основанные на клинических рекомендациях Ассоциации детских кардиологов России и Союза педиатров России по диагностике, лечению и ведению пациентов детского возраста с желудочковой экстрасистоліей. Подробно освещены вопросы диагностики, лечения, основанные на принципах доказательной медицины, а также важные аспекты профилактики обострений болезни и диспансерного наблюдения. Отображены критерии оценки качества медицинской помощи пациентам с желудочковыми экстрасистолиями.

Ключевые слова: желудочковые экстрасистоліи, дети, диагностика, лечение, профилактика, диспансерное наблюдение.

(Для цитирования: Баранов А.А., Васичкина Е.С., Ильдарова Р.А., Лебедев Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Покушалов Е.А., Попов С.В., Термосесов С.А., Школьников М.А. Желудочковая экстрасистолия у детей. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (6): 435–446. doi: 10.15690/pf.v15i6.1981)

Alexander A. Baranov¹, Elena S. Vasichkina², Roza A. Ildarova³, Dmitry S. Lebedev², Leyla S. Namazova-Baranova⁴,
Evgeniy A. Pokushalov⁵, Sergey V. Popov⁶, Sergey A. Termosesov³, Maria A. Shkolnikova³

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

² Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

³ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education 'Pirogov Russian National Research Medical University' of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁵ Meshalkin National Medical Research Centre, Novosibirsk, Russian Federation

⁶ Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Premature Ventricular Contraction in Children

The article presents updated data on the problem of premature ventricular contractions in children based on the clinical guidelines of the Russian Society of Cardiology and the Union of Pediatricians of Russia for the diagnosis, treatment and management of pediatric patients with premature ventricular contraction. The issues of diagnosis and treatment based on the principles of evidence-based medicine as well as important aspects of prevention of exacerbations and follow-up have been clarified in detail. The criteria for assessing the quality of care for patients with premature ventricular contractions have been presented.

Key words: premature ventricular contractions, children, diagnosis, treatment, prevention, follow-up.

(For citation: Baranov Alexander A., Vasichkina Elena S., Ildarova Roza A., Lebedev Dmitry S., Namazova-Baranova Leyla S., Pokushalov Evgeniy A., Popov Sergey V., Termosesov Sergey A., Shkolnikova Maria A. Premature Ventricular Contraction in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (6): 435–446. doi: 10.15690/pf.v15i6.1981)

¹ Публикация является обновленным вариантом клинических рекомендаций Ассоциации детских кардиологов России и Союза педиатров России по диагностике, лечению и ведению пациентов детского возраста с желудочковой экстрасистоліей, опубликованных на сайте https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/zheludochkovaya-ekstrasistoliya-u-detej_14366/.

ВВЕДЕНИЕ

Клинические рекомендации созданы на основании современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению пациентов с желудочковой экстрасистолей.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Определение

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) — это преждевременные по отношению к основному ритму возбуждения, исходящие из миокарда желудочков. Желудочковые экстрасистолы нарушают правильность сердечного ритма из-за преждевременности сокращений желудочков, постэкстрасистолических пауз и связанной с этим асинхронностью возбуждения миокарда. ЖЭ нередко бывают гемодинамически неэффективны или сопровождаются значительным снижением сердечного выброса в магистральные сосуды [1, 2].

Этиология и патогенез

Желудочковые экстрасистолы у детей могут быть следствием гипоксического поражения миокарда, электролитного и гормонального дисбаланса, анатомических и воспалительных повреждений миокарда или, как в большинстве педиатрических случаев, возникать в отсутствии очевидных причин, считаясь в этом случае идиопатическими [1].

Среди механизмов развития ЖЭ выделяют интракардиальные, которые в свою очередь могут быть анатомическими и электрофизиологическими. Непосредственными патофизиологическими механизмами возникновения ЖЭ служат микроориентри², эктопия и триггерная активность (задержанная постдеполяризация). Экстракардиальные механизмы включают нарушение нейрогуморальной регуляции ритма, которое приводит к изменению электрических процессов в специализированных или сократительных миокардиальных клетках. Известно, что в большинстве случаев при идиопатических ЖЭ физическая нагрузка или введение изопроterenола способны устранить ЖЭ или уменьшить выраженность аритмии [2].

Эпидемиология

Частота встречаемости ЖЭ зависит от возраста пациента и способа выявления. Единичная ЖЭ обнаруживается у 20% здоровых новорожденных [3]. У детей первых лет жизни и школьников частота встречаемости ЖЭ снижается до 10%, и вновь возрастает до 20% у здоровых подростков [3–6].

Кодирование по МКБ-10

I49.3 Преждевременная деполаризация желудочков (желудочковая экстрасистолия).

Примеры формулировки диагноза

- Желудочковая экстрасистолия, редкая.
- Желудочковая экстрасистолия, частая. Состояние после радиочастотной катетерной абляции эктопического очага (левый синус Вальсальвы) от 20.01.2014 г.

Классификация

Желудочковые экстрасистолы разделяются в зависимости от локализации на *правожелудочковые* (наиболее часто у детей из выводного отдела) и *левожелудочковые* (из выводного отдела, передней или задней ветви левой ножки пучка Гиса). По данным литературы, желудочковая экстрасистолия из левого желудочка часто имеет доброкачественное течение, разрешаясь спонтанно с возрастом. ЖЭ из выходного тракта правого желудочка у детей обычно тоже благоприятна, однако ЖЭ данной локализации может быть проявлением аритмогенной дисплазии правого желудочка³ [7, 8].

С морфологической точки зрения выделяют *мономорфные* (одна морфология желудочкового комплекса) и *полиморфные* (более одной морфологии желудочкового комплекса) желудочковые экстрасистолы. По плотности экстрасистолы — *одиночные* и *спаренные* (парные) ЖЭ. По периодичности — *спорадические* и *регулярные* (аллоритмия — вид экстрасистолы, при которой экстрасистолы возникают регулярно после одинакового числа циклов основного ритма: бигеминия, тригеминия и т.д.). По времени возникновения и степени преждевременности — *ранние*, *поздние* и *интерполированные*. С учетом циркадной представленности ЖЭ классифицируют на *дневные*, *ночные* и *смешанные*.

По частоте возникновения ЖЭ разделяются следующим образом — менее 30 в час, 30–100/ч, 100–600/ч, >600/ч (или до 5 в мин, 5–10/мин, >10/мин; или до 15 000 за 24 часа, >15 000/24 ч). Желудочковые экстрасистолы с частотой возникновения более 5 в минуту по данным электрокардиографии (ЭКГ) или более 300 в час по данным суточного (холтеровского) мониторирования электрокардиограммы (СМЭКГ) считаются частыми.

По среднесуточной представленности — «плотности» аритмии, — частой считается ЖЭ, составляющая более 10% от общего количества кардиоциклов за сутки [9].

С точки зрения оценки вероятности развития вторичных аритмогенных изменений в миокарде у детей принято считать желудочковую экстрасистолию с частотой регистрации по данным СМЭКГ более 15 000 за сутки [9].

Одной из наиболее известных классификаций желудочковых аритмий является классификация Лауна–Вольфа (B. Lown и M. Wolf, 1971) (табл. 1).

Однако, в многочисленных исследованиях было показано, что для оценки прогностической значимости ЖЭ имеет значение не столько высокая градация экстрасистол, сколько характер основного заболевания и наличие органического поражения сердца, которые определяют риск внезапной сердечной смерти. У пациентов без признаков поражения миокарда с нормальной сократительной функцией левого желудочка экстрасистолия, включая эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии, не влияет на прогноз и не представляет опасности для жизни. По этой причине большее практическое значение придают прогностической классификации желудочковых аритмий, предложенной J. Bigger [10]:

- 1) безопасные аритмии — любые экстрасистолы и эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии, не

² Повторный вход возбуждения (от англ. re-entry — *повторный вход*). Как возможный механизм сердечных аритмий существование re-entry было доказано в 1928 г. Этим термином обозначают явление, при котором волна возбуждения циркулирует по одному и тому же участку. При этом импульс, совершающий движения по замкнутому кругу (петле), возвращается к месту своего возникновения и вновь повторяет траекторию своего движения. Различают макрориентри (macro re-entry) и микроориентри (micro re-entry).

³ Наследственное заболевание миокарда, которое характеризуется фиброзно-жировым замещением миокарда преимущественно правого желудочка, в связи с чем возникают дилатация и нарушение сократимости желудочка, которые становятся субстратом для развития желудочковых аритмий с механизмом re-entry.

Таблица 1. Классификация желудочковых экстрасистол по Лауну–Вольфу [1]

Table 1. Lown–Wolf classification of premature ventricular contractions [1]

Градация	Характеристика желудочковых экстрасистол
0	ЖЭ отсутствуют
I	Мономорфные или монотонные ЖЭ (менее 30 в час)
II	Мономорфные или монотонные ЖЭ (более 30 в час)
III	Полиморфные или политонные
IVA	Парные
IVB	Пробежки желудочковой тахикардии (три и более ЖЭ подряд)
V	Ранние (с феноменом R на T)

Примечание. ЖЭ — желудочковые экстрасистолы.

Note. PVCs — premature ventricular contractions.

вызывающие нарушений гемодинамики, у лиц без признаков органического поражения сердца;

- 2) потенциально опасные аритмии — желудочковые аритмии, не вызывающие нарушений гемодинамики, у лиц с органическим поражением сердца;
- 3) опасные для жизни аритмии («злокачественные аритмии») — эпизоды устойчивой желудочковой тахикардии, желудочковые аритмии, сопровождающиеся нарушениями гемодинамики, или фибрилляция желудочков. У больных с опасными для жизни желудочковыми аритмиями, как правило, имеются органическое поражение сердца или «первичная электрическая болезнь сердца», например синдром удлиненного интервала Q-T, синдром Бругада и др.

ДИАГНОСТИКА

Жалобы и анамнез

В большинстве случаев идиопатическая ЖЭ протекает бессимптомно. Около 15% детей старшего воз-

раста с частой ЖЭ описывают «перебои» или «провалы», «пропущенные удары» в сердечном ритме. Среди других симптомов указываются жалобы астеновегетативного характера, отражающие дисфункцию симпатического или парасимпатического отделов вегетативной нервной системы — утомляемость, нарушения сна, головные боли, внезапные приступы слабости, головокружение, плохая переносимость транспорта, кардиалгии. При ЖЭ, развившейся на фоне органической патологии сердца, выраженность клинических симптомов зависит от основного заболевания.

Несмотря на отсутствие клинической симптоматики и признаков органического поражения миокарда, длительно существующая частая желудочковая экстрасистолия может приводить к развитию миокардиальной дисфункции — аритмогенной кардиомиопатии. Среди факторов риска развития этого осложнения необходимо отметить степень преждевременности экстрасистолы, ее гемодинамическую неэффективность (отсутствие или резкое снижение выброса в магистральные сосуды) и «нагрузочный» характер (появление или усиление эктопической активности на фоне физической нагрузки); относительным фактором риска можно считать высокую частоту экстрасистолы (более 700 в час).

Сбор анамнеза подразумевает тщательный расспрос о возрасте выявления экстрасистолы, ее связи с перенесенными заболеваниями, вакцинацией, а также о сопутствующих хронических заболеваниях, семейном анамнезе.

Физикальное обследование

При проведении клинического осмотра рекомендуется включать аускультацию в положении лежа, стоя и после физической нагрузки; выявление признаков сердечной недостаточности.

Лабораторная диагностика

Рекомендовано проведение всего комплекса клинико-биохимического исследования крови [1, 4] (сила рекомендаций 2; достоверность доказательств А; табл. 2)⁴.

Таблица 2. Схема оценки уровня рекомендаций

Table 2. Guidelines Level Assessment Scheme

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ, или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев

⁴ При изложении текста статьи приводятся сила рекомендаций (1, 2) на основании соответствующих уровней доказательств (А–С) и индикаторы доброкачественной практики (good practice points, GPPs). Определение уровня GPP возможно при достижении консенсуса Рабочей группой. Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов Рабочей группы по разработке рекомендаций.

Таблица 2. Схема оценки уровня рекомендаций (Окончание)

Table 2. Guidelines Level Assessment Scheme (continued)

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества
2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений
2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором
2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений. Польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени

Примечание. В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное — уровню доказательности. РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

Note. In the table, the numerical value corresponds to the strength of recommendations, the letter value — to the level of evidence. RCT — randomized controlled trial.

Комментарий. Для подтверждения или исключения миокардита (в совокупности с другими методами обследования).

- Рекомендовано проведение оценки уровня электролитов крови [1, 4] (сила рекомендаций 2; достоверность доказательств А).

Комментарий. Для исключения электролитных нарушений как причины ЖЭ.

- Рекомендовано исследование гормонов щитовидной железы [1, 4] (сила рекомендаций 2; достоверность доказательств А).

Комментарий. С целью исключения гипер- и гипofункции щитовидной железы. Кроме того, этот анализ необходим для пациентов, получающих амиодарон.

Инструментальная диагностика

- Рекомендовано проведение электрокардиографии [2, 9] (сила рекомендаций 1; достоверность доказательств А).

Комментарий. Электрокардиография в 12 отведениях в состоянии покоя, в ортоположении и после 10 приседаний с целью выявления реакции ЖЭ на минимальную физическую нагрузку. Оценка состояния процесса реполяризации, продолжительности интервала QT, интервалов сцепления, наличия сливных комплексов.

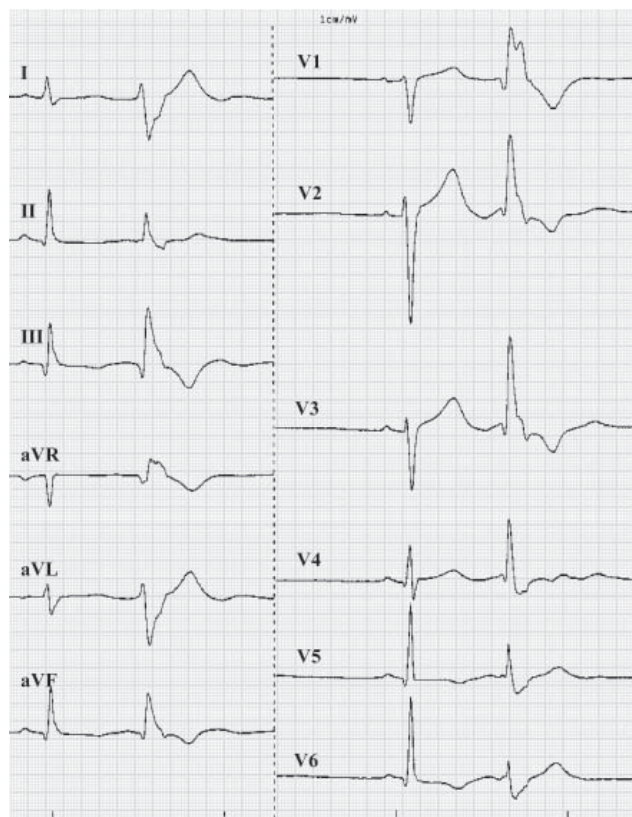
Электрокардиографическими критериями ЖЭ являются наличие преждевременных сокращений желудочков с деформированным широким комплексом QRS (>60 мс у детей до 1 года; >90 мс у детей от 1 года до 3 лет; >100 мс у детей 3–10 лет; >120 мс у детей старше 10 лет), резко отличающимся по морфологии от QRS-комплексов основного синусового ритма. Зубцы Р отсутствуют, положительные или инвертированные, регистрируются после желудочкового комплекса, сегмент ST и зубец Т дискордантны экстрасистолическому комплексу QRS; возможно наличие сливных комплексов. Желудочковые комплексы могут быть почти не расширены или расширены незначительно при ЖЭ из основания высокорасположенного заднеинferного разветвления левой ножки пучка Гиса или с участием макрориентри по ножкам пучка Гиса (рис. 1, 2).

Топическая неинвазивная диагностика ЖЭ по данным ЭКГ проводится на основании ряда алгоритмов.

Правожелудочковые экстрасистолы (рис. 3) характеризуются морфологией желудочкового комплекса по типу блокады левой ножки пучка Гиса, левожелудочковые — по типу блокады правой ножки пучка Гиса (рис. 4). Данное правило имеет исключения, обусловленные тем, что ЭКГ отражает в большей степени субэпикардиальные электрофизиологические процессы,

Рис. 1. ЭКГ ребенка в возрасте 15 лет с левожелудочковой (фасцикулярной) экстрасистолией (из передней ветви левой ножки пучка Гиса)

Fig. 1. ECG of a child aged 15 with left premature ventricular (fascicular) contraction (from the left anterior fascicle)



Примечание. Резкое отклонение электрической оси сердца вправо (угол $\alpha=+122^\circ$). Морфология QRS по типу блокады правой ножки пучка Гиса qR в V1. R/S в отведении V5–6 <1. QRS 140 мс.

Note. A sharp deviation of the electrical axis of the heart to the right (angle $\alpha=+122^\circ$). Right bundle branch block type-paced QRS morphology qR in V1. R/S in leads V5–6 <1. QRS 140 ms.

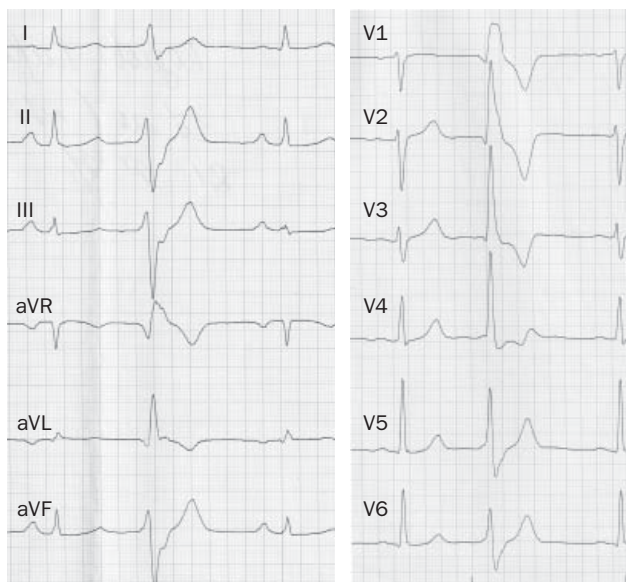
а экстрасистолы, исходящие из зон, расположенных эндокардиально, могут изменять свою морфологию, преодолевая значительное расстояние от эндокарда к эпикарду.

- Рекомендовано проведение суточного мониторирования ЭКГ [1, 5, 9].

Комментарий. В процессе 24-часовой записи ЭКГ оценивается количественная характеристика пароксизмов желудочковой тахикардии, их продолжительность, зависимость от времени суток, физической и эмоциональной активности; проводится анализ событий, непосредственно предшествующих развитию залпа желудочковой тахикардии (паузы ритма, брадикардия, синусовая тахикардия, суправентрикулярные аритмии, желудочковые экстрасистолы); проводится оценка длительности интервала QT и альтернация зубца T. Дополнительно оцениваются частотные характеристики базисного синусового ритма в дневное и ночное время, паузы сердечного ритма, вариабельность и циркадность ритма. Выявление сопутствующих нарушений ритма и проводимости может повлиять на выбор антиаритмической терапии в дальнейшем. А в процессе лечения желудочковой тахикардии метод СМЭКГ является основным для оценки эффективности терапии,

Рис. 2. ЭКГ ребенка в возрасте 12 лет с левожелудочковой (фасцикулярной) экстрасистолией (из задней ветви левой ножки пучка Гиса)

Fig. 2. ECG of a child aged 12 with left premature ventricular (fascicular) contraction (from the left posterior fascicle)

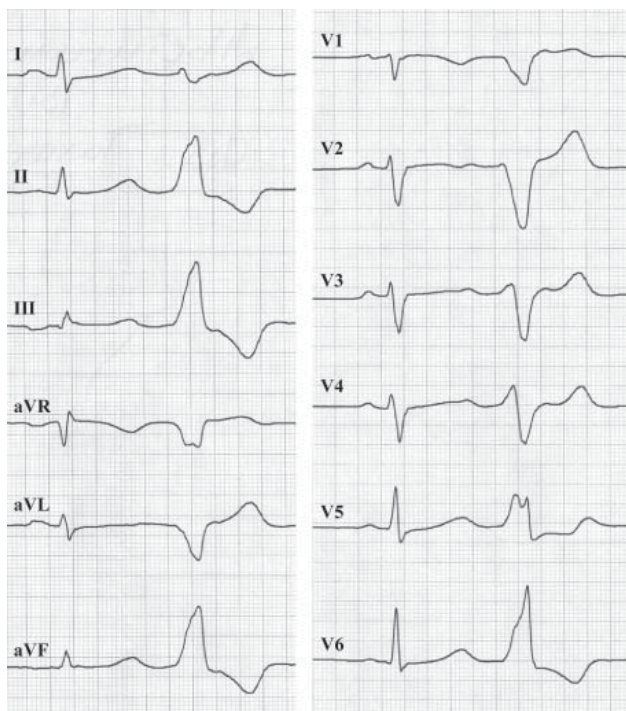


Примечание. Резкое отклонение электрической оси сердца влево (угол $\alpha=-83^\circ$). Морфология QRS по типу блокады правой ножки пучка Гиса qR в V1. R/S в отведении V6 <1. QRS 130 мс.

Note. A sharp deviation of the electrical axis of the heart to the left (angle $\alpha=-83^\circ$). Right bundle branch block type-paced QRS morphology qR in V1. R/S in leads V6 <1. QRS 130 ms.

Рис. 3. ЭКГ ребенка в возрасте 10 лет с желудочковой экстрасистолией из выводного отдела правого желудочка

Fig. 3. ECG of a child aged 10 with premature ventricular contraction from the right ventricular outflow tract

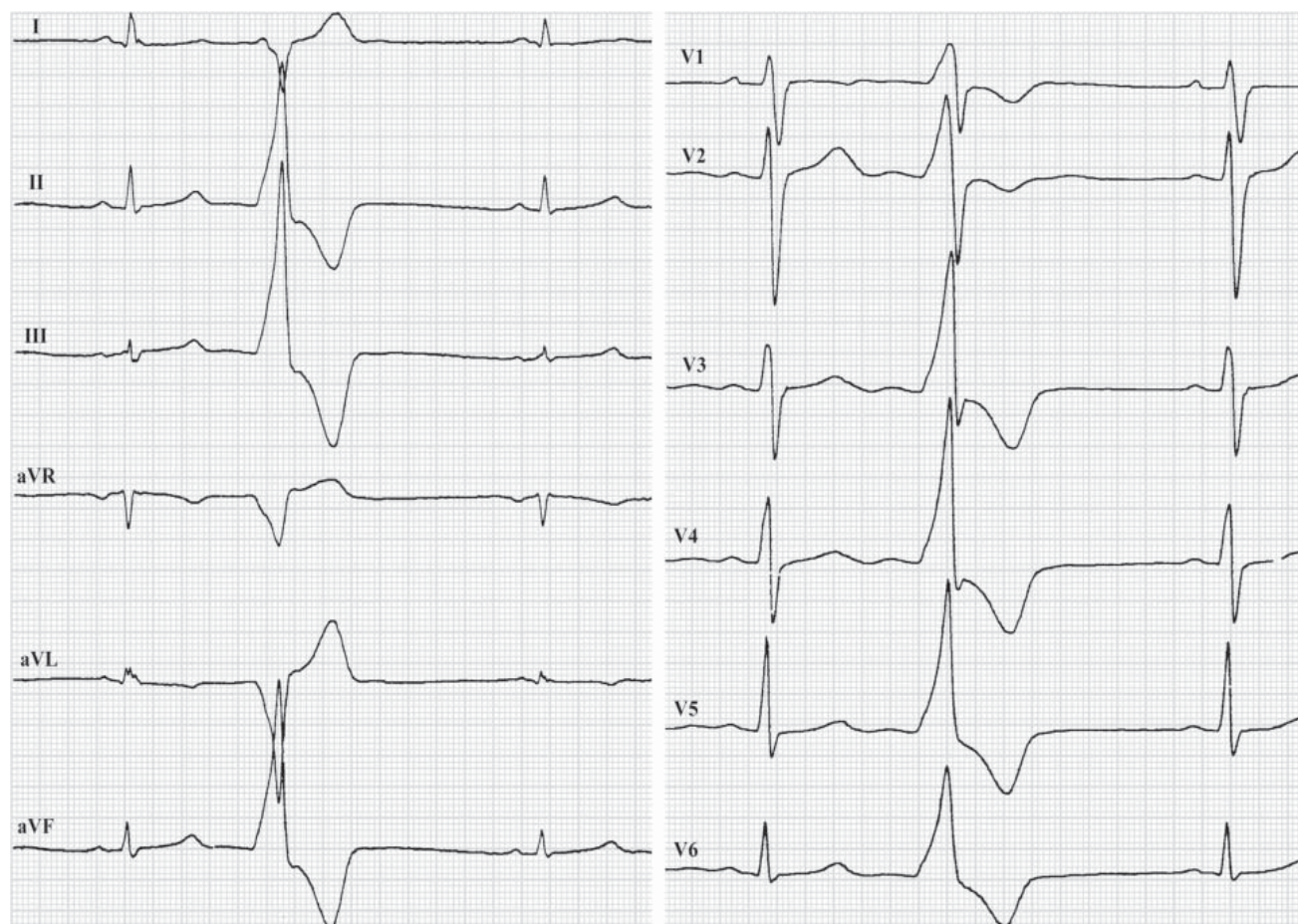


Примечание. Электрическая ось сердца $+90^\circ$. Морфология QRS: rsl; +RII, +RIII (перегородка). Морфология QRS в V1: QS. QRS 160 мс.

Note. Electrical axis of the heart $+90^\circ$. QRS morphology: rsl; +RII, +RIII (partition). QRS morphology in V1: QS. QRS 160 ms.

Рис. 4. ЭКГ ребенка в возрасте 13 лет с желудочковой экстрасистолой из выводного тракта левого желудочка

Fig. 4. ECG of a child aged 13 with premature ventricular contraction from the left ventricular outflow tract



Примечание. Отклонение электрической оси сердца в экстрасистолическом комплексе вправо (угол $\alpha = +104^\circ$). Морфология QRS: QSI; +RII, +RIII. Морфология QRS в V1: RS. QRS 140 мс.

Note. Deviation of the electrical axis of the heart in the extrasystolic complex to the right (angle $\alpha = +104^\circ$). QRS morphology: QSI, +RII, +RIII. QRS morphology in V1: RS. QRS 140 ms.

оказывая существенную помощь в ходе ее коррекции и в период отмены препаратов. Для топической диагностики желудочковой тахикардии необходимо проведение 12-канального СМЭКГ.

- Рекомендовано проведение пробы с дозированной физической нагрузкой [2, 9].

Комментарий. Стресс-тесты (велозергметрия, тредмил-тест) проводятся с целью исследования чувствительности желудочковой тахикардии к физической нагрузке, выявления предположительной вагозависимой и симпатозависимой желудочковой тахикардии, определения адаптации интервала QT к нагрузке (у больных без синкопальных состояний в анамнезе; в кабинете, укомплектованном оборудованием для наружной кардиоверсии).

- Рекомендовано проведение эхокардиографии [1, 9].

Комментарий. Целью исследования являются изучение морфометрических характеристик сердца (размеры камер, структурные заболевания сердца, опухоли и др.); выявление признаков аритмогенной дисфункции миокарда; оценка гемодинамической значимости (эффективности) экстрасистолии; оценка состояния миокарда в экстрасистолическом комплексе и на синусовом ритме.

- Рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии сердца [8, 9] (сила рекомендаций 2; достоверность доказательств C).

Комментарий. Целью является проведение функционально-морфологического анализа правого и левого желудочков, а также структурного анализа миокарда (фиброзные и рубцовые изменения, зоны отека, липоматоз, опухоли и др.) у детей с ЖЭ. Это исследование наиболее важно у пациентов с подозрением на аритмогенную дисплазию правого желудочка [9].

Иная диагностика

- Рекомендована консультация врача-генетика [11, 12] (сила рекомендаций 2; достоверность доказательств C).

Комментарий. Показана членам семей, в которых есть родственники с аритмогенной дисплазией правого желудочка [9].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика проводится с суправентрикулярной экстрасистолой с aberrантным проведением на основании наличия сливных комплексов и часто выявляемого снижения фракции выброса в экстрасистолических комплексах при ЖЭ, а также с желудочковой парасистолой на основании большей variability интервала сцепления между нормальным и экстрасистолическим сокращением и выявления определенной ритмической активности парасистолического очага.

ЛЕЧЕНИЕ⁵

Дети с ЖЭ, как правило, не нуждаются в неотложной терапии.

Решение о начале терапии для лечения частой ЖЭ у детей зависит от возраста, наличия симптомов заболевания, сопутствующей патологии сердца и гемодинамических влияний ЖЭ.

С учетом доброкачественного течения идиопатических ЖЭ в большинстве случаев лечения не требуется [2, 9].

Решение о назначении терапии, выборе препарата или определении показаний для проведения радиочастотной абляции (РЧА) субстрата ЖЭ должны быть строго индивидуальными, с оценкой и сопоставлением пользы от терапии и рисков возможных осложнений.

