

Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН от 25.11.2024 "Достижения российской детской ревматологии"

Драпкина О.М.^{1,2}, Алексеева Е.И.^{3,4,5}, Никишина И.П.⁶, Дворяковская Т.М.^{3,4,5}, Кабанова А.И.⁴, Салугина С.О.⁶, Крехова Е.А.^{3,4}, Кокина М.Ю.^{3,4}, Каледа М.И.⁶, Криулин И.А.^{4,5}, Гарбузова Е.В.¹, Ливзан М.А.⁷, Ершова А.И.¹, Насонов Е.Л.^{6,8}

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва; ³ФГАУ ВО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ⁴ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России. Москва; ⁵Ассоциация детских ревматологов. Москва; ⁶ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой". Москва; ⁷ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России. Омск; ⁸Общероссийская общественная организация "Ассоциация ревматологов России". Москва, Россия

Ключевые слова: совет по терапевтическим наукам РАН, ревматология, ревматические заболевания, таргетная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/02-2025

Принята к публикации 15/04-2025



Для цитирования: Драпкина О.М., Алексеева Е.И., Никишина И.П., Дворяковская Т.М., Кабанова А.И., Салугина С.О., Крехова Е.А., Кокина М.Ю., Каледа М.И., Криулин И.А., Гарбузова Е.В., Ливзан М.А., Ершова А.И., Насонов Е.Л. Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН от 25.11.2024 "Достижения российской детской ревматологии". Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(4):4371. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4371. EDN OPHMZY



Achievements in Russian Pediatric Rheumatology: Meeting of the Internal Medicine Sciences' Council of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences

Drapkina O.M.^{1,2}, Alexeeva E.I.^{3,4,5}, Nikishina I.P.⁶, Dvoryakovskaya T.M.^{3,4,5}, Kabanova A.I.⁴, Salugina S.O.⁶, Krekhova E.A.^{3,4}, Kokina M.Yu.^{3,4}, Kaleda M.I.⁶, Kriulin I.A.^{4,5}, Garbuzova E.V.¹, Livzan M.A.⁷, Ershova A.I.¹, Nasonov E.L.^{6,8}

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Russian University of Medicine. Moscow; ³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Moscow; ⁴National Medical Research Center for Children's Health. Moscow; ⁵Paediatric Rheumatology Society. Moscow; ⁶V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Moscow; ⁷Omsk State Medical University. Omsk; ⁸Russian Public Organization "Association of rheumatologists of Russia". Moscow, Russia

Keywords: Internal Medicine Sciences' Council of the Russian Academy of Sciences, rheumatology, rheumatic diseases, targeted therapy.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Alexeeva E.I. ORCID: 0000-0002-3874-4721, Nikishina I.P. ORCID: 0000-0003-1842-0348, Dvorya-

kovskaya T.M. ORCID: 0000-0002-8165-6401, Kabanova A.I. ORCID: 0009-0005-0577-3605, Salugina S.O. ORCID: 0000-0003-3689-431X, Krekhova E.A. ORCID: 0000-0001-5732-8873, Kokina M.Yu. ORCID: 0000-0002-3466-2868, Kaleda M.I. ORCID: 0000-0002-0513-6826, Kriulin I.A. ORCID: 0000-0003-2370-3182, Garbuzova E.V.* ORCID: 0009-0002-3184-7573, Livzan M.A. ORCID: 0000-0002-6581-7017, Ershova A.I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Nasonov E.L. ORCID: 0000-0002-1598-8360.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vostryakova.elizaveta@yandex.ru

[Драпкина О.М. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, заслуженный врач Российской Федерации, зав. кафедрой терапии и профилактической медицины, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Алексеева Е.И. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, НИИ детской ревматологии, руководитель, зав. ревматологическим отделением; директор Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, главный внештатный детский специалист ревматолог Минздрава России, президент "Ассоциации детских ревматологов", ORCID: 0000-0002-3874-4721, Никишина И.П. — к.м.н., зав. лабораторией ревматических заболеваний детского возраста, ORCID: 0000-0003-1842-0348, Дворяковская Т.М. — д.м.н., зав. лабораторией иммунопатологии детского возраста НИИ детской ревматологии; кафедра педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, профессор, ORCID: 0000-0002-8165-6401, Кабанова А.И. — аспирант, ORCID: 0009-0005-0577-3605, Салугина С.О. — д.м.н., лаборатория ревматических заболеваний детского возраста, в.н.с., ORCID: 0000-0003-3689-431X, Крехова Е.А. — к.м.н., ревматологическое отделение НИИ детской ревматологии, врач-ревматолог, кафедра педиатрии и общественного здоровья института подготовки медицинских кадров, доцент, индустриальная лаборатория поддержки принятия врачебных решений на базе технологий искусственного интеллекта, н.с., ORCID: 0000-0001-5732-8873, Кокина М.Ю. — аспирант кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, лаборатория иммунопатологии детского возраста НИИ детской ревматологии, м.н.с., ORCID: 0000-0002-3466-2868, Каледа М.И. — к.м.н., лаборатория ревматических заболеваний детского возраста, с.н.с., ORCID: 0000-0002-0513-6826, Криулин И.А. — к.м.н., лаборатория иммунопатологии детского возраста НИИ детской ревматологии, с.н.с., ORCID: 0000-0003-2370-3182, Гарбузова Е.В.* — лаборатория клиникоиммунологии, лаборант-исследователь, ORCID: 0009-0002-3184-7573, Ливзан М.А. — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, главный внештатный специалист по терапии Сибирского федерального округа, ORCID: 0000-0002-6581-7017, Ершова А.И. — д.м.н., лаборатория клиникоиммунологии, руководитель, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Насонов Е.Л. — академик РАН, д.м.н., профессор, н.с., президент "Ассоциации ревматологов России", заслуженный деятель науки Российской Федерации, ORCID: 0000-0002-1598-8360].

