

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616-036.8; 615.036.8; 616.34-002.1; 616-002.658; 616.517.8; 616.832-004.2

**Радыгина Т.В.¹, Петричук С.В.¹, Фисенко А.П.¹, Купцова Д.Г.¹, Курбатова О.В.¹, Абдуллаева Л.М.¹,
Фрейдлин Е.В.¹, Потапов А.С.^{1,2}, Мурашкин Н.Н.^{1,2,3}, Кузенкова Л.М.^{1,2}, Семикина Е.Л.^{1,2}**

Выживаемость биологической терапии у детей с иммунозависимыми заболеваниями

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия;

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, 121359, Москва, Россия

Резюме

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) успешно применяются при различных иммунозависимых заболеваниях. Несмотря на эффективность ГИБП, у части пациентов возникают первичная неответаемость, а также потеря эффекта от терапии. Существует необходимость объективно оценивать эффект от проводимой терапии для своевременной её коррекции. **Цель работы:** определить выживаемость ГИБП (отрезок времени от начала лечения до его прекращения) в зависимости от формы патологии, препарата, возраста и иммунных показателей у детей с болезнью Крона (БК), язвенным колитом (ЯК), псориазом (ПС), рассеянным склерозом (РС).

Материалы и методы. Обследовано в динамике 383 ребёнка (1394 наблюдения): из них с БК — 117 детей (получали инфликсимаб/адалimumаб), с ЯК — 83 ребёнка (инflixсимаб/адалimumаб), с ПС — 87 детей (адалimumаб), с РС — 96 детей (интерферон-β1α) во время поддерживающего курса терапии. Проведено иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитометрии с определением Treg (CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}), Th17 лимфоцитов (CD4⁺CD161⁺CD3⁺), активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в Treg. Построены кривые выживаемости Каплана–Майера. Значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Гехана–Вилкоксона ($p < 0,05$).

Результаты. Выживаемость биологической терапии (ВБТ) у пациентов БК на терапии IFX значительно больше, чем у детей с ЯК, — 161 нед против 135 нед. Разницы по ВБТ на терапии ADA между пациентами с БК и ЯК не выявлено. Показатель ВБТ зависит от возраста пациентов: лучшие показатели были у пациентов с БК старше 12 лет на терапии IFX (159 нед). Комбинированная терапия улучшает выживаемость блокаторов фактора некроза опухоли у больных с ВЗК (азатиоприн) и ПС (метотрексат). На выживаемость ГИБП влияет соотношение эффекторных и регуляторных клеток (Th17/Treg) и функциональная активность Treg (активность СДГ). Выявлено уменьшение ВБТ у больных с ВЗК, ПС и РС при повышении индекса Th17/Treg выше возрастной нормы и снижении активности СДГ в Treg ниже нормы.

Заключение. Выживаемость биологической терапии при иммунозависимых заболеваниях у детей зависит от формы патологии, препарата, возраста больных, предшествующей терапии, комбинированной терапии, а также иммунных показателей в период поддерживающего курса. Мониторинг Th17/Treg и активности СДГ в Treg может быть важным лабораторным критерием эффективности ГИБП.

Ключевые слова: дети; блокаторы фактора некроза опухоли; интерферон-β1α; болезнь Крона; язвенный колит; псориаз; рассеянный склероз; выживаемость биологической терапии

Для цитирования: Радыгина Т.В., Петричук С.В., Фисенко А.П., Купцова Д.Г., Курбатова О.В., Абдуллаева Л.М., Фрейдлин Е.В., Потапов А.С., Мурашкин Н.Н., Кузенкова Л.М., Семикина Е.Л. Выживаемость биологической терапии у детей с иммунозависимыми заболеваниями. *Российский педиатрический журнал*. 2024; 27(5): 322–330. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-5-322-330> <https://elibrary.ru/oudmje>

Для корреспонденции: Радыгина Татьяна Вячеславовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, врач клинико-диагностической лаб. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, radigina.tv@nczd.ru

Участие авторов: Радыгина Т.В., Петричук С.В. — концепция и дизайн исследования; Радыгина Т.В., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Курбатова О.В., Потапов А.С., Мурашкин Н.Н., Абдуллаева Л.М., Фрейдлин Е.В. — сбор и обработка материала; Радыгина Т.В. — написание текста; Радыгина Т.В., Петричук С.В., Фисенко А.П., Купцова Д.Г., Потапов А.С., Курбатова О.В., Абдуллаева Л.М., Семикина Е.Л. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания Минздрава России, № 119013090093-2, 122040800220-9.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 05.09.2024
Принята к печати 08.10.2024
Опубликована 12.11.2024

Tatiana V. Radygina¹, Svetlana V. Petrichuk¹, Andrey P. Fisenko¹, Darya G. Kuptsova¹, Olga V. Kurbatova¹,
Luizat M. Abdullaeva¹, Ekaterina V. Freydlin¹, Alexander S. Potapov^{1,2}, Nikolay N. Murashkin^{1,2,3},
Ludmila M. Kuzenkova^{1,2}, Elena L. Semikina^{1,2}

The survival rate of biological therapy in immunosuppressive diseases in children

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation;

³Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs, Moscow, 121359, Russian Federation

Summary

Genetically engineered biological preparations (GEBP) are successfully used in various immunosuppressive diseases. Despite the effectiveness of GEBP, some patients experience primary non-response, as well as loss of effect from therapy. There is a need to objectively assess the effect of the therapy for its timely correction. **The aim** of the work was to determine the survival rate of GIBP depending on the form of pathology, drug, age, and immune indices in children with Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), psoriasis (PS), multiple sclerosis (MS).

Materials and methods. Three hundred eighty three children (1394 observations) were examined in dynamics: 117 children with BC (treated by infliximab (IFX)/adalimumab (ADA), 83 children with UC (IFX/ADA), 87 children with PS (ADA), 96 children with PC (IFN β 1 α) during the maintenance course therapy. Lymphocytes were immunophenotyped by flow cytometry with the determination of Treg (CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}), Th17 lymphocytes (CD4⁺CD161⁺CD3⁺), succinate dehydrogenase (SDH) activity in Treg. Data processing was carried out using Statistica 16.0 application. Kaplan–Mayer survival curves are constructed. The significance of the differences between the groups was assessed using the Gehan–Wilcoxon criterion ($p < 0.05$).

Results. The survival rate of biological therapy in CD patients on IFX therapy is significantly higher than in children with UC — 161 weeks versus 135 weeks. There was no difference in CBT on ADA therapy between patients with CD and UC. The IBT index depends on the age of the patients: on IFX therapy (159 weeks) the best indices were in CD patients over 12 years. Combination therapy improves the survival of TNF blockers in patients with IBD (azathioprine) and PS (methotrexate). The survival of GIBP is influenced by the ratio of effector and regulatory cells (Th17/Treg) and the functional activity of Treg (SDH activity). A decrease in IBD was revealed in patients with IBD, PS, and MS with an increase in the Th17/Treg index above the age norm and a decrease in the activity of SDH in Treg below the norm.