Выбор тактики лечения детей с желудочковой экстрасистолией

- Рекомендовано проведение комплексного обследования бессимптомным пациентам с частой ЖЭ или ускоренным идиовентрикулярным ритмом, имеющим нормальную сократительную способность миокарда. Не рекомендованы медикаментозная терапия и РЧА [9] (*сила рекомендаций 1; достоверность доказательств С*).
- Детям с частой ЖЭ, которая явилась причиной развития аритмогенной дисфункции миокарда, рекомендована антиаритмическая терапия или РЧА [9] (*сила рекомендаций 1; достоверность доказательств С*).
- Рекомендовано назначение β -блокаторов у асимптомных пациентов с частой или полиморфной ЖЭ, а в случае их неэффективности может быть оправдано применение блокаторов кальциевых каналов [2, 9] (*сила рекомендаций 2; достоверность доказательств С*).
- В группе детей с редкой ЖЭ и ее хорошей переносимостью рекомендовано только проведение комплексного обследования (*сила рекомендаций 1; достоверность доказательств С*).
- Рекомендовано рассмотреть вопрос об антиаритмической терапии β -блокаторами или о проведении РЧА субстрата аритмии при наличии у пациента симптомов заболевания, которые коррелируют с частой желудочковой эктопией или ускоренным идиовентрикулярным ритмом [9, 13] (*сила рекомендаций 2; достоверность доказательств С*).
- При наличии у ребенка частой или полиморфной ЖЭ в случае неэффективности β -блокаторов или блокаторов кальциевых каналов рекомендовано использование антиаритмических препаратов I или III классов (*сила рекомендаций 2; достоверность доказательств С*).

Консервативное лечение

Консервативная (медикаментозная) терапия основана на коррекции основных патофизиологических механизмов развития ЖЭ и включает коррекцию метаболических нарушений, воздействие на нейровегетативную основу аритмии и конкретный электрофизиологический механизм аритмии.

Цель медикаментозной терапии ЖЭ — предотвратить развитие аритмогенной дисфункции миокарда и восстановить синусовый ритм.

Подбор антиаритмических препаратов проводят строго под контролем ЭКГ и холтеровского мониторирования с учетом доз насыщения и циркадного характера аритмии. Максимум терапевтического действия препарата целесообразно рассчитывать с учетом того, в какие периоды суток максимально выражена ЖЭ. Исключение составляют препараты длительного действия и амиодарон. Поддерживающая доза антиаритмического препарата определяется индивидуально. При увеличении продолжительности интервала QT более чем на 25% от исходной препараты III класса отменяются.

Для лечения многих форм желудочковых аритмий препаратами первого ряда являются β -блокаторы. Учитывая, что это наиболее безопасные антиаритмические препараты, лечение разумно начинать именно с них, а при их неэффективности приходится осуществлять последовательный подбор препаратов других классов. Блокаторы кальциевых каналов являются эффективными препаратами для лечения желудочковых аритмий, хотя они, как правило, не рекомендуются детям младше 12 месяцев из-за риска развития тяжелых гемодинамических осложнений [2, 9, 14–16].

- Рекомендована консервативная, антиаритмическая терапия в качестве метода лечения у пациентов с частой или полиморфной экстрасистолией, в том числе когда экстрасистолия явилась причиной развития дисфункции миокарда [2, 9] (*сила рекомендаций 1; достоверность доказательств В*).

Комментарий. В Российской Федерации зарегистрированы следующие антиаритмические препараты для лечения желудочковой экстрасистолии:

- 1) пропранолол^ж — неселективный β -блокатор, который влияет на β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Обладает отрицательным хроно-, дромо- и инотропным действием. Суточная доза — 1–4 мг/кг в сутки (2–4 раза в день);
- 2) атенолол^ж — кардиоселективный β_1 -блокатор. Обладает отрицательным хроно-, дромо- и инотропным действием. Суточная доза — 0,5–2 мг/кг в сутки (1–2 раза в день);
- 3) пропафенон^ж (IC класс), блокируя быстрые натриевые каналы, вызывает снижение скорости деполяризации и угнетает фазу 0 потенциала действия и его амплитуду в волокнах Пуркинью и сократительных волокнах желудочков, угнетает автоматизм; замедляет проведение импульса по волокнам Пуркинью; обладает отрицательным инотропным действием. Суточная доза — 7–15 мг/кг в сутки (3 раза в день);
- 4) лаппаконитина гидробромид^ж (IC класс) угнетает проведение импульсов по проводящим структурам сердца — предсердиям, предсердно-желудочковому узлу, системе Гиса–Пуркинью; блокирует натриевые каналы мембран кардиомиоцитов. Суточная доза — 1 мг/кг в сутки (3 раза в день);
- 5) верапамил^ж — блокатор кальциевых каналов, обладает отрицательным хроно- и инотропным действием. Суточная доза — 3–7 мг/кг в сутки (2–3 раза в день);

⁵ Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 25 октября 2012 г. № 440н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская кардиология» (зарег. в Минюсте РФ 4 декабря 2012 г. Рег. № 26000) и Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 918н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями» (зарег. в Минюсте РФ 29 декабря 2012 г. Рег. № 26483).

^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 года № 2323-р).

- 6) амиодарон^Ж (III класс) способен инактивировать калиевые каналы в мембране кардиомиоцитов, удлинять потенциал действия, увеличивать эффективный рефрактерный период желудочков и других структур. Обладает отрицательным хронотропным действием. Доза насыщения — 10 мг/кг в сутки (2 раза в день) в течение 10 дней; поддерживающая доза — 5 мг/кг в сутки;
- 7) соталол^Ж (III класс) обладает отрицательным хронотропным действием. Суточная доза — 1–2–4 мг/кг в сутки (2 раза в день).

Оценка эффективности медикаментозного лечения ЖЭ

- Эффективность лечения идиопатической ЖЭ оценивается только на основании регистрации ее выраженности и характера, оценки функционального состояния миокарда. Антиаритмический препарат считается эффективным, если при его назначении количество ЖЭ за сутки уменьшается более чем на 50%, число парных ЖЭ уменьшается не менее чем на 90%, и полностью отсутствуют пробежки желудочковой тахикардии. Поскольку антиаритмические препараты могут обладать проаритмическим эффектом, путем СМЭКГ мониторируются также средние, минимальные и максимальные параметры частоты сердечных сокращений в дневное и ночное время, длительность пауз ритма, изменение циркадности аритмии под действие антиаритмических препаратов, другие нарушения ритма и проводимости. Эффективность лечения оценивается также по параметрам центральной гемодинамики данных эхокардиографии на синусовом ритме и в экстрасистолических комплексах (сила рекомендаций 1; достоверность доказательств С).
- При ЖЭ, развившейся на фоне органической патологии сердца, оценка эффективности лечения базируется на анализе изменений клинического течения основного заболевания, симптомов недостаточности кровообращения; на регистрации выраженности и характера аритмии по данным ЭКГ и обязательно — СМЭКГ; на динамике размеров полостей сердца и сократительной способности миокарда по данным

эхокардиографии (сила рекомендаций 1; достоверность доказательств С).

Хирургическое лечение

К хирургическому методу лечения желудочковой экстрасистолии относится проведение радиочастотной катетерной абляции очага желудочковой эктопии.

Радиочастотная абляция очага ЖЭ

- Проведение РЧА очага ЖЭ рекомендовано при наличии у пациента аритмогенной дисфункции миокарда, обусловленной ЖЭ [9, 13] (сила рекомендаций 1; достоверность доказательств С).

Комментарий. РЧА может быть применена как 1-я линия терапии либо при неэффективности антиаритмической терапии.

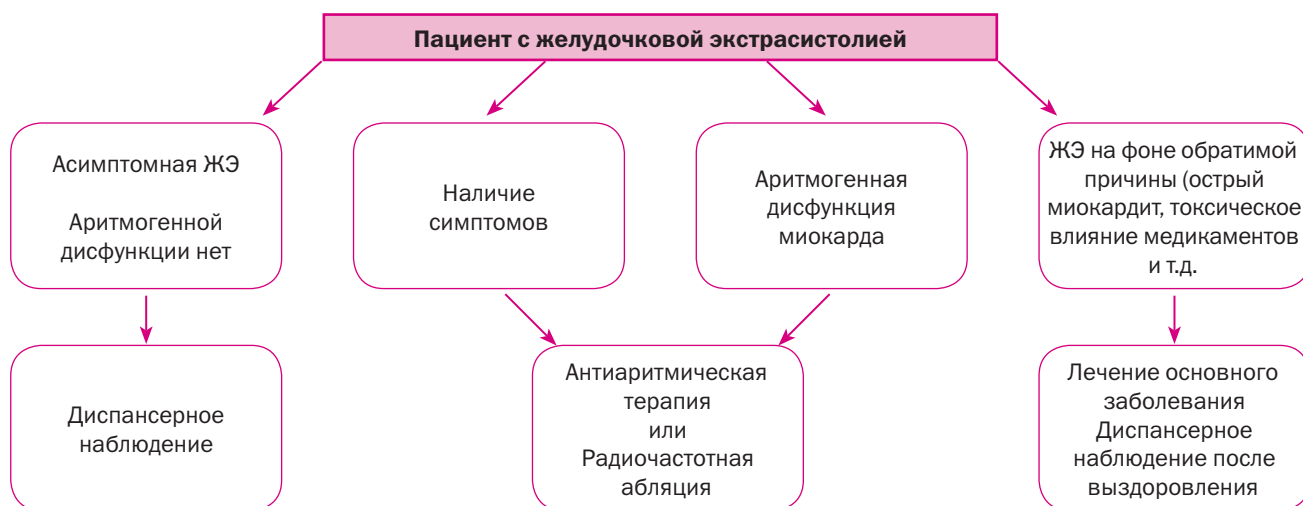
- Рекомендовано проведение РЧА при наличии симптомов заболевания, которые коррелируют с частой желудочковой эктопией или ускоренным идиовентрикулярным ритмом [9, 13] (сила рекомендаций 2; достоверность доказательств С).
- Хирургическое лечение желудочковой аритмии не рекомендуется при наличии бессимптомной ЖЭ, когда не прогнозируется развитие аритмогенной дисфункции миокарда [9, 13] (сила рекомендаций 1; достоверность доказательств С).
- Хирургическое лечение желудочковой аритмии не рекомендуется в тех случаях, когда ЖЭ обусловлена преходящими причинами (острый миокардит, токсическое влияние медикаментов и т.д.) [9, 13] (сила рекомендаций 1; достоверность доказательств С).

Оценка эффективности интервенционного лечения ЖЭ

- Эффективность радиочастотной катетерной абляции оценивается интраоперационно на основании специальных электрофизиологических критериев, а также в послеоперационном периоде на основании исчезновения ЖЭ по данным СМЭКГ и отдаленном периоде (через 2 месяца после операции) (сила рекомендаций 1; достоверность доказательств С).
- Алгоритм ведения пациентов с желудочковой экстрасистолией представлен на рис. 5, 6.

Рис. 5. Алгоритм ведения пациентов с желудочковой экстрасистолией

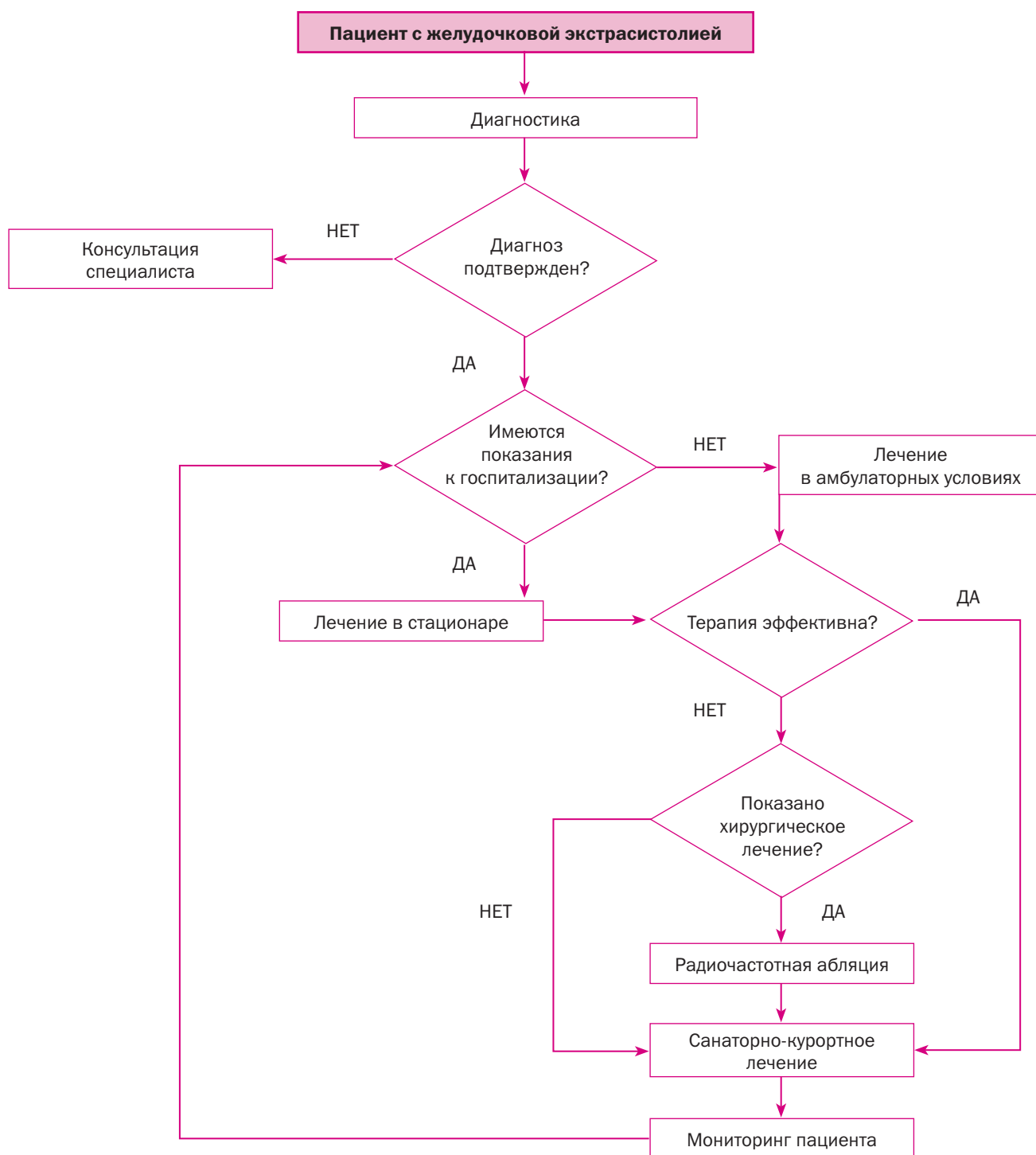
Fig. 5. Procedure for managing patients with premature ventricular contraction



Примечание. ЖЭ — желудочковая экстрасистолия.

Note. PVC — premature ventricular contraction.

Рис. 6. Алгоритм ведения пациентов с желудочковой экстрасистолией
Fig. 6. Procedure for managing patients with premature ventricular contraction



РЕАБИЛИТАЦИЯ

Медицинской, физической и психологической реабилитации больных после излечения от ЖЭ не требуется. Показано санаторно-курортное лечение в санаториях кардиологического или общепедиатрического профиля [2].

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

У пациентов с кардиальной патологией, такой как врожденный порок сердца, в том числе после хирургической коррекции врожденного порока сердца и кардио-

миопатий, с учетом потенциальной возможности развития желудочковой тахикардии необходимо регулярное динамическое наблюдение (с обязательным проведением ЭКГ, холтеровского мониторирования и по показаниям стресс-теста).

Ведение пациентов с желудочковой экстрасистолией

Все пациенты с желудочковой экстрасистолией нуждаются в наблюдении детским кардиологом.

Детям с редкой ЖЭ в отсутствии данных за органическое поражение сердца динамическое наблюдение

осуществляется 1 раз в год и включает проведение ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ.

Первичная госпитализация в специализированное кардиологическое отделение связана с диагностикой причины частой желудочковой экстрасистолии, выявленной впервые, и проведением этиотропного лечения. Продолжительность госпитализации определяется основным заболеванием.

При наличии частой ЖЭ у пациентов с наличием/отсутствием патологии сердца амбулаторное наблюдение включает ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ и ультразвуковое исследование сердца не реже одного раза в 6 месяцев.

При прогрессировании ЖЭ в ходе динамического наблюдения и/или появлении симптомов, связанных с наличием частой ЖЭ (утомляемость, головокружение, обмороки), выполняется внеплановое обследование в условиях стационара.

Госпитализация осуществляется в специализированное кардиологическое отделение городской / областной / республиканской детской больницы. Цель госпитализации — определить наличие показаний к назначению антиаритмической терапии и терапии хронической сердечной недостаточности; в случае формирования аритмогенной дисфункции миокарда — определить наличие показаний для проведения эндокардиального электрофизиологического исследования и радиочастотной катетерной абляции аритмогенного очага. Продолжительность госпитализации определяется тяжестью состояния пациента, но не должна превышать 14 дней.

Больным, получающим длительное лечение антиаритмическими препаратами, ЭКГ должна выполняться не реже 1 раза в 3 месяца (в клино- и ортоположении); СМЭКГ рекомендуется не реже 1 раза в 6 месяцев. Развитие новых, не зарегистрированных ранее нарушений ритма сердца, удлинение интервала QT на ЭКГ, появление внутрижелудочковых и атриовентрикулярных блокад на фоне приема антиаритмических препаратов являются основанием для отмены антиаритмического препарата. Назначение нового препарата с антиаритмическим действием I–IV класса возможно после оценки 24-часового профиля сердечного ритма после завершения предыдущего из-за риска усугубления проаритмогенного эффекта.

При длительном назначении амиодарона в режиме 1 раз в 6 месяцев рекомендуется оценивать размеры, структуру (УЗИ) и гормональную функцию щитовидной железы.

В условиях стойкой медикаментозной ремиссии ЖЭ проводится плановая отмена терапии, и при отсутствии экстрасистолии (не ранее чем через 1 год после полной отмены терапии) перед снятием с диспансерного учета проводится контрольное обследование (с обязательным проведением ЭКГ, эхокардиографии, стресс-теста, холтеровского мониторирования). При отсутствии желудочковой эктопической активности проводится снятие с диспансерного учета с рекомендациями проведения ЭКГ после интеркуррентных заболеваний и в декретированные возрастные периоды.

При наличии показаний к проведению РЧА пациент госпитализируется в кардиохирургическую клинику, имеющую опыт проведения таких операций детям. Продолжительность госпитализации при проведении РЧА в среднем составляет 7–10 дней.

После выполнения инвазивного электрофизиологического исследования и операции РЧА через 2 месяца и далее через 1 год проводится обследование (с обя-

зательным проведением ЭКГ, эхокардиографии, стресс-теста, холтеровского мониторирования). При отсутствии данных за рецидив желудочковой экстрасистолии и другие нарушения ритма сердца или проводимости, требующих наблюдения и лечения, пациент снимается с диспансерного учета.

Вакцинация

Решение вопроса о вакцинации проводится в индивидуальном порядке в зависимости от клинического состояния пациента, эффективности медикаментозного контроля аритмии, а также с учетом ранее выявленных провоцирующих факторов (связь манифестации аритмии с инфекционным заболеванием и т.д.). Следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний, а также сердечной недостаточности.

После радикальной коррекции ЖЭ (операция РЧА) профилактические прививки проводятся в плановом порядке по индивидуальному графику.

Занятия спортом

Пациентам с бессимптомной редкой ЖЭ при отсутствии сопутствующей патологии сердца разрешены занятия всеми видами спорта.

Спортсменам с частой ЖЭ и/или имеющим аритмогенную дисфункцию миокарда должно быть рекомендовано проведение РЧА субстрата аритмии. После проведения операции РЧА субстрата ЖЭ через 2 месяца проводится обследование (с обязательным проведением ЭКГ, эхокардиографии, стресс-теста, холтеровского мониторирования). При отсутствии данных за рецидив желудочковой экстрасистолии и другие нарушения ритма сердца разрешены все виды спорта.

Пациенты могут иметь дополнительные ограничения, связанные с заболеваниями, ставшими причиной развития желудочковой тахикардии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ

Наиболее прогностически неблагоприятными по степени преждевременности являются нагрузочные (симпато-зависимые), а также ранние и сверхранные ЖЭ, которые накладываются на нисходящее колено зубца Т, его вершину или восходящее колено, иногда на конец сегмента ST предшествующего нормального комплекса QRS.

Критерии благоприятного прогноза — мономорфная ЖЭ, подавляемая при физической нагрузке; гемодинамически стабильная (эффективная), не ассоциированная с органической патологией сердца. В отсутствии органической патологии течение аритмии длительное время в большинстве случаев благоприятное, однако при длительном сохранении желудочковой тахикардии в детском возрасте регистрируется нарастание вторичных к аритмии нарушений гемодинамики, что сопряжено с развитием недостаточности кровообращения и ухудшением прогноза.

Прогноз у детей с ЖЭ на фоне органической патологии сердца зависит от эффективности лечения основного заболевания и степени контроля аритмии.

Организационно-технические условия и критерии оценки качества медицинской помощи представлены в табл. 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Желудочковая экстрасистолия является частым нарушением ритма сердца у детей. В большинстве случаев дети с ЖЭ не предъявляют жалоб. Нередко ЖЭ является

Таблица 3. Критерии оценки качества оказания медицинской помощи
Table 3. Criteria for assessing the quality of care

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнено клинико-биохимическое исследование крови	A	2
2	Выполнены стандартные методы кардиологического обследования: электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы, эхокардиография, стресс-тесты	A	1
3	Выполнена магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием и жироподавлением для исключения структурной патологии сердца у детей с желудочковой экстрасистолией	C	2
4	Проведена протекторная антиаритмическая терапия пациентам с частой или полиморфной желудочковой экстрасистолией, в т.ч. когда экстрасистолия стала причиной развития дисфункции миокарда	B	1
5	Выполнена радиочастотная абляция очага желудочковой экстрасистолии у пациента с аритмогенной дисфункцией миокарда, обусловленной желудочковой экстрасистолией	C	1

случайной диагностической находкой при аускультации сердца или регистрации ЭКГ. Возможны жалобы на перебои в работе сердца, сильные удары сердца, чувство «замирания», «кувыркания», нехватки воздуха. Подобные ощущения дети и их родители иногда трактуют как «сердцебиение». При длительной частой ЖЭ, продолжительной бигеминии (разновидность аритмии, при которой происходят внеочередные сокращения сердечной мышцы) могут появляться повышенная утомляемость и слабость, возможны эпизоды быстро проходящих головокружений.

Обычно врачей волнуют следующие вопросы: связь ЖЭ с органическими заболеваниями сердца, возможность возникновения желудочковой тахикардии, риск внезапной сердечной смерти, вероятность развития аритмогенной дисфункции миокарда.

Если ЖЭ регистрируется у детей с заболеваниями сердца (врожденные и приобретенные пороки сердца, миокардиты, кардиомиопатии, аритмогенная дисплазия правого желудочка, аномалия коронарных артерий, опухоли сердца, травмы сердца и др.), ее называют органической. Важно помнить, что опасность любых нарушений ритма сердца у ребенка значительно повышается при наличии структурных аномалий сердца и заболеваний миокарда. При отсутствии выявленных органических заболеваний сердца нарушения ритма сердца принято называть идиопатическими. В большинстве случаев у детей наблюдается именно идиопатическая ЖЭ.

С учетом благоприятного течения идиопатических ЖЭ лечение не требуется. Решение о начале терапии частой ЖЭ у детей зависит от возраста, характера жалоб, клинической картины заболевания, наличия сопутствующей

патологии сердца и гемодинамических влияний экстрасистолии.

При «злокачественной» ЖЭ строго индивидуально, с оценкой пользы от лечения и рисков возможных осложнений назначается антиаритмическая терапия или проводится РЧА очага экстрасистолии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

CONFLICT OF INTEREST

Not declared.

ORCID

- А.А. Баранов**
<http://orcid.org/0000-0003-3987-8112>
Л.С. Намазова-Баранова
<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>
Е.А. Покушалов
<https://orcid.org/0000-0002-2560-5167>
С.А. Термосесов
<https://orcid.org/0000-0003-2466-7865>
М.А. Школьников
<https://orcid.org/0000-0001-7115-0186>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beaufort-Krol GC, Dijkstra SS, Bink-Boelkens MT. Natural history of ventricular premature contractions in children with a structurally normal heart: does origin matter? *Europace*. 2008;10(8):998–1003. doi: 10.1093/europace/eun121.
2. Школьников М.А., Березницкая В.В. *Суправентрикулярные аритмии. Желудочковые аритмии*. В кн.: *Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии*. / Под ред. М.А. Школьниковой, Е.И. Алексеевой. — М.: Ассоциация детских

кардиологов России; 2011. — С. 133–159. [Shkol'nikova MA, Bereznitskaya VV. *Supraventrikulyarnye aritmii. Zheludochkovye aritmii*. In: *Klinicheskie rekomendatsii po detskoj kardiologii i revmatologii*. Ed by Shkol'nikova M.A., Alexeeva E.I. Moscow: Assotsiatsiya detskikh kardiologov Rossii; 2011. pp. 133–159. (In Russ).]
3. Paul T, Marchal C, Garson A. Ventricular couplets in the young: prognosis related to underlying substrate. *Am Heart J*. 1990;119(3 Pt 1):577–582. doi: 10.1016/s0002-8703(05)80280-7.

4. Dickinson DF, Scott O. Ambulatory electrocardiographic monitoring in 100 healthy teenage boys. *Br Heart J*. 1984;51(2):179–183. doi: 10.1136/hrt.51.2.179.
5. Scott O, Williams GJ, Fiddler GI. Results of 24 hour ambulatory monitoring of electrocardiogram in 131 healthy boys aged 10 to 13 years. *Br Heart J*. 1980;44(3):304–308. doi: 10.1136/hrt.44.3.304.
6. Southall DP, Richards J, Mitchell P, et al. Study of cardiac rhythm in healthy newborn infants. *Br Heart J*. 1980;43(1):14–20. doi: 10.1136/hrt.43.1.14.
7. Nagashima M, Matsushima M, Ogawa A, et al. Cardiac arrhythmias in healthy children revealed by 24-hour ambulatory ECG monitoring. *Pediatr Cardiol*. 1987;8(2):103–108. doi: 10.1007/BF02079464.
8. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806–814. doi: 10.1093/eurheartj/ehq025.
9. Crosson JE, Callans DJ, Bradley DJ, et al. PACES/HRS expert consensus statement on the evaluation and management of ventricular arrhythmias in the child with a structurally normal heart. *Heart Rhythm*. 2014;11(9):e55–78. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.05.010.
10. Bigger JT. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. *Am J Cardiol*. 1984;54(9):3D–8D. doi: 10.1016/s0002-9149(84)80277-5.
11. 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). *Europace*. 2011;13(8):1077–1109. doi: 10.1093/europace/eur245.
12. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013;10(12):1932–1963. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014.
13. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. 3-е изд., доп. и перераб. — М.: МАКС-Пресс; 2013. — 596 с. [*Klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu elektrofiziologicheskikh issledovaniy, kateternoi ablyatsii i primeneniyu implantiruemykh antiaritmicheskikh ustroystv*. 3th ed., revised and updated. Moscow: MAKs-Press; 2013. 596 p. (In Russ).]
14. Radford D. Side effects of verapamil in infants. *Arch Dis Child*. 1983;58(6):465–466. doi: 10.1136/adsc.58.6.465.
15. Wetzel GT, Klitzner TS. Developmental cardiac electrophysiology recent advances in cellular physiology. *Cardiovasc Res*. 1996;31 Spec No:52–60. doi: 10.1016/0008-6363(95)00158-1.
16. Lapage MJ, Bradley DJ, Dick M. Verapamil in infants: an exaggerated fear? *Pediatr Cardiol*. 2013;34(7):1532–1534. doi: 10.1007/s00246-013-0739-8.

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, О.В. Кожевникова¹, А.И. Материкин¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Функция крупных сосудов при псориазе у детей с нормальной и избыточной массой тела на фоне терапии метотрексатом

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА»; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 07.11.2018 г., принята к печати: 28.12.2018 г.

Обоснование. В последние годы утвердилось мнение об ассоциации кожных проявлений псориаза с поражением других органов и систем, а также о системности поражений при псориазе, в связи с чем в научной литературе все чаще применяется термин «псориазная болезнь». Среди коморбидных псориазу состояний особое клиническое значение имеют метаболические нарушения и сердечно-сосудистые заболевания. **Цель исследования** — изучить влияние системной цитостатической терапии метотрексатом на процессы ремоделирования крупных сосудов при псориазе у детей с нормальным и повышенным индексом массы тела. **Методы.** Сбор первичных данных осуществлялся путем выкопировки данных из историй болезней и карт динамического наблюдения. Последующие накопление, хранение, группировка и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с использованием персонального компьютера и пакета прикладных программ Excel. Клиническая оценка тяжести течения псориаза и степени выраженности поражения кожного покрова оценивалась путем подсчета индекса PASI. Неинвазивная осциллометрическая артериография проводилась на портативном аппарате ArterioGraph (TensioMed Ltd, Венгрия).

Результаты. Установлена прямая значимая корреляционная взаимосвязь выявленных нарушений состояния функции крупных артерий с показателями жирового обмена, тяжестью течения псориаза и индексом массы тела. На фоне проведения системной патогенетической цитостатической терапии метотрексатом выявлена значимая положительная динамика параметров функций крупных артерий у детей с псориазом как с нормальным, так и повышенным индексом массы тела. **Заключение.** В результате проведенных исследований установлено, что метотрексат является эффективным и безопасным средством для терапии псориаза у детей в возрасте от 3 до 18 лет, оказывает положительное влияние на функции крупных сосудов.

