# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ

Союз педиатров России


## Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.
Выходит один раз в два месяца
ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

**Учредитель**
Союз педиатров России



**Главный редактор**
Баранов А.А., д.м.н., проф., академик РАН
**Заместители главного редактора**
Ван Ден Анкер Д., д.м.н., проф. (Базель, Швейцария);
Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф., академик РАН;
Эрих Й., проф. (Ганновер, Германия)
**Научный редактор**
Сайгитов Р.Т., д.м.н.
**Ответственный секретарь**
Островская А.С.
**Выпускающий редактор**
Сухачёва Е.Л.
**Отдел рекламы**
Крупенченко Е.В., rek@spr-journal.ru
Телефон (916) 650-03-96
Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru
Телефон (916) 650-03-48



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

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



**Редколлегия**

Александров А.Е. (Москва), д.м.н., проф.
Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Баканов М.И. (Москва), д.м.н., проф.
Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф.
Богомильский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., член.-корр. РАН
Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Волгина С.Я. (Казань) д.м.н., проф.
Гаспарян А.Ю. (Бирмингем, Великобритания), д.м.н., проф.
Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США), проф.
Зоркин С.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Иванова В.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., член.-корр. РАН
Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.
Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.
Конова С.Р. (Москва), д.м.н.
Константопоулос А. (Афины, Греция), проф.
Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.
Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.
Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.
Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН
Макарова С.Г. (Москва), д.м.н., проф.
Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.
Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Петеркова В.А. (Москва), д.мн., проф. академик РАН
Петоэлло-Мантовани М. (Фоджиа, Италия), проф.
Печкуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.
Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф., член.-корр. РАН
Пушков А.А. (Москва), к.м.н.
Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.
Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.
Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Рыков М.Ю. (Москва), к.м.н.
Семикина Е.Л. (Москва), д.м.н.
Сухарев А.Г. (Москва), д.мн., проф. академик РАН
Сухарева Л.М. (Москва), д.мн., проф.
Талалаев А.Г. (Москва), д.мн., проф.
Учайкин В.Ф. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.
Эйгеннманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.
Яковлева Т.В. (Москва), д.мн., проф.
Янг Я. (Пекин, Китай), проф.





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

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


Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ.


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

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

**ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ** / 2019 / ТОМ 18 / № 1

# СОДЕРЖАНИЕ


**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Е.Г. Фурман, А.Н. Биянов, А.А. Породиков, О.Б. Бахметьева, В.Г. Друженьков
8 **РОЛЬ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМ ФУНКЦИОНИРУЮЩИМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ПРОТОКОМ**

Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Федосеенко, А.А. Баранов
13 **НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ НАЦИОНАЛЬНОГО КАЛЕНДАРЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК**

**ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ**

Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская, К.Б. Исаева, Т.В. Слепцова, Р.В. Денисова, М.А. Солошенко, О.Л. Ломакина, А.Н. Фетисова, Д.Д. Ванькова, А.А. Альшевская, А.В. Москалев, А.В. Мамутова
31 **РАННИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ДОСТИЖЕНИЯ РЕМИССИИ ПРИ ТЕРАПИИ ЭТАНЕРЦЕПТОМ У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

**ОБМЕН ОПЫТОМ**

Е.Г. Макарова, Т.В. Клепикова, С.Е. Украинцев, О.К. Нетребенко
41 **ДЕТСКИЕ КИСЛОМОЛОЧНЫЕ СМЕСИ С ПРОБИОТИКАМИ: ОБОСНОВАННОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ С ПОЗИЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ**

Ж.М. Сизова, М.Б. Челышкова, Т.В. Семёнова, Е.И. Алексеева, Е.Г. Чистякова, Е.В. Кондрикова, С.А. Князева, Т.Н. Малахова, Е.В. Ших
49 **О РАЗРАБОТКЕ И ПРИМЕНЕНИИ МНОЖЕСТВЕННЫХ КЕЙСОВ В АККРЕДИТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

Н.Н. Мурашкин, Л.А. Опрятин, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев, М.А. Нефёдова
56 **ПРИОБРЕТЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ У ДЕТЕЙ: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ**

**ПРЕСС-РЕЛИЗ**

65 **КОМПАНИЯ «ВТБ МЕДИЦИНСКОЕ СТРАХОВАНИЕ» ПРИНЯЛА УЧАСТИЕ В КРУПНЕЙШЕМ КОНГРЕССЕ ПО ПЕДИАТРИИ**

**ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

66 **ОТВЕЧАЯ НА ВЫЗОВЫ СОВРЕМЕННОСТИ: РОССИЙСКИЕ ДЕТСКИЕ ВРАЧИ ОБСУДИЛИ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ**

**ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ**

73 **ИЛЬИНА СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА**

# CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

Союз педиатров России


## The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002
Issued once in two months
ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

**Founder**
The Union of Pediatricians of Russia



**Editor-in-chief**
Baranov A.A., MD, PhD, professor, academician of RAS
**Deputy editors-in-chief**
Erikh Y., prof. (Hannover, Germany);
Namazova-Baranova L.S., PhD, professor, academician of RAS;
Van Den Anker D., PhD, prof. (Basel, Switzerland)
**Research editor**
Saygitov R.T., MD, PhD
**Editorial secretary**
Ostrovskaya A.S., MD
**Publishing editor**
Sukhacheva E.L.
**Advertising department**
Krupenchenko E.V., rek@spr-journal.ru
Phone: (916) 650-03-96
Senyuhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: (916) 650-03-48