Conclusion. The survival rate of biological therapy for immunosuppressive diseases in children depends on the form of pathology, the drug, the age of patients, previous therapy, combination therapy, as well as immune indices during the maintenance course. Monitoring of Th17/Treg and SDH activity in Treg may be an important laboratory criterion for the effectiveness of GIBP.

Keywords: children; TNF blockers; interferon β 1 α ; inflammatory bowel diseases; psoriasis; multiple sclerosis; survival of biological therapy

For citation: Radygina T.V., Petrichuk S.V., Fisenko A.P., Kuptsova D.G., Kurbatova O.V., Abdullaeva L.M., Freydlin E.V., Potapov A.S., Murashkin N.N., Kuzenkova L.M., Semikina E.L. The survival rate of biological therapy in immunosuppressive diseases in children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2024; 27(5): 322–330. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-5-322-330> <https://elibrary.ru/oudmje>

For correspondence: Tatiana V. Radygina, PhD., senior research associate, Laboratory of experimental immunology and virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, radygina.tv@nczd.ru

Contribution: Radygina T.V., Petrichuk S.V. — research concept and design of the study; Radygina T.V., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Kurbatova O.V., Abdullaeva L.M., Freydlin E.V., Potapov A.S., Kuzenkova L.M. — collection and processing of material; Radygina T.V. — writing the text; Radygina T.V., Petrichuk S.V., Fisenko A.P., Kuptsova D.G., Kurbatova O.V., Potapov A.S., Murashkin N.N., Kuzenkova L.M., Semikina E.L. — editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Radygina T.V., <https://orcid.org/0000-0003-4704-6885>
Petrichuk S.V., <https://orcid.org/0000-0003-0896-6996>
Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>
Kuptsova D.G., <https://orcid.org/0000-0001-7771-3314>
Kurbatova O.V., <https://orcid.org/0000-0002-9213-5281>
Abdullaeva L.M., <https://orcid.org/0000-0003-1574-2050>
Freydlin E.V., <https://orcid.org/0000-0002-5645-5181>
Potapov A.S., <https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>
Murashkin N.N., <https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>
Kuzenkova L.M., <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>
Semikina E.L., <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: September 05, 2024

Accepted: October 08, 2024

Published: November 12, 2024

Введение

Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) произвело революцию в лечении иммунозависимых заболеваний (ИЗЗ). Применение ГИБП позволяет контролировать течение хронических болезней [1, 2]. Ключевым де-

фектом в иммунопатогенезе ИЗЗ является нарушение баланса между популяциями эффекторных (Th1/Th2, Th17, Th9) и регуляторных (Treg) лимфоцитов [3–5]. Одной из причин дисбаланса между популяциями лимфоцитов является нарушение иммунометаболизма — повышение интенсивности гликолиза и снижение процессов окислительного фосфорилирования,

приводящего к активации клеток-эффекторов [6, 7]. Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), которая является белком 2-го комплекса окислительного фосфорилирования и ферментом цикла трикарбоновых кислот, коррелирует с тяжестью патологического процесса при ИЗЗ [8]. Дисбаланс между эффекторными и регуляторными клетками приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов, которые вызывают весь спектр клинических проявлений у пациентов с ИЗЗ, в том числе при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), псориазе (ПС) и рассеянном склерозе (РС) [5, 9, 10]. За последние 2 десятилетия созданы ГИБП, действие которых основано на блокировании активности различных цитокинов и малых молекул, в том числе фактора некроза опухоли (TNF) (инфликсимаб — IFX, адалимумаб — ADA, этанерцепт — ETA), интерлейкина-12/23 (устекинумаб — UST), интегрин $\alpha_4\beta_7$ (ведолизумаб — VDZ), янус-киназа (тофацитиниб), применяющихся для лечения ВЗК, ПС [11]. Кроме блокирования определённых цитокинов и сигнальных молекул, ГИБП ингибируют активацию эффекторных клеток и способствуют усилению продукции противовоспалительного цитокина интерлейкина-10, как это показано для интерферона- $\beta 1\alpha$ (IFN $\beta 1\alpha$) [12]. Накоплен опыт применения ГИБП и сравнения эффективности использования того или иного препарата в качестве 1-й или 2-й линии терапии при ВЗК и ПС [13]. При этом установлено, что у 25% больных с ВЗК и 20% пациентов с ПС наблюдается первичная невосприимчивость к ГИБП, а у трети больных при этих заболеваниях происходит потеря эффекта к году терапии [14, 15].

Для оценки эффективности терапии в условиях клиники удобен показатель выживаемости биологической терапии (ВБТ) — отрезок времени от начала лечения ГИБП до его прекращения. ВБТ отражает не только эффективность терапии, но и её переносимость и приемлемость для пациента [16]. Показатель ВБТ позволяет сравнивать эффективность разных препаратов. При длительном наблюдении взрослых пациентов с болезнью Крона (10 лет) показано преимущество использования IFX перед ADA в качестве терапии 1-й линии [13]. Лучший показатель ВБТ у детей с псориазом показан для UST по сравнению с ETA и ADA [17]. Учитывая накопленный опыт применения ГИБП, надежды исследователей на повышение эффективности терапии связаны с персонализированным подходом к выбору препарата. Предпосылками к внедрению персонализированного лечения являются широкий арсенал ГИБП, анализ выживаемости разных препаратов, идентификация новых биомаркеров и терапевтических мишеней, а также понимание механизмов этиопатогенеза ИЗЗ.

Цель работы: определить выживаемость ГИБП в зависимости от формы патологии, препарата, возраста и иммунных показателей у детей с болезнью Крона (БК), язвенным колитом (ЯК), ПС, РС.

Материалы и методы

На фоне поддерживающей биологической терапии проведено динамическое обследование 383 детей (1394 наблюдения) в возрасте 6–18 лет с БК, ЯК, ПС и РС. Для определения зависимости терапии от возраста

больные были распределены на группы: младше 6 лет, 6–12 лет, старше 12 лет. Распределение пациентов с ВЗК: младше 6 лет — 165 наблюдений, 6–12 лет — 399, старше 12 лет — 353. Распределение пациентов с ПС: 6–12 лет — 82 наблюдения, старше 12 лет — 128. Все больные РС (269 наблюдений) были старше 12 лет. Протокол исследования был одобрен независимым локальным этическим комитетом. Родители пациентов дали добровольное письменное информированное согласие на участие в работе.

Клинико-anamnestические сведения о больных всех обследованных групп с указанием длительности заболевания, терапии и её длительности, кратности введения ГИБП представлены в **таблице**.

Применение ГИБП у части больных сопровождалось комбинированной терапией. Пациенты с ВЗК получали дополнительную терапию азатиоприном (AZA): 80% детей (362 наблюдения), получавших IFX, и 46% детей (213 наблюдений) на терапии ADA. Часть пациентов с ПС — 44% детей (92 наблюдения) дополнительно получали метотрексат (MT); 39% пациентов с ВЗК, получавших ADA, имели предшествующую терапию IFX. Смена терапии с IFX на ADA в 20% случаев была из-за непереносимости препарата, а в 80% случаев — из-за неэффективности IFX.