Ключевые слова: дети, псориаз, метотрексат, индекс массы тела, гемодинамика.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Кожевникова О.В., Материкин А.И. Функция крупных сосудов при псориазе у детей с нормальной и избыточной массой тела на фоне терапии метотрексатом. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (6): 447–454. doi: 10.15690/pf.v15i6.1982)

ОБОСНОВАНИЕ

По результатам последних научных данных о патогенезе псориаза, это заболевание представляется системным воспалительным процессом, связанным с многочисленными сопутствующими состояниями [1, 2]. Детский псориаз ассоциируется с наличием сердечно-сосудистых факторов риска, включая ожирение, диабет, гипертонию и нарушения обмена липидов, а также аритмии и пороков сердца. Связь между псориазом, атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями обусловлена общей патогенетической основой, опосредованной Th-1 и Th-17 воспалением, изменениями ангиогенеза и эндотелиальной дисфункцией [3]. Обычно сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания начинают возникать с раннего возраста, достигая наибольшей частоты среди детей в возрасте от 10 до 17 лет. Степень выраженности сердечно-сосудистых факторов риска может отличаться у разных этнических групп с преобладанием в афроамериканской и латино-

американской педиатрической популяции. Необходимо отметить, что для них характерен более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний даже при отсутствии псориаза [4]. Дети, болеющие псориазом, могут уменьшить эти риски во взрослом возрасте благодаря уже сформированной сердечно-сосудистой настроенности, соблюдая правильный образ жизни, а также путем своевременного фармакологического лечения [5].

Механизм повышенного сердечно-сосудистого риска при детском псориазе не был тщательно изучен. Исследования у взрослых пациентов показали, что системные воспалительные реакции активируются как при легком, так и при тяжелом псориазе [6].

Ранние появления сердечно-сосудистых факторов риска могут способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний позже, в зрелом возрасте. В то же время отдельные исследования показывают, что псориаз, начавшийся в детстве, не был связан с увеличением числа (или риска развития) сердечно-сосудистых

сопутствующих заболеваний во взрослом возрасте. Дети с легким течением псориаза вообще имеют минимальный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [7]. По результатам проведенных исследований, среди детского населения частота артериальной гипертензии составляла от 2 до 18%, причем у половины детей наблюдалось бессимптомное течение, что выражено затрудняло ее диагностику и, соответственно, своевременное лечение [7].

Каждый третий ребенок в общей популяции, который имеет подъемы артериального давления, в последующем может сформировать артериальную гипертензию [8]. Обычно артериальную гипертензию впервые диагностируют уже во взрослом возрасте, при формировании осложнений, и профилактика данного состояния уже невозможна [9]. Таким образом, разработка новых методов диагностики и поиск ранних (доклинических) маркеров развития заболеваний сердечно-сосудистой системы для последующей их профилактики в детском возрасте остаются актуальными [10].

На сегодняшний день только у взрослых пациентов с псориазом изучена связь с неблагоприятными исходами заболеваний сердечно-сосудистой системы для таких показателей, как скорость распространения пульсовой волны [11], повышение систолического и диастолического артериального давления [12], изолированная систолическая артериальная гипертензия [13]. Сердечный выброс, общее периферическое сопротивление сосудов, напряжение аорты и ее крупных ветвей являются основными гемодинамическими факторами, определяющими уровень артериального давления, а пульсовое артериальное давление (ПАД) является результирующей взаимодействия ударного объема сердца и факторов артериальной системы [12].

Повышение ПАД является независимым предиктором риска осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы среди лиц мужского пола как при артериальной гипертензии, так и при ее отсутствии [11]. Такой параметр, как жесткость магистральных сосудов, играет важную роль в формировании повышенного ПАД [11]. Реальный возраст артерий, который зачастую не совпадает с биологическим возрастом человека, можно определить с помощью ПАД [10]. Так, в отдельных работах показана связь повышения пульсового артериального давления с массой тела в возрасте 8–18 лет [10], признаками синдрома инсулинорезистентности — факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Цель исследования — изучить влияние системной цитостатической терапии метотрексатом на процессы ремоделирования крупных сосудов при псориазе у детей с нормальным и повышенным индексом массы тела.

МЕТОДЫ

Выполнено проспективное открытое нерандомизированное исследование (рис. 1).

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте от 3 до 17 лет с установленным диагнозом псориаза, нормальным/повышенным индексом массы тела, в лечении которых использовался/не использовался метотрексат;
- наличие подписанного информированного согласия. Участники исследования были распределены в группы следующим образом:
- в группу 1 вошли пациенты в возрасте от 3 до 17 лет, (при наличии информированного согласия),

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Olga V. Kogevnikova¹, Alexander I. Materikin¹

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

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

³ Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

The Function of Large Vessels in Normal-Weight and Overweight Children With Psoriasis During Methotrexate Therapy

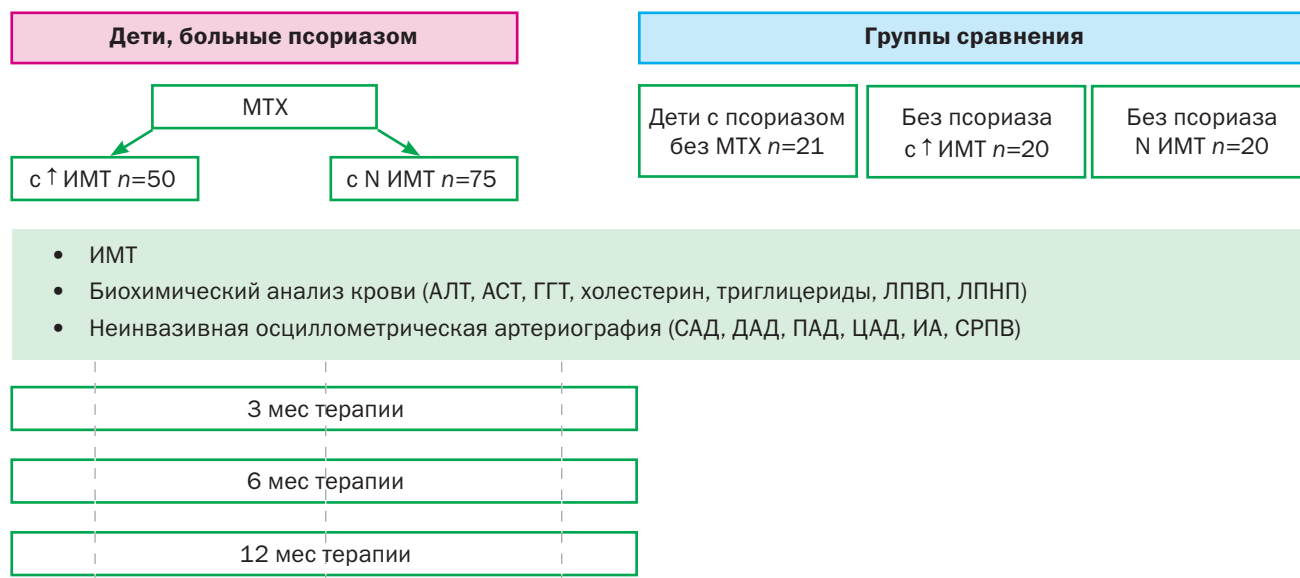
Background. In recent years, the opinion has been established that skin manifestations of psoriasis are associated with the damage of other organs and systems, and that psoriatic lesions have a systemic nature, and therefore the term 'psoriatic disease' is increasingly used in scientific literature. Among psoriasis comorbidities, metabolic disorders and cardiovascular diseases are of particular clinical importance. **Our aim was** to study the effect of systemic cytostatic therapy with methotrexate on the remodelling processes of large vessels in children with psoriasis who have normal and increased body mass index. **Methods.** The primary data was collected by extracting data from medical records and case follow-up records. The subsequent accumulation, storage, grouping and primary sorting of research data were carried out using a personal computer and Excel application package. Clinical evaluation of the severity of psoriasis and skin lesions was assessed by calculating the PASI index. Non-invasive oscillometric arteriography was performed on a portable ArterioGraph (TensioMed Ltd, Hungary). **Results.** A direct significant correlation has been established between the revealed impairments of the function of large arteries and the indicators of fat metabolism, the severity of psoriasis and body mass index. During the systemic pathogenetic cytostatic therapy with methotrexate, a significant positive dynamics of the function parameters of large arteries was revealed in children with psoriasis who have both normal and increased body mass index. **Conclusion.** The undertaken studies showed that methotrexate is an effective and safe agent for treating psoriasis in children aged from 3 to 18 years, has a positive effect on the function of large vessels.

Key words: children, psoriasis, methotrexate, body mass index, hemodynamics.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Kogevnikova Olga V., Materikin Alexander I. The Function of Large Vessels in Normal-Weight and Overweight Children With Psoriasis During Methotrexate Therapy. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (6): 447–454. doi: 10.15690/pf.v15i6.1982)

Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design



Примечание. МТХ — метотрексат, ИМТ — индекс массы тела, N — норма, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатами-нотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, ЛПВП/ЛПНП — липопротеины высокой/низкой плотности, САД/ДАД/ПАД — систолическое/диастолическое/пульсовое артериальное давление, ЦАД — центральное давление в аорте, ИА — индекс аугментации, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

Note. MTX — methotrexate, BMI — body mass index, N — norm, ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase, GGT — gamma-glutamyltransferase, HDL/LDL — high/low-density lipoproteins, SP/DP/PP — systolic/diastolic/pulse pressure, CAP — central aortic pressure, AI — augmentation index, PWV — pulse wave velocity.

с установленным диагнозом псориаза, повышенным ИМТ, принимающие метотрексат;

- в группу 2 — пациенты в возрасте от 3 до 17 лет, подписавшие информированное согласие, с установленным диагнозом псориаза, нормальным ИМТ, принимающие метотрексат;
- в группу 3 — пациенты в возрасте от 3 до 17 лет, подписавшие информированное согласие, с установленным диагнозом псориаза, лечение которых проводилось без применения метотрексата;
- в группу 4 — дети в возрасте 3–17 лет без псориаза, нормальным ИМТ, подписавшие информированное согласие;
- в группу 5 — дети в возрасте 3–17 лет без псориаза, с повышенным ИМТ, подписавшие информированное согласие.

У пациентов первых двух групп метотрексат применялся в виде подкожных инъекций из расчета 10–15 мг/м² в неделю в течение 12 мес.

Условия проведения

Комплексное клиничко-лабораторное обследование выполнено на базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва).

Продолжительность исследования

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 12 мес, клиничко-лабораторные обследования выполнялись на первом визите, через 3; 6 и 12 мес.

Описание медицинского вмешательства

Измерение массы тела и роста проводилось в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения от 2007 г. [11]. Индекс массы тела

(ИМТ) рассчитывался с помощью формулы: масса (кг) / рост (м). Нормальные значения ИМТ оценивались при показателе ± 1 стандартное отклонение (SD) от медианы нормы в зависимости от возраста и пола, избыточная масса тела — при $1SD < \text{ИМТ} < 2SD$, ожирение — при $\text{ИМТ} > 2SD$.

Проведение неинвазивной осциллометрической артериографии осуществлялось на портативном артериографе ArterioGraph (TensioMed Ltd., Венгрия). Прибор был валидирован в соответствии с международным протоколом Европейской ассоциации по артериальной гипертензии (2002). Метод основан на регистрации пульсовых колебаний плечевой артерии и отраженной от бифуркации аорты пульсовой волны. Во время проведения процедуры для получения объективных данных пациент должен находиться в состоянии спокойного бодрствования; до проведения исследования допускался прием легкой пищи, но исключались физические нагрузки и употребление тонизирующих напитков. У пациента перед процедурой уточнялся статус табакокурения (активного, пассивного).

Полученные сигналы визуализировались в виде графического изображения пульсовых волн, и автоматически рассчитывались основные характеристики функции крупных сосудов и гемодинамики:

- скорость распространения пульсовой волны (СРПВ, м/с) определялась отношением расстояния между яремной ямкой (fossa jugularis) и симфизом, которое пропорционально расстоянию от начала аорты до ее бифуркации (расстояние JUG-SY) и времени между регистрацией двух волн (пульсовой и отраженной от бифуркации брюшной аорты). Показатель отражает жесткость сосудистой стенки, которая увеличивается при эндотелиальной дисфункции, прогрессировании процесса ремоделирования стенки аорты [11];

- индекс аугментации (ИА, %) на плечевой артерии — показатель прироста давления — определялся как разница в амплитуде отраженной систолической волны (P2) и ранней систолической волны (P1), деленной на пульсовое артериальное давление (ПАД) по формуле: $Aix = (P2-P1/ПАД) \times 100$. ИА зависит от общего периферического сопротивления и эластического сопротивления сосудистой стенки. В норме имеет отрицательное значение, а при ремоделировании сосудистой стенки у взрослых повышается (стремится к нулю) [11];
- центральное давление в аорте (ЦАД, мм рт. ст.) вычислялось также автоматически. ЦАД является наиболее интегративным расчетным параметром гемодинамики на основании физиологической взаимосвязи между диастолическим давлением, средним артериальным давлением, периферическим и центральным индексом аугментации (ИА), а также центральным систолическим давлением [11];
- пульсовое артериальное давление (ПАД, мм рт. ст.) на плечевой артерии — разница систолического и диастолического артериального давления, измеренного на плечевой артерии. ПАД является величиной взаимодействия ударного объема сердца и факторов артериальной системы — общего периферического сопротивления сосудов, упругого напряжения аорты и ее крупных артерий [11].

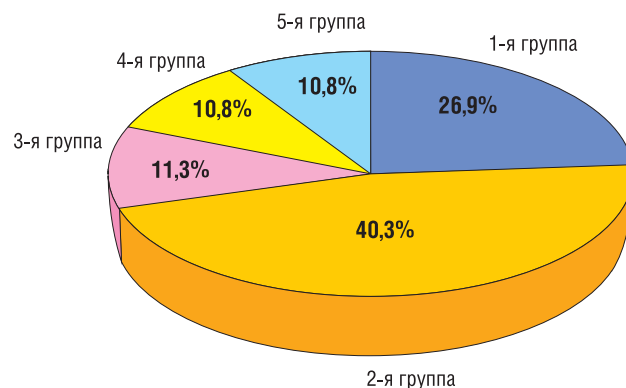
Клиническая оценка тяжести течения псориаза и степени выраженности поражения кожного покрова оценивалась путем подсчета индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) — показателя распространенности и тяжести псориаза, представляющего собой систему оценки площади высыпаний на коже и выраженности основных симптомов псориаза [1].

Этическая экспертиза

Работа выполнена в рамках плана НИР ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» «Оптимизация общих подходов к диагностике, лечению и реабилитации хронических дерматозов у детей» (номер регистрационной карты в ЕГИСУ НИОКР — АААА-А17-117041800111-7; раздел «Функция крупных сосудов при псориазе у детей с нормальным и повышенным индексом массы тела на фоне терапии метотрексатом»). На проведение исследования было получено разрешение Локального этического комитета ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоро-

Рис. 2. Распределение детей по исследовательским группам

Fig. 2. Distribution of children in study groups



вья детей» Минздрава России № 1 от 1 февраля 2017 г. Все пациенты и их законные представители были информированы о характере и особенностях исследования и подписали информированные согласия.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

В качестве инструментов математико-статистической обработки данных исследования использовался табличный редактор Excel, в частности его модули «Анализ данных» и «Мастер диаграмм», а также пакет программ по статистической обработке данных Statistica for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

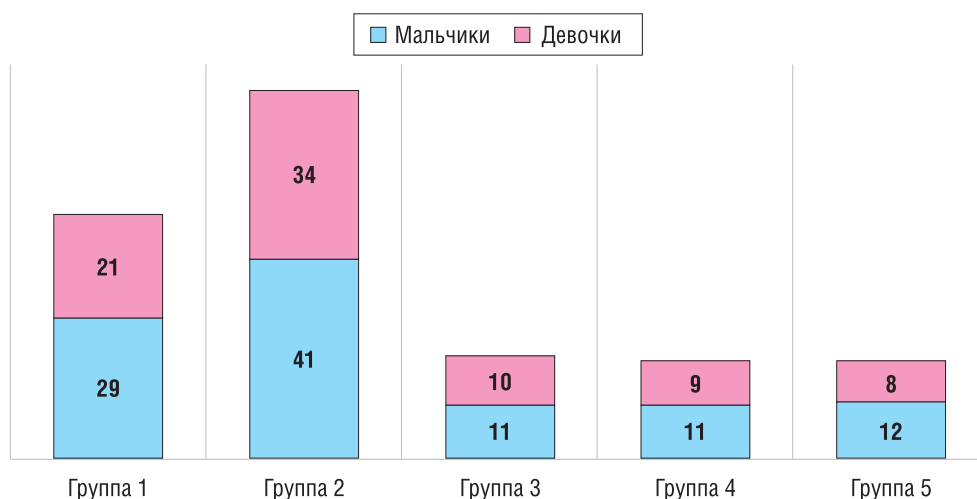
Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 186 пациентов, удовлетворяющих критериям включения. На рис. 2 представлено распределение детей по исследовательским группам: в 1-ю группу вошли 50 (26,9%) человек, во 2-ю — 75 (40,3%), в 3-ю — 21 (11,3%); в 4-й и 5-й группах было одинаковое число участников — по 20 человек (10,8%).

По возрасту исследовательские группы характеризовались полной однородностью ($p > 0,05$) — от $10,0 \pm 3,7$ до $11,7 \pm 2,8$ года. По полу группы также были сопоставимы, при этом большая доля приходилась на пациентов мужского пола (рис. 3).

Рис. 3. Распределение пациентов по полу в исследуемых группах

Fig. 3. Sex distribution of patients in study groups



Сравнение ИМТ (рис. 4) продемонстрировало отсутствие статистически значимых различий ($p>0,05$) между 1-й и 5-й, 2-й и 4-й, 3-й и 4-й группами.

Динамика индекса тяжести псориаза (PASI)

Одним из показателей в оценке состояния больного с диагнозом псориаза является индекс PASI, динамика которого представлена на рис. 5.

При первичном обследовании наибольшее значение индекса PASI оказалось у больных группы 1 — $26,1 \pm 1,0$, что значимо ($p<0,05$) превышало аналогичные данные у больных 2-й и 3-й групп — $19,0 \pm 0,8$ и $21,4 \pm 1,5$ соответственно. Ко времени второго визита (спустя 3 мес) во всех исследовательских группах произошло снижение показателя индекса PASI: в группах 1 и 2 снижение было статистически значимым ($p<0,001$) — $15,2 \pm 1,0$ и $11,3 \pm 0,8$ соответственно. В этих же группах статистически значимое ($p<0,001$) снижение продолжалось и к третьему, и четвертому визиту, достигнув к завершению срока наблюдения $4,9 \pm 1,0$ в группе 1 (рис. 6) и $0,4 \pm 0,8$ в группе 2 (рис. 7).

Динамика индекса PASI в группе пациентов, не получавших метотрексат, оказалась статистически незначимой ($p>0,05$). При первичном обследовании сред-

нее значение показателя PASI равнялось $21,4 \pm 1,5$, а к последнему (через год) — $17,0 \pm 1,5$. Такая динамика PASI демонстрирует эффективность метотрексата у пациентов детского возраста.

Динамика параметров функции крупных артерий, центральной и периферической гемодинамики

Среднее значение систолического артериального давления при первичном обследовании было максимальным ($113 \pm 1,1$ мм рт.ст.) у больных 1-й группы, что было статистически существенно ($p<0,05$) выше, чем у пациентов 2-й ($107 \pm 0,9$) и 3-й ($108 \pm 1,7$) групп. Статистически значимых изменений в динамике систолического артериального давления за весь срок исследования не наблюдалось ни в одной из исследовательских групп.

Состояние и динамика диастолического артериального давления показали статистически значимые ($p<0,05$) различия средних значений в 1-й и 2-й группах на всем протяжении наблюдения, начиная с первичного обследования, составив $60,1 \pm 0,5$ и $58,2 \pm 0,3$ мм рт.ст. соответственно. Диастолическое артериальное давление у больных 3-й группы оказалось средним между

Рис. 4. Значения индекса массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$) в исследовательских группах при первом визите

Fig. 4. The values of body mass index (kg/m^2) in study groups at the first visit

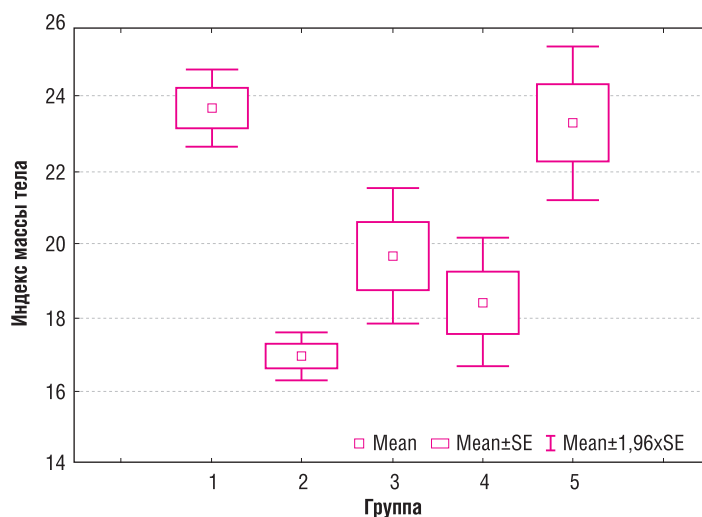


Рис. 5. Динамика значений PASI за период наблюдения

Fig. 5. Dynamics of the PASI values during the follow-up period

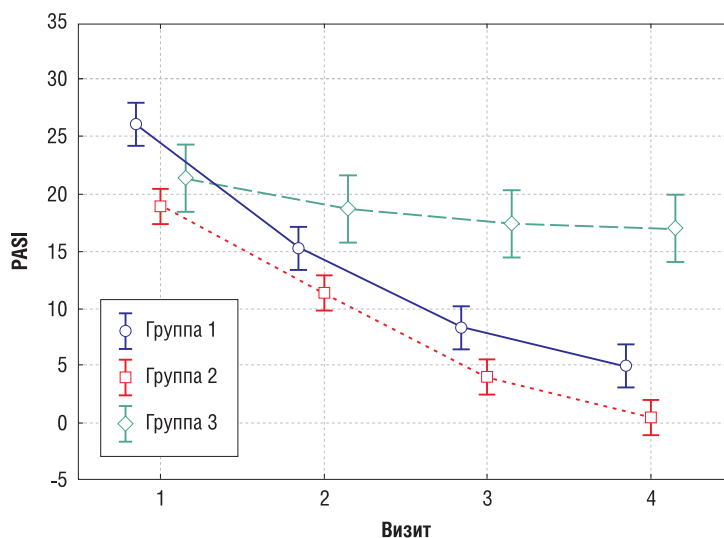


Рис. 6. Пациент Б., 6 лет, 1-я группа: до и через 12 мес лечения метотрексатом

Fig. 6. Patient B., 6 years old, Group 1: before and after 12 months of methotrexate therapy



Рис. 7. Пациентка Э., 16 лет, 2-я группа: до и через 12 мес лечения метотрексатом

Fig. 7. Patient E., 16 years old, Group 2: before and after 12 months of methotrexate therapy



показателями групп 1 и 2 — $108,3 \pm 1,68$ мм рт.ст. при первичном обследовании.

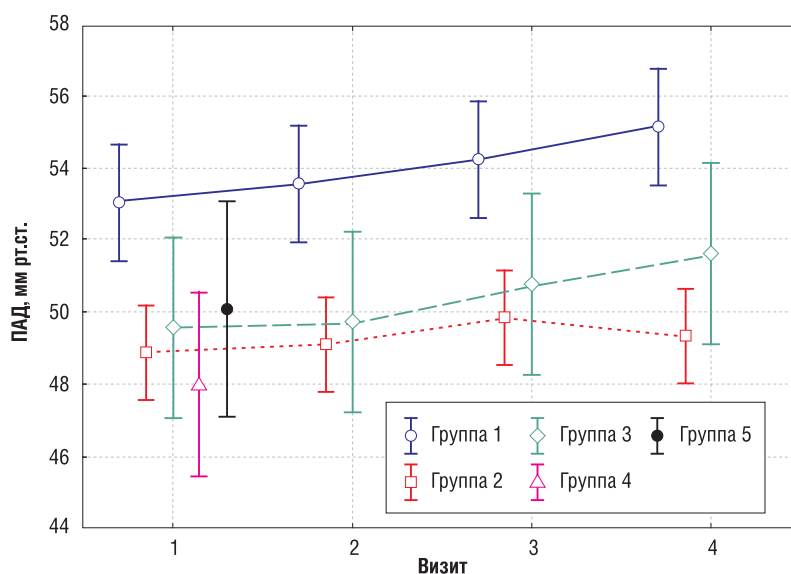
Значения и динамика центрального артериального давления повторили закономерности, выявленные при описании и анализе диастолического артериального давления, продемонстрировав стабильность в динамике на протяжении всего периода наблюдения и статистически значимые ($p < 0,05$) различия между 1-й и 2-й исследовательскими группами, которые составляли $97,0 \pm 3,9$ и $94,3 \pm 4,4$ мм рт.ст. соответственно, в том числе негативное влияние повышенного ИМТ у больных псориазом на показатели центральной гемодинамики.

За время наблюдения индекс аугментации продемонстрировал наибольшую и статистически значимую ($p < 0,001$) от визита к визиту динамику в 1-й исследовательской группе. Так, при первом визите его среднее арифметическое значение составило $-46,3 \pm 0,9\%$, ко второму визиту (через 3 мес) — $-50,4 \pm 0,9\%$, через полгода — $-55,4 \pm 0,9\%$, а через 1 год — $-59,9 \pm 0,9\%$. Существенную ($p < 0,05$) динамику к четвертому визиту по сравнению с первым обследованием показал индекс аугментации и во 2-й группе — $-57,7 \pm 1,1\%$ при первом визите и $-62,6 \pm 1,1\%$ — через год. Динамика индекса аугментации у больных 3-й группы оказалась на уровне тенденции к увеличению с $-55,2 \pm 1,6\%$ при первом визите до $-56,9 \pm 1,6\%$ при последнем, что обусловлено отсутствием патогенетической терапии у данной группы пациентов.

Показатель пульсового артериального давления (рис. 8) показал статистически значимые ($p < 0,05$) различия его средних арифметических значений у больных 1-й группы по сравнению с этой же его характеристикой у больных 2-й и 3-й групп как при первичном обследовании, так и при повторных обращениях. Группы 2 и 3 по показателю пульсового артериального давления оказались однородными ($p > 0,05$). Значимой динамики изучаемый показатель ни в одной из групп не показал, лишь продемонстрировал незначительную тенденцию к положительному росту. Его средние арифметические значения за период наблюдения увеличились в 1-й группе с $53,1 \pm 0,8$ до $55,2 \pm 0,8$ мм рт.ст., а во 2-й — с $48,9 \pm 0,7$

Рис. 8. Динамика значений пульсового артериального давления за весь период наблюдения

Fig. 8. Dynamics of the pulse pressure values over the entire follow-up period

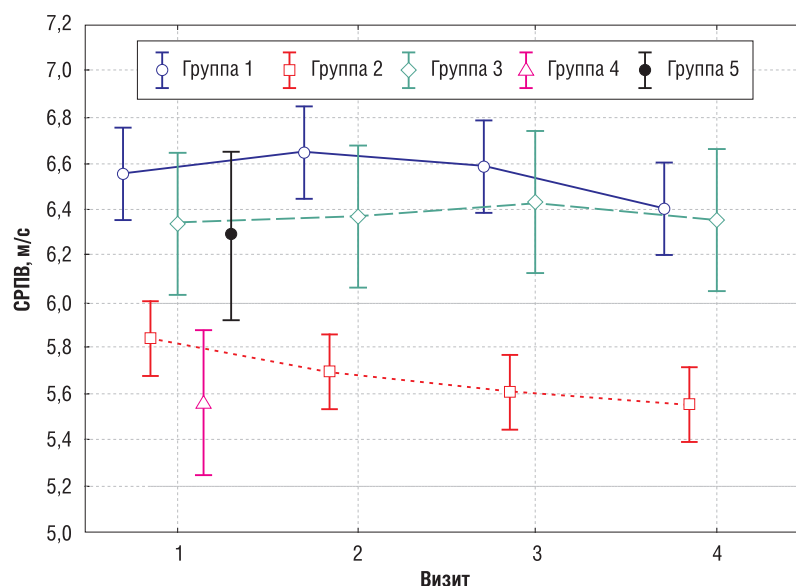


Примечание. ПД — пульсовое артериальное давление.

Note. PP — pulse pressure.

Рис. 9. Динамика значений скорости распространения пульсовой волны за весь период наблюдения

Fig. 9. Dynamics of the pulse wave velocity values over the entire follow-up period



Примечание. СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

Note. PWV — pulse wave velocity.

до $49,3 \pm 0,7$. Значения в 3-й группе занимали промежуточное значение.

Среднее значение скорости распространения пульсовой волны у больных 2-й группы ($5,8 \pm 0,08$ м/с) во время первичного обследования оказалось достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у больных 1-й ($6,6 \pm 0,10$) и 3-й ($6,3 \pm 0,15$) групп (рис. 9), при этом показатели находились в пределах возрастной нормы. Дальнейшее наблюдение показало существенное ($p < 0,05$) снижение СРПВ у больных 2-й группы к обследованию через год до $5,6 \pm 0,08$ м/с, что, возможно, обусловлено отсутствием такого триггерного фактора у данных пациентов, как повышенный ИМТ. В других группах существенной динамики не определялось.

Таким образом, в результате проведенного исследования более тяжелое течение заболевания продемонстрировано у пациентов 1-й группы (дети с псориазом и повышенным ИМТ), при этом среднее значение индекса PASI было равно $26,1 \pm 1,85$, что статистически значимо ($p < 0,05$) отличалось от показателей пациентов 2-й и 3-й групп.