**Correspondence address**
"Paediatrician" Publishers LLC
81 Vavilova Street, block 1,
117335, Moscow, Russian Federation
tel.: (916) 650-07-42
www.spr-journal.ru

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



**Editorial board**

Albitsky V.Yu. (Moscow), MD, professor
Aleksandrov A.E. (Moscow), PhD, prof.
Bakanov M.I. (Moscow), PhD, prof.
Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, professor
Bogomil'skiy M.R. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member
Chumakova O.V. (Moscow), PhD, prof.
Eygennmann F. (Zurich, Switzerland), prof.
Gasparyan A.Yu. (Birmingham, UK), MD, PhD, Associate Prof. of Medicine
Ivanova V.V. (Saint-Petersburg), PhD, prof., RAS cor. member
Katargina L.A. (Moscow), PhD, prof.
Klochkova O.A. (Moscow), MD
Konova S.R. (Moscow), PhD, prof.
Konstantopoulos A. (Athens, Greece), prof.
Kon' I.Ya. (Moscow), PhD, prof.
Korotkiy N.G. (Moscow), PhD, prof.
Korsunskiy A.A. (Moscow), PhD, prof.
Kulichenko T.V. (Moscow), PhD, RAS prof.
Makarova S.G. (Moscow), PhD
McIntosh D. (London, United Kingdom), prof.
Nisevich L.L. (Moscow), PhD, prof.
Novik G.A. (Saint-Petersburg), PhD, prof.
Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS
Petoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), prof.
Pechkurov D.V. (Samara), PhD, prof.
Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member
Pushkov A.A. (Moscow), MD, PhD
Rakhmanina N. (Vashington, USA), prof.
Roshal' L.M. (Moscow), PhD, prof.
Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, prof.
Rykov M.Yu. (Moscow), PhD
Semikina E.L. (Moscow), PhD, prof.
Sukharev A.G. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS
Sukhareva L.M. (Moscow), PhD, prof.
Talalaev A.G. (Moscow), PhD, prof.
Uchaykin V.F. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS
Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.
Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.
Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.
Yang Ya. (Beijing, China), prof.
Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof.
Zorkin S.N. (Moscow), PhD, prof.





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

Издательство Педиатръ

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


Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.
No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.
While reprinting publications one must make reference to the journal «**Current pediatrics**»


Printed by «PRINTER & PUBLISHER» Ltd,
22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501.
Tel. +7 (499) 737-78-04.
Edition 7000 copies
Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»
For natural persons 82574
For juridical persons 82575

**CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)** / 2019 / V. 18 / № 1

CONTENT


**LITERATURE REVIEW**

Evgenij G. Furman, Aleksej N. Biyanov, Artem A. Porodikov, Oksana B. Bahmet'eva, Vladimir G. Druzhen'kov

8 **THE ROLE OF NATRIURETIC PEPTIDES IN MANAGEMENT OF PREMATURE INFANTS WITH HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT PATENT ARTERIAL DUCT**

Leyla S. Namazova-Baranova, Marina V. Fedoseenko, Alexander A. Baranov

13 **NEW HORIZONS OF NATIONAL IMMUNIZATION CALENDAR**

**ORIGINAL ARTICLES**

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

31 **EARLY PROGNOSTIC FACTORS FOR REMISSION ACHIEVEMENT AT ETANERCEPT THERAPY IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATIC ARTHRITIS WITHOUT SYSTEMATIC MANIFESTATIONS: PROSPECTIVE COHORT STUDY**

**EXCHANGE OF EXPERIENCE**

Evgeniya G. Makarova, Tatyana V. Klepikova, Sergei E. Ukraintsev, Olga K. Netrebenko

41 **ACIDIFIED INFANT FORMULAS WITH PROBIOTICS: APPLICATION RELEVANCE FROM THE POSITION OF FUNCTIONAL NUTRITION**

Zhanna M. Sizova, Marina B. Chelyshkova, Tatyana V. Semenova, Ekaterina I. Alekseeva, Evgenia G. Chistyakova, Elena V. Kondrikova, Svetlana A. Knyazeva, Tatiana N. Malakhova, Evgenia V. Shikh

49 **ON THE DEVELOPMENT AND APPLICATION OF MULTIPLE CASES FOR ACCREDITATION OF HEALTH CARE PROFESSIONALS**

**CLINICAL OBSERVATIONS**

Nikolay N. Murashkin, Leonid A. Opryatin, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchyan, Roman V. Epishev, Maria A. Nefedova

56 **EPIDERMOLYSIS BULLOSA ACQUISITA IN CHILDREN: CASE SERIES**

**PRESS-RELEASE**

65 **"VTB MEDICAL INSURANCE" HAS PARTICIPATED IN MAJOR PEDIATRICS CONGRESS**

**INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA**

66 **MEETING CHALLENGES OF OUR AGE: RUSSIAN PEDIATRICIANS HAVE DISCUSSED THE MOST TOPICAL QUESTIONS IN PEDIATRICS**

**IN MEMORY OF**

73 **IL'YNA SVETLANA VLADIMIROVNA**

# Широкие возможности Nestle для удовлетворения индивидуальных потребностей ребенка

**Биологическая ферментация**
**pH 4,8**
**Пробиотики**

- **Диетотерапия кишечных инфекций**
- **Антибиотикотерапия**
- **Укрепление иммунитета**
- **Улучшение пищеварения**
- **Регулярный мягкий стул**
- **Лучшая замена детскому кефиру**

ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ

Оптимальное питание для матерей и их детей в течение первых 1000 дней является основополагающим для здоровья на всю жизнь. Мы считаем, что лучший способ кормить ребенка — это кормить грудью. Грудное молоко обеспечивает идеально сбалансированное питание и защиту от болезней для младенцев. Здоровый рацион матери во время беременности и после родов помогает создавать депо питательных веществ, необходимых для здоровой беременности, а также для подготовки и поддержания лактации.

Вернуться к грудному вскармливанию после его отмены, трудно, такой отказ имеет социальные и финансовые последствия. Необоснованное введение частичного кормления из бутылочки или других продуктов и напитков, отрицательно влияет на кормление грудью. Если мать принимает решение об отказе от грудного вскармливания, важно привести ей изложенные выше доводы и проинструктировать как правильно готовить смесь, делая особый акцент на том, что некипячёная вода, нестерилизованные бутылки или неправильное разведение смеси могут привести к заболеванию ребенка.

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

# МЕНАКТРА

**Защита с широким охватом серогрупп менингококка*[1]**

**Высокая иммуногенность**, в том числе у детей раннего возраста[1]

**Снижение частоты носительства** в популяции и формирование **коллективного иммунитета**[2]

**Современная** конъюгированная 4-валентная менингококковая вакцина с **13-летним опытом** клинического применения в мире[3]

# Эффективная и безопасная защита от менингококков A,C,Y,W для детей с 9 месяцев, детей дошкольного и школьного возраста, подростков и взрослых

**Инфекция непредсказуема**
Начальные симптомы неспецифичны и усложняют раннюю постановку диагноза.[4]

**Тяжелое течение**
Нередко инфекция прогрессирует стремительно, развиваются тяжелые формы заболевания (менингит, сепсис). Смерть может наступить в первые 24 часа заболевания.[4,5]

**Трудно поддается лечению**
Из-за неспецифичности первых симптомов лечение может начинаться с опозданием. Требуется назначение системных антибиотиков и проведение комплексной терапии.[4,5]

**Высокая летальность**
Летальность при ГФМИ в РФ составляет 19%[6]. Наивысший показатель летальности связан с серогруппами B, C и W.[6]

**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Менактра. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-002636. **СОСТАВ:** Одна доза (0,5 мл) содержит: активные вещества: моновалентные менингококковые конъюгаты (полисахарид + белок-носитель — дифтерийный анатоксин): полисахариды серогрупп A, C, Y и W-135 по 4 мкг каждого. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** профилактика инвазивной менингококковой инфекции, вызываемой *N. meningitidis* серогрупп A, C, Y и W-135 у лиц в возрасте от 9 мес до 55 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** известная гиперчувствительность с системными проявлениями к любому компоненту вакцины, включая дифтерийный анатоксин, или на предыдущее введение других вакцин, включающих те же компоненты; острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний (в этих случаях вакцинацию проводят после выздоровления или в стадии ремиссии). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** характер и частота выявленных в исследованиях побочных эффектов различались в зависимости от возраста прививаемых. В ходе клинических исследований у детей в возрасте от 9 до 18 мес, в течение 7 дней после вакцинации, наиболее часто отмечались чувствительность в месте инъекции и болезненность. В ходе клинических исследований у детей в возрасте от 2 до 10 лет наиболее часто отмечались болезненность и покраснение в месте инъекции, раздражительность, диарея, сонливость, анорексия; у подростков в возрасте от 11 до 18 лет и у взрослых лиц от 18 до 55 лет наиболее часто отмечались болезненность в месте инъекции, головная боль и повышенная утомляемость. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать. Адаптировано из инструкции по медицинскому применению.
Для ознакомления с другими побочными эффектами и частотой их возникновения, с мерами предосторожности при применении, способом применения, дозами и составом, с особыми указаниями, а также с другой необходимой информацией обратитесь к тексту полной официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел: (495) 721-14-00, факс (495) 721-14-11, www.sanofi.ru, www.privivka.ru

*среди зарегистрированных вакцин. ГФМИ – генерализованные формы менингококковой инфекции. **1.** Инструкция по медицинскому применению вакцины Менактра ЛП-002636-210415. **2.** Borrow R et al. Expert Rev Vaccines 2017; 16:313-328. **3.** Food and Drug Administration (FDA). Vaccines, Blood & Biologics: January 14, 2005 approval letter. http://wayback.archive-it.org/7993/20170723032519/https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm131181.htm (по состоянию на 24.09.2018). **4.** Thompson MJ et al. Lancet 2006; 367:397-403. **5.** Branco RG et al. J Pediatr (Rio J) 2007; 83(2 suppl):S46-S53. **6.** Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации за 2017 год. Информационно-аналитический обзор Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами. Москва, 2018 г.