*Corresponding author: vostryakova.elizaveta@yandex.ru

Received: 26/02-2025

Accepted: 15/04-2025

For citation: Drapkina O. M., Alexeeva E. I., Nikishina I. P., Dvoryakovskaya T. M., Kabanova A. I., Salugina S. O., Krekhova E. A., Kokina M. Yu.,

Kaleda M. I., Kriulin I. A., Garbuzova E. V., Livzan M. A., Ershova A. I., Nasonov E. L. Achievements in Russian Pediatric Rheumatology: Meeting of the Internal Medicine Sciences' Council of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(4):4371. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4371. EDN OPHMZY

AB3 — аутовоспалительные заболевания, вГФС — вторичный гемофагоцитарный синдром, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, РЗ — ревматические заболевания, СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, сЮИА — системный ювенильный идиопатический артрит, ЮА — ювенильные артриты.

25.11.2024 прошло заседание Совета по терапевтическим наукам Секции клинической медицины РАН, посвященное достижениям российской детской ревматологии. Целью данного Заседания стало обсуждение актуальных вопросов педиатрической ревматологической практики. Заседание приветственным словом открыли председатели: академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации (РФ) Драпкина О. М. и академик РАН, д.м.н., профессор, президент Общероссийской общественной организации "Ассоциация Ревматологов России", научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, заслуженный деятель науки РФ Насонов Е. Л. В ходе заседания были заслушаны доклады Алексеевой Е. И., Никишиной И. П., Дворяковской Т. М., Салугиной С. О., Креховой Е. А., Каледы М. И., а также Криулина И. А. За докладами следовало активное обсуждение участниками Совета.

Тема доклада: Инновационные возможности таргетной терапии в лечении иммуновоспалительных заболеваний у детей.

Алексеева Екатерина Иосифовна — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель НИИ детской ревматологии, заведующая ревматологическим отделением ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, директор Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), главный внештатный детский специалист ревматолог Минздрава России, президент Ассоциации детских ревматологов

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (РЗ) — тяжелые заболевания мультифакторной природы, характеризующиеся генерализованным поражением всех органов и систем, развитием полиорганной недостаточности, приводящие к инвалидизации, снижению качества жизни детей и их семей, а в ряде случаев — к преждевременной смерти пациентов. Лечение РЗ — это одна из сложнейших и актуальных задач детской ревматологии. Парадигма лечения РЗ — "Лечение до цели" (Treat to target), цель — это ремиссия, которая должна

быть достигнута в короткие сроки, до развития необратимых изменений [1].

В ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей Минздрава России в течение 20 лет проводится когортное открытое исследование эффективности и безопасности "таргетной" терапии РЗ у детей с целью разработки концепции персонализированного лечения и ее внедрения в реальную клиническую практику. К "таргетным" препаратам в ревматологии относятся генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), представляющие собой моноклональные антитела (мАТ) к широкому спектру "провоспалительных" цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6 и др., мАТ, индуцирующие деплецию В-клеток или блокирующих ко-стимуляцию Т-клеток, а также низкомолекулярные синтетические препараты, блокирующий JAK (Janus kinase).

В исследование включено 2764 ребенка, получавших таргетные препараты с различным механизмом действия. Результаты исследования показали, что персонифицированное применение таргетных препаратов при первичном назначении индуцирует ремиссию более чем у 70% пациентов с РЗ. Переключение на препарат с другим механизмом действия при первичной/вторичной неэффективности и/или непереносимости проводимой терапии в соответствии с современной парадигмой обеспечивает достижение ремиссии в 97% случаев без назначения глюкокортикоидов [2-5].

Внедрение секвенирования нового поколения генов при моногенных аутовоспалительных синдромах (АВС) позволяют на ранних стадиях болезни инициировать патогенетическую терапию и индукцию ремиссии у 85% пациентов.