Показатели функции центральной и периферической гемодинамики находились в пределах возрастных норм, но статистически значимо отличались от показателей других групп. Так, значение систолического артериального давления составило $113,2 \pm 1,11$ мм рт.ст., что достоверно ($p < 0,05$) превышало данные параметры во 2; 3 и 4-й группах; уровень диастолического артериального давления также имел статистически значимые различия ($p < 0,05$) от контрольных групп — $60,1 \pm 0,5$ мм рт.ст. Аналогичную картину продемонстрировал показатель центрального артериального давления — $97,0 \pm 3,9$ мм рт.ст.

Значение индекса аугментации при первичном обследовании оказалось также значимо ($p < 0,001$) выше контрольных значений и составило $-46,3 \pm 0,9\%$. Значение СРПВ у больных 1-й группы составляло $6,6 \pm 0,1$ м/с и значимо ($p < 0,05$) превышало значение СРПВ у пациентов 4-й группы.

Полученные данные предполагают возможным негативное влияние таких факторов, как псориаз в сочетании с повышенным индексом массы тела, на состояние центральной и периферической гемодинамики.

Пациенты 2-й группы также демонстрировали более высокие показатели функции крупных артерий, однако более низкие по сравнению с группой 1: так, систолическое артериальное давление составляло $107,1 \pm 0,86$ мм рт.ст., диастолическое — $58,2 \pm 0,3$ мм рт.ст., центральное артериальное давление — $94,3 \pm 4,4$ мм рт.ст., что значимо ($p < 0,05$) превышало эти показатели в 4-й группе. Значение индекса аугментации при первичном обследовании оказалось также значимо ($p < 0,001$) выше и составило $-57,7 \pm 1,1\%$. Значение СРПВ у больных 2-й группы составляло $5,8 \pm 0,1$ м/с и было значимо ($p < 0,05$) ниже аналогичного показателя в 1-й группе, что, возможно, демонстрирует нежелательное влияние повышенного ИМТ.

Значимую положительную тенденцию в показателях гемодинамики на фоне проведения патогенетической терапии метотрексатом продемонстрировала также 2-я группа: так, существенную ($p < 0,05$) динамику к четвертому визиту ($62,6 \pm 1,1\%$) по сравнению с первым обследованием ($-57,7 \pm 1,1\%$) продемонстрировал индекс аугментации; достоверное ($p < 0,05$) снижение СРПВ у больных 2-й группы к обследованию через год снизилось до $5,6 \pm 0,08$ м/с, что, возможно, обусловлено отсутствием такого триггерного фактора у этих пациентов, как повышенный ИМТ.

Пациенты 3-й группы не продемонстрировали статистически значимой динамики в показателях индекса тяжести псориаза PASI ($p > 0,05$). При первичном обследовании среднее значение показателя PASI равнялось $21,4 \pm 1,5$, а к последнему, через год, — $17,0 \pm 1,5$. Диастолическое артериальное давление у больных 3-й группы оказалось средним между показателями пациентов 1-й и 2-й групп. Динамика индекса аугментации у больных 3-й группы оказалась на уровне тенденции к увеличению — с $-55,2 \pm 1,6\%$ при первом визите до $-56,9 \pm 1,6\%$ при последнем, что, возможно, обусловлено отсутствием патогенетической терапии у данной группы пациентов. Динамика СРПВ в данной группе также существенных изменений не показала, что доказывает положительное влияние патогенетической терапии метотрексатом на функцию крупных артерий.

На основании результатов, изложенных выше, можно сделать следующие выводы.

1. Значимая разница показателей функции крупных артерий у детей с псориазом и в группах сравнения демонстрирует негативное влияние псориаза на состояние центральной и периферической гемодинамики, формирующееся уже в детском возрасте на ранних этапах болезни.
2. Установлена прямая слабая корреляция выявленных нарушений состояния функции крупных артерий (ПАД, ИА, СРПВ), умеренная положительная корреляция ($r=0,3$, $p<0,05$) с индексом тяжести течения псориаза (PASI) и индексом массы тела ($r=0,5$, $p<0,05$).
3. На фоне проведения системной патогенетической цитостатической терапии метотрексатом выявлена значимая ($p<0,05$) положительная динамика параметров функций крупных артерий у детей с псориазом как с нормальным, так и с повышенным индексом массы тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования, учитывая положительную динамику показателей функции крупных артерий у детей с псориазом при назначении системной патогенетической терапии метотрексатом, рекомендовано ее раннее начало пациентам со среднетяжелой и тяжелой формами псориаза в детском возрасте. Пациентам со средней степенью тяжести псориаза необходимо проводить скрининг в отношении метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, их необходимо мотивировать на модификацию образа жизни. С целью раннего выявления рисков нарушения функции крупных артерий у детей с псориазом для своевременной диагностики развития сердечно-сосудистых заболеваний в комплекс диагностических мероприятий

целесообразно включить неинвазивную осциллометрическую артериографию.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки, о которой необходимо сообщить.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Libriderm.

А.И. Материкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Bioderma, Libriderm.

CONFLICT OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research funding from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly. Receiving fees for scientific advice from Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Libriderm.

Alexander I. Materikin — receiving research funding from pharmaceutical company Eli Lilly. Receiving fees for scientific advice from Bioderma, Libriderm.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

О.В. Кожевникова

<https://orcid.org/0000-0001-8562-6851>

А.И. Материкин

<http://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мурашкин Н.Н. Современные особенности клинического полиморфизма, эпидемиологических и медико-социальных характеристик дерматозов с хроническим течением в детском возрасте (на примере Краснодарского края): Дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2011. — 254 с. [Murashkin N.N. *Sovremennye osobennosti klinicheskogo polimorfizma, jepidemiologicheskikh i mediko-social'nykh harakteristik dermatozov s hronicheskim techeniem v detskom vozraste (na primere Krasnodarskogo kraja)*. [dissertation] Moscow; 2011. 254 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005084683>. Ссылка активна на 14.09.2018.
2. Moebus S, Balijepalli C, Löscher C, et al. Age- and sex-specific prevalence and ten-year risk cardiovascular disease of all 16 risk factor combination of the metabolic syndrome — a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:34. doi: 10.1186/1475-2840-9-34.
3. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 2:3–11. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04410.x.
4. Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, et al. A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis. *Exp Dermatol*. 2011;20(7):544–549. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01308.x.
5. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):633–636. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x.
6. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, et al. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004;150(5):917–928. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05984.x.
7. Chodorowska G, Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M. C-reactive protein and α 2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(2):180–183. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.00863.x.
8. Chen YJ, Shen JL, Wu CY, et al. Elevated plasma osteopontin level is associated with occurrence of psoriasis and is an unfavorable

cardiovascular risk factor in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(2):225–230. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.046.

9. Kwa M, Silverberg JL. Association between inflammatory skin disease, cardiovascular and cerebrovascular comorbidities in US adults: analysis of nationwide inpatient sample data. *Amer J Clin Derm*. 2017;18(Issue 6):813–823. doi: 10.1007/s40257-017-0293-x.

10. Benetos A, Waeber B, Izzo J, et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens*. 2002;15(12):1101–1108. doi: 10.1016/s0895-7061(02)03029-7.

11. Кожевникова О.В. Факторы риска и маркеры ранней диагностики сердечно-сосудистых болезней у детей: Дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2016. — 311 с. [Kozhevnikova O.V. *Faktory riska i markery rannei diagnostiki serdechno-sosudistykh boleznei u detei*. [dissertation] Moscow; 2016. 311 p. (In Russ).] Доступно по: <http://nczd.ru/wp-content/uploads/2018/04/diss-kozevnikova.pdf>. Ссылка активна на 26.09.2018.

12. Мадеева И.М., Шевырталова О.Н., Долгих В.В. Артериальная гипертензия и нарушения дыхания во время сна в педиатрии: результаты пилотного исследования // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium medicum*. — 2009. — №3 — С. 114–116. [Madaeva IM, Shevyrtalova ON, Dolgikh VV. Arterial'naya gipertenziya i narusheniya dykhaniya vo vremya sna v pediatrii: rezul'taty pilotnogo issledovaniya. *Pediatrics*. 2009;(3):114–116. (In Russ).]

13. Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Логачёва О.С., и др. Пульсовое артериальное давление и показатели ремоделирования сосудов: поиск ранних признаков развития сердечно-сосудистой патологии у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т.14. — №1 — С. 119–123. [Kozhevnikova OV, Namazova-Baranova LS, Logachyova OS, et al. Pul'sovoe arterial'noe davlenie i pokazateli remodelirovaniya sosudov: poisk rannikh priznakov razvitiya serdechno-sosudistoi patologii u detei. *Current Pediatrics*. 2015;14(1):119–123. (In Russ).]

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Э.Т. Амбарчян¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Сравнительная оценка эффективности и безопасности ингибиторов TNFα и IL12/23 в терапии псориаза у детей

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА»; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 21.10.2018 г., принята к печати: 28.12.2018 г.

Терапия псориаза у детей является актуальной проблемой дерматологии и педиатрии. Современные данные о патогенезе заболевания диктуют направленность терапевтических мероприятий, обуславливающих быстрое купирование симптомов болезни, профилактику осложнений и достижение полного очищения кожного покрова от псориазных высыпаний, а также длительное удержание эффекта. Данным требованиям во многом отвечает терапия генно-инженерными биологическими препаратами. **Цель исследования** — изучить клиническую эффективность и безопасность лечения детей, страдающих среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, с помощью генно-инженерных биологических препаратов. **Пациенты и методы.** В исследование включали детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза. Сформировано четыре группы: в первой и второй группах лечение проводилось устекинумабом и этанерцептом соответственно без предварительного курса метотрексата, в третьей — устекинумабом после курса метотрексата, в четвертой — этанерцептом после курса метотрексата. Проведены оценка эффективности терапии препаратами устекинумаб и этанерцепт с использованием индексов PASI и CDLQI, изучено их влияние на качество жизни пациентов, а также регистрация нежелательных явлений. **Результаты.** В исследовании участвовали 98 детей в возрасте от 6 до 17 лет, из них 23 в первой, 26 во второй, 24 в третьей и 25 в четвертой группе. Среднее арифметическое значение показателя индекса PASI при первичном обследовании составляло от 23,7±1,27 у пациентов второй группы до 31,9±1,68 в первой. Минимальное значение показателя составило 10,5, максимальное — 58,5. Показатель CDLQI при первом визите колебался в диапазоне от 14,8±0,95 у пациентов четвертой группы до 17,0±0,99 в первой, что не показало статистически значимых различий. **Заключение.** Генно-инженерная биологическая терапия препаратами устекинумаб и этанерцепт является эффективной и безопасной методикой лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза в детском возрасте, однако устекинумаб в сравнении с этанерцептом приводит к более выраженному снижению индекса PASI.

Ключевые слова: псориаз, дети, биологическая терапия, этанерцепт, устекинумаб.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т. Сравнительная оценка эффективности и безопасности ингибиторов TNFα и IL12/23 в терапии псориаза у детей. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (6): 455–463. doi: 10.15690/pf.v15i6.1983)

ОБОСНОВАНИЕ

Псориаз является распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи со сложным патогенезом, состоящим из генетического компонента, иммунной дисфункции и факторов окружающей среды [1–3]. В основе заболевания лежат нарушение процесса кератинизации, а также воспалительные изменения в дерме в результате активации Т-лимфоцитов и продуцирования провоспалительных цитокинов [1–3]. Согласно различным источникам, псориаз дебютирует в детском возрасте более чем в 30% случаев [4]. Взаимодействие между активно пролиферирующими кератиноцитами, дендритными клетками, нейтрофилами, тучными клетками и Т-клетками вызывает развитие псориазных поражений, клинически характеризующихся возникновением на коже эритематозных папул и бляшек с чешуйками на поверхности.

В последние три десятилетия патогенетическая модель псориаза была полностью пересмотрена в соответствии с более широким и более глубоким пониманием иммунных механизмов, приводящих к образованию псориазных высыпаний [5].

В ряде исследований удалось выявить мутации генов, локализованных в локусах восприимчивости псориазной болезни, которые контролируют регуляцию фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNFα), интерлейкинов (interleukin, IL) 12, 17, 23; ядерного фактора κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB), Т-хелперов 2-го типа (T helpers type 2, Th2), интерферонов и макрофагов. Благодаря этому в настоящее время стала возможна таргетная терапия псориаза с применением биологических препаратов [1, 6]. Биологические препараты являются относительно новым классом лекарственных средств, механизм действия которых нацелен на ключевые медиаторы каска-

да воспалительных реакций псориатического процесса. Путем таргетного блокирования функции одного или нескольких медиаторов воспаления отдельные биологические препараты продемонстрировали высокие показатели эффективности и безопасности в клинических исследованиях, посвященных терапии псориаза в детском возрасте [7, 8].

В рамках научно-исследовательской работы ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России «Оптимизация общих подходов к диагностике, лечению и реабилитации хронических дерматозов у детей» было проведено сравнительное исследование эффективности и безопасности ингибиторов TNF α и IL12/23 в терапии псориаза у детей.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность ингибиторов TNF α и IL12/23 в терапии псориаза у детей.

МЕТОДЫ

Выполнено проспективное сравнительное исследование (рис. 1).

Критерии соответствия

Дети со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом.

Критерии включения:

- наличие одного из следующих признаков: индекс площади поражения псориазом PASI ≥ 10 и/или CDLQI ≥ 10 и/или BSA $\geq 10\%$;
- отсутствие признаков тяжелых инфекционных заболеваний (пневмония, туберкулез и др.);

- возраст старше 6 лет для назначения ингибитора TNF α или старше 12 лет для назначения ингибитора IL12/23;
- отсутствие других проявлений псориатической болезни (увейт, артрит, пульмонит);
- наличие информированного согласия от официального представителя пациента.

Критерии исключения:

- любые сопутствующие заболевания или изменения лабораторных и инструментальных данных, которые являются противопоказаниями к терапии ингибитором TNF α и ингибитором IL12/23;
- отсутствие возможности наблюдения за пациентом на протяжении исследования.

Условия проведения

Принимающие участие в исследовании дети наблюдались в отделении дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Период проведения исследования: декабрь 2014 – сентябрь 2018 г. Период набора пациентов: декабрь 2014 – сентябрь 2016 г.

Методы регистрации исходов

У всех пациентов был проведен сбор анамнеза за заболевания, включая сведения о дебюте и стаже болезни, особенностях клинического течения, частоте инфекционных заболеваний за последний год, а также

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Eduard T. Ambarchian¹

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

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

³ Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Comparative Evaluation of the Treatment Efficacy and Safety of TNF α and IL12/23 Inhibitors in Children With Psoriasis

Background. Therapy of psoriasis in children is an urgent problem of dermatology and paediatrics. The present-day knowledge of the disease pathogenesis defines the focus of therapeutic interventions causing rapid relief of disease symptoms, prevention of complications and the achievement of a complete skin resurfacing from psoriatic lesions as well as long-term retention of the effect. These requirements are largely met by therapy with genetically engineered biological drugs. **Our aim was** to study the clinical efficacy and safety of treating children suffering from moderate and severe psoriasis with genetically engineered biological drugs. **Patients and Methods.** The study included children with moderate and severe psoriasis. Four groups were formed: in the first and second groups, the children were treated with ustekinumab and etanercept, respectively, without prior methotrexate, in the third group — with ustekinumab after methotrexate, in the fourth group — with etanercept after methotrexate. The efficacy of therapy with ustekinumab and etanercept was evaluated using the PASI and CDLQI indices, their impact on the quality of life of patients was studied, the adverse events were registered. **Results.** The study involved 98 children aged from 6 to 17 years: 23 children in the first group, 26 — in the second group, 24 — in the third group, and 25 — in the fourth group. The arithmetic mean of the PASI index during the initial examination ranged from 23.7 ± 1.27 in patients of the second group to 31.9 ± 1.68 in the first group. The minimum value of the index was 10.5, the maximum one — 58.5. The CDLQI index at the first visit ranged from 14.8 ± 0.95 in patients of the fourth group to 17.0 ± 0.99 in the first group, which showed no statistically significant differences. **Conclusion.** Genetically engineered biological therapy with ustekinumab and etanercept is an effective and safe method for treating moderate and severe psoriasis in childhood, but ustekinumab compared to etanercept leads to a more pronounced decrease in the PASI index.

Key words: psoriasis, children, biological therapy, etanercept, ustekinumab.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Ambarchian Eduard T. Comparative Evaluation of the Treatment Efficacy and Safety of TNF α and IL12/23 Inhibitors in Children With Psoriasis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (6): 455–463. doi: 10.15690/pf.v15i6.1983)

Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design



Примечание. MTX — метотрексат.

Note. MTX — methotrexate.

данные о предшествующей терапии; проведен анализ ее эффективности, в том числе случаев нежелательных явлений и причин отмены.

Всем пациентам выполнен физикальный осмотр с описанием локального статуса кожного патологического процесса, а также проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, которое является общепринятым перед назначением генно-инженерной биологической терапии. С целью исключения увеита все дети проконсультированы офтальмологом: осмотр проводился с использованием щелевой лампы.

Шкалы оценки степени тяжести псориаза

Тяжесть течения псориаза оценивалась по наиболее обоснованному и объективному инструменту — индексу площади и тяжести псориатических поражений (Psoriasis Area Severity Index, PASI) [9, 10].

Минимальное значение PASI составляет 0, максимальное — 72. В зависимости от количества полученных баллов степень тяжести псориаза оценивалась следующим образом:

- тяжелая (PASI >20 баллов);
- среднетяжелая (PASI 10–19 баллов);
- легкая (PASI <10 баллов);

Всем пациентам проведена оценка индекса PASI на 0; 4; 16; 28; 40 и 52-й нед терапии.

Для оценки влияния псориаза на качество жизни пациентов детского возраста был использован детский дерматологический индекс качества жизни (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI).

При CDLQI ≥10 течение псориаза оценивалось как тяжелое, требующее лечения системными или биологическими препаратами. Оценка индекса CDLQI производилась на 0-й и 52-й нед терапии.

Отдельно проводился анализ степени нарушений качества жизни пациентов при поражении псориазом функционально значимых зон кожного покрова, таких как лицо, половые органы, ладони и подошвы (рис. 2–4).

Оценка безопасности основывалась на выявлении и документальной фиксации у пациентов нежелательных реакций, связанных, по мнению исследователя, с применяемым препаратом.

Препараты, использованные в исследовании

Этанерцепт — гибридная димерная белковая молекула, состоящая из рецептора TNF с молекулярной массой 75 kD, соединенная с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1.

Схема терапии этанерцептом: подкожное введение в дозе 0,8 мг/кг массы тела пациента 1 раз/нед.

Рис. 2. Псориаз на лице

Fig. 2. Facial psoriasis



Рис. 3. Псориаз на половых органах

Fig. 3. Genital psoriasis



Рис. 4. Ладонно-подошвенные формы псориаза

Fig. 4. Palmoplantar psoriasis



Устекинумаб — моноклональные антитела класса иммуноглобулина G1k с молекулярным весом около 148 600 дальтон, продуцируемые рекомбинантной клеточной линией и проходящие многоступенчатую очистку, включая инактивацию и удаление вирусных частиц.

Схема терапии устекинумабом: подкожное введение в дозе 0,75 мг/кг при массе тела <60 кг, в дозе 45 мг при массе тела >60 кг. Препарат вводился на 0-й и 4-й нед, а затем через каждые 12 нед.

Все пациенты с начала исследования получали терапию наружным кератолитическим средством в форме крема, в состав которого входит мочевины в концентрации 10%. Продолжительность наружной терапии не превышала 1 мес.

Исходы исследования

Основные исходы:

- достижение ремиссии — PASI 75, PASI 90, PASI 100.
- безопасность — отсутствие нежелательных явлений согласно инструкции препаратов.

Оценка эффективности терапии псориаза содержит понятия PASI 50, PASI 75, где число отражает показа-

тель снижения индекса PASI в процентном соотношении. Общепринято, что терапия считается эффективной при PASI 75 [9]. Дополнительно использованы и другие значения, отражающие более выраженное улучшение: PASI 90, PASI 100.

Дополнительные исходы исследования

Показатели индекса CDLQI от 0 до 1 оценивались как не влияющие на качество жизни, от 2 до 6 — как небольшая степень нарушения, от 7 до 12 — как средняя степень нарушения, с 13 до 18 — как большая степень нарушения, с 19 до 30 — как экстремальная степень нарушения.

Этическая экспертиза

На проведение исследования было получено разрешение Локального этического комитета ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России № 1/16 от 26 января 2016 г.

Статистический анализ

Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» табличного редактора Excel, а также модулей Basic Statistics / Tables (Базовые статистики и таблицы) и ANOVA (дисперсионный анализ) пакета программ по статистической обработке данных Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст участников исследования — от 8 до 17 лет. Средний возраст пациентов первой группы составил $15,1 \pm 0,3$ года и достоверно ($p < 0,05$) превышал возраст детей других исследовательских групп (от $13,0 \pm 0,6$ года в четвертой до $13,7 \pm 0,5$ в третьей). Средний возраст начала заболевания псориазом был близок ($p > 0,05$) по значению во всех группах: от $5,7 \pm 0,6$ в четвертой группе до $7,8 \pm 0,6$ года в первой. Первые признаки заболевания у некоторых детей проявлялись в возрасте до 1 года, у других — в 13 и 14 лет.

Динамика индекса PASI

В период от 0-й до 16-й нед наблюдения (рис. 5, 6) было отмечено статистически достоверное ($p < 0,01$) снижение индекса PASI во всех исследовательских группах. Так, в группе пациентов, получающих лечение устекинумабом, данный показатель снизился с $31,9 \pm 1,68$ до $3,7 \pm 0,41$, а в группе, получавшей терапию этанерцептом, —

Рис. 5. Динамика значения PASI в группах больных через 16 нед после первого визита

Fig. 5. Dynamics of the PASI value in patient groups 16 weeks after the first visit

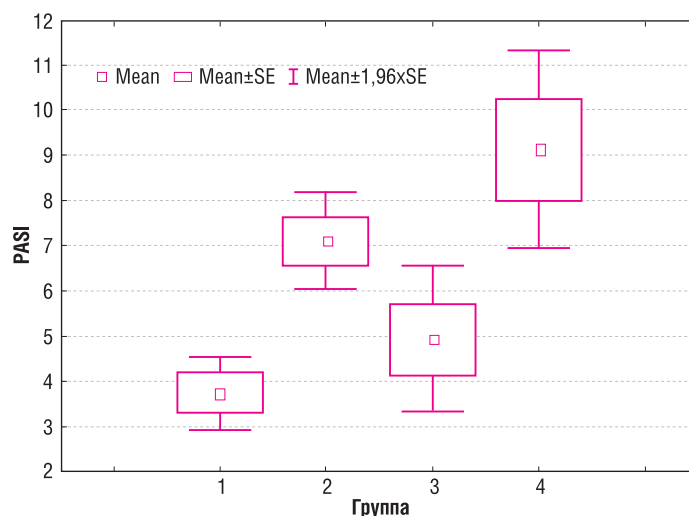


Рис. 6. Снижение индекса PASI у пациента 1-й группы (устекинумаб без предшествующей терапии метотрексатом) с 51,1 до 2,4 баллов через 16 нед лечения

Fig. 6. Decrease in the PASI index in a patient of Group 1 (ustekinumab without prior methotrexate therapy) from 51.1 to 2.4 points after 16 weeks of treatment



с $23,7 \pm 1,27$ до $9,1 \pm 1,12$. Различия оказались статистически достоверными ($p < 0,001$) между средними значениями у пациентов первой группы, с одной стороны, и второй и четвертой группами — с другой. Диапазон значений индекса PASI на 16-й нед терапии колебался в пределах от 0 до 33.

Число пациентов в разных группах, достигших индикаторных показателей PASI 100, PASI 90, PASI 75 через 16 нед терапии изображено на рис. 7.

На рис. 8 отражена динамика PASI во всех исследовательских группах в течение года. Устойчивое статистически достоверное ($p < 0,01$) снижение среднего значения PASI наблюдалось во всех группах без исключения в течение первого полугодия — на 28-й нед. Наиболее выраженным снижением оказалось в первой группе пациентов, которые получали терапию с применением устекинумаба и ранее не получали иммуносупрессивную терапию метотрексатом. Затем следовала третья группа пациентов, находившаяся на терапии устекинумабом с предварительным лечением метотрексатом. Достоверно меньшие динамические характеристики и темпы снижения индекса PASI прослежены во второй и четвертой группах, то есть у пациентов, принимавших этанерцепт как без предшествующей терапии метотрексатом, так и после нее. Достоверных различий между этими группами не обнаружено ($p > 0,05$) за весь период наблюдения. Во втором полугодии динамика индекса PASI во всех группах практически остановилась, что объясняется окончанием иммунологической стадии биологической терапии и формированием стадии «плато», клинически выражающейся удержанием эффекта терапии. Показатели, полученные через 1 год наблюдения, статистически значимых изменений по сравнению с полугодовыми не показали.

Таким образом, сравнительный анализ биологической терапии псориаза у детей показал значимо большую эффективность ингибитора IL 12/23 (устекинумаба) в сравнении с ингибитором TNF α (этанерцепта) ($p < 0,001$): достижение PASI 75 и PASI 90 соответственно у 80 и 30% и 33 и 4% (рис. 9–13).

Дополнительные результаты исследования Динамика индекса CDLQI

Показатель CDLQI при первичном обследовании (рис. 14) продемонстрировал близкие средние арифметические значения в интервале от $14,8 \pm 0,95$ у пациентов четвертой группы до $17,0 \pm 0,99$ в первой группе, эти значения оказались статистически недостоверными. Существенное ($p < 0,001$) снижение показателя зарегистри-

Рис. 7. Уровень достижения PASI пациентами разных групп через 16 нед лечения

Fig. 7. The level of PASI achievement by patients of different groups after 16 weeks of treatment

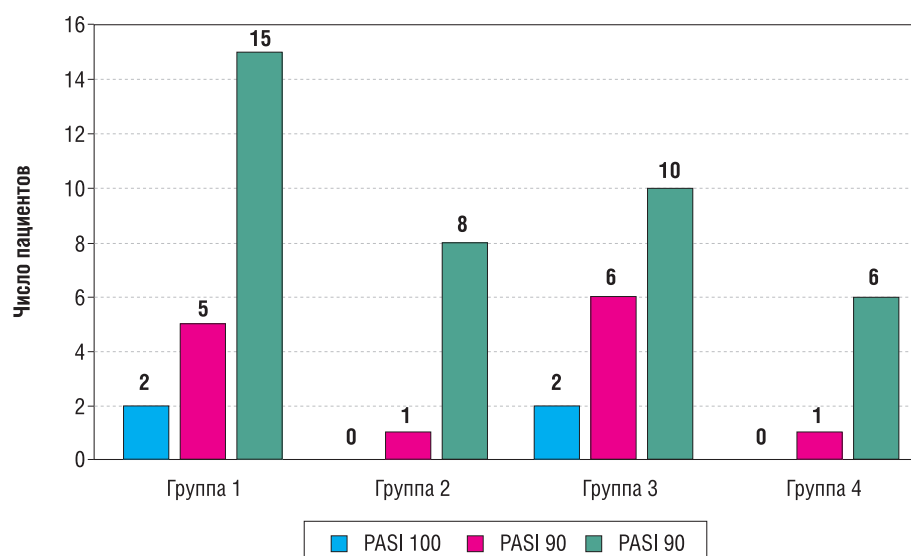


Рис. 8. Годовая динамика значения PASI у больных разных групп
Fig. 8. Annual dynamics of the PASI value in patients of different groups

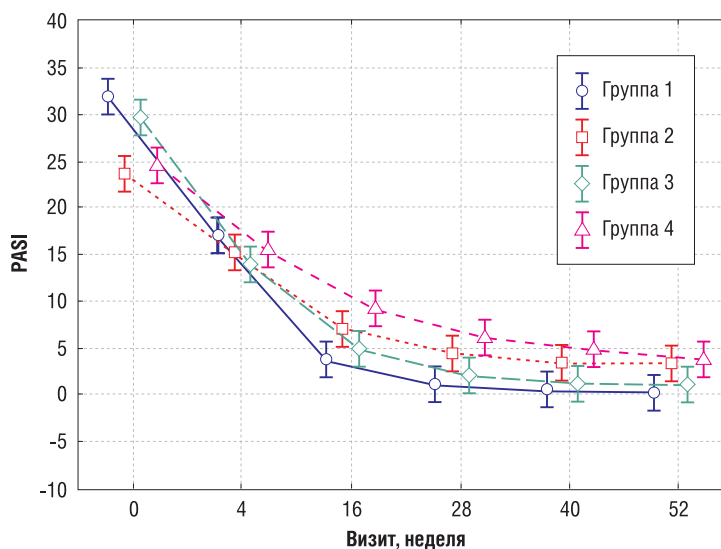


Рис. 9. Снижение индекса PASI с 16,2 до 1,8 баллов у пациента 4-й группы (этанерцепт с предшествующей терапией метотрексатом) на 40-й нед наблюдения
Fig. 9. Decrease in the PASI index from 16.2 to 1.8 points in a patient of Group 4 (etanercept with prior methotrexate therapy) at Week 40 of the follow-up period



Рис. 10. Регресс высыпаний на ладонях у пациента 4-й группы (этанерцепт с предшествующей терапией метотрексатом) на 40-й нед наблюдения
Fig. 10. Resolution of palm eruptions in a patient of Group 4 (etanercept with prior methotrexate therapy) at Week 40 of the follow-up period



стрировано у пациентов всех групп при исследовании через 1 год (рис. 15). К этому времени различия также оказались близкими друг к другу у пациентов всех групп.