SPRU.MENAC.18.09.0143

privivka.ru
сайт о вакцинах и вакцинации

SANOFI PASTEUR

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

От производителя ПЕНТАКСИМ®6

# Первая в России

## комбинированная вакцина для ревакцинации против коклюша, дифтерии и столбняка для детей с 4 лет, подростков и взрослых

Включает **уменьшенное содержание дифтерийного** анатоксина и **бесклеточного коклюшного** компонента, столбнячный компонент, что позволяет проводить профилактику этих актуальных инфекций детям дошкольного, школьного возраста и взрослым[1]

Может использоваться **для ревакцинации** против дифтерии и столбняка в **6-7 и 14 лет в соответствии со сроками Национального календаря прививок** и для дополнительной защиты против коклюша[1,2,3]

**Можно применять одновременно с вакциной против гриппа**[1]

Программы ревакцинации против коклюша **доказали свою эпидемиологическую эффективность** в снижении общей и младенческой заболеваемости коклюшем во многих странах[4]

Продемонстрировала **хороший профиль безопасности и иммуногенности** в клинических исследованиях, имеет 17-летний опыт применения в мире и зарегистрирована в 67 странах[5]

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АДАСЕЛЬ**[1]
**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Адасель [вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная]. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-003707. **СОСТАВ:** одна доза вакцины (0,5 мл) содержит: активные вещества: столбнячный анатоксин, адсорбированный – 5 Lf (более 20 МЕ); дифтерийный анатоксин, адсорбированный – 2 Lf (более 2 МЕ); бесклеточная коклюшная вакцина, содержащая: коклюшный анатоксин (КА), адсорбированный – 2,5 мкг; филаментозный гемагглютинин (ФГА), адсорбированный – 5 мкг; агглютиногены фимбрий типов 2 и 3 (ФИМ), адсорбированные – 5 мкг; пертактин (ПРН), адсорбированный – 3 мкг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** ревакцинация против столбняка, дифтерии и коклюша у лиц в возрасте от 4 до 64 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** анафилактические реакции в анамнезе на лекарственные препараты, содержащие дифтерийный, столбнячный анатоксин и коклюшную вакцину; энцефалопатия (например, кома, нарушения сознания, повторные судороги) в течение 7 дней после введения вакцины, содержащей коклюшный компонент, если не установлена другая причина; прогрессирующие неврологические заболевания, неконтролируемая эпилепсия или прогрессирующая энцефалопатия; острые инфекционные и неинфекционные заболевания; обострения хронических заболеваний являются временными противопоказаниями (в таких случаях вакцинация проводится после выздоровления или в период ремиссии). При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и других состояниях, вакцинация проводится сразу после нормализации температуры. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** побочные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с системно-органным классом и частотой встречаемости. Частоту встречаемости определяли на основании следующих критериев: очень часто (≥ 10%; «оч»), часто (≥ 1% до < 10%; «ч»). **РЕАКЦИИ В МЕСТЕ ИНЪЕКЦИИ:** «оч»: боль, отек, покраснение. **СИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ:** «оч»: головная боль, тошнота,[2] диарея, анорексия,[1] миалгия,[2,3] боль в мышцах или мышечная слабость,[2,3] отеки в области суставов,[2,3] общее недомогание, озноб.[2] «Ч»: лихорадка, тошнота,[1] рвота, кожная сыпь, миалгия,[1] боль в мышцах или мышечная слабость,[1] отеки в области суставов,[1] озноб,[1,2] увеличение подмышечных лимфатических узлов. **ПРИМЕЧАНИЕ:** отмечалась в следующих возрастных группах: [1] – дети, [2] – подростки, [3] – взрослые. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Для ознакомления со способом применения и дозами, с мерами предосторожности при применении, с побочными реакциями, возникающими нечасто, редко и очень редко, с особыми указаниями, а также с другой необходимой информацией обратитесь к тексту полной официальной инструкции по применению лекарственного препарата.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел: (495) 721-14-00, факс (495) 721-14-11, www.sanofi.ru, www.privivka.ru

**1.** Адаптировано из инструкции по медицинскому применению препарата Адасель ЛП-003707 от 28.06.2016. **2.** Информационное письмо ФГБУ НИИДИ ФМБА России №01-21/1258 от 10.10.2016 «О заболеваемости коклюшем в РФ и новых возможностях его вакцинопрофилактики». **3.** Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (с изменениями и дополнениями). **4.** Zepp F, Heininger U, Mertsola J et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. Lancet Infect Dis 2011; 11(7):557-570. **5.** Adacel product monograph, 2012. URL: https://www.vaccineshoppecanada.com/document.cfm?file=adacel_e.pdf (по состоянию на 26.06.2018). **6.** Инструкция по медицинскому применению препарата Пентаксим® ЛСР-005121/08 от 30.03.2018.

SPRU.ADAC.18.06.0102

privivka.ru
сайт о вакцинах и вакцинации

SANOFI PASTEUR

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

DOI: 10.15690/vsp.v18i1.1987

**Е.Г. Фурман[1], А.Н. Биянов[1, 2], А.А. Породиков[2], О.Б. Бахметьева[3], В.Г. Друженьков[3]**

[1] Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация
[2] Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. С.Г. Суханова, Пермь, Российская Федерация
[3] Пермская краевая клиническая больница, Пермь, Российская Федерация

# Роль натрийуретических пептидов в определении тактики ведения недоношенных новорожденных с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком

**Контактная информация:**
*Биянов Алексей Николаевич*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера
**Адрес:** 614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, **тел.:** +7 (342) 212-04-04, **e-mail:** a.bianov@yandex.ru
**Статья поступила:** 24.12.2018 г., **принята к печати:** 25.02.2019 г.



*Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток у недоношенных может быть причиной жизнеугрожающих осложнений, в связи с чем актуальным является определение высокого риска развития таких осложнений и смерти в раннем неонатальном периоде. Выполнен обзор результатов исследований, в которых изучалось прогностическое значение уровня натрийуретических пептидов при гемодинамически значимом функционирующем артериальном протоке у недоношенных. Представлены данные о возможности планирования тактики лечения таких пациентов в зависимости от уровня натрийуретических пептидов A- и B-типа.*
***Ключевые слова:*** *гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток, недоношенные дети, натрийуретические пептиды, прогноз, риск, осложнения, смерть.*

(***Для цитирования:*** Фурман Е.Г., Биянов А.Н., Породиков А.А., Бахметьева О.Б., Друженьков В.Г. Роль натрийуретических пептидов в определении тактики ведения недоношенных новорожденных с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (1): 8–12. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1987)

## ВВЕДЕНИЕ

В мире ежегодно рождается около 15 млн недоношенных детей [1]. Стремительное развитие современных медицинских технологий значительно увеличивает шансы на выживание детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ) [2]. Известно, что летальность среди детей, родившихся живыми с массой до 1000 г, достигает

**Evgenij G. Furman[1], Aleksej N. Biyanov[1, 2], Artem A. Porodikov[2], Oksana B. Bahmet'eva[3], Vladimir G. Druzhen'kov[3]**

[1] Wagner Perm State Medical University, Perm', Russian Federation
[2] Sukhanov Federal Center of Cardiovascular Surgery, Perm', Russian Federation
[3] Perm Regional Clinical Hospital, Perm', Russian Federation

# The Role of Natriuretic Peptides in Management of Premature Infants with Hemodynamically Significant Patent Arterial Duct

*Hemodynamically significant patent arterial duct in premature infants can be the reason of life-threatening complications. Thus it is topical to define the high risk of such complications and mortality in early neonatal period. We have reviewed researches results covering prognostic value of natriuretic peptides level in premature infants with hemodynamically significant patent arterial duct. The data on management planning of such patients according to the A-type and B-type natriuretic peptides levels is presented.*
***Key words:*** *hemodynamically significant patent arterial duct, premature infants, natriuretic peptides, prognosis, risk, complications, mortality.*

(***For citation:*** Furman Evgenij G., Biyanov Aleksej N., Porodikov Artem A., Bahmet'eva Oksana B., Druzhen'kov Vladimir G. The Role of Natriuretic Peptides in Management of Premature Infants with Hemodynamically Significant Patent Arterial Duct. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (1): 8–12. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1987)

40–50%, среди детей с массой 500–750 г — 70–90% [3]. Совершенствование методов выхаживания таких детей будет способствовать дальнейшему снижению перинатальной и младенческой смертности [4, 5].

Большое значение для прогноза жизни и здоровья недоношенных детей имеет ряд осложнений, связанных с морфофункциональной незрелостью таких пациентов. Одним из признаков незрелости у данной категории детей является функционирующий артериальный проток (ФАП). При выраженных изменениях гемодинамики, сопряженных с массивным сбросом крови через артериальный проток, он становится гемодинамически значимым (ГЗФАП) [5]. Уровень заболеваемости ГЗФАП находится в обратной зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении. Так, при массе тела при рождении 1500–2000 г к 4-м сут жизни ГЗФАП функционирует у 7% детей, в то время как у недоношенных детей с массой тела менее 1200 г проток остается открытым в 85% случаев [6]. Функционирование ГЗФАП приводит к развитию респираторного дистресс-синдрома, легочных кровотечений, бронхолегочной дисплазии, застойной сердечной недостаточности, внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции, некротизирующего энтероколита, плохой переносимости энтерального питания, а также ретинопатии недоношенных [7].

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

«Золотым стандартом» для определения гемодинамической значимости протока, его анатомии, оценки функционального состояния сердца является эхокардиография (ЭхоКГ). Основными ЭхоКГ-критериями гемодинамической значимости открытого артериального протока являются:

- диаметр артериального протока более 1,5 мм у новорожденных весом < 1500 г или более 1,4 мм/кг у новорожденных весом ⩾ 1500 г;
- наличие лево-правого шунтирования крови по протоку;
- наличие ретроградного кровотока в постдуктальной аорте, составляющего ⩾ 50% антеградного кровотока [8, 9].

Дополнительными критериями гемодинамической значимости артериального протока являются:

- отношение размера левого предсердия к корню аорты (LA/Ao) ⩾ 1,4;
- диастолическая скорость кровотока в легочной артерии ⩾ 0,2 м/с;
- отношение сердечного выброса левого желудочка к кровотоку в верхней полой вене (LVO/SVC) ⩾ 4;
- отношение конечного диастолического размера левого желудочка к корню аорты (LV/Ao) ⩾ 2,1;
- индекс сосудистой резистентности (Ri) в передней мозговой артерии ⩾ 0,8;
- наличие диастолического «обкрадывания» или ретроградного кровотока в почечной и/или мезентериальной артериях (Ri = 1,0) [8, 9].