Образцы крови у всех пациентов были получены из локтевой вены натощак в пробирки «BDVacutainer» с антикоагулянтом K_2 -ЭДТА. Иммунофенотипирование лимфоцитов крови проводили с помощью проточной цитометрии («Novocyte», «ACEA Biosciences»). Использовали моноклональные антитела («Beckman Coulter»), конъюгированные с флюорохромами: CD4-FITC (cat. A07750), CD127-PE (cat. IM 10980U), CD25-PC7 (cat. A52882), CD161-PE (cat. IM 3450), CD3-PC5 (cat. A07749). Для выделения популяций Treg (CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}) и Th17 лимфоцитов (CD4⁺CD161⁺CD3⁺) использовали тактику пошагового гейтирования. Активность СДГ определяли с помощью проточной цитометрии иммуноцитохимическим методом, основанным на изменении бокового светорассеяния гранул лимфоцитов после проведения цитохимической реакции [18].

Статистическая обработка данных и построение кривых выживаемости Каплана–Майера проведены с помощью прикладных программ «Statistica v. 16.0» («StatSoft Inc.»). Описательная статистика количественных признаков представлена в формате: среднее \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Значимость различий между кривыми выживаемости оценивали по критерию Гехана–Вилкоксона. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнение выживаемости терапии у пациентов с БК и ЯК, получавших IFX/ADA

Выявлены значимые различия между кривыми выживаемости у пациентов с БК и ЯК (**рис. 1**). Средняя выживаемость на терапии IFX у пациентов с БК составила $161,0 \pm 7,4$ нед, с ЯК — $135,0 \pm 6,7$ нед (**рис. 1, а**). Средняя выживаемость на терапии ADA для пациентов с БК и ЯК составляла $134,0 \pm 4,5$ нед против $117,7 \pm 9,1$ нед соответственно (**рис. 1, б**).

Клинико-anamnestические данные пациентов
 Clinical and anamnesic data of patients

Диагноз Diagnosis	БК CD	ЯК UC	ПС PS	РС MS
Число больных Number of patients	117	83	87	96
Число наблюдений Number of observations	583	334	210	269
Возраст, лет Age, years Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	14 (10,8–15,8)	12,1 (7,1–15,5)	10,8 (7,7–14,3)	15,9 (14,7–17,2)
ГИБП, доза ГЕВР, dose	IFX, 5–10 мг/кг mg/kg ADA, 40 мг mg		ADA, 40 мг mg	IFNβ1α, 22 мкг mcg/ 44 мкг mcg
Длительность заболевания, лет Duration of disease, years	IFX 3,8 (2,6–5,7)	IFX 3,5 (1,9–6,5)	5 (3–8)	1,7 (0,9–3,4)
Кратность введения ГИБП Frequency of administration	IFX, 1 раз в 8/6 нед once in 8/6 weeks ADA, 2 раза в неделю 2 times a week		1 раз в 2/1 нед once a 2/1 week	3 раза в неделю 3 times a week
Длительность терапии, нед Duration of therapy, weeks	IFX 44 (7–93)	IFX 36 (14–80)	44 (14–92)	59 (21–129)
	ADA 53 (26–112)	ADA 38 (19–95)		

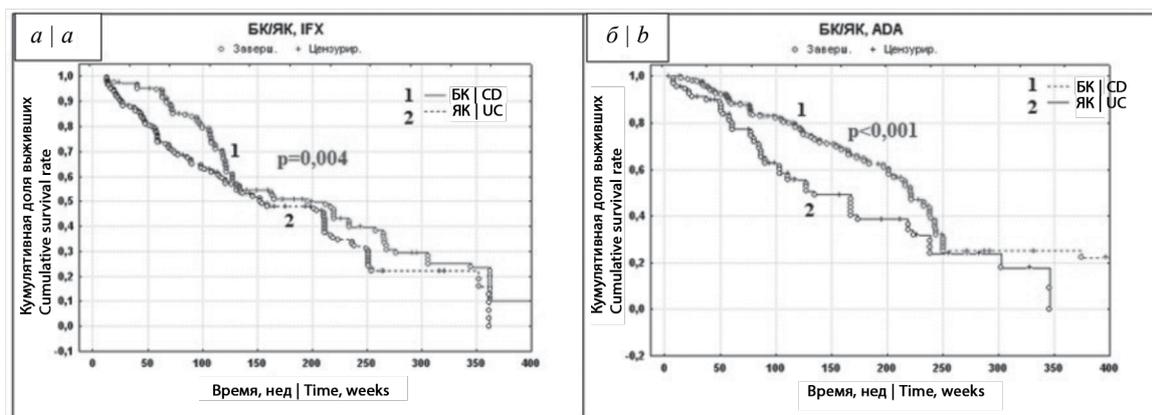


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана–Майера для пациентов с БК и ЯК, получавших IFX (а) и ADA (б).
 Fig. 1. Kaplan–Meier survival curves for patients with CD and UC treated with IFX (a) and ADA (b).

Сравнение выживаемости между препаратами IFX и ADA у пациентов с БК и ЯК

Сравнение кривых выживаемости IFX и ADA у детей с БК и ЯК в разных возрастных группах показало, что у пациентов с БК в группе детей старше 12 лет получены существенно большие значения выживаемости на терапии IFX по сравнению с ADA: $158,7 \pm 7,0$ нед против ADA — $123,2 \pm 7,1$ нед; $p < 0,001$; рис. 2, а). У детей с БК в возрасте 6–12 лет значимых различий ВБТ между IFX и ADA не выявлено. Средняя выживаемость для IFX составила $154,1 \pm 11,2$ нед; для ADA — $167,3 \pm 5,5$ нед; $p = 0,605$.

У пациентов с ЯК различий по выживаемости между IFX и ADA в обеих возрастных категориях не выявлено. Средняя выживаемость детей старше 12 лет на IFX —

$127,9 \pm 15,2$ нед; на ADA — $104,9 \pm 12,5$ нед; $p = 0,687$ (рис. 2, б); а детей в возрасте 6–12 лет — $146,9 \pm 13,0$ нед для IFX и $112,9 \pm 24,0$ нед для ADA; $p = 0,450$.

Сравнение выживаемости блокаторов TNF между разными возрастными группами

Анализ кривых выживаемости на терапии IFX выявил значимые различия у пациентов с БК и ЯК между разными возрастными группами (рис. 3).

Большие значения ВБТ у пациентов с БК на терапии IFX выявлены для детей старше 12 лет — $169,1 \pm 8,7$ нед, которые существенно превышали уровень ВБТ в группе детей в возрасте 6–12 лет ($153,0 \pm 15,9$ нед; $p < 0,001$) и в группе младше 6 лет ($115,1 \pm 15,2$ нед; $p < 0,001$; рис. 3, а).