Дополнительно была проведена сравнительная оценка значения показателя CDLQI в двух группах пациентов. В первую группу вошли 64 пациента с поражением лица, половых органов, ладоней и подошв, во вторую — 34 ребенка с другой локализацией поражения. Во время

Рис. 11. Пациент А. при поступлении, 3-я группа (устекинумаб с предшествующей терапией метотрексатом): индекс PASI 58,5 балла на 0-й нед
Fig. 11. Patient A. upon admission, Group 3 (ustekinumab with prior methotrexate therapy): PASI index 58.5 points at Week 0



первичного обследования показатель CDLQI у пациентов первой группы составил $18,6 \pm 0,59$, у пациентов второй группы — $10,5 \pm 0,79$ (рис. 16), и эти различия оказались статистически значимыми с надежностью более 99,9% ($p < 0,001$).

При исследовании через 52 нед произошло статистически достоверное снижение значения CDLQI в обеих группах ($p < 0,001$) до $2,3 \pm 0,43$ в первой группе

Рис. 12. Пациент А., 3-я группа (устекинумаб с предшествующей терапией метотрексатом): 4-я нед наблюдения (индекс PASI 31,2 балла)

Fig. 12. Patient A., Group 3 (ustekinumab with prior methotrexate therapy): Week 4 of the follow-up period (PASI index 31.2 points)



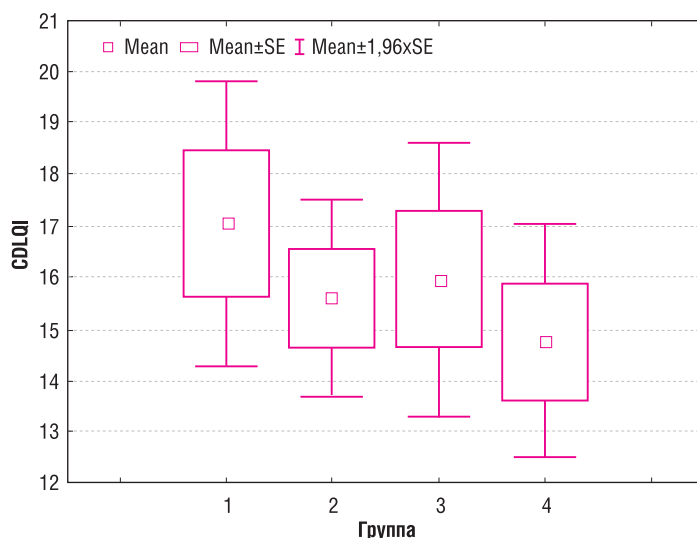
Рис. 13. Пациент А., 3-я группа (устекинумаб с предшествующей терапией метотрексатом): снижение индекса PASI до 0 баллов на фоне терапии устекинумабом на 28-й нед лечения

Fig. 13. Patient A., Group 3 (ustekinumab with prior methotrexate therapy): decrease in the PASI index to 0 points against ustekinumab therapy at Week 28 of the treatment period



Рис. 14. Характеристика индекса CDLQI по результатам первичного обследования

Fig. 14. Characteristics of the CDLQI index according to the results of the initial examination



и $1,1 \pm 0,37$ — во второй (рис. 17). Различия показателя в группах статистически незначимые ($p=0,07$).

Нежелательные явления

В процессе терапии осуществлялся мониторинг нежелательных явлений, среди которых, по данным нашего наблюдения, регистрировались только инфекционные заболевания верхних дыхательных путей.

В табл. приведены данные о частоте инфекционных заболеваний за год до начала терапии и в период наблюдения. В группах обнаружены сопоставимые данные частоты тяжелых инфекционных заболеваний в течение года до начала терапии по поводу псориаза ($\chi^2=2,1$, $p=0,56$), тяжелых инфекционных заболеваний в течение периода исследования ($\chi^2=2,0$, $p=0,58$).

Как видно из табл., применение генно-инженерных биологических препаратов не способствовало учащению случаев развития тяжелых инфекционных процессов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные представления о патогенезе дерматоза демонстрируют ключевую роль провоспалительных цитокинов, формирующих системную воспалительную реакцию, вовлекающую в патологический процесс ряд органов и систем, обуславливающих коморбидные с псориазом процессы. В связи с этим одной из важнейших задач современной педиатрии и дерматологии являются своевременная диагностика и лечение заболевания в детском возрасте с целью предупреждения развития тяжелых инвалидизирующих форм болезни, сопряженных с коморбидными состояниями. Указанные факты демонстрируют необходимость оптимизации критериев и расширение современных знаний о системной терапии псориаза с таргетной терапевтической направленностью действия, позволяющей минимизировать побочные эффекты и в кратчайшие сроки установить контроль над заболеванием в детском возрасте.

В данной работе продемонстрированы результаты собственного исследования сравнительной оценки эффективности и безопасности терапии ингибитором TNF α (этанерцепт) и ингибитором IL12/23 (устекинумаб) в лечении детей, страдающих среднетяжелыми и тяжелыми (бляшечными) формами псориаза как после предшествующей иммуносупрессивной терапии, так и без нее. С целью получения достоверных статистических

Рис. 15. Динамика показателя CDLQI в течение 1 года наблюдения

Fig. 15. Dynamics of the CDLQI index during 1 year of follow-up

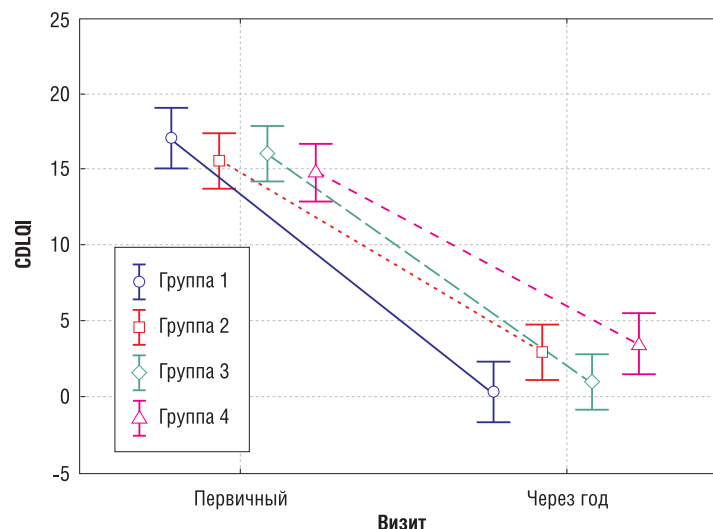


Рис. 16. Значения показателя CDLQI у пациентов с локализацией на лице, половых органах, ладонях и подошвах (группа 1) и у больных с другой локализацией (группа 0) при первичном обследовании

Fig. 16. The CDLQI values in patients with localization on the face, genitals, palms and plantae (Group 1) and in patients with other localization (Group 0) at the initial examination

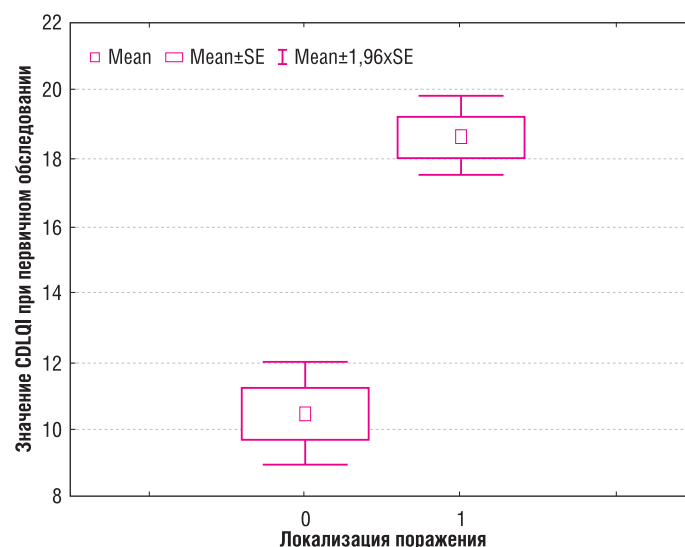


Рис. 17. Значения показателя CDLQI у пациентов с локализацией на лице, половых органах, ладонях и подошвах (группа 1) и у больных с другой локализацией (группа 0) через 52 нед лечения

Fig. 17. The CDLQI values in patients with localization on the face, genitals, palms and plantae (Group 1) and in patients with other localization (Group 0) after 52 weeks of treatment

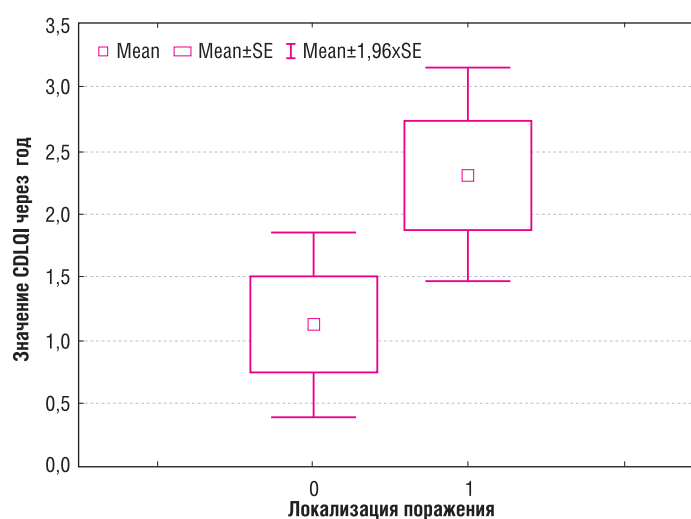


Таблица. Распределение пациентов в группах в зависимости от случаев инфекционных заболеваний**Table.** Distribution of patients in the groups depending on the incidence of infectious diseases

Показатель		Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4		Всего		χ^2	p
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Тяжелые инфекции* за год до терапии	нет	23	100	24	92,3	23	95,8	23	92,0	93	94,9	2,1	0,56
	да	0	0	2	7,7	1	4,2	2	8,0	5	5,1		
Тяжелые инфекции* за период наблюдения	нет	23	100	25	96,2	23	95,8	23	92,0	94	95,9	2,0	0,58
	да	0	0	1	3,8	1	4,2	2	8,0	4	4,1		

Примечание. * — к числу тяжелых отнесены бактериальные инфекции органов дыхания.

Note. * — bacterial respiratory infections are referred to severe ones.

данных были сформированы группы с приблизительно равным количеством исследуемых пациентов, суммарное число которых составило 98. На момент включения в исследование у 100% пациентов имелись медицинские показания к назначению биологической терапии, что подтверждается высокими показателями индексов PASI, BSA и CDLQI. В процессе выполнения работы нами выявлены данные о частоте наследственной отягощенности среди пациентов — 39%. Эти результаты сопоставимы с данными большинства эпидемиологических исследований, в которых частота наследственной отягощенности по псориазу составляет ~33–35% [3, 4]. Следует отметить, что в отличие от взрослой категории пациентов у обследованных детей бляшечная форма чаще поражала функционально значимые зоны кожного покрова: область лица — у 43 (56,1%), половые органы — у 28 (28,6%), области ладоней и подошв — у 22 (22,4%).

В процессе наблюдения за детьми на фоне терапии ингибитором TNF α и IL12/23 отмечены различия эффективности лечения в исследуемых группах. Так, в группах 1 и 3, где применялся устекинумаб, к 16-й и 52-й нед наблюдения превалирует число пациентов, достигших улучшения PASI 90, чего нельзя сказать о группах 2 и 4, получавших этанерцепт. Выполнение терапевтической задачи, заключающейся в полном очищении кожного покрова (PASI 100), за полугодовое наблюдение было зарегистрировано у 11 пациентов 1-й группы, у 2 — из 2-й, у 7 — из 3-й, у 1 — из 4-й, что также свидетельствует о более высокой эффективности устекинумаба в терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ эффективности биологической терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза у детей показал большую эффективность ингибитора IL12/23 (устекинумаба) в сравнении с ингибитором TNF α (этанерцепта).

Установлено, что предшествующее применение метотрексата не влияет на динамику клинического ответа и эффективность биологических агентов, однако приводит к учащению инфекционных осложнений у пациентов, получающих лечение ингибитором TNF α (этанерцепт).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Нет.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Libriderm.

Э.Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Jansen, Libriderm.

CONFLICT OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research funding from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly. Receiving fees for scientific advice from Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Libriderm.

Eduard T. Ambarchian — receiving research funding from pharmaceutical company Eli Lilly. Receiving fees for scientific advice from Jansen, Libriderm.

ORCID

Н.Н. Мурашкин <http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Э.Т. Амбарчян <http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. Тяжелые формы псориаза в детском возрасте // *Фарматека*. — 2016. — №11 — С. 34–39. [Murashkin NN, Ambarchyan ET, Materikin AI, Epishev RV. Tsevere psoriasis in childhood. *Farmateka*. 2016;(11):34–39 (In Russ).]
2. Griffiths CE. Psoriasis: future research needs and goals for the twenty-first century. *Dermatol Clin*. 2004;22(4):493–499. x. doi: 10.1016/j.det.2003.12.001.
3. Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2000;17(3):174–178. doi: 10.1046/j.1525-1470.2000.01746.x.
4. Bronckers IM, Paller AS, van Geel MJ, et al. Psoriasis in children and adolescents: diagnosis, management and comorbidities. *Paediatr Drugs*. 2015;17(5):373–384. doi: 10.1007/s40272-015-0137-1.
5. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, et al. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1). pii: E179. doi: 10.3390/ijms19010179.
6. Paller AS, Mancini AJ. Vascular disorders of infancy and childhood. In: Paller AS, Mancini AJ, eds. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:chap 12.

7. Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):594–603. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.002.
8. Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(2):166–176. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.1078.
9. Оказание медицинской помощи детям с псориазом. / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Мурашкина Н.Н. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 64 с. [Okazanie meditsinskoj pomoshchi detyam s psoriazom. Ed by A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, N.N. Murashkin. Moscow: PediatrЪ; 2016. 64 p. (In Russ).]
10. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., и др. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) в оценке клинических проявлений псориаза // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2016. — №4 — С. 33–38. [Kubanov AA, Karamova AE, Znamenskaya LF. PASI (Psoriasis Area and Severity Index) in the evaluation of the clinical manifestations of psoriasis. *Vestn Derm Vener*. 2016;(4):33–38. (In Russ).]

М.Ю. Степанян¹, Е.В. Комарова², Н.Н. Мурашкин², Е.И. Алексеева²¹ СМ-Клиника, Москва, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Признаки поражения пищевода у детей со склеродермией по данным манометрии: исследование серии случаев

Контактная информация:

Степанян Марина Юлиановна, врач-педиатр, гастроэнтеролог многопрофильного медицинского холдинга «СМ-Клиника»

Адрес: 125130, Москва, ул. Приорова, д. 36, тел.: +7 (495) 480-85-60, e-mail: stepanianmarina@yandex.ru

Статья поступила: 21.10.2018 г., принята к печати: 28.12.2018 г.

Актуальность. В настоящее время склеродермия остается достаточно редким, в том числе среди детей, заболеванием. Тем не менее интерес исследователей к данной патологии возрастает, поскольку диагностика поражения пищевода при различных формах системного склероза достаточно проблематична, а результаты эндоскопического исследования не отображают полной картины функции пищевода. На современном этапе метод манометрии для определения функции пищевода, в том числе у детей со склеродермией, является ведущим в Европе, однако на территории Российской Федерации применяется только у взрослых. Правильная и своевременная оценка моторного состояния пищевода позволит не только расширить наши представления о патогенезе заболевания, но и определить эффективность начатой терапии и выработать практические рекомендации относительно тактики лечения уже на ранних этапах развития заболевания. **Цель исследования** — определить возможности манометрии для диагностики поражений пищевода при ювенильной склеродермии. **Методы.** В исследование включены 13 детей с ювенильной склеродермией, госпитализированных в отделения ревматологии и дерматологии в период с июня по август 2016 г. Всем пациентам с целью выявления функциональных нарушений пищевода выполнена манометрия высокого разрешения в сочетании с импедансометрией. **Результаты.** Снижение амплитуды сокращений в дистальном отделе пищевода более чем в 30% «влажных» глотков обнаружено у 2 из 7 детей с ювенильной системной склеродермией и у 1 из 6 с ювенильной очаговой склеродермией. У всех пациентов выявлены перистальтические волны в дистальном отделе пищевода амплитудой <30 мм рт.ст., а также непроведенная перистальтика, при которой перистальтическая волна не проходит всю длину пищевода; у 1/13 — одновременное сокращение с амплитудой <30 мм рт.ст. У всех детей выявлена положительная корреляция между системным вариантом заболевания и нарушением перистальтики ($p=0,021$). **Заключение.** Благодаря методу манометрии верифицируются моторные нарушения пищевода, что обеспечивает пациенту своевременную и соответствующую медицинскую помощь.

Ключевые слова: дети, ювенильная системная склеродермия, ювенильная очаговая склеродермия, манометрия, импедансометрия, пищевод, диагностика.

(Для цитирования: Степанян М.Ю., Комарова Е.В., Мурашкин Н.Н., Алексеева Е.И. Признаки поражения пищевода у детей со склеродермией по данным манометрии: исследование серии случаев. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (6): 464–469. doi: 10.15690/pf.v15i6.1985)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ювенильная склеродермия — хроническое иммуноагрессивное заболевание с дебютом болезни до 16-летнего возраста. Проявляется характерным фиброзно-склеротическим поражением кожи, опорно-двигательного аппарата с возможным вовлечением в процесс внутренних органов, развитием синдрома Рейно. В основе болезни лежит генерализованное поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и облитерирующего тромбангиита [1].

Ювенильную склеродермию подразделяют на ювенильную системную склеродермию (ЮССД) и ювенильную очаговую склеродермию (ЮОСД). При ЮССД наряду с изменениями кожи и опорно-двигательного аппарата имеет место поражение внутренних органов, главным образом, желудочно-кишечного тракта [2].

Ранее было показано, что пищевод при склеродермии поражается чаще других органов пищеварительного тракта: при I стадии заболевания поражение пищевода диагностируется в 68% случаев, при II — в 89%, при III — в 100% [3]. Типичным симптомом поражения пищевода является дисфагия: дети испытывают затруднения при проглатывании как твердой, так и жидкой пищи, при этом вынуждены запивать твердую пищу большим количеством жидкости. Также пациентов беспокоят изжога и боли в эпигастриальной области, усиливающиеся в горизонтальном положении; боль часто иррадирует за грудину и сопровождается кислой отрыжкой. Клиническая картина поражения пищевода бывает более скудной, чем морфологические изменения в нем, что объясняется медленным развитием патологического процесса в пищеводе и адаптацией

больных к данному состоянию [3]. Эндоскопически диагностируют различные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — от рефлюкс-эзофагита до пищевода Барретта. Эрозии и язвы пищевода как следствие гастроэзофагеального рефлюкса обнаруживаются у 30% больных ЮССД [4].

Для распознавания ранних стадий поражения пищевода при ювенильной склеродермии применяется пищеводная манометрическая метрометрия. На сегодняшний день в мире используется новейшая высокоразрешающая технология манометрической метрометрии давления и сопротивления пищевода, что позволяет выявить функциональные нарушения верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Манометрические признаки дисфункции пищевода выявляют примерно у 80% пациентов с ЮССД [5]. Лежащий в основе заболевания процесс фиброобразования и облитерации сосудов ведет к поражению стенки пищевода и ее иннервации, а в последующем — к гастроэзофагеальному рефлюксу [6]. Атрофия мышц в теле пищевода приводит к ослаблению сокращений вплоть до утраты перистальтики, снижая клиренс пищевода [7]. Давление покоя нижнего пищеводного сфинктера при склеродермии обычно снижается умеренно [5]. Если перистальтика сохранена, перистальтические волны имеют низкую амплитуду (<30 мм рт.ст.). Гипотония пищевода наблюдается в 75–90% случаев. У отдельных больных развивается стриктура пищевода — сужение просвета нижней его трети, обнаруживаемое при манометрической метрометрии, что требует хирургического лечения [5].

Указанные выше признаки неспецифичны для склеродермии. Подобные отклонения моторики могут быть выявлены у пациентов с другими системными заболеваниями

ми, для их описания предложен термин «неэффективная моторика пищевода» [8]. Манометрическим критерием неэффективной моторики пищевода является снижение амплитуды сокращений в дистальном отделе пищевода по крайней мере в 30% «влажных» глотков в любой комбинации следующих отклонений [8]: перистальтические волны в дистальном отделе пищевода амплитудой <30 мм рт.ст.; одновременные сокращения с амплитудой <30 мм рт.ст.; неудавшаяся (непроведенная) перистальтика, при которой перистальтическая волна не преодолевает всю длину пищевода, и/или отсутствие перистальтики.

Манометрическая метрометрия является «золотым стандартом» дифференциальной диагностики ЮССД от ЮОСД. Однако в России исследование возможностей этого метода ранее не проводилось.

Цель исследования — определить возможности манометрической метрометрии для ранней диагностики поражений пищевода при ювенильной склеродермии.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В проспективное исследование включали детей, госпитализированных в ревматологическое и дерматологическое отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (далее НМИЦ здоровья детей) в период с июня по август 2016 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте от 7 до 15 лет с ЮССД и ЮОСД вне зависимости от стадии болезни;

Marina Ju. Stepanyan¹, Elena V. Komarova², Nikolay N. Murashkin², Ekaterina I. Alexeeva²

¹ SM-Clinic, Moscow, Russian Federation

² Federal State Autonomous Institution 'National Medical Research Centre for Children's Health', Moscow, Russian Federation

Symptoms of Oesophageal Affection in Children With Scleroderma According to Mano-Impedancemetry: A Case Series

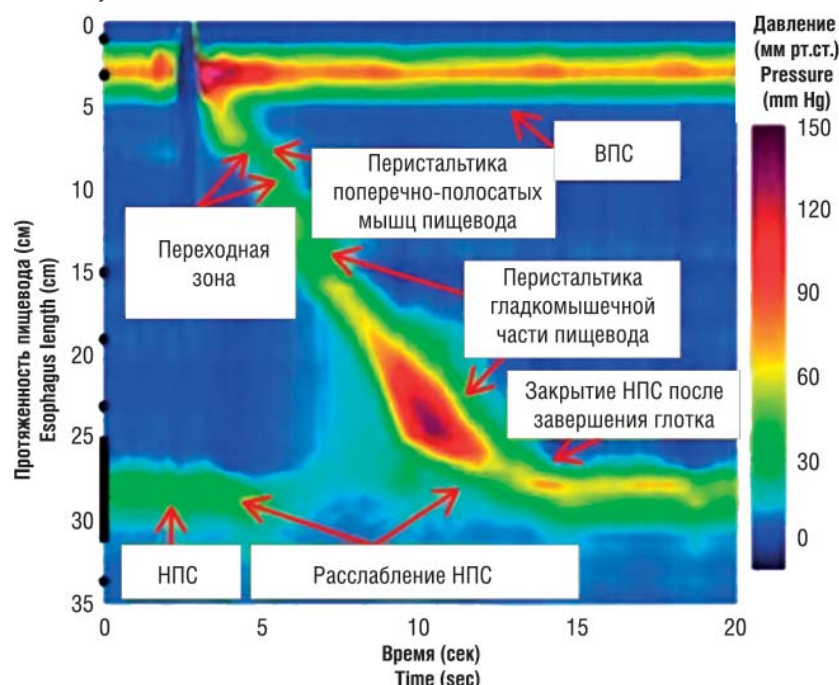
Background. Currently, scleroderma is a rather rare disease, including among children. Despite the growing interest of investigators in this pathology, the problem of diagnosing oesophageal affection in various forms of systemic sclerosis remains under-investigated since endoscopic data does not provide a complete picture of the oesophageal function. Currently, mano-impedancemetry (MIP) is the leading method in Europe for determining the oesophageal function, including in children with scleroderma; in the Russian Federation, it is used only in adults. Proper and timely evaluation of the oesophageal motility state will allow not only to expand our understanding of the disease pathogenesis but also to determine the efficacy of the initiated therapy and to give practice suggestions in terms of treatment tactics in the early stages of the disease. **Our aim was** to determine the possibilities of mano-impedancemetry for diagnosing oesophageal affection in juvenile scleroderma. **Patients and Methods.** The study included children with juvenile scleroderma taken to the department of rheumatology and dermatology from June to August 2016. To identify oesophageal function disorders, all patients underwent high-resolution manometry in combination with impedancemetry. **Results.** A decrease in the distal oesophageal contraction amplitude in more than 30% of “wet” swallows was found in 2 of 7 children with juvenile systemic scleroderma and in one of 6 children with juvenile focal scleroderma. All 13 patients had peristaltic waves in the distal oesophagus with an amplitude of <30 mm Hg. They had interrupted peristalsis, in which the peristaltic wave did not go through the entire length of the oesophagus; one of these patients showed a simultaneous contraction with an amplitude of <30 mm Hg. All children (n=13) showed a positive correlation ($r=0.021$) between the systemic disease and impaired motility ($p=0.021$). **Conclusion.** Despite the clinical and laboratory methods for diagnosing scleroderma, the data of oesophageal mano-impedancemetry is an important criterion, primarily for the differential diagnosis of systemic and focal scleroderma, and assists in the early initiation of therapy for oesophageal motility disorders.

Key words: children, juvenile systemic scleroderma, juvenile focal scleroderma, manometry, impedancemetry, oesophagus, early diagnosis.

(For citation: Stepanyan Marina Ju., Komarova Elena V., Murashkin Nikolay N., Alexeeva Ekaterina I. Symptoms of Oesophageal Affection in Children With Scleroderma According to Mano-Impedancemetry: A Case Series. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (6): 464–469. doi: 10.15690/pf.v15i6.1985)

Рис. 1. Манометрия высокого разрешения: норма

Fig. 1. High-resolution manometry. Norm



Примечание. ВПС — верхний пищеводный сфинктер, НПС — нижний пищеводный сфинктер.

Note. UES — upper esophageal sphincter, LES — lower esophageal sphincter.

- подписанное родителями и детьми старше 15 лет информированное согласие на проведение манометрии высокого разрешения в сочетании с импедансометрией.

Критерии невключения:

- неспособность ребенка коммуницировать с исследователем;
- любые неврологические и психические заболевания;
- эмоциональная лабильность при контакте с врачом;
- наличие травм носа в анамнезе;
- тяжелое соматическое состояние;
- противопоказания для инвазивного зондового обследования.

Эзофагогастродуоденоскопия

Всем детям, включенным в исследование, проводили эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). Оценивали степень дилатации пищевода, состояние его слизистой оболочки, наличие дополнительных образований в просвете пищевода, недостаточность и/или пролапс кардии, расположение зубчатой линии.

Маноимпедансометрия

За 12 ч до проведения маноимпедансометрии детям рекомендовали не принимать пищу, за 3–4 ч — ограничить прием жидкости. Перед каждым исследованием проводили сухую и влажную калибровку катетера. Затем катетер вводили трансназально в положении пациента сидя. Перед введением при необходимости полость носа орошали сосудосуживающими каплями, а наконечник обрабатывали гелем с лидокаином. Анестезия глотки не проводилась (не рекомендуется, так как затрудняет введение зонда вследствие подавления глоточного и кашлевого рефлексов, а заглатывание лекарства изменяет моторику верхних отделов пищевода). Зонд вводился до уровня ниже нижнего пищеводного сфинктера, для того, чтобы система смогла определить базовую линию желудка, а затем подтягивался чуть выше, так чтобы

самый дистальный датчик располагался на уровне нижнего пищеводного сфинктера. После выставления всех параметров (жалобы, анамнез, вес, рост, данные ЭГДС, принимаемые препараты) ребенка просили задерживать глотки для определения шкалы покоя. Затем проводилась серия «влажных» глотков физиологического раствора (10 глотков по 5 мл каждый). В ходе процедуры пациента просили воздержаться от глотков слюны («сухих» глотков), разговоров, покашливания. Затем проводилась имитация процесса приема пищи: пациенту предлагали съесть 10 ложек по 5 г специального желе. Далее шкала покоя определялась повторно, и катетер извлекался при условии дальнейшей температурной компенсации (катетер оставался на воздухе в течение 10 сек).

При проведении исследования в покое и при употреблении жидкости и пищи в виде желе оценивались следующие параметры: общая скорость прохождения воды по пищеводу, продолжительность нахождения единицы жидкости на определенном участке пищевода, амплитуда перистальтической волны, наличие заброса жидкости и химуса в пищевод, количественные показатели совокупной перистальтической активности, давление в сфинктерах пищевода, тонус стенки органа. С помощью многоцветного объемного изображения визуализировали продвижение перистальтической волны по пищеводу (рис. 1).

Статистический анализ

Расчет размера выборки предварительно не проводился. Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, v. 21; описание количественных показателей — с указанием минимальных и максимальных значений, среднего арифметического и стандартного отклонения. Для выявления зависимости между показателями применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r). Статистически значимыми считались различия и связи при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

Согласно критериям включения, в исследовании приняли участие 13 пациентов: 7 детей с ЮССД и 6 с ЮОСД. Протокол исследования выполнен в полном объеме у всех 13 пациентов.

Иммуносупрессивную терапию на момент проведения манометрии получали 6/7 (85,7%) детей с ЮССД и 2/6 (33,3%) с ЮОСД. Жалобы на боль в животе, изжогу, отрыжку, тошноту предъявляли 10 из 13 детей со склеродермией, ощущение комка в горле — 12/13.

Основные результаты исследования

По данным ЭГДС изменения слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта с признаками воспаления пищевода выявлены у 12/13 (92,3%) больных: у всех пациентов с ЮССД (7/7; 100%) и у 5/6 (83,3%) с ЮОСД. Нарушения моторной функции верхних отделов пищеварительного тракта в виде недостаточности кардии отмечены у 11/13 (84,6%): у 6/7 (85,7%) пациентов с ЮССД и 5/6 (83,3%) с ЮОСД.