Среди исследователей продолжает обсуждаться прогностическая ценность ЭхоКГ для определения группы пациентов высокого риска осложнений и смерти в раннем неонатальном периоде. Так, например, в работе A. El-Khuffash и соавт. были выделены две группы пациентов с ГЗФАП с/без внутрижелудочковых кровоизлияний. Авторами не было выявлено отличий между группами по данным ЭхоКГ (диаметр протока, отношение диаметра левого предсердия к диаметру аорты) [10]. Очевидно, что в непосредственном проведении ЭхоКГ и интерпретации полученных данных немаловажную роль играют опыт исследователя и технические возможности оборудования [11–13]. В настоящее время ведутся поиски дополнительных маркеров, которые помогли бы практическому врачу сориентироваться в определении тактики ведения пациентов с ГЗФАП [14].

## ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ

Еще в 80-е гг. XX в. усиленно изучались гормоны сердца, которым приписывалась серьезная роль в реализации иммунного ответа. Открытие натрийуретических пептидов (natriuretic peptide) в конце XX в. привело к пересмотру функций сердца как многофункционального органа, который прежде рассматривался только в качестве насосной системы. Среди натрийуретических пептидов были выделены пептиды A- (ANP), B- (BNP), C-типа (CNP) и уродилатин. Основное место синтеза ANP — предсердия, а BNP — желудочки сердца. Головной мозг, эндотелий сосудов, почки, кости являются основным местом синтеза CNP и уродилатина. Последние не секретируются в кровь и играют роль местных регулирующих факторов [15].

Предшественником BNP является полипептид, состоящий из 108 аминокислотных остатков (proBNP). В процессе секреции молекула proBNP расщепляется на активный BNP (32 аминокислоты) и неактивный N-терминальный фрагмент proBNP (NT-proBNP) (76 аминокислот). Отмечено, что NT-proBNP является относительно стабильной молекулой и имеет длительный период полувыведения (1–2 ч). Для сравнения, период полувыведения BNP составляет 20 мин [16–18]. Установлено также, что натрийуретические пептиды не проникают через плаценту, следовательно, повышение концентрации этих пептидов в плазме крови внутриутробного ребенка связано с перегрузкой сердца плода без участия материнского пула пептидов [19, 20].

Увеличение секреции натрийуретических пептидов клетками предсердий и желудочков является ответом на перегрузку сердца объемом или давлением [21]. Основные эффекты натрийуретических пептидов связаны с подавлением ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы и проявляются расширением сосудов, снижением уровня вазопрессина и стимулированием натрийуреза и диуреза [22]. Благодаря прямым и косвенным влияниям ANP и BNP уменьшают пролиферативную или гипертрофическую реакцию миокарда на повреждение или ишемию. Так, в экспериментах было отмечено, что BNP ингибирует экспрессию генов, отвечающих за провоспалительные, профибротические и протрансформационные процессы. Кроме того, было установлено, что BNP имеет свойства функционального антагониста трансформирующего фактора роста — основного профибротического и провоспалительного фактора в сердце [23, 24].

После рождения уровень BNP у ребенка повышается с пиковыми значениями в первые 24–48 ч жизни, достигая уровня, по данным разных авторов, от 176 до 232 пг/мл с последующим (к 5–6-м сут жизни) снижением до 5–9 пг/мл [25, 26]. Миокард недоношенного ребенка содержит больше воды и коллагена, что обусловливает наличие относительной диастолической дисфункции, быстрое снижение сократимости миокарда при увеличении постнагрузки [27]. По этой причине миокард недоношенного ребенка не может обеспечить адекватную реакцию на стресс, вызванный гипоксией, анемией, механической вентиляцией и другими факторами. При интерпретации полученных данных важно учитывать, что

у недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными детьми определяется более высокий уровень NT-proBNP [19]. В исследованиях, посвященных определению уровня BNP у здоровых доношенных новорожденных, не выявлено корреляции между концентрацией BNP, массой тела и полом ребенка при рождении [28].

### Значение натрийуретических пептидов в диагностике гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у недоношенных

Главным вектором в определении практической значимости определения BNP у недоношенных детей с ГЗФАП является изучение корреляции ЭхоКГ-критериев гемодинамической значимости протока с уровнем BNP [17, 29]. Основные выявленные закономерности — это высокий уровень BNP при наличии ЭхоКГ-признаков ГЗФАП у недоношенных пациентов [22, 30, 31].