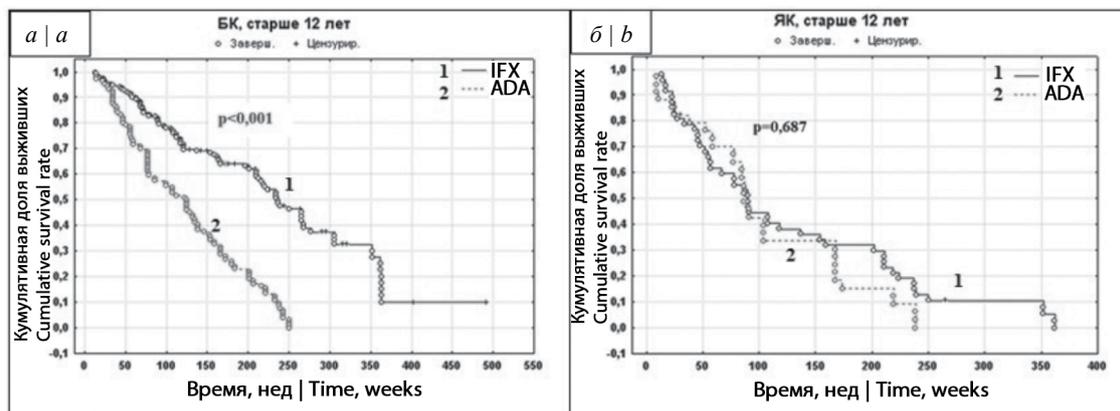


Рис. 2. Кривые выживаемости Каплана–Майера для IFX и ADA у детей с БК и ЯК в группах старше 12 лет.

a — кривые выживаемости Каплана–Майера IFX и ADA у детей с БК старше 12 лет; *b* — кривые выживаемости Каплана–Майера IFX и ADA у детей с ЯК старше 12 лет.

Fig. 2. Kaplan–Meier survival curves for IFX and ADA in children with CD and UC in groups over 12 years of age.

a — Kaplan–Meier survival curves of IFX and ADA in children with CD over 12 years; *b* — Kaplan–Meier survival curves of IFX and ADA in children with UC over 12 years.

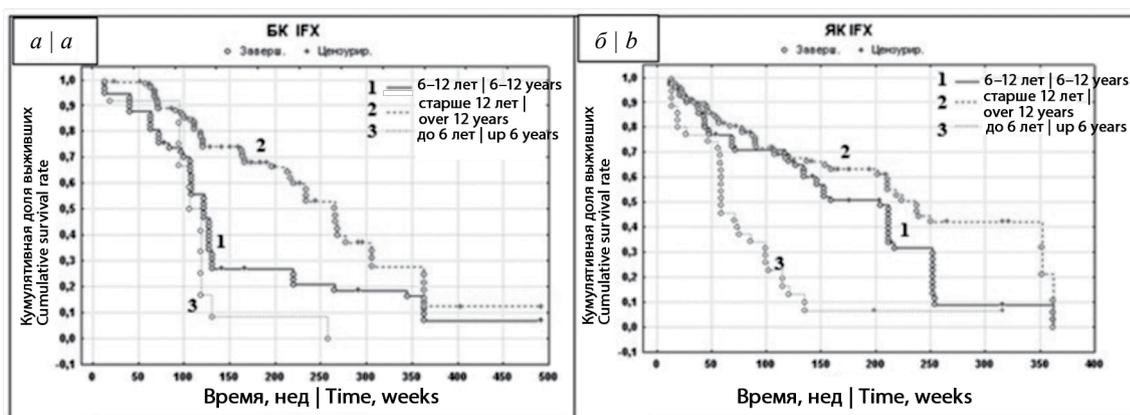


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана–Майера у детей с БК, получавших IFX (*a*) и с ЯК, получавших ADA (*b*), в разных возрастных группах.

Fig. 3. Kaplan–Meier survival curves in children with CD treated with IFX (*a*) and with UC treated with ADA (*b*) in different age groups.

У больных с ЯК на терапии IFX меньшие значения ВБТ наблюдались в группе пациентов младше 6 лет ($77,6 \pm 10,0$ нед) и были значительно ниже по сравнению с ВБТ в группе детей в возрасте 6–12 лет ($152,1 \pm 18,1$ нед; $p < 0,001$) и по сравнению с ВБТ в группе старше 12 лет ($142,9 \pm 10,0$ нед, $p < 0,001$; **рис. 3, б**).

Значимых различий ВБТ у пациентов с БК на терапии ADA между возрастными группами старше 12 лет ($127,9 \pm 15,2$ нед) и 6–12 лет ($104,9 \pm 12,5$ нед) не выявлено. Существенных различий ВБТ у больных с ЯК на терапии ADA между возрастными группами старше 12 лет ($124,4 \pm 10,6$ нед) и 6–12 лет ($126,7 \pm 20,4$ нед) также не выявлено. Кривые выживаемости ADA в возрастной группе младше 6 лет не анализировалась из-за её малочисленности.

Анализ кривых выживаемости у детей с ПС, получавших ADA, между группами детей в возрасте 6–12 лет и старше 12 лет значимых различий не выявил. Средние значения выживаемости для группы старше 12 лет составили $169,1 \pm 18,3$ нед, для группы 6–12 лет — $171,1 \pm 11,1$ нед; $p = 0,466$.

Влияние предшествующей терапии ГИБП на ВБТ

Сравнение ВБТ для пациентов с ВЗК, у которых произошла смена препарата с IFX на ADA, и больных, для которых ADA являлся первым препаратом ГИБП, показало, что ВБТ у пациентов на терапии ADA была значительно большей у пациентов с предшествующей терапией IFX. Средняя продолжительность выживаемости у пациентов на ADA с предшествующей терапией IFX составила $127,6 \pm 12,2$ нед. При этом у больных, где ADA являлся первым препаратом, ВБТ была существенно меньшей — $76,4 \pm 9,9$ нед, $p < 0,001$ (**рис. 4**).

Влияние комбинированной терапии на ВБТ

Анализ ВБТ у детей на терапии ГИБП и на терапии ГИБП в комбинации с дополнительной иммуносупрессивной терапией показал преимущество комбинированной терапии. Лучшие показатели ВБТ были выявлены у больных ВЗК на терапии ГИБП с азатиоприном как для IFX (**рис. 5, a**), так и для ADA. Средние значения ВБТ составили для IFX с AZA $70,5 \pm 2,8$ нед, без AZA —

48,7 ± 5,4 нед, $p = 0,003$; для ADA с AZA — 65,4 ± 4,3 нед, без AZA — 56,1 ± 4,7 нед, $p = 0,044$. Аналогичные данные получены у больных ПС, у которых была терапия ADA в сочетании с метотрексатом. Средние значения ВБТ в группе пациентов с комбинированной терапией составили 91,9 ± 9,1 нед с МТ против 81,4 ± 12,8 нед у больных на терапии ADA, $p = 0,034$ (рис. 5, б). Однако после 2 лет применения IFX в комбинации с AZA у пациентов с ВЗК и 3 лет использования ADA с МТ у больных ПС разницы между кривыми выживаемости не наблюдалось (рис. 5).