Полученные данные манометрии продемонстрировали снижение амплитуды сокращений в дистальном отделе пищевода более чем на 30% «влажных» глотков у 3/13 (23,1%) детей. У данных пациентов выявлены перистальтические волны в дистальном отделе пищевода амплитудой <30 мм рт.ст.; отмечалась непроведенная перистальтика, при которой перистальтическая волна не преодолевала всю длину пищевода (рис. 2), а у одного из этих пациентов выявлено одновременное сокращение с амплитудой <30 мм рт.ст. Чрезмерное расслабление нижнего пищеводного сфинктера выявлено также в 3 случаях из 13 (у 1 пациента с ЮССД и у 2 с ЮОСД). Еще у 2 пациентов с ЮССД впервые была выявлена грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. При этом у 6/7 (85,7%) детей группы ЮССД выявлен рефлюкс жидкости, у 5 (71,4%) — рефлюкс твердой пищи (желе), у 2 (28,6%) — газовый рефлюкс; в группе ЮОСД — у 5 (83,3%), 4 (66,7%) и 2 (33,3%) соответственно. Повышенное давление в верхнем пищеводном сфинктере наблюдалось у 3 пациентов с ЮССД и 1 пациента с ЮОСД, нарушение перистальтики — у 4 и 2, неполный жидкостный транзит болюса — у 5 и 4, неполный транзит болюса имитации твердой пищи — у 4 и 2 детей соответственно.

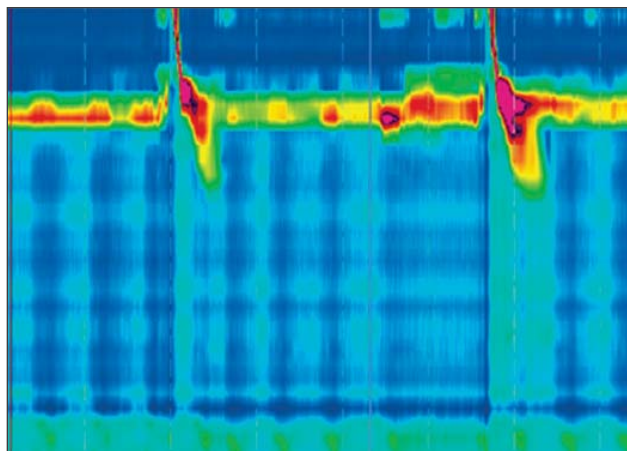
ОБСУЖДЕНИЕ

По данным манометрии грубые функциональные нарушения пищевода были выявлены у 2/7 (28,6%) пациентов с системной склеродермией. Учитывая данные анамнеза, можно предположить, что дети, находящиеся на длительном гормональном и/или иммуносупрессивном лечении и имеющие небольшую давность заболевания, реже имеют поражение пищевода. Однако, анализируя данные, была выявлена неэффективная моторика пищевода у 1/6 (16,7%) ребенка с очаговой склеродермией. Давность заболевания данного случая составляла 1 год, в течение которого по месту жительства пациенту назначалась иммуносупрессивная терапия без положительного эффекта, в связи с чем ребенок был направлен в НИИЦ здоровья детей с целью обследования и коррекции терапии. Именно такие дети нуждаются в более ранней диагностике заболевания.

Проанализировав полученные результаты, можно судить о недостаточном обследовании детей с диагнозом склеродермии. По данным эндоскопического обследования невозможно судить о поражении пищевода и вовлечении его в системный процесс, так как при этом не

Рис. 2. Манометрия пищевода у пациента с диагностированной склеродермией

Fig. 2. Oesophageal manometry in a patient with diagnosed scleroderma: interrupted peristaltic wave, lack of pressure in the LES



Примечание. Визуализируются непроведенная перистальтическая волна, отсутствие давления в нижнем пищеводном сфинктере.

Note. Interrupted peristaltic wave and lack of pressure in the lower oesophageal sphincter are visualized

оцениваются ни количественные, ни качественные показатели совокупной перистальтической активности, ни давление в нижнем сфинктере пищевода, ни тонус стенки органа, а полученные данные свидетельствуют лишь об осложнениях в результате нарушенной моторики — воспалении слизистой оболочки пищевода, развитии эрозивного процесса, а по причине схожести между собой системных и очаговых форм невозможно судить о форме ювенильной склеродермии. Таким образом, данные ЭГДС не могут служить критерием диагностики наличия или отсутствия функциональных нарушений пищевода при склеродермии: данное исследование дает представление лишь об анатомическом поражении слизистой оболочки.

Единственный статистически значимый предвестник системного процесса при склеродермии, по нашим данным, является перистальтика пищевода: у всех детей с системной формой заболевания отмечалось нарушение перистальтической активности пищевода, что крайне редко встречается в практике эндоскописта. С другой стороны, в нашем манометрическом исследовании у некоторых детей с установленным диагнозом ювенильной и очаговой системной склеродермии выявлены повышенное количество переданных волн перистальтики (>30%), одновременное сокращение с амплитудой <30 мм рт.ст. и сниженная амплитуда дистальных волн перистальтики <30 мм рт.ст. в >30% глотаний, что означало неэффективную моторику пищевода и требовало коррекции терапии. Дети с ЮССД, не имеющие дисфункции пищевода, долгое время получали иммуносупрессоры и находились в ремиссии заболевания. Именно поэтому так важно оценивать функциональное состояние пищевода у детей в динамике.

По результатам большинства исследований установлено, что нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта на всем его протяжении выявляются у 90% детей с ювенильной системной склеродермией [9]. У больных ювенильной ограниченной склеродермией эта проблема практически не изучалась. Однако данный вопрос имеет принципиальное значение для уточнения собственно возможности вовлечения желудочно-кишечного тракта

в склеродермический процесс при ЮОСД, а также для изучения специфичности и дифференцирования выявленных изменений с признаками поражения органов пищеварения у больных ЮОСД. Тем не менее, до сих пор не сложилось единого представления о сроках возникновения, частоте, характере и распространенности изменений, выявляемых в органах пищеварения; отсутствует общая точка зрения на саму сущность патологического процесса в желудочно-кишечном тракте при склеродермии [9].

В патологический процесс могут вовлекаться все отделы пищеварительного тракта, но чаще в силу анатомических особенностей поражается именно пищевод [10]. Изменения затрагивают в основном мышечный слой, где фиброзно измененная соединительная ткань разрастается между мышечными пучками с последующей дегенерацией и атрофией гладких мышц, иногда с полным их замещением. Ведущим патогенетическим механизмом поражения пищевода при этом заболевании является снижение его двигательной функции. На ранних стадиях это обусловлено вазомоторными расстройствами, в дальнейшем — атрофией мышц [11].

Большинство исследований, посвященных изучению желудочно-кишечного тракта у больных склеродермией, носят главным образом описательный характер без сопоставления эндоскопических и манометрических данных. Однако, в нашем исследовании наглядно представлено, что только эндоскопического метода обследования для выявления патологии пищевода не достаточно, так как эзофагогастродуоденоскопия не дает полного представления о его моторике.

Благодаря одновременной оценке внутрипросветного давления и координации прессорной активности мускулатуры пищевода появилась возможность по-новому взглянуть на проблему измененной моторики пищевода при склеродермии, в частности оценить сократительную функцию всех отделов пищевода, выявить нарушения эзофагогастральной координации, выявить рефлюкс, провести дифференциальную диагностику типа рефлюкса [12]. Наиболее надежным методом изучения двигательной функции пищевода и тонуса нижнего пищеводного сфинктера является манометрия с использованием функциональных проб, позволяющая изучить моторику пищевода и его клиренс путем определения показателей сократительной способности стенки пищевода и деятельности его сфинктеров. В настоящее время показатели сокращения оцениваются не только во время приема жидкости, но и во время имитации приема твердой пищи [13]. При оптимальном использовании физических принципов и соблюдении признанных характеристик оборудования импедансоманометрическое исследование обеспечивает точное описание сокращений пищевода при ювенильной склеродермии, что

в дальнейшем позволит более быстро и точно назначить пациенту соответствующую терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Детям с ювенильной склеродермией целесообразно обследование желудочно-кишечного тракта в целях выявления скрытой висцеральной патологии. Метод ЭГДС сохраняет свою актуальность для выявления изменений верхних отделов желудочно-кишечного тракта при склеродермии, но не дает информации о функциональном состоянии пищевода. Таким методом в настоящее время является манометрия высокой разрешающей способности в сочетании с импедансометрией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

М.Ю. Степанян, Е.В. Комарова подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Libriderm.

CONFLICT OF INTEREST

Marina Ju. Stepanyan, Ekaterina I. Alexeeva, Elena V. Komarova confirmed the absence of a reportable conflict of interest.

Ekaterina I. Alexeeva — receiving research grants from Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

Nikolay N. Murashkin — receiving research funding from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly. Receiving fees for scientific advice from Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Libriderm.

ORCID

М.Ю. Степанян

<http://orcid.org/0000-0002-5334-2165>

Е.В. Комарова

<https://orcid.org/0000-0001-6000-5418>

Е.И. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0002-3874-472>

Н.Н. Мурашкин

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. В кн.: Ревматология: национальное руководство. / Под ред. Насонова Е.Л., Насоновой В.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — С. 447–467. [Guseva NG. Sistemnaya sklerodermiya. In: Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo. Ed by Nasonov EL, Nasonova VA. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. pp. 447–467. (In Russ).]
2. Zulian F. Systemic sclerosis and localized scleroderma in childhood. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(1):239–255; ix. doi: 10.1016/j.rdc.2007.11.004.
3. Довжанский С.П. Склеродермия. — Саратов: Изд-во Саратов. ун-та; 1979. — 197 с. [Dovzhanskij SP. Sklerodermiya. Saratov: Izd-vo Sarat. un-ta; 1979. 197 p. (In Russ).]

4. Детская ревматология. Ревматические болезни у детей. Клинические рекомендации для педиатров. / Под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. — М.: Союз педиатров России; 2016. — 144 с. [Detskaya revmatologiya. Revmaticheskie bolezni u detej. Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov. Ed by Baranov AA, Alekseeva EI. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. 144 p. (In Russ).]
5. Bassotti G, Battaglia E, Debernardi V, et al. Esophageal dysfunction in scleroderma: relationship with disease subsets. *Arthritis Rheum.* 1997;40(12):2252–2259. doi: 10.1002/1529-0131(199712)40:12<2252::AID-ART21>3.0.CO;2-W.

6. Lock G, Holstege A, Lang B, Schölmerich J. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(5):763–771.
7. Yarze JC, Varga J, Stampfl D, et al. Esophageal function in systemic sclerosis: a prospective evaluation of motility and acid reflux in 36 patients. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(6):870–876.
8. Tutuian R, Castell DO. Clarification of the esophageal function defect in patients with manometric ineffective esophageal motility: studies using combined impedance-manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(3):230–236.
9. Беляева Л.М. *Детская кардиология и ревматология. Практическое руководство*. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2011. — 584 с. [Belyaeva LM. *Detskaya kardiologiya i revmatologiya. Prakticheskoe rukovodstvo*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 584 p. (In Russ).]
10. Литвицкий П.Ф. *Патофизиология: учебник*. 4-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 496 с. [Litvitskij PF. *Patofiziologiya. Uchebnik*. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 496 p. (In Russ).]
11. Хавкин А.И., Приворотский В.Ф. *Современные представления о гастроэзофагеальном рефлюксе у детей. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей*. В кн.: *Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей*. — М.; 1999. — С. 48–57. [Khavkin AI, Privorotskij VF. *Sovremennye predstavleniya o gastroezofageal'nom refluksе u detej. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni' u detej*. In: *Aktual'nye problemy abdominal'noj patologii u detej*. Moscow; 1999. pp. 48–57. (In Russ).]
12. Кашкина Е.И. *Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (электронный ресурс) // Функциональная гастроэнтерология*. [Kashkina EI. *Diagnostika i lechenie gastroezofageal'noj refluksnoj bolezni* (Elektronnyi resurs). *Funktsional'naya gastroenterologiya*. (In Russ).] Доступно по: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/2257>. Ссылка активна на 16.11.2018.
13. Сторонова О.А., Трухманов А.С. *Методика изучения двигательной функции пищевода. Пособие для последипломного образования*. / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Медпрактика-М; 2011. — 36 с. [Storonova OA, Trukhmanov AS. *Metodika izucheniya dvigatel'noj funktsii pishchevoda. Posobie dlya poslediplomnogo obrazovaniya*. Ed by Ivashkin VT. Moscow: Medpraktika-M; 2011. 36 p. (In Russ).]

И.Н. Лупан^{1, 2, 3}, А.Ю. Пищальников^{1, 2, 3}, Х.М. Эмирова^{4, 5}, Е.С. Столяревич⁴,
А.М. Волянский³, Л.В. Глухова²

¹ Институт дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Российская Федерация

² Детская городская клиническая больница № 1, Челябинск, Российская Федерация

³ Челябинская областная детская клиническая больница, Челябинск, Российская Федерация

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

⁵ Детская городская клиническая больница Святого Владимира, Москва, Российская Федерация

Комплементингибирующая терапия атипичного гемолитико-уремического синдрома у пациентки с мутацией гена, кодирующего фактор Н

Контактная информация:

Лупан Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии Института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета

Адрес: 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64, тел.: +7 (351) 774-34-55, e-mail: irina.lupan@yandex.ru

Статья поступила: 14.10.2018 г., принята к печати: 28.12.2018 г.

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — ультраредкая патология с развитием комплементопосредованной тромботической микроангиопатии (ТМА). До появления экулизумаба — гуманизированного моноклонального антитела класса IgG к C5-компоненту комплемента — прогноз общей и почечной выживаемости при аГУС был неблагоприятным вследствие высокой вероятности летального исхода и развития терминальной хронической почечной недостаточности у выживших пациентов. В этой статье представлено клиническое наблюдение пациентки с аГУС, у которой были идентифицированы гетерозиготная мутация гена, кодирующего фактор Н (CFH) — с.3653G>A(p.Cys1218Tyr) и два гетерозиготных варианта полиморфизма в том же гене — с.2016A>G; с.2808G>T. Несмотря на достижение гематологической ремиссии ТМА на фоне плазмотерапии, у ребенка развилась диализзависимая почечная недостаточность. Лечение экулизумабом при уже имеющемся хроническом повреждении почек обеспечило существенное улучшение их функции, поддержание стойкой ремиссии и повышение качества жизни пациентки с аГУС.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, плазмотерапия, экулизумаб, почечная недостаточность, диализ.

(Для цитирования: Лупан И.Н., Пищальников А.Ю., Эмирова Х.М., Столяревич Е.С., Волянский А.М., Глухова Л.В. Комплементингибирующая терапия атипичного гемолитико-уремического синдрома у пациентки с мутацией гена, кодирующего фактор Н. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (6): 470–478. doi: 10.15690/pf.v15i6.1984)

ВВЕДЕНИЕ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — редкое хроническое системное заболевание, ассоциированное в 60–70% случаев с мутацией в генах, кодирующих белки с функцией регулирования и активирования альтернативного пути комплемента. В условиях гиперактивации комплемента защита эндотелия при аГУС становится несостоятельной, что приводит к развитию системной комплементопосредованной тромботической микроангиопатии (ТМА) [1].

Диагностируется аГУС на основе выявления Кумбс-негативной гемолитической анемии, тромбоцитопении и органной дисфункции. Известно, что доминирующим проявлением аГУС является поражение почек, однако 63% пациентов имеет как минимум одно экстраренальное проявление системной ТМА [2–4]. Прогноз при аГУС неблагоприятный: высока вероятность летального исхода, у большинства пациентов вне зависимости от инициальных проявлений развиваются терминаль-

ная почечная недостаточность и рецидивы болезни, а у 2/3 пациентов после трансплантации отмечается потеря почечного трансплантата [5].

Проведенные к настоящему времени исследования продемонстрировали высокую эффективность комплементблокирующего препарата экулизумаба как у детей, так и у взрослых с аГУС в виде достижения гематологической ремиссии, улучшения, а в ряде случаев — восстановления функции почек [6, 7].

Приводим клиническое наблюдение, которое иллюстрирует первый в России опыт успешного лечения экулизумабом, несмотря на его отсроченное применение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Х., 24.04.2010 года рождения.

Анамнез жизни. Девочка от первой беременности, протекавшей с эпизодом артериальной гипертензии в III триместре, первых самостоятельных родов в срок у женщины в возрасте 27 лет. Масса тела при рождении

3020 г, рост 51 см. Оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Вакцинирована согласно Национальному календарю. С возраста 3 мес до 1 года жизни наблюдались эпизоды снижения уровня гемоглобина (Hb) крови — максимум до 99 г/л, в связи с чем проводилась терапия препаратами железа. Из перенесенных заболеваний — 2 эпизода острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) легкого течения. Обращал на себя внимание сниженный, избирательный аппетит пациентки.

Анамнез заболевания. В возрасте 1 года 6 мес развилась трехкратная рвота без повышения температуры тела, характер стула при этом не изменялся. Через день (31.10.2011) появились периферические отеки (век, голени), отмечено снижение диуреза. 03.11.2011 ребенок был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии МАУЗ «ДГКБ № 1» (Челябинск): подтверждены снижение диуреза до 1 мл/кг в час и отечный синдром; отмечались артериальная гипертензия (до 135/100 мм рт.ст.), анемия (Hb до 46 г/л), тромбоцитопения ($59,4 \times 10^9/\text{л}$), гиперазотемия (мочевина 22 ммоль/л, креатинин 129 мкмоль/л), протеинурия нефротического уровня (до 3,3 г/л). На основании полученных параклинических данных диагностирован гемолитико-уремический синдром. Проводились инфузии свежезамороженной плазмы, стимуляция диуреза петлевыми диуретиками, терапия антикоагулянтами (гепарин 1000 Ед/сут), дезагрегантами. На 14-е сут госпитализации инициировано лечение преднизолоном в дозе 2 мг/кг в сут, которое проводилось в течение 4 нед, с последующим переводом на альтернирующий режим. В течение 3 нед состояние девочки несколько улучшилось: был купирован отечный синдром, увеличился диурез до 1400–1600 мл/сут.

На 26-е сут госпитализации (29.11.2011) вновь отмечено снижение диуреза до 300 мл/сут, несмотря на то, что отмечалось некоторое снижение выраженности гиперазотемии (мочевина 15 ммоль/л, креатинин 118 мкмоль/л) на фоне сохраняющихся анемии (Hb 52–100 г/л) и тромбоцитопении ($57\text{--}133 \times 10^9/\text{л}$).

Состояние ребенка резко ухудшилось на 39-е сут от момента госпитализации (12.12.2011), когда на фоне подъема артериального давления до 180/120 мм рт.ст. отмечались пастозность лица и голеней, повторное снижение Hb (76 г/дл), нарастание азотемии (мочевина 30,6 ммоль/л, креатинин 265 мкмоль/л) при нормальном количестве тромбоцитов ($184 \times 10^9/\text{л}$). В связи с ухудшением состояния и невозможностью проведения плазмообменов по техническим причинам 16.12.2011 ребенок был переведен в Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа Детской городской клинической больницы святого Владимира (Москва).

При поступлении в ДГКБ Святого Владимира сохранялись анемия (Hb 64 г/дл), тромбоцитопения ($62 \times 10^9/\text{л}$), отмечен прирост показателей азотемии (мочевина 42 ммоль/л, креатинин 288 мкмоль/л), 2,5-кратное повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (792 Ед/л при норме 81–234), снижение С3-фракции компонента комплемента (79 мг/дл при N 90–207). По данным коагулограммы установлены признаки гиперкоагуляции: протромбиновая активность по Квику 181% (N 71–105), фибриноген 3,54 г/л (N 2–4), растворимые фибрин-мономерные комплексы 9,0 мг% (N до 4), Хагеман-зависимый фибринолиз 40 мин (N 5–12), Д-димер 690 нг/мл (N до 250).

Проведена дифференциальная диагностика с тромботической тромбоцитопенической пурпурой (активность ADAMTS13 была $>10\%$ — 61% при N 93–113) и антигеном природы аГУС (анти-CFH антитела не обнаружены).

С целью выявления дополнительных факторов, способствовавших развитию ТМА, пациентке было проведено исследование полиморфизма генов гемостаза: выявлены гомозиготные генотипы гена ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI: 4G/4G) и гена тромбоцитарного рецептора к коллагену (ITGA2: 807 T/T), гетерозиготные генотипы гена фибриногена (FGB: -455 G/A) и ферментов фолатного цикла — метилентетрагидро-

Irina N. Lupan^{1, 2, 3}, Alexander Yu. Pischalnikov^{1, 2, 3}, Hadizha M. Emirova^{4, 5}, Ekaterina S. Stolyarevich⁴, Alexander M. Volyansky³, Larisa V. Glukhova²

¹ South Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Institute for Continuing Professional Education, Chelyabinsk, Russian Federation

² Children's City Clinical Hospital No.1, Chelyabinsk, Russian Federation

³ Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

⁴ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁵ St. Vladimir Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Complement-Inhibiting Therapy of Atypical Haemolytic Uremic Syndrome in a Patient With Factor H Mutation

Atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) is an extremely rare pathology with the development of complement-mediated thrombotic microangiopathy (TMA). Before eculizumab, a humanized IgG monoclonal antibody to the complement component C5, the prognosis of total and renal survival with aHUS was unfavourable due to the high probability of death and the development of end-stage chronic renal failure in surviving patients. This article presents a clinical observation of a patient with aHUS who had an identified heterozygous factor H (CFH) mutation — c.3653G>A(p.Cys1218Tyr), and two heterozygous variants of polymorphism in the same gene — c.2016A>G; c.2808G>T. Despite the achievement of haematological remission of TMA against the background of plasma therapy, the child developed dialysis-dependent renal failure. Treatment with eculizumab in a patient with chronic kidney damage provided a significant improvement in their function, maintaining a stable remission and improving the quality of life of the patient with aHUS.

Key words: atypical haemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, plasma therapy, eculizumab, renal failure, dialysis.

(For citation: Lupan Irina N., Pischalnikov Alexander Yu., Emirova Hadizha M., Stolyarevich Ekaterina S., Volyansky Alexander M., Glukhova Larisa V. Complement-Inhibiting Therapy of Atypical Haemolytic Uremic Syndrome in a Patient With Factor H Mutation. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (6): 470–478. doi: 10.15690/pf.v15i6.1984)

фолатредуктазы (MTHFR: 677 C/T), метионинсинтазы-редуктазы (MTRR: 66 A/G) и метионинсинтазы (MTR: 2756 A/G). Уровень гомоцистеина был повышен — 27,3 мкмоль/л (N до 5 мкмоль/л).

По данным инструментального обследования: увеличение размеров почек (правая почка 67×33 мм, толщина паренхимы 15 мм; левая почка 70×41 мм, толщина паренхимы 15 мм); паренхима с неравномерным повышением эхогенности, обеднением ренального кровотока, преимущественно в проекции кортикального слоя ($V_{\max}$ на магистральных почечных артериях до 0,3 м/с); в просвете желчного пузыря визуализировался плотный осадок с акустической тенью протяженностью до 14 мм (билиарный сладж).

Анамнестические данные и динамика лабораторных показателей указывали на течение у данной пациентки атипичного ГУС. Несмотря на проведение антикоагулянтной терапии, регулярных плазмообменов/инфузий свежезамороженной плазмы, поражение почек прогрессировало. С 17.12.2011 начата заместительная почечная терапия: вначале продленная вено-венозная гемодиализация, затем перитонеальный диализ. На фоне присоединения ОРВИ 28.12.2011 отмечен рецидив аГУС в виде снижения уровня Hb до 53 г/л и тромбоцитов до 62×10^9 /л. Продолжена плазмотерапия (плазмообмены № 7). Состояние стабилизировалось, достигнута гематологическая ремиссия ТМА, однако сохранялись диализзависимая почечная недостаточность, кризовое течение артериальной гипертензии (артериальное давление 150–180/100–120 мм рт.ст.), а по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) появились признаки дилатации левого желудочка, снижения фракции выброса (48–54% при N >60).

Для уточнения прогноза аГУС и решения вопроса о целесообразности продолжения плазмообменов 16.01.2012 проведена биопсия почки. В одном из 32 клубочков в нефробиоптате выявлен сегментарный склероз капиллярных петель, расположенный в области сосудистого полюса. Еще в одном клубочке капиллярные петли коллабированы. Отмечались выраженная гипертрофия, пролиферация и вакуолизация эпителиальных клеток с образованием сегментарного клеточного полулуния (псевдополулуния?). В 5 клубочках просвет капиллярных петель резко сужен за счет набухания эндотелиальных клеток, в двух из них определяются небольшие интрагломерулярные тромбы. В большинстве других оставшихся в нефробиоптате клубочков — признаки ишемии капиллярных петель, стенки их утолщены, сморщены, имеют двойные контуры. Некоторые клубочки уменьшены в размерах, выглядят незрелыми (капиллярные петли покрыты кубическим эпителием). Отмечаются диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 20% площади паренхимы. Отдельные атрофичные канальцы расширены, содержат белковые цилиндры. Неспецифическая инфильтрация интерстиция воспалительными клетками в зонах склероза. Имеется одна артерия среднего калибра с небольшим локальным расширением субэндотелиального пространства. В артериолах и артериях малого калибра просвет сосудов резко сужен вплоть до полной окклюзии за счет набухания эндотелиальных клеток, инсудативных изменений, расширения субэндотелиального пространства и склероза интимы, в том числе по типу «луковой шелухи». При иммунофлюоресцентном исследовании не выявлено депозитов иммуноглобулинов (Ig) классов G, A и M. Обнаружены отложения фибрина в интерстиции. Заключение: Тромботическая микроангиопатия (рис.).

За период пребывания в стационаре отмечено 3 эпизода снижения показателей гемоглобина и тромбоцитов. На фоне плазмотерапии удалось добиться гематологической ремиссии ТМА. Тяжесть состояния была обусловлена формированием терминальной почечной недостаточности (анурия), тяжелой артериальной гипертензией, развитием дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) с признаками недостаточности кровообращения (снижение фракции выброса до 42%), потребовавшей назначения сердечных гликозидов (дигоксин). По данным электрокардиограммы было выявлено удлинение интервала QT. Кроме того, у ребенка отмечались изменение пищевого поведения (резко сниженный и избирательный аппетит), синдром гипервозбудимости, задержка речевого развития, инверсия ночного сна.

Пациентке было проведено молекулярно-генетическое исследование генов, кодирующих синтез белков комплемента (*CFH*, *CFI*, *C3*, *MCP* и *CFB*). Результаты были получены через 2,5 года. Выявлены гетерозиготная мутация *CFH* (экзон 23): c.3653G>A(p.Cys1218Tyr) и гетерозиготные полиморфизмы *CFH* (c.2016A>G; c.2808G>T), обнаруживаемые у пациентов с аГУС чаще, чем в здоровой популяции. Проведена валидация генов комплемента у родителей ребенка: выявленная мутация обнаружена у отца, не имеющего признаков ТМА и являющегося практически здоровым.

Через 8 мес от начала заболевания и 6 мес заместительной почечной терапии (анурия >180 сут) была инициирована терапия экулизумабом (10.06.2012). Предварительно девочка была провакцинирована (13.04.2012) против менингококковой, гемофильной и пневмококковой инфекций. Перед введением препарата: Hb 108 г/л, тромбоциты 252×10^9 /л, ЛДГ 374,1 Ед/л, С3 64 мг/дл, общая гемолитическая активность (CH50) — 4. Сохранялись артериальная гипертензия с кризовым течением, снижение функции почек и потребность в заместительной почечной терапии.

Через 3 нед после старта терапии экулизумабом объем мочи у пациентки увеличился до 140 мл/сут. Спустя 3 мес (конец сентября 2012 г.) — диурез 425 мл/сут. Постепенно суточный диурез увеличился до 700–900 мл. Перитонеальный диализ прекращен через 3,5 мес от старта терапии экулизумабом (12.10.2012).