J. Letshwiti и соавт. в проспективном когортном исследовании выявили увеличение уровня NT-proBNP у детей с ОНМТ, имеющих ГЗФАП более 2 мм, в сравнении с группой пациентов, у которых диаметр протока был ⩽ 2 мм [32]. Положительная корреляция между уровнями BNP и диаметром артериального протока ($r$ = 0,368), уровнями BNP и отношением LA/Ao ($r$ = 0,412) была выявлена в исследовании H. Jeong и соавт., в которое было включено 42 ребенка со средним гестационным возрастом 30 нед и средним весом при рождении 1503 г [26]. Похожие данные (корреляция значений ЭхоКГ-критериев ГЗФАП и уровня BNP) получены и в исследовании C. Chen и соавт. (88 недоношенных новорожденных, срок гестации 24–32 нед) [22]. В исследовании A. El-Khuffash и соавт. [19] у пациентов с ГЗФАП были выявлены более высокие уровни NTproBNP по сравнению с контрольной группой (пациенты без ГЗФАП) (6059 против 740 пмоль/л). Отмечена корреляция между NT-proBNP и отношением LA/Ao ($r$ = 0,49), NT-proBNP и диаметром ГЗФАП ($r$ = 0,54). Кроме того, установлена отрицательная корреляция между уровнем NT-proBNP и скоростью диастолического потока в нисходящей аорте ($r$ = -0,58), что свидетельствует о гипоперфузии органов брюшной полости [19].

Важным вопросом для обсуждения является уточнение возраста ребенка, когда определение уровня BNP имеет наибольшее прогностическое значение. Так, с целью оптимального планирования тактики ведения пациентов предлагается определять уровень BNP в первые сут жизни [33]. Однако в других работах не выявлено корреляции между ЭхоКГ-критериями ГЗФАП и уровнем BNP в первые сутки жизни. В частности, по данным A. El-Khuffash и соавт., в первые 12 ч жизни отсутствует корреляция между NT-proBNP и LA/Ao ($r$ = -0,14, $p$ = 0,24), при этом выявлена отрицательная корреляция между уровнем NT-proBNP и ЭхоКГ-показателями функции левого желудочка, такими как средняя скорость укорочения волокна ($r$ = -0,32) и фракция выброса ($r$ = 0,26) [34].

В проспективном исследовании с участием 28 недоношенных детей обнаружена корреляция между значениями ЭхоКГ-критериев ГЗФАП и BNP на четвертые сутки жизни [13]. В другой работе выявлено значительное повышение уровня NT-proBNP на третий день жизни в группе недоношенных детей с ГЗФАП по сравнению с контрольной группой (пациенты без ГЗФАП) [15]. Похожие результаты получены и в проспективном исследовании, где определялся уровень NT-proBNP у 100 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 34 нед: на второй и третий день жизни регистрировались наиболее высокие значения NT-proBNP у пациентов с ГЗФАП, которые в дальнейшем нуждались в лечении [14].

### Значение натрийуретических пептидов в определении тактики ведения недоношенных с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком

Вопрос оптимальных сроков хирургической коррекции ГЗФАП остается до конца нерешенным. В этой связи в исследованиях, изучающих BNP у недоношенных пациентов с ГЗФАП, по-прежнему большое внимание уделяется интерпретации полученных данных в контексте принятия решения о тактике лечения [17, 30, 31].

Фармакологическое закрытие протока путем назначения нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) имеет свои преимущества, поскольку является альтернативным хирургическому и не имеет осложнений, сопряженных с оперативным лечением [35]. Вместе с тем в ряде исследований показано развитие осложнений, связанных с побочным действием ингибиторов циклооксигенезы при фармакологическом закрытии протока. Среди этих осложнений отмечены такие, как перфорация кишечника, тромбоцитопения, ретинопатия, острая почечная недостаточность, легочное кровотечение, отек легких [11, 36]. Результаты хирургического лечения наиболее благоприятны в первые 10 сут жизни: у таких пациентов отмечаются более раннее начало энтерального питания, уменьшение риска респираторных осложнений и потребности в искусственной вентиляции легких [37, 38]. Более высокая эффективность раннего оперативного лечения связана еще и с тем, что у таких пациентов используется меньшее количество курсов НПВП, следовательно, реже проявляются возможные нежелательные эффекты при их использовании и отмечается менее продолжительное патогенетическое влияние самого ГЗФАП [39–41].

Положительные составляющие раннего хирургического закрытия ГЗФАП у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ заключаются в более быстрой смене парентерального питания на энтеральное и, как следствие, дополнительной прибавке массы тела; улучшении дыхательной функции легких со снижением концентрации кислорода во вдыхаемой смеси и дальнейшим более ранним переводом пациентов на самостоятельное дыхание; уменьшении длительности пребывания в отделении реанимации, что впоследствии снижает риски осложнений и летальности [40, 42].

J.-H. Hsu и соавт. показали (31 недоношенный, средний гестационный возраст 30 нед), что при превышении уровня BNP > 1805 пг/мл медикаментозное лечение ГЗФАП является неэффективным и требуется последующее хирургическое лечение [43]. Рефрактерность к медикаментозному закрытию ГЗФАП установлена и при увеличении BNP > 2000 пг/мл (46 недоношенных, гестационный возраст < 33 нед, масса тела < 1500 г) [44]. Кроме того, отмечено, что лигирование ГЗФАП при высоких значениях BNP позволяет уменьшить количество курсов НПВП у таких пациентов и способствует снижению числа осложнений, связанных с терапией НПВП [44]. Более высокие значения уровня BNP (> 9322 пг/мл), при превышении которых потребуется хирургическое закрытие ГЗФАП, определены в исследовании A. Ramon и соавт. (60 пациентов, средний срок гестации 28 нед, средний вес при рождении 954 г) [45].