Влияние иммунных показателей на ВБТ у пациентов с ИЗЗ

Выживаемость ГИБП была проанализирована у пациентов с ИЗЗ в зависимости от индекса Th17/Treg и активности СДГ в Treg (рис. 6). Референсные значения для индекса Th17/Treg и активности СДГ в Treg взяты из ранее опубликованных данных [19, 20].

У больных ВЗК на терапии IFX в зависимости индекса Th17/Treg установлены значимые различия показателей ВБТ в группах пациентов с повышенным индексом

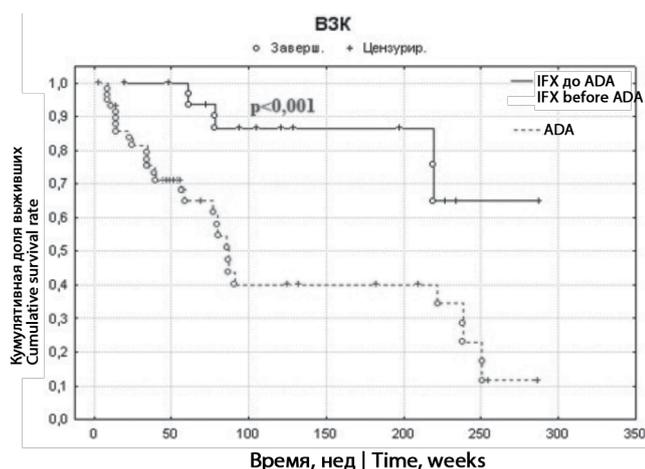


Рис. 4. Кривые выживаемости Каплана–Майера у пациентов с ВЗК на терапии ADA.

Fig. 4. Kaplan–Mayer survival curves in IBD patients on ADA therapy.

(103,8 ± 15,5 нед) и при индексе в пределах возрастных референсных интервалов (159,3 ± 4,6 нед; $p = 0,002$). У больных ВЗК на терапии ADA в зависимости индекса Th17/Treg также выявлены значимые различия показателей ВБТ у пациентов с повышенным индексом (108,9 ± 8,7 нед) против ВБТ для пациентов, у которых индекс был в пределах возрастных референсных значений (145,7 ± 8,5 нед; $p = 0,005$) (рис. 6, а). Следует отметить, что значимость различий показателей ВБТ у пациентов с ВЗК сохраняется до 5 лет терапии.

У больных ПС большие значения ВБТ наблюдались в группах пациентов с индексом Th17/Treg (168,4 ± 7,4), соответствующим возрастным референсным диапазоном. Среднее значение ВБТ при индексе Th17/Treg у пациентов с ПС выше референсных значений составило 106,9 ± 10,3 нед; $p < 0,001$ (рис. 6, б).

У больных РС большие значения ВБТ наблюдались в группах пациентов с индексом Th17/Treg (159,3 ± 14,7 нед) и соответствовали возрастным референсным диапазонам. Средние значения ВБТ у пациентов с РС выше референсных значений — 113 ± 9,5 нед; $p < 0,001$.

У всех больных ИЗЗ анализ показателей ВБТ выявил значимые различия в группах пациентов со сниженной активностью СДГ в Treg и в группах пациентов, у которых активность СДГ в Treg соответствовала референсным значениям (рис. 6).

У больных ВЗК, получавших IFX, ВБТ в зависимости от уровня активности СДГ в Treg существенно различалась в течение 5 лет терапии. Средние значения ВБТ в группе пациентов со сниженной активностью СДГ в Treg составили 107,7 ± 12,1 нед, а в группе пациентов, у которых СДГ в Treg находилась в пределах референсных интервалов, — 158,0 ± 14,1 нед; $p = 0,003$ (рис. 6, в). У больных ВЗК, получавших ADA, различия в показателях ВБТ сохранялись и после 5 лет приёма препарата и составляли в группе пациентов со сниженной активностью СДГ в Treg 120,1 ± 8,2 нед, а в группе пациентов, у которых СДГ в Treg находилась в пределах референсных интервалов, — 146,7 ± 9,9 нед; $p < 0,001$.

У больных ПС, получавших ADA, средние значения ВБТ составляли в группе пациентов со сниженной активностью СДГ в Treg 145,21 ± 8,20 нед, в груп-

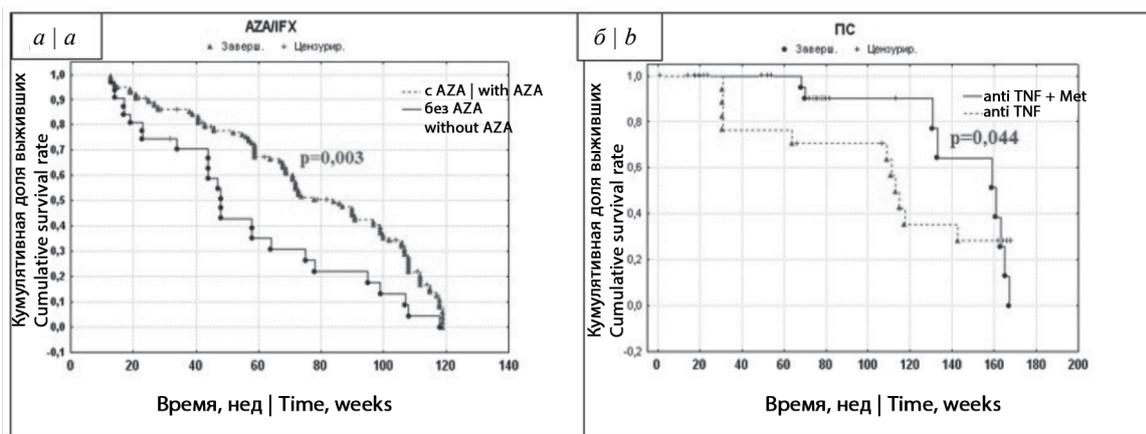


Рис. 5. Кривые выживаемости Каплана–Майера для пациентов с ВЗК (а) и ПС (б) в зависимости от комбинированной терапии.

Fig. 5. Kaplan–Mayer survival curves in patients with inflammation bowel diseases (a) and patients with psoriasis (b) in dependence on combination therapy.