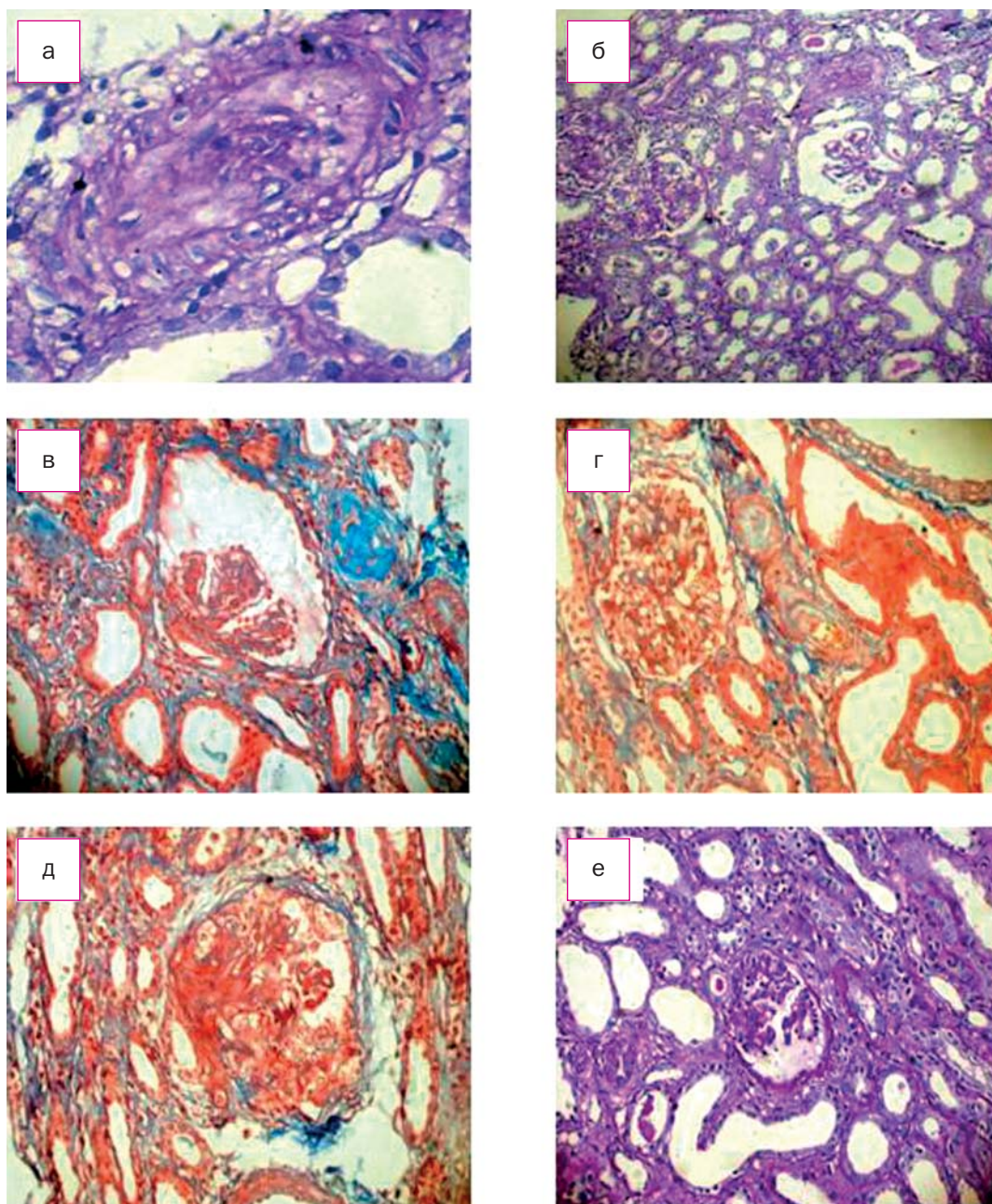
Переносимость экулизумаба была удовлетворительной. Для обеспечения сосудистого доступа с целью продолжения инфузий препаратом 04.10.2013 проведена имплантация венозного порта в правое предсердие, который по настоящее время функционирует.

За период лечения экулизумабом ребенок дважды перенес ОРВИ и острую кишечную инфекцию, очаговую пневмонию, ветряную оспу. Интеркуррентные инфекции не приводили к рецидивам аГУС, требовали изменения протокола лечения в виде удлинения интервалов введения экулизумаба (на 3–7 дней позже). При контрольном исследовании общая гемолитическая активность сохранялась даже через 3 нед после введения препарата, что свидетельствовало о полной блокаде активности комплемента.

На фоне лечения экулизумабом по 300 мг каждые 16 дней в течение 24 мес диурез увеличился до 900 мл/сут, существенно улучшились аппетит и сон, появилась речь. Ребенок прибавил 4,2 кг в массе тела, вырос на 15 см. Артериальная гипертензия на фоне терапии блоком кальциевых каналов стала менее выраженной (120–130/70–80 мм рт.ст.); прекратились рецидивы ТМА и потребность в плазмотерапии.

Рис. Тромботическая микроангиопатия

Fig. Thrombotic microangiopathy



Примечание. (а) — артерия малого калибра с выраженным сужением просвета за счет расширения субэндотелиального пространства и склероза интимы (PAS-реакция, $\times 400$); (б) — клубочки с небольшим расширением мезангия и сопутствующей мезангиальной пролиферацией, в других клубочках — ишемия капиллярных петель, выраженное повреждение канальцевого эпителия с диффузной либо фокальной утратой «щеточной каймы», некрозом отдельных тубулоцитов и слущиванием эпителиальных клеток в просвет канальцев (PAS-реакция, $\times 100$); (в) — ишемия капиллярных петель клубочка, интерстициальный фиброз (окраска трихромом по Массону, $\times 200$); (г) — артериола с расширением субэндотелиального пространства (окраска трихромом по Массону, $\times 200$); (д) — капиллярные петли клубочка коллабированы, отмечаются выраженная гипертрофия, пролиферация и вакуолизация эпителиальных клеток с образованием сегментарного клеточного псевдополуния; (е) — капиллярные петли клубочка покрыты кубическим эпителием, выраженное повреждение канальцевого эпителия с диффузной утратой «щеточной каймы» и некрозом отдельных тубулоцитов, ведущим к расширению просвета канальцев.

Note. (a) — small calibre artery with a pronounced luminal narrowing due to expansion of the subendothelial space and intimal sclerosis (PAS reaction, $\times 400$); (b) — glomeruli with slight expansion of mesangium and concomitant mesangial proliferation, in other glomeruli — ischemia of capillary loops, pronounced damage to the tubular epithelium with diffuse or focal loss of the 'brush border', necrosis of individual tubulocytes and desquamation of epithelial cells into the tubular lumen (PAS reaction, $\times 100$); (c) — ischemia of glomerular capillary loops, interstitial fibrosis (Masson's trichrome staining, $\times 200$); (d) — arteriole with expansion of the subendothelial space (Masson's trichrome staining, $\times 200$); (e) — glomerular capillary loops are collapsed, there is a pronounced hypertrophy, proliferation and vacuolization of epithelial cells with formation of a segmental cell pseudocrescent; (f) — glomerular capillary loops are covered with cubic epithelium, there is a pronounced damage to the tubular epithelium with diffuse loss of the 'brush border' and necrosis of individual tubulocytes leading to expansion of the tubular lumen.

С 2013 г. терапия экулизумабом продолжена по месту жительства (ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»).

При обследовании в ДГКБ Святого Владимира 25.03.2014: Нб 131 г/л; ЛДГ 580 Ед/л; тромбоциты 317×10^9 /л, мочевины 11,0 ммоль/л, креатинин 78,7 мкмоль/л, СЗ 68 мг/дл; С4 34,7 мг/дл; СН50=0; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Шварца 60 мл/мин/1,73 м², протеинурия 0,12 г/л, суточная экскреция белка 72 мг. Выявлена гиперренинемия от 25.03.2014: активность ренина плазмы 425 нг/мл в час (0,5–5,9). С гипотензивной и нефропротективной целью назначен ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл. В динамике наблюдения от 12.07.2016: активность ренина плазмы сохранялась повышенной, но менее выраженной — 29,5 нг/мл в час.

УЗИ почек от 26.03.2014: правая почка 62×26 мм, паренхима 8 мм; левая почка 55×27 мм, паренхима 9 мм. Топография почек не изменена. Размеры ниже возрастной нормы. Структуры плохо дифференцированы, рисунок их нечеткий, кортикомедуллярная дифференцировка практически отсутствует. Паренхима значительно диффузно изменена: выраженное неравномерное повышение эхогенности. С обеих сторон в паренхиме почек по ходу интралобарных и дуговых сосудов — нитевидные экзогенные включения (единичные), расцениваемые как кальцифицированные участки стенки мелких интратренальных сосудов. Слева в нижнем фрагменте почки — кальцификат до 4 мм в диаметре (перенесенная постпункционная псевдоаневризма интратренальной артериальной ветви). Слева в нижнем фрагменте почки определяется киста до 5 мм в диаметре с осадком в просвете. При ДДС выявляется диффузное обеднение сосудистого рисунка почек, максимально выраженное в проекции кортикального слоя паренхимы. Сосудистый рисунок в проекции медуллярного слоя паренхимы почки сохранен, умеренно обеднен. Скоростные показатели артериального кровотока на интратренальных сосудах снижены ($V_{\max}$ на магистральных почечных артериях справа 0,46 м/сек, слева 0,38 м/сек). Показатели периферического сопротивления артериального ренального кровотока в пределах возрастной нормы ($RI=0,66$), что на фоне ишемии кортикального слоя паренхимы при дуплексном доплеровском сканировании (ДДС) может быть расценено как проявление интратренального артериовенозного шунтирования крови.

ЭхоКГ от 26.03.2014: дилатация левого желудочка с нормализацией фракции выброса (63%). Межжелудочковая перегородка 6 мм, конечный диастолический размер левого желудочка 40 мм, конечный систолический размер левого желудочка 27 мм, фракция выброса 63%, градиент давления в легочной артерии 5,4 мм рт.ст., градиент давления в аорте 5,7 мм рт.ст. Диаметры корня аорты и легочной артерии не изменены. Стенки их не уплотнены. Признаков гипертрофии миокарда не выявляется. Движение межжелудочковой перегородки правильное. Глобальная сократимость миокарда левого желудочка не снижена.

15.02.2017 (через 5 лет 3 мес от дебюта заболевания): сформирована хроническая болезнь почек (ХБП) 2-й стадии; гематологических признаков активности аГУС нет. Терапия экулизумабом продолжается: ее длительность составила 4 года 8 мес. Физическое развитие среднее гармоничное (масса тела 19,2 кг, рост 114 см, оба показателя соответствуют 25-м центилям). Аппетит сохранен. Нервно-психическое развитие по возрасту. Сохраняется ренинзависимая (ренин плазмы >500

мкМЕД/мл при N 2,8–39,9) артериальная гипертензия (121–130/75–100 мм рт.ст.), несмотря на продолжающуюся комбинированную гипотензивную терапию (блокаторы кальциевых каналов, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента). В связи с этим был назначен ингибитор ренина (Расилез) с положительным эффектом. Суточный диурез до 1 л.

Согласно результатам исследования: Нб 14,3 г/дл, ЛДГ 274 Ед/л, тромбоциты 373×10^9 /л, мочевины 9,9 ммоль/л, креатинин 92 мкмоль/л, СЗ 70 мг/дл; С4 26,1 мг/дл; СКФ по Шварцу 79,6 мл/мин/1,73 м², протеинурия 0,05 г/л, суточная экскреция белка 18 мг. По данным коагулограммы, признаков внутрисосудистой гиперкоагуляции нет: протромбиновая активность по Квику 11,5%, фибриноген 3,7 г/л, антитромбин III 101,1%, растворимые фибрин-мономерные комплексы 4,5 мг%, Хагеман-зависимый фибринолиз 7,0 мин, Д-димер 283,53 нг/мл.

На электрокардиограмме: признаки повышения электрической активности левого желудочка.

ЭхоКГ: небольшая дилатация левого желудочка (конечный систолический размер левого желудочка 40 мм при N <37 мм) с сохранением фракции выброса (76% при N >60%); расширение аорты до 22 мм, легочная артерия не изменена, стенки их не уплотнены; признаков гипертрофии миокарда не выявляется; движение межжелудочковой перегородки правильное; глобальная сократимость миокарда левого желудочка не снижена, зон гипо- и акинезии не выявлено; регургитация на трикуспидальном клапане в полость правого предсердия в пределах створок (+).

По данным УЗИ почек: признаки нефросклероза с нарушением ренального кровотока: правая почка 61×28 мм, паренхима 10 мм; левая почка 61×27 мм, паренхима 10 мм. Топография не изменена, размеры — ниже возрастной нормы. Контуры неровные, нечеткие, сохранены. Структуры очень плохо дифференцированы. Паренхима вуалированная, гетерогенная, с неравномерно выраженным повышением эхогенности. Слева в нижнем фрагменте кальцификат до 4 мм в диаметре (состояние после нефробиопсии).

ДДС: определяется значительно выраженное диффузное обеднение сосудистого рисунка почки, наиболее выраженное в проекции кортикального слоя паренхимы. Скоростные характеристики ренального кровотока ниже возрастной нормы, показатели периферического сопротивления артериального ренального кровотока в норме [$V_{\max}$ на магистральных почечных артериях до 0,37 м/с, RI (индекс резистентности) до 0,58].

Таким образом, на фоне лечения экулизумабом отмечено улучшение функции почек: снижение азотемии, повышение СКФ, отсутствие потребности в диализной и плазматерапии. За весь период наблюдения на фоне продолжающейся терапии экулизумабом (56 мес), несмотря на интеркуррентные инфекции, не отмечено ни одного рецидива аГУС. В настоящее время имеет место органная дисфункция: ХБП II стадия, развитие ДКМП и аортопатии на фоне аГУС. Важным неблагоприятным фактором прогрессирования ХБП и кардиомиопатии служит артериальная гипертензия, полной коррекции которой достигнуть не удалось вследствие высокой рениновой активности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данная статья представляет собой опыт успешного применения комбинированной терапии (экулизумаб).

В последние 10 лет наблюдается рост числа больных с верифицированным диагнозом аГУС, что объясняется накоплением знаний о ТМА и улучшением диагностики ее различных форм [1, 2].

В представленном нами случае диагноз атипичного ГУС был основан на триаде симптомов — микроангиопатическом гемолизе, тромбоцитопении, почечной недостаточности, которые имели рецидивирующее течение. Заболевание манифестировало после плановой ревакцинации живой аттенуированной вакциной против полиомиелита, которая используется только в РФ. Следует отметить, что у ребенка на первом году жизни в рамках плановой вакцинации трижды использовалась инактивированная вакцина против полиомиелита, что не приводило к развитию ТМА.

Атипичный ГУС является диагнозом исключения, который, в первую очередь, устанавливается после исключения тяжелого дефицита ADAMTS13 (<10%). У пациентки было выявлено умеренное снижение активности АДАМС13 (61%), что является следствием его потребления в процессе микротромбообразования.

В последние годы установлена ключевая роль мутаций и полиморфизмов генов, кодирующих факторы системы комплемента в индукции повреждения эндотелия при аГУС. Р. Warwicker и соавт. в 1998 г. впервые описали мутацию гена *CFH*, ассоциированную с аГУС [8]. Последующие исследования показали, что мутация *CFH* является одной из самых распространенных при аГУС [5, 9]. Фактор Н — сывороточный гликопротеин — состоит из 20 модулей комплементконтролирующих белков (CCPs) [10]. *CFH* относится к самым важным регуляторам гомеостаза комплемента в плазме и предупреждает повреждение собственных клеток, связываясь с гликозаминогликанами эндотелиальных клеток и обнаженных базальных мембран через карбоксильный терминальный конец (CCPs 19–20) [11]. Он является кофактором, действующим для фактора I-зависимой протеолитической инактивации C3b. *CFH* конкурирует с фактором В в связывании C3b и ускоряет распад C3-конвертазы [12]. Эти функции осуществляются через четыре модуля комплементконтролирующих белков (CCP 1–4) N-терминального конца [13].

У пациентки выявлена гетерозиготная мутация, локализованная в 23-м экзоне *CFH* — с.3653G>A(p. Cys1218Tyr), кодирующем С-терминальную область белка, которая ответственна за связывание *CFH* с поверхностью клетки. При мутациях С-терминального домена *CFH* не способен контролировать активацию комплемента в клубочковом эндотелии, что подтверждается снижением связывания мутантного *CFH* с почечным эндотелием по данным нефробиопсии [14, 15]. А. Stahl и соавт. было продемонстрировано, что мутантный *CFH* не способен соединяться с тромбоцитами, что приводит к активации комплемента на их поверхности, агрегации тромбоцитов с выделением тканевого фактора из гранул [16]. Это приводит к формированию прокоагулянтного типа в результате гиперактивации комплемента в сосудах клубочка на поверхности тромбоцитов и развитию аГУС.

Следует подчеркнуть, что выявленная у нашей пациентки миссенс-мутация (Cys to Tyr) ранее не описывалась у больных аГУС. Однако можно предположить, что данная мутация ответственна за формирование фенотипа. В последние годы обсуждается роль генетических полиморфизмов белков системы комплемента в реализации аГУС. У нашей пациентки выявлены 2 известных при аГУС гетерозиготных полиморфных генотипа *CFH*

(с.2016A>G; с.2808G>T), модулирующих пенетрантность и тяжесть проявлений заболевания [5, 9].

Также установлен вклад в развитие аГУС генетических аномалий в системе гемостаза, в частности мутаций генов ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1*), тромбомодулина и диацилглицеролкиназы [17]. У нашей пациентки выявлена мультигенная тромбофилия, представленная гомо- и гетерозиготными генотипами генов гемостаза (*PAI*: 4G/4G; *MTHFR*: 677 C/T; *MTRR*: 66 A/G; *MTR*:2756 A/G; *FGB*: -455 G/A; *ITGA2*: 807 T/T), сочетание которых обуславливает неадекватный фибринолиз, гиперагрегацию тромбоцитов и дополнительное повреждение сосудистой стенки за счет гипергомоцистеинемии. Генетически обусловленная тромбофилия может влиять на манифестацию заболевания, тяжесть течения ТМА, активацию локальной гиперкоагуляции и альтернативного пути комплемента.

Таким образом, в результате синергичного взаимодействия комплементактивирующего фактора (вакцинация) и комбинации генетических факторов риска — аномалий системы комплемента (мутации и полиморфизмы *CFH*) и системы гемостаза (полиморфизмы генов *PAI-1*, *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*, *FGB*, *ITGA2*) — произошла манифестация аГУС, что подтверждает справедливость гипотезы множественных ударов в реализации комплементопосредованной ТМА [3, 5, 9].

Плазмотерапия в режиме инфузий не привела к стабилизации состояния. Тяжесть заболевания пациентки была обусловлена рецидивирующими эпизодами ТМА, кризовым течением артериальной гипертензии, прогрессированием почечной недостаточности, потребовавшей проведения заместительной почечной терапии в течение длительного срока.

В последующем на фоне проведения плазмообменов состояние стабилизировалось, однако отмечен рецидив болезни при присоединении ОРВИ. После 7 сеансов плазмообмена была достигнута гематологическая ремиссия ТМА, но сохранялась диализзависимая почечная недостаточность (анурия). Для решения вопроса о целесообразности продолжения плазмотерапии и определения прогноза на 9-й нед заболевания была проведена нефробиопсия. Выявлены гломерулярный и сосудистый тип поражения, характерный для ТМА, а также вовлечение в процесс интерстиция и канальцев. Полученная морфологическая картина ренальной ТМА объясняла выраженное снижение функции почек и тяжелую артериальную гипертензию. Поэтому неблагоприятный прогноз почечной выживаемости был очевиден. К моменту старта терапии экулизумабом у пациентки развилась терминальная почечная недостаточность, длительность анурии составила более 180 дней.

Известно, что аГУС у пациентов с мутациями фактора Н характеризуется плохим прогнозом уже при первом эпизоде заболевания. В этих случаях летальный исход, рецидив заболевания, развитие терминальной почечной недостаточности наблюдается у 50–70% больных. Рецидив аГУС после трансплантации почки у пациентов с мутацией *CFH* наблюдается в 75–90% случаев [3, 5]. Традиционное применение интенсивных плазмообменов способствовало развитию гематологической ремиссии у пациентки, однако функция почек не восстанавливалась. Это согласуется с данными международного регистра плазмотерапии у больных аГУС (Intertional Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP): только в 5% случаев у пациентов с мутациями *CFH* полностью восстанавливаются гематологические показатели и функция почек [3].

В литературе имеются данные об использовании экулизумаба после длительной плазмотерапии. Ранее описанные случаи характеризовались отсутствием снижения функции почек или их восстановлением на фоне плазмообменов/инфузий свежемороженой плазмы до инициации комплементингибирующей терапии [18–20]. Согласно литературным данным, среди больных аГУС с поздним присоединением поражения почек, получавших диализ (6–26 дней), в четырех случаях из пяти удалось прекратить заместительную почечную терапию после длительного применения экулизумаба [6]. У двух пациентов, находящихся на диализе 119 и 128 дней, использование комплементингибирующей терапии не привело к улучшению почечной функции: пациенты продолжали нуждаться в диализе [6]. У плазморезистентных/плазмозависимых взрослых пациентов с ХБП экулизумаб поддерживал гематологическую ремиссию в 90% случаев и был связан с небольшим, но достоверным увеличением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на 6–8 мл/мин/1,73 м² при наблюдении в течение 1 года и 2 лет [21, 22]. Это свидетельствует в пользу того, что, несмотря на достигнутую с помощью плазмотерапии гематологическую ремиссию, субклиническая активность ТМА сохранялась, что и имело место в представленном нами наблюдении.

В англоязычной литературе наибольшая длительность диализной терапии до инициации экулизумаба, а именно 4 мес, описана у 7-месячной девочки с аГУС, имеющей мутацию в 23-м экзоне *CFH* (с.3568T>C; p.Tyr1190His). Функция почек в данном случае улучшилась (СКФ 42 мл/мин/1,73 м²) через 1 мес после начала таргетной терапии, и ребенок перестал нуждаться в диализе [23]. Также имеются сообщения о прекращении заместительной почечной терапии на фоне лечения экулизумабом у пациентки в возрасте 21 года, которая до таргетной терапии находилась на диализе в течение 3,5 мес [24].

Проведенные к настоящему времени исследования, хотя и выполненные на относительно небольшом контингенте пациентов, продемонстрировали высокую эффективность препарата у больных аГУС. Независимо от того, назначался ли экулизумаб взрослым или детям, пациентам с прогрессирующей ТМА и тяжелым острым повреждением почек, требующим диализной терапии, даже при длительном течении заболевания и развитии ХПН, а также пациентам с плазмозависимостью, в подавляющем большинстве случаев (80–93%) лечение приводило к достижению гематологической ремиссии и улучшению функции почек (вплоть до исчезновения потребности в диализе) с ее полной нормализацией у некоторых больных [5, 6, 24].

Согласно данным проспективных исследований, показатели восстановления почечной функции были выше у детей по сравнению со взрослыми (64 против 29,3 мл/мин/1,73 м² на 26-й нед). Только у 9% (2/22) детей и 12% (5/41) взрослых сохранялась потребность в диализе на 26-й нед и через 1 год проведения терапии экулизумабом соответственно [25, 26]. При этом число пациентов, у которых произошло восстановление функции почек, возрастало по мере увеличения продолжительности лечения экулизумабом, что дает основание продолжать терапию даже в случаях неудовлетворительного ответа на инициальный месячный курс лечения [3].

Таким образом, имеющиеся данные дают основание рассматривать экулизумаб в качестве препарата первой линии для лечения педиатрических пациентов с аГУС и взрослых больных с рецидивом болезни, а также плазморезистентных или плазмозависимых [6, 7].

В представленном нами случае терапия экулизумабом, несмотря на позднее начало (была инициирована через 8 мес (10.06.2012) от дебюта болезни), обеспечила полную гематологическую ремиссию ТМА и существенно улучшила функцию почек, несмотря на продолжительную предшествующую анурию (более 180 дней). Начало восстановления диуреза отмечено после окончания индукционной фазы лечения экулизумабом, а через 3,5 мес ребенок перестал нуждаться в диализе. Длительность заместительной почечной терапии к этому моменту составила 10 мес. Терапия экулизумабом также позволила отказаться от плазмотерапии, предотвратить тяжелые проявления системной ТМА. В данном случае позднее начало лечения экулизумабом было связано с отсутствием регистрации препарата в России для использования у пациентов с аГУС. Следует подчеркнуть, что по настоящий момент это самый продолжительный период проведения заместительной почечной терапии, завершившийся после инициации комплементингибирующей терапии.

За весь период наблюдения (56 мес) в ходе лечения экулизумабом не отмечено ни одного рецидива аГУС. При присоединении инфекций увеличивался интервал между введениями препарата, но при этом гемолитическая активность комплемента (CH50) оставалась нулевой. В настоящее время пациентка не нуждается в заместительной почечной терапии, СКФ достигла 79,6 мл/мин/1,73 м². Состояние остается стабильным, ребенок продолжает интенсивно расти, прибавлять в массу тела, речевое развитие по возрасту, отсутствует нарушение сна. Уровень С3 компонента комплемента остается низким, что, вероятно, указывает на продолжающееся потребление за счет сохраняющейся активности проксимального отдела комплемента.

Несмотря на существенное улучшение функции почек, сохраняется артериальная гипертензия, требующая постоянной комплексной гипотензивной терапии; ДКМП без признаков недостаточности кровообращения; присоединилась аортопатия (расширение аорты); имеются признаки нефросклероза по данным УЗИ.

По данным литературы, раннее назначение экулизумаба приводит к быстрому восстановлению функции почек, а сердечно-сосудистые осложнения чаще наблюдаются у больных с отсроченным применением терапии [4]. Также риск развития экстраренальных проявлений заболевания в виде сердечно-сосудистых поражений определяется молекулярным дефектом. Известно, что пациенты с мутациями *CFH*, anti-*CFH* антитела, С3 или *CFB* особенно восприимчивы к сердечно-сосудистым расстройствам [4, 27, 28]. Можно предположить, что раннее назначение экулизумаба нашей пациентке способствовало бы более благоприятному течению заболевания, позволило бы предотвратить развитие нефросклероза и ДКМП.

Поражение сердца при аГУС ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [3, 4]. У нашей пациентки диагностированы экстраренальные проявления заболевания в виде поражения сердечно-сосудистой системы (ДКМП, артериальная гипертензия, удлинение интервала QT), что было сопряжено с повышенным риском развития хронической сердечной недостаточности, фатальных нарушений сердечного ритма и смерти. В последующем на фоне лечения экулизумабом фракция выброса и интервал QT нормализовались, сохраняется незначительная дилатация левого желудочка. Расширение аорты, вероятнее всего, является следствием недостаточно контролируемой артериальной гипертензии.

Таким образом, очевидно, что вероятность восстановления функции почек, предотвращения или устранения органной дисфункции тем выше, чем раньше начата терапия экулизумабом. Исходя из этого, можно предположить, что основной особенностью течения аГУС у представленной пациентки явилось достижение ремиссии заболевания вопреки сочетанию нескольких прогностически неблагоприятных факторов. Отсутствие у девочки рецидивов ТМА во время лечения экулизумабом, несмотря на неоднократно перенесенные инфекции, активирующие комплемент, указывает на то, что используемая доза препарата была достаточной для блокирования терминального отдела комплемента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное наблюдение демонстрирует высокую эффективность экулизумаба в плане улучшения функции почек и разрешения сердечно-сосудистых осложнений у ребенка с аГУС с длительной диализзависимой (10 мес) почечной недостаточностью. Комплементингибирующая терапия позволила сохранить жизнь пациентке, достигнуть длительной ремиссии заболевания, существенно улучшить функцию почек, состояние сердца (уменьшить выраженность проявлений ДКМП), снять вопрос о проведении трансплантации и обеспечить хорошее качество жизни. Выявленные у девочки мутация и полиморфизмы *CFH*, а также полиморфизмы генов гемостаза, по данным литературы, ассоциированы с неблагоприятным прогнозом в отсутствии комплементингибирующей терапии и с высоким риском рецидива при ее отмене. Учитывая это, девочке показана длительная, возможно, пожизненная, терапия экулизумабом, поскольку ее отмена сопряжена с риском развития жизнеугрожающих состояний. Улучшение функции почек у нашей пациентки, по-видимому, связано с уменьшением выраженности ишемии почек за счет прекращения микротромбообразования. Существующее поражение сердечно-сосудистой

системы в данном случае можно объяснить как тяжелым течением острой почечной недостаточности с высокой артериальной гипертензией, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вследствие почечного повреждения, так и длительно текущим комплементопосредованным повреждением миокарда до начала комплементингибирующей терапии.

Наше наблюдение подчеркивает важность длительной терапии экулизумабом в случаях отсроченного ее начала. В то же время, основываясь на литературных данных, своевременное применение экулизумаба, по-видимому, позволило бы избежать тяжелого почечного повреждения, длительного диализного периода, развития органной дисфункции, имеющейся на сегодняшний момент. Для определения эффективности комплементингибирующей терапии и ее влияния, а также оценки прогноза аГУС необходим мониторинг долгосрочных результатов наблюдения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Х.М. Эмирова, Е.С. Столяревич принимают участие в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лекторов при поддержке компании «Алексин Фарма». Другие соавторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTEREST

Kh. M. Emirova, E. S. Stolyarevich take part in educational events for doctors as lecturers with the support of Alexion Pharma. The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. [An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. (Article in English, Spanish)]. *Nefrologia*. 2013;33(1):27–45. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11781.
2. Fakhour F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017;390(10095):681–696. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4.
3. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844–1859. doi: 10.2215/CJN.02210310.
4. Noris M, Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(3):174–180. doi: 10.1038/nrneph.2013.280.
5. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108(4):1267–1279. doi: 10.1182/blood-2005-10-007252.
6. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169–2181. doi: 10.1056/NEJMoa1208981.
7. Wong EK, Goodship TH, Kavanagh D. Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Mol Immunol*. 2013;56(3):199–212. doi: 10.1016/j.molimm.2013.05.224.
8. Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 1998;53(4):836–844. doi: 10.1111/j.1523-1755.1998.00824.x.
9. Westra D, Volokhina E, van der Heijden E, et al. Genetic disorders in complement (regulating) genes in patients with atypical

- haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(7):2195–2202. doi: 10.1093/ndt/gfq010.
10. Rodríguez de Córdoba S, Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, et al. The human complement factor H: functional roles, genetic variations and disease associations. *Mol Immunol*. 2004;41(4):355–367. doi: 10.1016/j.molimm.2004.02.005.
11. Schmidt CQ, Herbert AP, Kavanagh D, et al. A new map of glycosaminoglycan and C3b binding sites on factor H. *J Immunol*. 2008;181(4):2610–2619. doi: 10.4049/jimmunol.181.4.2610.
12. Richards A, Kavanagh D, Atkinson JP. Inherited complement regulatory protein deficiency predisposes to human disease in acute injury and chronic inflammatory states: the examples of vascular damage in atypical hemolytic uremic syndrome and debris accumulation in age-related macular degeneration. *Adv Immunol*. 2007;96:141–177. doi: 10.1016/S0065-2776(07)96004-6.
13. Hocking HG, Herbert AP, Kavanagh D, et al. Structure of the N-terminal region of complement factor H and conformational implications of disease-linked sequence variations. *J Biol Chem*. 2008;283(14):9475–9487. doi: 10.1074/jbc.M709587200.
14. Vaziri-Sani F, Holmberg L, Sjöholm AG, et al. Phenotypic expression of factor H mutations in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2006;69(6):981–988. doi: 10.1038/sj.ki.5000155.
15. Kavanagh D., Goodship T. Genetics and complement in atypical HUS. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(12):2431–2442. doi: 10.1007/s00467-010-1555-5.
16. Stahl AL, Vaziri-Sani F, Heinen S, et al. Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation. *Blood*. 2008;111(11):5307–5315. doi: 10.1182/blood-2007-08-106153.