Для обеспечения доступности все "таргетные" препараты включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП)¹; пациенты с юношеским артритом с системным началом — в программу "14 высокочастотных нозологий", дети с 4-мя АВС обеспечиваются канакинумабом фондом "Круг Добра"; в программе

¹ Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 16.04.2024) "Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи".

Государственных гарантий, в части оказания помощи детям с иммуновоспалительными заболеваниями, проведена перекалькуляции стоимости всех видов высокотехнологичной медицинской помощи с учетом применяемых "таргетных" препаратов и включены 4 ABC; все РЗ включены в Перечень заболеваний или состояний, при которых допускается применение лекарственных препаратов по показаниям, не указанным в инструкции².

Таким образом, таргетная, персонализированная терапия иммуновоспалительных РЗ в соответствии с парадигмой "лечение до цели" обеспечивает достижение ремиссии, полное восстановление функций и возвращение детей к полноценной жизни.

Тема доклада: Континуум хронических воспалительных заболеваний суставов — "родом из детства".

Никишина Ирина Петровна — к.м.н., заведующая лабораторией ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой"

Хронические воспалительные заболевания суставов, имеющие дебют в детском возрасте, относятся к спектру наиболее распространенных РЗ и являются одной из частых причин развития функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата как транзиторного на фоне активного воспаления, так и необратимого характера. Ювенильные артриты (ЮА) не ограничиваются рамками детского возраста и сопровождают пациента всю его жизнь [6]. Большинство клинических вариантов ЮА имеют свои эквиваленты у взрослых, но существенно отличаются по своим частотным характеристикам. Так, например, серопозитивный по ревматоидному фактору ревматоидный артрит (РА), являющийся одним из наиболее распространенных РЗ у взрослых, составляет не более 5% от всех вариантов ЮА. И, напротив, ассоциированный с наличием антинуклеарного фактора субтип ЮА, сопряженный с высоким риском развития увеита, считается казуистической редкостью при начале заболевания во взрослом возрасте [6, 7]. Несмотря на бесспорные доказательства единого континуума воспалительных заболеваний суставов у детей и взрослых, ни одна из нозологических форм артрита не носит одного и того же названия в педиатрических классификациях и у взрослых. Наличие терминологических разногласий между педиатрами и ревматологами-интернистами для обозначения определенных клинических вариантов артрита могут выступать в качестве существенно-

го ограничения для обеспечения успешной преемственности между детской и взрослой ревматологической службами, что обуславливает необходимость сближения классификационных подходов [7, 8].

Ювенильное начало артрита диктует необходимость более агрессивной по сравнению с лечением взрослых пациентов тактики фармакотерапии, что позволит не только купировать активность заболевания, но и создать условия для нормального роста, гармоничного развития, эффективной социализации ребенка в будущем [9]. Тактика раннего использования "таргетных" препаратов, опережающей развитие необратимых повреждений, стала особенно актуальной в последние годы в связи с прослеживаемой тревожной тенденцией к быстрому прогрессированию структурных изменений суставов, хронологически совпавшей с пандемией новой коронавирусной инфекции [10].

Назревшая необходимость внесения коррективов в существующие схемы лечения ЮА и создание эффективной системы преемственности при переходе пациентов из-под опеки педиатров во взрослую ревматологическую службу следует рассматривать в числе наиболее актуальных задач современной медицины [7, 8].

Тема доклада: Вакцинопрофилактика инфекционных осложнений при ревматических заболеваниях у детей.

Дворяковская Татьяна Маратовна — д.м.н., заведующая лабораторией иммунопатологии детского возраста НИИ детской ревматологии ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России

Алексеева Екатерина Иосифовна — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель НИИ детской ревматологии, заведующая ревматологическим отделением ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, директор Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), главный внештатный детский специалист ревматолог Минздрава России, президент Ассоциации детских ревматологов

Кабанова Анна Игоревна — аспирант ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России

Пациенты с РЗ чаще болеют инфекциями, чем их здоровые сверстники [11]. Это связано со сложным многофакторным воздействием на организм ребенка врожденной иммунной дисфункции, активности РЗ, сопутствующей патологии и иммуносупрессивной терапии [12]. Пневмококковая и гемофильная инфекции — одни из самых частых причин инфекционных осложнений у пациентов с РЗ, получающих иммунодепрессанты и ГИБП [13]. Вопросы, связанные с вакцинацией и влиянием противоревматической терапии на иммунную эффективность вакцин, мало изучены [14].

² Распоряжение Правительства РФ от 16.05.2022 № 1180-Р "О перечне заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению".

В ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей Минздрава России проведено открытое проспективное исследование эффективности и безопасности персонифицированной иммунизации 608 пациентов с ЮА против пневмококковой и гемофильной инфекций в условиях лечения иммунодепрессантами и ГИБП с целью повышения эффективности противоревматической терапии и достижения ремиссии заболевания с минимальным риском развития инфекционных осложнений.

Результаты исследования показали, что вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекций через 4 недели обеспечивает адекватный иммуногенный ответ — достижение защитного титра специфических антимикробных антител более чем у 80% детей с ЮА независимо от применяемой иммуносупрессивной и/или генно-инженерной биологической терапии и активности болезни (обострение/ремиссия). Частота инфекционных осложнений и назначения антибиотиков у пациентов с ЮА значительно снижается после вакцинации против пневмококка и гемофильной палочки, что повышает приверженность противоревматической терапии, о чем свидетельствует статистически достоверное уменьшение частоты отмен метотрексата или ГИБП.

Вакцинация против пневмококка и гемофильной палочки не сопровождается повышением активности основного заболевания, предикторов обострения — высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и кальпротектина в сыворотке крови; безопасна, хорошо переносится и не сопровождается развитием вакцинальных реакций и побочных явлений у 80% пациентов с ЮА. Местные реакции (боль или гиперемии в месте введения вакцины) зарегистрированы у 17%, общие — 3% пациентов.

Учитывая высокую иммуногенную и клиническую эффективность и безопасность, отсутствие негативного влияния на активность основного заболевания, вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекций может быть рекомендована пациентам с ЮА с целью повышения эффективности противоревматической терапии с минимальным риском развития инфекционных осложнений.

Тема доклада: Аутовоспалительные заболевания в ревматологии — достижения, проблемы и перспективы.

Салугина Светлана Олеговна — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой"

Более 20-ти лет назад в мире сформулирована концепция аутовоспаления, развивающегося в организме вследствие аномальной активации клеток врожденного иммунитета, которое возникает "само по себе" при отсутствии повреждения или инфек-

ции. Выделена группа аутовоспалительных заболеваний (АВЗ), характеризующихся повторяющимися эпизодами лихорадки и другими проявлениями системного воспаления, при этом исключены инфекции, онкологические заболевания, иммунодефицитные состояния и другие известные возможные причины [15-17]. У части пациентов обнаружены генетические мутации (моногенные АВЗ). Наиболее изученными из них являются 4 периодических лихорадочных синдрома, включая FMF (Familial Mediterranean fever), CAPS (Cryopyrin-associated periodic syndrome), TRAPS (Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome), HIDS/MKD (Hyper IgD Syndrome/Mevalonate kinase deficiency), для которых разработаны классификационные критерии, клинические рекомендации, включая утвержденные в РФ в 2023г [18, 19]^{3,4,5}. В рамках международного проекта EUROFEVER, основанного педиатрами ревматологами, с 2008г в мире ведется регистр АВЗ, который включает к 2024г 5800 пациентов. АВЗ стали неотъемлемой частью как детской, так и взрослой ревматологии. За последнее десятилетие в базу данных федерального ревматологического центра (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) включены 444 пациента с АВЗ, из них 240 с классическими периодическими лихорадками. Охарактеризованы их клиничко-лабораторные проявления, выделены маркеры воспаления как в активный период болезни, так и во время ремиссии. Большое внимание при изучении моногенных АВЗ отводится генетическому тестированию. Наличие современных технологий секвенирования экзосом/генома позволяют вовремя установить диагноз и начать "таргетную" терапию чтобы избежать развития потенциально опасных осложнений. Среди ряда осложнений, развивающихся при данных заболеваниях, АА-амилоидоз занимает ведущее место и обуславливает неблагоприятный прогноз вплоть до летального исхода. Наличие персистирующего системного воспаления в сочетании с прогностически неблагоприятными признаками являются основанием для как можно более раннего начала таргетной терапии. Таргетной мишенью при моногенных АВЗ является ИЛ-1 β , который в избытке вырабатывается при моногенных АВЗ, а ингибиторы ИЛ-1 (канакинумаб,

³ Клинические рекомендации Минздрава России "Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS) (Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках)", 2023г.

⁴ Клинические рекомендации Минздрава России "Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках)", 2023г.

⁵ Клинические рекомендации Минздрава России "Семейная средиземноморская лихорадка (Наследственный семейный амилоидоз)", 2023г.