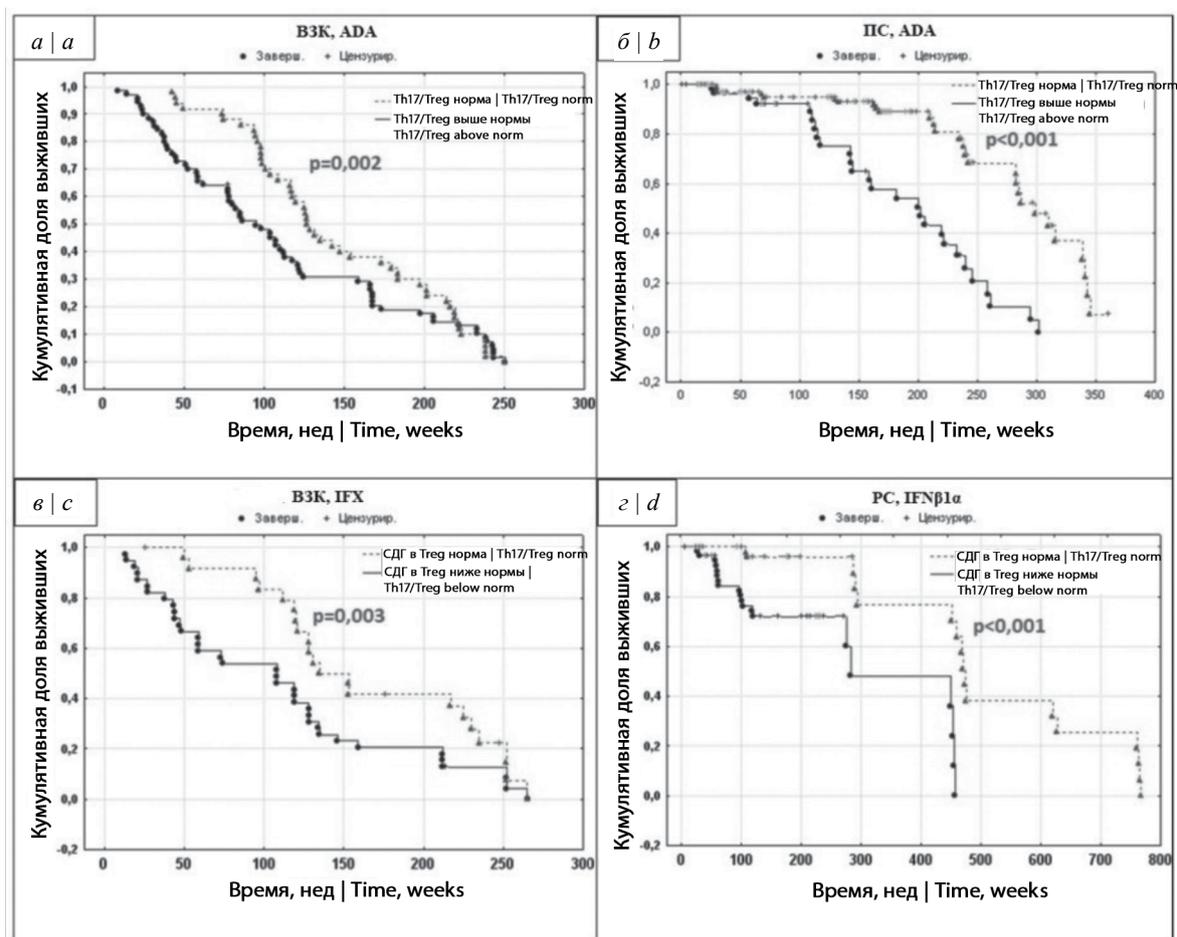


Рис. 6. Кривые выживаемости ГИБП Каплана–Майера для пациентов с ВЗК и ПС в зависимости от иммунных показателей.

a — пациенты с ВЗК, получавшие ADA, в зависимости от индекса Th17/Treg; *b* — пациенты с ПС, получавших ADA, в зависимости от индекса Th17/Treg; *c* — пациенты с ВЗК, получавшие IFX, в зависимости от активности СДГ в T-reg; *d* — пациенты с ПС, получавшие IFNβ1α, в зависимости от активности СДГ в T-reg.

Fig. 6. Kaplan–Mayer survival curves of GEBP in patients with IBD and PS depending on immune indices.

a — IBD patients received ADA, depending on the Th17/Treg index; *b* — patients with psoriasis treated with ADA, depending on the Th17/Treg index; *c* — IBD patients treated with IFX, depending on the activity of SDH in T-reg; *d* — patients with psoriasis received IFNβ1α depending on the activity of SDH in T-reg.

пе пациентов, у которых СДГ в Treg находилась в пределах референсных интервалов, — $162,5 \pm 11,2$ нед; $p = 0,029$.

У больных РС различия в ВБТ сохранялись при длительном приёме IFNβ1α (более 9 лет), средние значения ВБТ в группе пациентов со сниженной активностью СДГ в Treg составляли $151,6 \pm 14,7$ нед, в группе пациентов, у которых СДГ в Treg находилась в пределах референсных интервалов, — $222,0 \pm 25,2$; $p < 0,001$ (рис. 4, з).

Обсуждение

ВЗК, ПС и РС являются хроническими иммуноопосредованными заболеваниями, лечение которых проводится длительно (пожизненно). В детской клинической практике, по сравнению со взрослыми, для лечения ИЗЗ список биологических препаратов ограничен. Для лечения больных ВЗК разрешёнными к применению препаратами являются только IFX (старше 6 лет) и ADA (при ЯК разрешён с 5 лет) [21, 22]. В случае отсутствия эффективности блокаторов TNF возможно назначение

UST или VDZ, но только по решению врачебной комиссии [23]. У детей с РС разрешены к применению IFN-β — 1-я линия (с 12 лет) и финголимод — 2-я линия (с 10 лет) [24]. Для лечения детей с ПС список разрешённых препаратов шире, чем при ВЗК и РС, однако имеются возрастные ограничения для UST (старше 12 лет — 3-я линия терапии) [28]. В России для лечения детей с ПС разрешены ADA и ETA (1-я линия), ингибиторы интерлейкинов (UST, секукинамаб, иксекизумаб) [25]. Нами установлено, что выживаемость IFX при ВЗК зависит от формы патологии. Лучшие показатели выживаемости IFX наблюдались у пациентов с БК, что согласуется с данными других авторов, показавших, что взрослые больные с ЯК подвергались более высокому риску потери ответа от терапии, чем пациенты с БК [26]. В то же время показатели ВБТ на терапии ADA у пациентов с БК и ЯК не различались.

Анализ выживаемости IFX и ADA у больных ВЗК показал, что на показатель ВБТ влияет возраст пациентов. Лучшие показатели ВБТ выявлены у пациентов с

БК на IFX в возрастной группе старше 12 лет. Меньшие показатели ВБТ отмечены у больных ЯК младше 6 лет. При этом у больных ЯК в разных возрастных группах не установлено различия в показателях выживаемости при сравнении IFX и ADA. Несмотря на то что IFX является химерным моноклональным антителом, у пациентов с БК отмечены лучшие показатели ВБТ по сравнению с ADA (гуманизированным МАТ), что согласуется с данными, полученными у взрослых пациентов [13].

Ранее было показано, что больные ЯК или БК с неэффективностью блокаторов TNF из-за потери ответа или непереносимости при переходе на другой класс биологических препаратов имели лучшие результаты, чем те, кто переходил на другой анти-TNF-препарат [13]. Описаны группы пациентов, достигшие ремиссии ВЗК на 6–8-й неделе терапии IFX (3-й препарат) после неудачи приёма IFX (1-й препарат) и ADA (2-й препарат) [27]. Причём, как полагают, эффективность 2-го анти-TNF-препарата у пациентов с БК зависит от причины переключения: частота ремиссии на 2-м анти-TNF-препарате была выше в случае отмены первого анти-TNF-препарата из-за непереносимости (61%), по сравнению со вторичной (45%) или первичной потерей эффекта (30%) [28].