17. Bu F, Maga T, Meyer NC, et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(1):55–64. doi: 10.1681/ASN.2013050453.
18. Besbas N, Gulhan B, Karpman D, et al. Neonatal onset atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(1):155–158. doi: 10.1007/s00467-012-2296-4.
19. Lapeyraque AL, Frémeaux-Bacchi V, Robitaille P. Efficacy of eculizumab in a patient with factor-H-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(4):621–624. doi: 10.1007/s00467-010-1719-3.
20. Haller W, Milford DV, Goodship TH, et al. Successful isolated liver transplantation in a child with atypical hemolytic uremic syndrome and a mutation in complement factor H. *Am J Transplant*. 2010;10(9):2142–2147. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03228.x.
21. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169–2181. doi: 10.1056/NEJMoa1208981.
22. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015;87(5):1061–1073. doi: 10.1038/ki.2014.423.
23. Kim JJ, Waller SC, Reid CJ. Eculizumab in atypical haemolytic-uraemic syndrome allows cessation of plasma exchange and dialysis. *Clin Kidney J*. 2012;5(1):34–36. doi: 10.1093/ndtplus/sfr174.
24. Povey H, Vundru R, Junglee N, Jibani M. Renal recovery with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome following prolonged dialysis. *Clin Nephrol*. 2014;82(5):326–331. doi: 10.5414/CN107958.
25. Greenbaum LA, Fila M, Tsimaratos M, et al. Eculizumab (ECU) inhibits thrombotic microangiopathy (TMA) and improves renal function in pediatric atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients (pts) [abstract]. In: Kidney Week 2013; 5–10 Nov 2013; Atlanta (GA).
26. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol Plana JM, et al. Eculizumab inhibits thrombotic microangiopathy, and improves renal function in adult atypical hemolytic uremic syndrome patients: 1-Year Update [Abstract]. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:751A.
27. Patschan D, Witzke O, Dührsen U, et al. Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies—clinical characteristics, risk factors and outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(6):1549–1554. doi: 10.1093/ndt/gfl127.
28. Sallée M, Daniel L, Piercecchi MD, et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(6):2028–2032. doi: 10.1093/ndt/gfq160.

Резолюция Совета экспертов «Папилломавирусная инфекция: обзор накопленного опыта в решении мультидисциплинарной проблемы»

13 февраля 2018 г. в Национальном медицинском исследовательском центре здоровья детей Минздрава России прошло заседание экспертов в области профилактики заболеваний, обусловленных вирусом папилломы человека (ВПЧ).

В работе Совета экспертов приняли участие ведущие специалисты и эксперты Минздрава России: академик РАН, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, главный внештатный специалист-эпидемиолог МЗ РФ д.м.н., профессор *Н.И. Брико*; академик РАН, зам. директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, главный детский онколог МЗ РФ д.м.н., профессор *В.Г. Поляков*; академик РАН, зам. директора по научной работе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, директор НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, зав. кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине МЗ РФ д.м.н., профессор *Л.С. Намазова-Баранова*; заслуженный деятель науки РФ, зам. директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии» им. академика В.И. Кулакова МЗ РФ д.м.н., профессор *В.Н. Прилепская*; заслуженный деятель науки РФ, зав. 2-м гинекологическим отд. ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии» им. академика В.И. Кулакова МЗ РФ д.м.н., профессор *Е.В. Уварова*; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ МГМСУ им. А.Е. Евдокимова д.м.н. *Г.Н. Минкина*; руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России д.м.н., профессор *С.М. Харит*; руководитель научно-методического центра иммунопрофилактики Роспотребнадзора, зав. лабораторией иммунопрофилактики ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора д.м.н., профессор *И.В. Михеева*; главный научный сотрудник Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии ДЗМ д.м.н., профессор *М.А. Гомберг*; ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ГБУ Московской области «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» д.м.н. *Н.В. Зароченцева*; старший научный сотрудник отдела стандартизации и клинической фармакологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, ассистент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России к.м.н. *М.В. Федосеенко*.

РЕЗЮМЕ

В ходе Совета экспертов были **обсуждены ключевые вопросы профилактики папилломавирусной**

инфекции (ПВИ): клинко-эпидемиологические аспекты ВПЧ-ассоциированных заболеваний; опыт инициации и организации (разработка, внедрение, мониторинг) национальных программ иммунизации против ВПЧ в различных странах. Получено экспертное мнение об особенностях организации и опыте проведения региональных программ вакцинации в РФ (выбор целевых групп для вакцинации, возможный охват, целесообразность и обоснованность инициации программ вакцинации против ВПЧ, основные принципы планирования и организации программ вакцинации против ВПЧ в регионах, результаты оценки эффективности и безопасности вакцинации против ВПЧ-ассоциированных заболеваний россиян различных возрастных групп). Сформулировано консолидированное мнение о необходимости организации региональных программ вакцинации против ВПЧ (в т.ч. с учетом гендерно-нейтрального подхода), а также обоснованности и целесообразности введения 4-валентной вакцины против ВПЧ в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации.

Вирус папилломы человека является одним из самых распространенных у людей вирусов, передаваемых половым путем. Международное агентство по исследованию рака (The International Agency for Research on Cancer) признало ВПЧ этиологическим агентом широкого спектра онкологических заболеваний, таких как рак шейки матки (РШМ), вульвы, влагалища, анального канала, пениса, головы и шеи, аногенитальных (венерических) бородавок как у мужчин, так и у женщин, а также рецидивирующего респираторного папилломатоза.

Подавляющая часть случаев ВПЧ-инфекции у иммунокомпетентных лиц характеризуется транзиторностью и в течение нескольких лет может закончиться самоизлечением. Напротив, у пациентов с иммуносупрессией, включая реципиентов трансплантатов или пациентов с ВИЧ-инфекцией, ПВИ характеризуется хроническим течением. У ВИЧ-позитивных пациенток по сравнению с ВИЧ-негативными наблюдаются значительно более высокие (более чем в 4 раза) показатели инфицирования ВПЧ. Кроме того, в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов ПВИ характеризуется вовлечением в процесс различных локусов и более частым прогрессированием в ВПЧ-ассоциированные заболевания, включая аногенитальные бородавки (АГБ), внутриэпителиальные поражения и инвазивный рак. Наряду с тем, что ВИЧ-инфекция является фактором риска развития ВПЧ-ассоциированных случаев рака и предраковых заболеваний, **ПВИ может являться фактором риска инфицирования ВИЧ**. Как у мужчин, так и у женщин инфицирование ВПЧ любого типа способно двукратно увеличивать риск инфицирования ВИЧ.

Ежегодно в мире регистрируется более 600 тыс. новых случаев ВПЧ-ассоциированного рака, из них ~90% приходится на РШМ. Самыми распространенными являются

ВПЧ 16-го и 18-го типов, которые вызывают около 70% всех случаев РШМ и до 80% случаев рака других локализаций. В Российской Федерации РШМ занимает пятое место по заболеваемости среди женщин в числе других злокачественных новообразований (ЗНО) и второе место по заболеваемости раком среди женщин в возрасте до 45 лет. В структуре смертности от ЗНО **у женщин до 45 лет РШМ стоит на первом месте**. Эксперты отметили, что за 10 лет заболеваемость РШМ выросла с 17,35 на 100 тыс. женского населения в 2006 г. до 25,1 в 2016 г. В частности, в 2016 г. в Российской Федерации зарегистрировано 17 тыс. новых случаев РШМ и 6,6 тыс. летальных исходов. Удельный вес больных с запущенным опухолевым процессом (III–IV стадии РШМ) в 2016 г. составил 32,9%, а 14,6% больных умерло в течение года с момента установления диагноза. В структуре инвалидности вследствие онкогинекологической патологии 83% случаев приходится на РШМ. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется приблизительно 4 тыс. случаев рака гортани и 3 тыс. смертельных исходов по данной причине. Заболеваемость и смертность от рака вульвы, влагалища, анального рака, рака полового члена в Российской Федерации не регистрируется, однако в мире ежегодно отмечается около 100 тыс. новых случаев рака данных локализаций. Расчетные данные свидетельствуют о высокой распространенности в России этих онкологических поражений как среди женщин, так и среди мужчин. Установлено, что преобладающее большинство всех случаев РШМ (74%) в Российской Федерации вызвано ВПЧ 16-го и 18-го типа.

Эксперты отметили, что профилактика РШМ и борьба с ним должна продолжаться на протяжении всей жизни женщины, а основные стратегические направления должны предусматривать санитарное просвещение по вопросам ПВИ во всех возрастных группах, вакцинацию девочек в возрасте 9–13 лет — до начала половой жизни, скрининг предраковых состояний среди женщин в возрасте 21 года и старше, включая вакцинированных, с целью своевременного выявления и лечения предраковых поражений, вызванных типами ВПЧ, не включенными в вакцины. В последнее время накоплено достаточное количество данных, указывающих на обоснованность вакцинации против ВПЧ женщин среднего возраста, в том числе инфицированных ВПЧ и пролеченных по поводу дисплазий, с целью предупреждения новых случаев инфекции и заболевания, а также снижения риска рецидивирующих заболеваний, часто ассоциированных с ВПЧ высокого канцерогенного риска вакцинных типов.

Важным, по мнению экспертов, является **мультидисциплинарность проблемы профилактики РШМ и других ВПЧ-ассоциированных раков**, что предполагает взаимосвязь национальной программы иммунизации и национальной программы борьбы с онкологическими заболеваниями в виде создания канцер-регистров, позволяющих осуществлять мониторинг заболеваемости и смертности от рака. В частности, в ходе обсуждения были затронуты проблемы недостаточной регистрации ВПЧ-обусловленных заболеваний на территории РФ в рамках эпидемиологического мониторинга, направленного на реальную оценку бремени ПВИ и оценку эффективности проводимой вакцинопрофилактики, а также отсутствия стандартных форм эпидемиологического учета ряда болезней, ассоциированных с ПВИ.

ВПЧ низкого онкогенного риска 6-го и 11-го типов вызывают более 90% случаев АГБ. В Российской Федерации данная нозология учитывается в группе инфекций, передаваемых половым путем. В некоторых регионах АГБ по частоте занимают лидирующее место

в структуре инфекций, передаваемых половым путем (например, в Москве), хотя истинная распространенность этой инфекции в РФ неизвестна, поскольку случаи аногенитального кондиломатоза не всегда регистрируются должным образом. Наиболее часто АГБ регистрируются в возрасте 18–29 лет у лиц обоего пола.

В связи с тем, что ВПЧ передается половым путем, целевой группой для вакцинации против ПВИ являются подростки в возрасте 9–13 лет (до полового дебюта). Такой подход позволит добиться максимальной эффективности первичной вакцинопрофилактики АГБ и орофарингеальных раков, что было продемонстрировано как в рандомизированных контролируемых исследованиях, так и в реальной клинической практике.

В ряде рандомизированных мультицентровых исследований (FUTURE I — 62 центра, 16 стран; FUTURE II — 90 центров, 13 стран; FUTURE III — 38 центров, 7 стран) оценивалась эффективность 4-валентной вакцины против ВПЧ в отношении влияния на показатели общей заболеваемости ВПЧ 6-, 11-, 16-, 18-ассоциированной ПВИ (≥ 6 мес), а также заболеваемости АГБ, внутриэпителиальной неоплазией вульвы (VIN), внутриэпителиальной неоплазией влагалища (VaIN) и раком, ВПЧ 6-, 11-, 16-, 18-ассоциированными цервикальными внутриэпителиальными неоплазиями 1, 2, 3-й степени (CIN), аденокарциномой шейки матки *in situ* (AIS), РШМ в течение 33–48 мес (после вакцинации). В группе вакцинированных не зарегистрировано случаев развития АГБ, внутриэпителиальной неоплазии вульвы (VIN 2, 3) или внутриэпителиальной неоплазии влагалища (VaIN 2, 3), цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 2–3-й степени (CIN 2, 3), аденокарциномы шейки матки *in situ* (AIS) и РШМ. Таким образом, **эффективность вакцинации для профилактики указанных патологий составила до 98%** (95,89%; ДИ 86–100) в группе пациентов, получивших по 3 дозы вакцины.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и ведущие регуляторные организации **настоятельно рекомендуют включение вакцинации против ВПЧ в национальные календари прививок всех стран мира**. ВОЗ и Детский фонд Организации Объединенных Наций (UNICEF) рассматривают ВПЧ-вакцинацию как приоритет для национальных программ иммунизации. Всего лишь за 2 последних года число стран, включивших прививку против ПВИ в схемы плановой иммунизации, выросло с 60 до 86. Из них в 70 странах прививки предоставляются только для девочек, в 20 странах — для девочек и мальчиков (гендерно-нейтральная стратегия вакцинации), и их число постоянно растет. С учетом продолжительного опыта наблюдения за применением 4-валентной вакцины против ВПЧ (лицензирована в 2006 г.), широкого ее использования в мире (более 270 млн доз) Глобальный совет экспертов по безопасности вакцин признал вакцины против ВПЧ в высшей степени безопасными (*extremely safe*).

В ходе Совета российские эксперты обсудили опыт организации и результаты национальных программ вакцинации против ВПЧ в Австралии, а также наиболее успешных в плане вакцинации странах Европейского региона (Дания, Финляндия), США, где вакцинация против ВПЧ уже включена в календари иммунизации. Так, в популяции молодых женщин в Австралии, странах Северной Америки, европейских странах в результате применения 4-валентной вакцины против ВПЧ в рамках программ вакцинации отмечено снижение показателя ВПЧ 6-, 11-, 16-, 18-ассоциированной инфекции (до 90%), АГБ (до 90%), цервикальных внутриэпителиальных неоплазий легкой

степени тяжести (45%) и гистологически подтвержденных цервикальных внутриэпителиальных неоплазий высокой степени тяжести (85%). При этом в Австралии, так же как и в США, отмечено снижение распространенности ПВИ среди невакцинированных женщин (17–49%) в так называемую вакцинную эру в сравнении с довакцинальной эрой, что отражает **формирование эффекта популяционного иммунитета**.

По результатам одномоментного исследования в Австралии продемонстрировано снижение на 92% распространенности ВПЧ типов, входящих в состав 4-валентной вакцины против ПВИ, в когорте женщин в возрасте 18–35 лет. Также было продемонстрировано, что по мере увеличения доли вакцинированных когорт (как мужского, так и женского пола) передача ВПЧ вакцинных типов в популяции может быть снижена до неопределяемых уровней.

В Австралии и США снижение значения показателей распространенности ВПЧ 6-, 11-, 16-, 18-ассоциированной инфекции (проводилось типирование ВПЧ методом полимеразной цепной реакции в образцах отделяемого из влагалища и цервикального канала) и АГБ стало очевидным менее чем через 4 года с момента начала применения вакцины против ВПЧ.

Эффективность вакцинации остается высокой на протяжении 14 лет последующего наблюдения, что было установлено в популяции скандинавских женщин (Дания, Исландия, Норвегия, Швеция) 16–26 лет, неинфицированных вакцинными типами ВПЧ до вакцинации, получивших по 3 дозы 4-валентной вакцины против ВПЧ.

В странах, где вакцинацией охвачено не менее 50% целевой женской популяции, показатель распространенности ВПЧ 16- и 18-ассоциированной инфекции в поствакцинальный период, в сравнении с довакцинальным, значимо снизился (до 70%), частота регистрации АГБ значительно уменьшилась (около 60%) в когорте девочек 13–19 лет. В указанной возрастной группе также было зарегистрировано значимое снижение частоты выявления ВПЧ 31, 33 и 45-го типов, что указывает на наличие умеренной перекрестной защиты. На наличие эффекта популяционного иммунитета указывает и значимое снижение количества случаев АГБ в когортах мальчиков моложе 20 лет и женщин 20–39 лет. В странах с охватом вакцинацией менее 50% значимое снижение показателя ВПЧ 16-, 18-ассоциированной инфекции и АГБ установлено в когорте девочек моложе 20 лет, при этом не отмечается формирование эффекта популяционного иммунитета или перекрестной защиты.

Профилактический эффект вакцинации в отношении ВПЧ-ассоциированных инвазивных раков был выявлен в процессе анализа данных Финского регистра онкологических заболеваний за период с 2007 по 2015 г. В рамках анализа проводилась оценка частоты развития случаев инвазивного рака у женщин, вакцинированных (в возрасте 14–19 лет, $n=9529$) и невакцинированных (в возрасте 14–19 лет, $n=17\,838$) против ВПЧ. У невакцинированных женщин было зарегистрировано 10 случаев инвазивной карциномы (8 случаев рака шейки матки, 1 случай рака ротоглотки и 1 случай рака вульвы), в то время как в группе вакцинированных женщин не зарегистрировано ни одного случая. Совокупная оценка эффективности вакцины составила 100%.

В Российской Федерации к 2017 г. реализовано **более 30 региональных программ вакцинации против ВПЧ**, вакцинировано свыше 180 тыс. девочек-подростков в таких регионах, как Московская область, Санкт-Петербург, Ханты-Мансийский автономный округ (ХМАО), Якутск, Новосибирск, Смоленская обл. и др. В Москве,

ХМАО и Свердловской обл. вакцинация девочек-подростков против ПВИ внесена в региональный календарь профилактических прививок.

В частности, в Московской обл. по результатам региональной программы (2008–2015 гг.) было вакцинировано более 20 тыс. девочек 12–14 лет, после чего зарегистрировано снижение заболеваемости РШМ у молодых женщин до 24 лет в 3 раза, а аногенитальными кондиломами — в 5 раз. Региональная программа вакцинации девочек-подростков против ВПЧ в ХМАО (г. Сургут) стартовала в 2009 г. в виде двух вакцинальных кампаний — в 2008–2009 и 2014 гг., в общей сложности было привито 4936 человек. Анализ заболеваемости ВПЧ-ассоциированными заболеваниями в ХМАО-Югре показал, что в 2013–2014 гг. было отмечено снижение частоты выявления АГБ у девочек-подростков как по результатам профилактических осмотров, так и по обращаемости в кабинеты детского гинеколога. Именно в этот период в 4-ю возрастную категорию (15–17 лет) вступили девочки, привитые от ВПЧ в 2008–2009 гг.

Представленный Совету экспертов фармакоэкономический анализ (Рудакова А.В., Харит С.М., Лялина Л.В., Лисянская А.С., Проценко С.А., Михеева И.В., Усков А.Н., Лобзин Ю.В. Фармакоэкономические аспекты вакцинации против папилломавирусной инфекции девочек-подростков в Российской Федерации. Педиатрическая фармакология. 2017;14(6):494–500. doi: 10.15690/pf.v14i6.1832) показал, что в России вакцинация 4-валентной ВПЧ-вакциной девочек-подростков до сексуального дебюта должна рассматриваться в качестве высокоэффективной медицинской технологии, направленной на профилактику ПВИ-обусловленных заболеваний. При этом подчеркнута высокая значимость проведения региональных эпидемиологических и социально-экономических исследований в отношении ПВИ по единым (стандартизованным) методикам.

Экспертами отмечено, что возможность применения вакцины против ВПЧ позволяет добиться управления (предотвращения) такими онкологическими заболеваниями, как РШМ и другие типы ВПЧ-ассоциированных раков (вульвы, влагалища, полового члена, ануса, головы и шеи), а также других ВПЧ-ассоциированных заболеваний (АГБ), что может внести значимый вклад в сохранение общественного здоровья, решение задач демографической политики и увеличить размер предотвращенных расходов системы здравоохранения РФ.

РЕЗОЛЮЦИЯ

По результатам обсуждения экспертами принята следующая резолюция:

1. **Вакцинопрофилактика является наиболее доступным, эффективным и безопасным способом первичной профилактики РШМ и ВПЧ-ассоциированных раков других локализаций у женщин** (вульвы, влагалища, ануса; головы и шеи), мужчин (полового члена, ануса; головы и шеи), а также других ВПЧ-ассоциированных заболеваний у мужчин и женщин (АГБ), детей (респираторный папилломатоз) и ПВИ в целом.
2. **Проблема ПВИ и ВПЧ-ассоциированных заболеваний является мультидисциплинарной**, а реализация программы иммунизации против ВПЧ требует консолидации и участия в ее решении специалистов различных специальностей (гинекологи, педиатры, онкологи, урологи, дерматовенерологи, стоматологи, оториноларингологи, эпидемиологи, специалисты лабораторной диагностики), а также внесения информации о проблеме и способах контроля и предупреждения (програм-

мы скрининга и вакцинопрофилактика) в рекомендации различных профессиональных обществ с целью предупреждения возникновения и развития онкологических заболеваний урогенитальной и орофарингеальной области, в том числе у иммунокомпрометированных пациентов.

3. **Опыт реализации национальных программ вакцинации против ВПЧ** (16, 18, 6, 11-го типов) в различных странах показывает возможность предотвращения рака и предраковых диспластических состояний шейки матки, вульвы, влагалища, аногенитальных кондилом в 98–100% случаев при вакцинации исходно неинфицированных женщин 16–26 лет. Вакцинация женщин в возрасте 24–45 лет против ВПЧ (16, 18, 6, 11-го типов) в 88,7% случаев эффективна в отношении профилактики ассоциированной с вакцинными типами ВПЧ персистирующей инфекции, CIN, аногенитальных поражений. Вакцинация защищает женщин от инвазивных ВПЧ-ассоциированных видов рака. В странах, где вакцинация 4-валентной вакциной введена в национальные календари прививок, отмечается снижение частоты АГБ до 50% в первый год массовой вакцинации и до 92,6% в течение 4 лет у девушек моложе 21 года после включения вакцины в календарь, а также снижение заболеваемости АГБ среди непривитых мужчин, что указывает на формирование популяционного иммунитета.
4. **Выбор стратегии вакцинопрофилактики РШМ и других ВПЧ-ассоциированных раков в разных странах** основан на финансово-экономических возможностях, возможностях системы здравоохранения в реализации либо гендерно-нейтрального подхода, либо вакцинации только девочек до начала половой жизни, либо вакцинации девочек до начала половой жизни и женщин молодого возраста.
5. **Результаты реализации региональных программ вакцинации против ВПЧ (16, 18, 6, 11-го типов) более чем в 30 регионах Российской Федерации** показывают эффективное снижение заболеваемости АГБ у девочек-подростков, что указывает на высокую значимость данного подхода в стратегии профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний, в т.ч. РШМ, и необходимость расширения региональных календарей профилактических прививок за счет внедрения вакцинации против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и проведения региональных программ вакцинации против ВПЧ-ассоциированных заболеваний на постоянной основе.
6. **Применение четырехвалентной вакцины против ВПЧ позволяет существенно предотвратить прямые и косвенные затраты**, связанные с оказанием медицинской помощи пациентам с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями. Вакцинация девочек до начала половой жизни 4-валентной вакциной против ВПЧ может рассматриваться в РФ как экономически эффективная медицинская технология в профилактике заболеваний, ассоциированных с ПВИ.
7. В рамках Совета экспертов удалось прийти к единому видению подходов в отношении начала вакцинации против ВПЧ: **максимальная эффективность в отношении предотвращения ВПЧ-ассоциированных раков может быть достигнута при вакцинации девочек в возрасте 12–13 лет** (до начала половой жизни). В случае наличия возможностей для организации гендерно-нейтральной стратегии вакцинации (вакцинация и девочек, и мальчиков) против ВПЧ (в рамках региональных программ) возможно достижение более

значимого снижения бремени ПВИ различной локализации (аногенитальной, орофарингеальной локализации), а также снижения уровня распространения ВПЧ в целом в популяции.

8. Внедрение программ вакцинации против ВПЧ позволит не только защитить от ВПЧ-ассоциированных заболеваний (раков и предраков различной локализации), но также позволит сократить риск инфицирования ВИЧ.
9. Не дожидаясь включения в Национальный календарь профилактических прививок **необходимо приложить усилия к более широкому использованию ВПЧ-вакцин в региональных программах профилактической иммунизации и включению в региональные календари прививок.**
10. В рамках планирования и организации вакцинации против ВПЧ на региональном (и национальном) уровне(-ях) **особое внимание необходимо уделить разработке программ долгосрочного мониторинга эффективности и безопасности вакцинации** с целью оценки индивидуального и популяционного эффекта проводимых программ вакцинации, а также сбора и оценки нежелательных явлений, связанных и не связанных с вакцинацией.
11. **Необходимо повышать информированность медицинских работников о проблеме ПВИ и ее последствиях, в том числе в рамках программ непрерывного медицинского образования**, а также обеспечить их приверженность вакцинопрофилактике против ВПЧ как эффективному и безопасному методу первичной профилактики развития онкологических заболеваний аногенитальной и орофарингеальной области у мужчин, женщин и детей. Вместе с тем **очень важно развивать просветительскую работу среди населения**, широко внедрять образовательные кампании по проблеме ПВИ и возможностях ее профилактики с применением вакцинации против ВПЧ. Следует более активно привлекать в качестве сторонников здорового образа жизни и предупреждения ВПЧ-обусловленных заболеваний представителей религиозных сообществ, вносящих весомый вклад в воспитание российских детей и подростков.
12. Накопленный опыт (мировой и российский) позволяет рекомендовать включение вакцинации подростков разного возраста против ВПЧ в Национальный календарь профилактических прививок РФ. Для достижения оптимального эпидемиологического эффекта **рекомендуется вакцинация когорты девочек и мальчиков в возрасте 12–13 лет с максимально возможным охватом — не менее 90%**. Программа должна реализовываться в школах (осенью-весной, с учетом необходимого интервала 6 мес между V1–V2). Такие показатели охвата, гендерно-нейтральный подход и проведение вакцинации на базе школ позволят обеспечить максимальное положительное влияние на показатели общественного здоровья, репродуктивного потенциала нации, показатели продолжительности жизни и размеры предотвращенных расходов системы здравоохранения РФ уже в среднесрочной перспективе.
13. **Необходимо модернизировать и актуализировать имеющиеся в настоящее время клинические рекомендации по вакцинопрофилактике заболеваний, вызванных ВПЧ**, дополнив вариантами включения прививки против ПВИ в рамки регионального календаря профилактических прививок, добавив новые данные по эффективности и безопасности вакцинации, а также скорректировав схемы применения вакцинных препаратов.



Онкопедиатрия

Расширенный поиск

ГЛАВНАЯ

О ЖУРНАЛЕ

ТЕКУЩИЙ НОМЕР

АРХИВ

НОВОСТИ

БЛАГОТВОРИТЕЛЬНОСТЬ



Журнал «Онкопедиатрия» был учрежден Российским обществом детских онкологов в 2014 г. В редакционный совет журнала входят ведущие детские онкологи Российской Федерации и их иностранные коллеги. Материалы журнала посвящены современным лекарственным и хирургическим методам лечения онкологических заболеваний у детей, включая сопроводительную и коррекционную терапию осложнений, создание венозного доступа, анестезиологическое обеспечение инвазивных вмешательств и операций, а также современные методы

[Читать далее](#)

ТЕКУЩИЙ ВЫПУСК

Том 5, № 3 (2018)

[Скачать выпуск](#) [PDF](#)

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями в Донецкой Народной Республике: результаты экологического исследования за 2014–2017 гг.

М. Ю. Рыков, И. Н. Иноземцев, С. А. Коломенская

PDF (RUS)

145-154

33

[Аннотация](#)

Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации: экологическое исследование



Отправить статью

[Правила для авторов](#)

[Редакционная коллегия](#)

[Рецензирование](#)

[Этика публикаций](#)

[Об издательстве](#)

[Книги](#)

[Подписка](#)

ДРУГИЕ ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА:

[Вестник РАМН](#)
[Вопросы современной педиатрии](#)
[Педиатрическая фармакология](#)



Уважаемые коллеги!

Ждем ваши статьи на платформе нашего сайта журнала «Онкопедиатрия»:

www.oncopediatrics.ru

Он расположен на платформе eIub, которая дает возможность легко интегрироваться во все иностранные базы данных и крупные библиотеки мира. Устройство сайта будет интуитивно понятно и иностранным пользователям, от которых мы тоже ожидаем публикаций.

Сайт открывает новые возможности как для авторов, так и для читателей: доступны подача статей в электронном виде, поиск информации в архиве журнала по различным параметрам. Все статьи проверяются на наличие плагиата. Это поможет соискателям научных степеней, так как теперь многие диссертационные советы в числе необходимых документов запрашивает справку об отсутствии плагиата в статьях. Помимо этого, на сайте публикуются новости Российского общества детских онкологов и другая важная информация.

Напоминаем, что наш журнал входит в список периодических печатных изданий, рецензируемых ВАК МОиН РФ, а также в следующие базы цитирования: Scopus, РИНЦ, Киберленинка, Ulrich's Periodicals Directory. Это требует постоянного совершенствования издания и повышения его уровня. Поэтому у нас действуют новые требования к оформлению статей, ознакомиться с которыми вы можете на сайте в разделе для авторов. Уверены, что усложнение требований к рукописям согласно современным стандартам, принятым в ведущих научных изданиях, принесет пользу как авторам, так и читателям.

Приглашаем наших читателей зарегистрироваться на сайте журнала и присылать статьи, оформленные в соответствии с новыми требованиями!

на сайте www.spr-journal.ru