анакинра) в течение уже более 15 лет применяются в мире и в России и зарегистрированы в качестве эффективных средств как при основных моногенных АВЗ (FMF, CAPS, TRAPS, HIDS/MKD), так и при мультифакториальных АВЗ (ЮА с системным началом, болезнь Стилла взрослых) [20, 21]. Данные федерального центра показывают, что 41,9–44,9% больных с CAPS и TRAPS, а также 14,3% больных FMF получают терапию канакинумабом с хорошим эффектом. Также с успехом используется и препарат короткого действия — анакинра у 22,6% больных. Разработана маршрутизация пациентов с подозрением на АВЗ, а также определены возможности продолжения дорогостоящей терапии, назначенной в стационаре. Большую помощь в обеспечении дорогостоящим лечением пациентов с орфанными заболеваниями, в том числе с моногенными АВЗ, оказывает фонд "Круг добра", созданный в 2021 г по указу президента РФ. Дальнейшее изучение проблемы АВЗ будет способствовать лучшей диагностике и курации пациентов не только с хорошо изученными моногенными АВЗ, но и с более редкими генетически обусловленными формами, а также с рядом мультифакториальных АВЗ, которые встречаются в практике ревматолога.

Тема доклада: Ревматические заболевания у детей в эпоху COVID-19.

Крехова Елизавета Антоновна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии и общественного здоровья института подготовки медицинских кадров ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России

Алексеева Екатерина Иосифовна — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель НИИ детской ревматологии, заведующая ревматологическим отделением ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, директор Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), главный внештатный детский специалист ревматолог Минздрава России, президент Ассоциации детских ревматологов

Кокина Мария Юрьевна — аспирант кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им. Н. Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), младший научный сотрудник лаборатории иммунопатологии детского возраста НИИ детской ревматологии ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — острое заболевание, вызываемое коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2).

Воздействие коронавируса на организм может вызвать иммунопатологические состояния, связанные с дисрегуляцией иммунной системы, вторич-

ный гемофагоцитарный синдром (вГФС). Общие патогенетические механизмы аутоиммунных заболеваний и COVID-19 позволяют предположить, что SARS-CoV-2 может являться триггером развития аутоиммунных РЗ [22].

В ревматологическом отделении ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России (Центр) наблюдаются 250 пациентов, у которых РЗ дебютировало после COVID-19, у 115/250 (46%) известна дата перенесенной COVID-19, у 135/250 (54%) пациентов — неизвестна, однако выявлены антитела к вирусу в высоком титре. После COVID-19 зафиксирован дебют: ЮА, (169/250, 67,6%, в т.ч. системного варианта — 72/250, 28,8%), системной красной волчанки, (26/250, 10,4%), юношеского дерматомиозита (15/250, 6%), системного склероза (3/250, 1,2%), некротизирующих васкулитов (28/250, 11,2%), синдрома Кавасаки (9/250, 3,6%). В дебюте заболевания вГФС развился у 45/250 (18%) пациентов и характеризовался более тяжелым течением, чем у пациентов перенесших вГФС до пандемии. Достоверно чаще развивалось поражение почек, легких и печени, достоверно более высокой была активность трансаминаз и лактатдегидрогеназы, концентрация прокальцитонина [23].

SARS-CoV-2 явился триггерным фактором обострения РЗ у 60% пациентов в нашей когорте. В Центре проводится исследование эффективности и безопасности доконтактной профилактики COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к вирусу SARS-CoV-2 тикагевимабом в комбинации с цилгавимабом с участием 300 пациентов со всеми РЗ в возрасте от 12 до 18 лет⁶. Негативного влияния пассивной иммунизации на течение РЗ не зарегистрировано, напротив, на фоне проведения противоревматической терапии индексы активности снижались в контрольных точках [24].

Частота развития COVID-19 после проведения доконтактной профилактики составила 3,2/100 пациенто-лет (6/300 (2%) пациентов). Побочных явлений не зарегистрировано.

Таким образом, пассивная иммунизация обеспечивает высокую степень защиты от COVID-19, не сопровождается обострением/нарастанием активности РЗ, обеспечивает приверженность противоревматической терапии и снижение бремени COVID-19.

Тема доклада: Системные заболевания соединительной ткани у детей: современное состояние вопроса.

Каледа Мария Игоревна — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ревматических забо-

⁶ "Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023)" (утв. Минздравом России).

леваний детского возраста ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой"

Актуальность изучения системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) у детей связана с их ростом в популяции, трудностью ранней диагностики и неблагоприятным жизненным прогнозом [25, 26]. Особенности формирования СЗСТ обусловлены патопластическим влиянием физиологической эволюции детского организма, возрастной перестройкой иммунной системы [25, 26].

25% пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) дебютируют в детском возрасте, чаще возникает гемолитическая анемия, люпус-нефрит, поражение ЦНС, выше частота повреждений органов и риск летальных исходов [26]. Только 13% пациентов имеют безмедикаментозную ремиссию после достижения совершеннолетия [25, 26].