При сравнении пациентов, у которых ADA был 1-м препаратом, с больными, у которых ADA был 2-м препаратом после потери эффекта от терапии IFX, нами установлено, что ВБТ была выше у больных с предшествующей терапией IFX. Ранее было показано, что сочетание IFX с иммунодепрессантами (тиопуринами или метотрексатом) может улучшить фармакокинетику IFX и его эффективность [29]. Однако применение IFX с азатиоприном связано с повышенным риском развития инфекций и злокачественных новообразований [29]. Кроме того, нами выявлено, что ВБТ при комбинированной терапии (азатиоприн при ВЗК, метотрексат при ПС) больше, чем у больных только на биологической терапии, но при определённой длительности применения — для ВЗК не более 2 лет, при ПС — не более 3 лет.

Соотношение популяций Th17/Treg играет важную роль при иммунопатогенезе ИЗЗ [30–32]. Популяции лимфоцитов имеют уникальный метаболический профиль. Дисрегуляция метаболической активности Т-клеток является одной из причин развития аутоиммунных реакций [33]. При этом нарушения окислительного фосфорилирования в Treg способствуют их дисфункции и усилению процессов дифференцировки наивных Т-клеток в эффекторные клетки (Th1/Th17-лимфоциты) с активацией процессов гликолиза [34]. Нами показано, что увеличение индекса Th17/Treg, а также снижение активности СДГ в Treg влияют на снижение ВБТ при ВЗК, ПС и РС. Мониторинг соотношения Th17/Treg и анализ активности СДГ в Treg могут быть значимыми лабораторными критериями эффективности ГИБП.

Таким образом, на ВБТ у детей с ИЗЗ влияет нозология, применяемый препарат, возраст пациентов, предшествующая биологическая терапия, применение дополнительных иммуносупрессоров, а также соотношение Th17/Treg и изменения активности СДГ в регуляторных Т-клетках.

Литература

(п.п. 3–15; 23; 26–34 см. References)

1. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., Веселов А.В., Коротаева Т.В., Лиля А.М. и др. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. *Альманах клинической медицины*. 2020; 48(6): 422–36. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-050> <https://elibrary.ru/nqfftp>
2. Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Системная терапия псориаза: от метотрексата до генно-инженерных биологических препаратов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020; 96(3): 7–26. <https://doi.org/10.25208/vdv1162> <https://elibrary.ru/oruvzi>
16. Лыткина К.А., Лукина Г.В., Кольцова Е.Н., Шмидт Е.И., Жилев Е.В. Выживаемость биологической терапии у пациентов с псориагическим артритом. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019; 3(11-2): 86–9. <https://elibrary.ru/aidlms>
17. Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н. Выживаемость биологической терапии у детей, страдающих псориазом: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2021; 20(5): 451–8. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2323> <https://elibrary.ru/gorfcc>
18. Петричук С.В., Измайлова Т.Д., Радыгина Т.В. Способ измерения митохондриальной активности лимфоцитов. Патент РФ № 2302635; 2007. <https://elibrary.ru/zheslh>
19. Курбатова О.В., Петричук С.В., Мовсисян Г.Б., Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Анушенко А.О. и др. Роль малых популяций лимфоцитов при формировании фиброза печени у детей с гликогенной болезнью. *Российский иммунологический журнал*. 2023; 26(3): 337–44. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-10013-ROM> <https://elibrary.ru/flkrlm>
20. Курбатова О.В., Купцова Д.Г., Закиров Р.Ш., Радыгина Т.В., Мовсисян Г.Б., Фрейдлин Е.В. и др. Перспективы изучения иммунометаболизма в клинической практике. *Вестник Ташкентской медицинской академии*. 2023; 3(1): 98.
21. *Клинические рекомендации. Болезнь Крона*. М.; 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/682_1
22. *Клинические рекомендации. Язвенный колит*. М.; 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/391_2
24. Абдуллаева Л.М., Бурсагова Б.И., Куренков А.Л., Кузенкова Л.М. Лечение рассеянного склероза у детей: обзор клинических исследований. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадалаяна*. 2023; 4(1): 43–51. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-1-43-51> <https://elibrary.ru/yjkpuu>
25. *Клинические рекомендации. Псориаз*. М.; 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/234_226

References

1. Abduganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A., Veselov A.V., Korotaeva T.V., Lila A.M., et al. Early administration of genetically engineered biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: opportunities and prospects. An experts' opinion. *Almanakh klinicheskoy meditsiny*. 2020; 48(6): 422–36. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-050> <https://elibrary.ru/nqfftp> (in Russian)
2. Olishova O.Yu., Anpilogova E.M. Systemic treatment of psoriasis: from methotrexate to biologics. *Vestnik dermatologii i venereologii*. 2020; 96(3): 7–26. <https://doi.org/10.25208/vdv1162> <https://elibrary.ru/oruvzi> (in Russian)
3. Lu Q., Yang M.F., Liang Y.J., Xu J., Xu H.M., Nie Y.Q., et al. Immunology of inflammatory bowel disease: molecular mechanisms and therapeutics. *J. Inflamm Res*. 2022; 15: 1825–44. <https://doi.org/10.2147/JIR.S353038>
4. Sieminska I., Pieniawska M., Grzywa T.M. The immunology of psoriasis-current concepts in pathogenesis. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2024; 66(2): 164–91. <https://doi.org/10.1007/s12016-024-08991-7>
5. Baecher-Allan C., Kaskow B.J., Weiner H.L. Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy. *Neuron*. 2018; 97(4): 742–68. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.021>
6. Pucino V., Guma M. Editorial: The role of immunometabolism in autoimmune mediated and autoinflammatory disorders. *Front. Immunol*. 2022; 13: 969939. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.969939>
7. Qin Y., Gao C., Luo J. Metabolism characteristics of Th17 and regulatory T cells in autoimmune diseases. *Front. Immunol*. 2022; 13: 828191. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.828191>

8. Moosavi B., Zhu X.L., Yang W.C., Yang G.F. Genetic, epigenetic and biochemical regulation of succinate dehydrogenase function. *Biol. Chem.* 2020; 401(3): 319–30. <https://doi.org/10.1515/hsz-2019-0264>
9. Nakase H., Sato N., Mizuno N., Ikawa Y. The influence of cytokines on the complex pathology of ulcerative colitis. *Autoimmun. Rev.* 2022; 21(3): 103017. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.103017>
10. Mohd Noor A.A., Azlan M., Mohd Redzwan N. Orchestrated cytokines mediated by biologics in psoriasis and its mechanisms of action. *Biomedicines.* 2022; 10(2): 498. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020498>
11. Selinger C.P., Rosiou K., Lenti M.V. Biological therapy for inflammatory bowel disease: cyclical rather than lifelong treatment? *BMJ Open Gastroenterol.* 2024; 11(1): e001225. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2023-001225>
12. Zettl U.K., Hecker M., Aktas O., Wagner T., Rommer P.S. Interferon β -1a and β -1b for patients with multiple sclerosis: updates to current knowledge. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2018; 14(2): 137–53. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1426462>
13. Kapizioni C., Desoki R., Lam D., Balendran K., Al-Sulais E., Subramanian S., et al. Biologic therapy for inflammatory bowel disease: real-world comparative effectiveness and impact of drug sequencing in 13 222 patients within the UK IBD BioResource. *J. Crohns Colitis.* 2024; 18(6): 790–800. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad203>
14. Chanchlani N., Lin S., Bewshea C., Hamilton B., Thomas A., Smith R., et al. Mechanisms and management of loss of response to anti-TNF therapy for patients with Crohn's disease: 3-year data from the prospective, multicentre PANTS cohort study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2024; 9(6): 521–38. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00044-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00044-X)
15. Phan C., Beauchet A., Burztein A.C. Biological treatments for paediatric psoriasis: a retrospective observational study on biological drug survival in daily practice in childhood psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019; 33(10): 1984–92. <https://doi.org/10.1111/jdv.15579>
16. Lytkina K.A., Lukina G.V., Koltsova E.N., Schmidt E.I., Zhi-lyayev E.V. Biologic therapy survival in patients with psoriatic arthritis. *RMJ. Meditsinskoe obozrenie.* 2019; 3(11-2): 86–9. <https://elibrary.ru/aidlms> (in Russian)
17. Ivanov R.A., Murashkin N.N. Biological therapy survivability in children with psoriasis: cohort study. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2021; 20(5): 451–8. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2323> <https://elibrary.ru/gorfcc> (in Russian)
18. Petrichuk C.V., Izmailova T.D., Radygina T.V. Method for measuring mitochondrial lymphocyte activity. Patent RF № 2302635; 2007. <https://elibrary.ru/zheslh> (in Russian)
19. Kurbatova O.V., Petrichuk S.V., Movsesian G.B., Kuptsova D.G., Radygina T.V., Anishchenko A.O., et al. The role of small populations of lymphocytes in the formation of liver fibrosis in children with glycogen disease. *Rossiskiy immunologicheskij zhurnal.* 2023; 26(3): 337–44. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-10013-ROM> <https://elibrary.ru/fklrml> (in Russian)
20. Kurbatova O.V., Kuptsova D.G., Zakirov R.Sh., Radygina T.V., Movsisyan G.B., Freidlin E.V., et al. Prospects for studying immunometabolism in clinical practice. *Vestnik Tashkentskoy meditsinskoy akademii.* 2023; 3(1): 98. (in Russian)
21. *Clinical recommendations. Crohn's disease.* Moscow; 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/682_1 (in Russian)
22. *Clinical recommendations. Ulcerative colitis.* Moscow; 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/391_2 (in Russian)
23. van Rhenen P.F., Aloi M., Assa A., Bronsky J., Escher J.C., Fagerberg U.L., et al. The medical management of paediatric Crohn's disease: an ECCO-ESPGHAN guideline update. *J. Crohns Colitis.* 2020; *jjaa*161. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa161>
24. Abdullayeva L.M., Bursagova B.I., Kurenkov A.L., Kuzenkova L.M. Treatment of multiple sclerosis in children: review of clinical trials. *Nevrologicheskij zhurnal imeni L.O. Badalyana.* 2023; 4(1): 43–51. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-1-43-51> <https://elibrary.ru/yjpkpuy> (in Russian)
25. *Clinical recommendations. Psoriasis.* Moscow; 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/234_226 (in Russian)
26. Blesl A., Binder L., Högenauer C. Limited long-term treatment persistence of first anti-TNF therapy in 538 patients with inflammatory bowel diseases: a 20-year real-world study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2021; 54: 667–77. <https://doi.org/10.1111/apt.16478>
27. Gisbert J.P., Chaparro M. Primary failure to an anti-TNF agent in inflammatory bowel Disease: switch (to a second Anti-TNF agent) or swap (for another mechanism of action)? *J. Clin. Med.* 2021; 10(22): 5318. <https://doi.org/10.3390/jcm10225318>
28. Gisbert J.P., Marin A.C., McNicholl A.G., Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 41(7): 613–23. <https://doi.org/10.1111/apt.13083>
29. Dai C., Huang Y.H., Jiang M. Combination therapy in inflammatory bowel disease: Current evidence and perspectives. *Int. Immunopharmacol.* 2023; 114: 109545. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109545>
30. Kim J., Moreno A., Krueger J.G. The imbalance between Type 17 T-cells and regulatory immune cell subsets in psoriasis vulgaris. *Front. Immunol.* 2022; 13: 1005115. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1005115>
31. Yan J.B., Luo M.M., Chen Z.Y., He B.H. The function and role of the Th17/Treg cell balance in inflammatory bowel disease. *J. Immunol. Res.* 2020; 2020: 8813558. <https://doi.org/10.1155/2020/8813558>
32. Mo C., Zeng Z., Deng Q., Ding Y., Xiao R. Imbalance between T helper 17 and regulatory T cell subsets plays a significant role in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 108: 177–83. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.037>
33. Antony I.R., Wong B.H.S., Kelleher D., Verma N.K. Maladaptive T-cell metabolic fitness in autoimmune diseases. *Cells.* 2023; 12(21): 2541. <https://doi.org/10.3390/cells12212541>
34. Pucino V., Guma M. Editorial: The role of immunometabolism in autoimmune mediated and autoinflammatory disorders. *Front. Immunol.* 2022; 13: 969939. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.969939>

Сведения об авторах:

Петричук Светлана Валентиновна, доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр., лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, sito@list.ru; **Фисенко Андрей Петрович**, доктор мед. наук, проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, director@nczd.ru; **Купцова Дарья Геннадьевна**, канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, мл. науч. сотр., лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, dg.kuptsova@gmail.com; **Курбатова Ольга Владимировна**, канд. мед. наук, и.о. зав. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, ст. науч. сотр., лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, врач клинико-диагностической лабораторной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, putintseva@mail.ru; **Абдуллаева Луизат Муслимовна**, мл. науч. сотр., лаб. редких наследственных болезней у детей Медико-генетического центра, врач-невролог отделения психоневрологии и нейрореабилитации Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Потапов Александр Сергеевич**, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр., лаб. научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии, начальник центра воспалительных заболеваний кишечника; зав. гастроэнтерологическим отд-нием с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), potapov@nczd.ru; **Мурашкин Николай Николаевич**, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр., руководитель НИИ детской дерматологии; зав. отд-нием дерматологии и аллергологии, врач дерматолог-венеролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); проф. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ; m_nn2001@mail.ru; **Кузенкова Людмила Михайловна**, доктор мед. наук, проф., начальник центра детской психоневрологии, зав. отд-нием психоневрологии и нейрореабилитации, врач-невролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, kuzenkova@nczd.ru; **Семикина Елена Леонидовна**, доктор мед. наук, руководитель лабораторного отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), semikinaelena@yandex.ru