Специфической проблемой детского возраста является моногенная СКВ (до 7%) [26]. Ювенильный дерматомиозит также нередко имеет торпидное течение, часто развивается васкулит, до 52% пациентов могут иметь поражение легких, 18-47% формируют кальциноз [26, 27]. К ведущим факторам неблагоприятного прогноза при системной склеродермии у детей относят развитие легочного фиброза (10-72,7%), легочной артериальной гипертензии (2-10%), поражение желудочно-кишечного тракта (30-64%), тяжелые аритмии (1,5-22,7%) [26, 28]. Отличительной особенностью этого заболевания у детей является инвалидизирующее нарушение пропорций тела с учетом развития болезни в период активного роста [28]. Существенная проблема детского возраста — развитие полиаутоиммунных состояний с большой долей синдрома Шегрена в структуре патологии, формирование перекрестных синдромов на стыке аутоиммунитета и аутовоспаления, аутоиммунитета и первичных иммунодефицитов [26].

В основе ведения пациентов с СЗСТ лежит разработка клинических рекомендаций с созданием персонифицированных программ лечения, основанных на индивидуальных особенностях течения заболевания и направленных на достижение ремиссии/низкой активности как залога для минимизации необратимого повреждения органов и улучшения отдаленного прогноза. Особенностью современной терапии СЗСТ является использование в педиатрии большинства препаратов "off-label" с экстраполяцией схем лечения взрослых на педиатрическую популяцию, что, однако, успешно оправдывает себя в реальной клинической практике. На сегодняшний день педиатрами-ревматологами в РФ накоплен большой опыт применения ГИБП и ингибиторов JAK у детей с СЗСТ, в первую очередь при СКВ с ювенильным началом, в том числе на ранних сроках заболевания [26, 29],

что позволяет оптимистичнее оценивать перспективы лечения подобных пациентов в будущем.

Тема доклада: Вторичный гемофагоцитарный синдром: достижения и перспективы.

Криулин Иван Алексеевич — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунопатологии детского возраста НИИ детской ревматологии ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России

Алексеева Екатерина Иосифовна — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель НИИ детской ревматологии, заведующая ревматологическим отделением ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, директор Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), главный внештатный детский специалист ревматолог Минздрава России, президент Ассоциации детских ревматологов

Вторичный гемофагоцитарный синдром (вГФС) — жизнеугрожающее осложнение инфекционных и аутоиммунных заболеваний, неконтролируемая, фатальная активация врожденного иммунитета с экспансией Т-лимфоцитов, естественных киллерных клеток и макрофагов [30].

Несмотря на наличие диагностических критериев, диагноз вГФС не всегда устанавливается на ранних стадиях, особенно у пациентов, получающих ГИБП, особенности течения вГФС у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА) на фоне терапии ГИБП мало изучены, летальность по-прежнему остается высокой и колеблется от 8% до 20% [31].

В ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей Минздрава России проводится исследование особенностей течения вГФС, влияния ГИБП, ответа на различные схемы терапии с целью разработки прогностической модели ранней диагностики, повышения эффективности лечения у детей при РЗ.

В исследование включены 100 пациентов с сЮИА, получавших ("биологически не наивные") и не получавших ("биологически наивные") ГИБП, у которых зарегистрировано 114 случаев вГФС [32].

Результаты исследования показали, что у "биологически не наивных" пациентов такие клинические проявления как сыпь, лимфаденопатия и миалгии встречались достоверно реже, а основные показатели гипервоспаления (концентрация СРБ и ферритина в сыворотке крови) были значимо ниже, чем у "биологически наивных пациентов".

Методом множественного логистического регрессионного анализа разработана прогностическая модель вГФС у пациентов с сЮИА, согласно которой статистически значимыми ранними маркерами развития вГФС являлись лимфаденопатия, сниже-

ние числа эритроцитов, тромбоцитов в крови, концентрации хлоридов и повышение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови. Достоверность модели оставляет 95,6%, специфичность — 98%.

Анализ эффективности терапии показал, что в случаях вГФС у пациентов, получавших ГИБП по поводу сЮИА, ответ на одни и те же схемы лечения достигался в достоверно более поздние сроки, чем у не получавших. вГФС удавалось контролировать в 97% случаев, летальный исход наблюдался у трех пациентов.

Применение современных "таргетных" препаратов (анакинры), а также ингибиторов JAK (руксолитиниб) и МАТ к интерферону γ (эмапалумаба) — путь к спасению жизни пациентов с вГФС.

Заключение

РЗ у детей имеют тяжелое течение, зачастую приводят к инвалидизации, а в некоторых случаях — к преждевременной смерти пациентов. В связи с этим лечение этой категории заболеваний является сложной, однако актуальной задачей детской ревматологии и терапии. Таргетная, персонифицированная терапия иммуновоспалительных РЗ в соответствии с парадигмой "лечение до цели" обеспе-

чивает достижение ремиссии, полное восстановление функций и возвращение детей к полноценной жизни. Высокая эффективность терапевтических возможностей, а также взаимное обогащение взрослых и детских ревматологов знаниями, достижениями, опытом позволили значимо увеличить продолжительность жизни пациентов с РЗ и АВЗ, повысить качество их жизни, обеспечить полноценное социальное функционирование в обществе. Перспективным представляется разработка алгоритма маршрутизации пациентов детского возраста с РЗ при переходе во взрослую ревматологическую службу, внедрение опыта активной и пассивной иммунизации пациентов детского возраста с РЗ в реальную клиническую практику и создание перечня мероприятий по ранней диагностике аутовоспалительных заболеваний у пациентов детского и взрослого возраста. Также необходимо повышать осведомленность врачей различных специальностей о передовых достижениях в области детской ревматологии.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Rosina S, Rebollo-Giménez AI, Consolaro A, et al. Treat-to-Target in Pediatric Rheumatic Diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2023;25(11):226-35. doi:10.1007/s11926-023-01112-x.
2. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(9):1163-72. doi:10.1007/s10067-011-1720-7.
3. Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Isaeva KB, et al. Early Predictors of the Response to Adalimumab Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations: A Prospective Cohort Study. *Current Pediatrics*. 2018;17(5):381-8. (In Russ.) Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Исаева К. Б. и др. Ранние прогностические факторы ответа на терапию адалимумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: проспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2018;17(5):381-8. doi:10.15690/vsp.v17i5.1954.
4. Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Isaeva KB, et al. Early Prognostic Factors for Remission Achievement at Etanercept Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis Without Systemic Manifestations: Prospective Cohort Study. *Current Pediatrics*. 2019;18(1):31-40. (In Russ.) Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Исаева К. Б. и др. Ранние прогностические факторы достижения ремиссии при терапии этанерцептом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: проспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2019;18(1):31-40. doi:10.15690/vsp.v18i1.1989.
5. Krekhova EA, Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, et al. Predictors of Remission in Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Receiving Biologicals (Tocilizumab and Canakinumab): A Cohort Study. *Clinical practice in pediatrics*. 2022;17(1):95-112. (In Russ.) Крехова Е. А., Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М. и др. Предикторы достижения ремиссии при терапии генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом и канакинумабом) детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: когортное исследование. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(1):95-112. doi:10.20953/1817-7646-2022-7-95-112.
6. Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD. Genetics and the Classification of Arthritis in Adults and Children. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(1):7-17. doi:10.1002/art.40350.
7. Nikishina IP, Kostereva OM. Juvenile arthritis in pediatric and adult rheumatology service: the problem of continuity in the management of patients. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2018;56(2):138-43. (In Russ.) Никишина И. П., Костарева О. М. Ювенильный артрит в детской и взрослой ревматологической службе — проблема преемственности в ведении пациентов. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):138-43. doi:10.14412/1995-4484-2018-138-143.
8. Nasonov EL, Lila AM, Kriulina TYu, et al. Problems of providing medical care to the population in the profile of rheumatology: results of the all-Russian survey. *Clinical practice in pediatrics*. 2024;19(3):8-22. (In Russ.) Насонов Е. Л., Лиля А. М., Кriuлина Т. Ю. и др. Проблемы оказания медицинской помощи населению по профилю "ревматология": результаты всероссийского опроса. *Вопросы практической педиатрии*. 2024;19(3):8-22. doi:10.20953/1817-7646-2024-3-8-22.
9. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):819-828. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213030.
10. Kolkhidova ZA, Nikishina IP, Glukhova SI. Assessment of the damage index and its dynamics in patients with non-systemic variants of juvenile arthritis during the treatment with biologics. *Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):309-18. (In Russ.) Колхидова З. А., Никишина И. П., Глухова С. И. Оценка индекса

- повреждения и его динамика на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с несистемными вариантами ювенильного артрита. Научно-практическая ревматология. 2024;62(3):309-18. doi:10.47360/1995-4484-2024-309-318.
11. Van der Heijde D, Daikh DI, Betteridge N, et al. Common language description of the term rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) for use in communication with the lay public, healthcare providers, and other stakeholders endorsed by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR). *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:826-31. doi:10.1002/art.40448.
12. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2294-300. doi:10.1002/art.10529.
13. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(1):ofu024. doi:10.1093/ofid/ofu024.
14. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023;75(3):449-64. doi:10.1002/acr.25045.
15. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. Textbook of autoinflammation. Springer, 2019. p.820. ISBN: 978-3-319-98604-3, ISBN: 978-3-319-98605-0 (eBook). doi:10.1007/978-3-319-98605-0.
16. Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina NN. Development of the doctrine of auto-inflammatory diseases in the XXI century. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56:5-18. (In Russ.) Фёдоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2018;56:5-18. doi:10.14412/1995-4484-2018-5-18.
17. Salugina SO, Fedorov ES, Agafonova EM. Monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults: what a rheumatologist should know. *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(2):125-32. (In Russ.) Салугина С.О., Федоров Е.С., Агафонова Е.М. Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу. Научно-практическая ревматология 2019;57(2):125-32. doi:10.14412/1995-4484-2019-125-132.
18. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(8):1025-32. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215048.
19. Ter Haar N, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendation for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1636-44. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207546.
20. Federici S, Martini A, Gattorno M. The Central Role of Anti-IL-1 Blockade in the Treatment of Monogenic and Multi-Factorial Auto-inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2013;4:351. doi:10.3389/fimmu.2013.00351.
21. Salugina SO, Fedorov ES, Kaleda MI. Biological disease-modifying antirheumatic drugs in the main monogenic autoinflammatory diseases treatment. Experience of application in rheumatological practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(4):24-30. (In Russ.) Салугина С.О., Федоров Е.С., Каледа М.И. Генно-инженерные биологические препараты при основных моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Опыт применения в ревматологической практике. Современная ревматология. 2021;15(4):24-30. doi:10.14412/1996-7012-2021-4-24-30.
22. Nasonov EL, Samsonov MY, Lila AM. Coronavirus Infection 2019 (COVID-19) and Autoimmunity. *Her Russ Acad Sci.* 2022;92(4):398-403. doi: 10.1134/S1019331622040062.
23. Kokina MYu, Fomina DS, Isaeva KB, et al. Features of Clinical and Laboratory Manifestations of Secondary Hemophagocytic Syndrome in Children with Rheumatic Diseases Developed after a New Coronavirus Infection (COVID-19). *Clinical practice in pediatrics.* 2024;19(4):7-16. (In Russ.) Кокина М.Ю., Фомина Д.С., Исаева К.Б. и др. Особенности клинических и лабораторных проявлений вторичного гемофагоцитарного синдрома у детей с ревматическими заболеваниями, развившимися после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Вопросы практической педиатрии. 2024;19(4):7-16. doi:10.20953/1817-7646-2024-4-7-16.
24. Alexeeva EI, Kokina MYu, Fomina DS, et al. Assessment of the safety of the two-component drug of monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 (tixagevimab cilgavimab) for pre-exposure prophylaxis of the new coronavirus infection in children with rheumatic diseases. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2024;103(5):8-28. (In Russ.) Алексеева Е.И., Кокина М.Ю., Фомина Д.С. и др. Безопасность применения двухкомпонентного препарата моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб цилгавимаб) для доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции у детей с ревматическими заболеваниями. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024;103(5):8-28. doi:10.24110/0031-403X-2024-103-5-8-28.
25. Tarvin SE, O'Neil KM. Systemic Lupus Erythematosus, Sjögren Syndrome, and Mixed Connective Tissue Disease in Children and Adolescents, *Pediatric Clinics of North America.* 2018;65(4):711-37. doi:10.1016/j.pcl.2018.04.001.
26. Kaleda MI, Nikishina IP. Problems of systemic connective tissue diseases of childhood in historical perspective. *Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(6):639-49. (In Russ.) Каледа М.И., Никишина И.П. Проблемы системных заболеваний соединительной ткани детского возраста в исторической перспективе. Научно-практическая ревматология. 2023;61(6):639-49. doi:10.47360/1995-4484-2023-639-649.
27. Kobayashi I. Advances in Juvenile Dermatomyositis: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Interstitial Lung Diseases-A Narrative Review. *Children (Basel).* 2024;11(9):1046. doi:10.3390/children11091046.
28. Osminina MK, Geppe NA. Classification, Clinical Picture, and Therapy of Juvenile Scleroderma. *Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(2):214-9. (In Russ.) Осминина М.К., Геппе Н.А. Вопросы классификации, клиническая картина и базисная терапия ювенильной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):214-9. doi:10.14412/1995-4484-2015-214-219.
29. Kaleda MI, Nikishina IP. Modern treatment options for systemic lupus erythematosus in children (literature review). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(4):99-105. (In Russ.) Каледа М.И., Никишина И.П. Современные возможности лечения системной красной волчанки у детей (обзор литературы). Современная ревматология. 2024;18(4):99-105. doi:10.14412/1996-7012-2024-4-99-105.
30. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, et al. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:119. doi:10.3389/fimmu.2019.00119.
31. Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Paediatr Drugs.* 2020;22(1):29-44. doi:10.1007/s40272-019-00367-1.
32. Kriulin IA, Alexeeva EI, Shilkrot IYu, et al. Treatment of Secondary Hemophagocytic Syndrome in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Results of a Cohort Retrospective Study. *Clinical practice in pediatrics.* 2022;17(5):7-19. (In Russ.) Криюлин И.А., Алексеева Е.И., Шилькрот И.Ю. и др. Лечение вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Результаты когортного ретроспективного исследования. Вопросы практической педиатрии. 2022;17(5):7-19. doi:10.20953/1817-7646-2022-5-7-19.