Большой интерес представляет метаанализ M. Kulkarni и соавт., в котором были объединены результаты 21 исследования. Была подтверждена не только диагностическая значимость определения уровня BNP и NT-proBNP при

ГЗФАП, но и определены принципы выбора наиболее эффективной тактики принятия решения. Важно подчеркнуть, что уточнение уровня BNP позволяет уменьшить кратность проведения ЭхоКГ и снизить финансовые затраты на обследование этой категории пациентов (стоимость определения концентрации BNP дешевле ЭхоКГ-исследования в 10 раз) [46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеется большая доказательная база, подтверждающая диагностическое значение определения натрийуретических пептидов у недоношенных детей с ГЗФАП. По нашему мнению, дальнейшее изучение роли BNP позволит оптимизировать тактику ведения недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ с ГЗФАП. Представляется перспективным появление дополнительной возможности для выявления групп пациентов, имеющих высокий риск развития осложнений и прогнозирования эффективности медикаментозного закрытия ГЗФАП. Выбор оптимальной тактики ведения, с нашей точки зрения, позволит уменьшить число осложнений, связанных с использованием НПВП, и снизить экономические затраты в обследовании и лечении таких пациентов.


## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.


## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.


## ORCID

**Е. Г. Фурман**
http://orcid.org/0000-0002-1751-5532
**А. Н. Биянов**
http://orcid.org/0000-0002-9314-3558
**А. А. Породиков**
http://orcid.org / 0000-0003-3624-3226
**О. Б. Бахметьева**
http://orcid.org/0000-0003-2343-3602
**В. Г. Друженьков**
http://orcid.org/0000-0002-0724-7028




## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ


1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lanc*et. 2012;379(9832):2162–272. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
2. Иванова И.Е. Физическое развитие недоношенных детей // *Здравоохранение Чувашии*. — 2014. — № 1. — С. 52–60. [Ivanova IE. Physical development of premature infants (Lecture). *Zdravoohranenie Chuvashii*. 2014;(1):52–60. (In Russ).]
3. Валиулина А.Я., Ахмадеева Э.Н., Крывкина Н.Н. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела // *Вестник современной клинической медицины*. — 2013. — Т. 6. — № 1. — С. 34–41. [Valiulina AYa, Ahmadeeva EN, Kryivkina NN. The problems and perspectives of successful resuscitation and rehabilitation children born with low and extremely low birth weight. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsinyi*. 2013;6(1):34–41. (In Russ).]
4. Прахов А.В., Гапоненко В.А., Игнашина Е.Г. *Болезни сердца плода и новорожденного ребенка*. Серия «Неонатальная кардиология». — Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. академии; 2001. — С. 188. [Prahov AV, Gaponenko VA, Ignashina EG. *Bolezni serdtsa ploda i novorozhdennogo rebenka*. Seriya «Neonatal'naya kardiologiya». N. Novgorod: Izd-vo Nizhegorodskoy gos. med. Akademii; 2001. 188 p. (In Russ).]
5. Волянюк Е.В. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных // *Практическая медицина*. 2010. — № 5. — С. 73–75. [Volyanyuk EV. Gemodinamicheski znachimyiy otkryityiy arterialnyiy protok u nedonoshennyih novorozhdennyih. *Prakticheskaya meditsina*. 2010;(5):73–75. (In Russ).]
6. Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Рудакова А.А. Открытый артериальный проток у недоношенного новорожденного: тактика неонатолога // *Вопросы современной педиатрии*. — 2011. — Т. 10. — № 1. — С. 58–65. [Kryuchko DS, Baybarina EN, Rudakova AA. Open arterial duct in premature newborn: tactics of neonatologist. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2011;10(1):58–65. (In Russ).]
7. Sehgal A, McNamara PJ. International perspective on management of a patent ductus arteriosus: Lessons learned. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(4):278–284. doi: 10.1016/j.siny.2018.03.002.
8. *Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком*. Методические рекомендации. / Под ред. проф. Н.Н. Володина, проф. Е.Н. Байбариной. — М.; 2009. — 34 с. [*Protokol vedeniya nedonoshennyih detey s gemodinamicheski znachimyim funktsioniruyuschim arterialnyim protokom*. Metodicheskie rekomendatsii. Ed by Volodin NN, Baybarina EN. Moscow; 2009. 34 p. (In Russ).]
9. Виноградова И.В., Краснов М.В., Иванова Н.Н. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела // *Медицинский альманах*. — 2009. — № 4. — С. 103–106. [Vinogradova IV, Krasnov MV, Ivanova NN. Condition peculiarities of cardio-vascular system of newborns with very low birth weight. *Meditsinskiy almanah*. 2009;(4):103–106. (In Russ).]
10. El-Khuffash A, Barry D, Walsh K, et al. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2008;93(6):F407–412. doi: 10.1136/adc.2007.133140.
11. Lee JH, Ro SK, Lee HJ, et al. surgical ligation on significant patent ductus arteriosus in very low birth weight infants: comparison between early and late ligations Korean *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;47(5):444–450. doi: 10.5090/kjtcs.2014.47.5.444.
12. Puddy VF, Amirmansour C, Williams AF, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a predictor of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(1):75–77. doi: 10.1042/cs1030075.
13. Kim JS, Shim EJ. B-type natriuretic peptide assay for the diagnosis and prognosis of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Korean Circ J*. 2012;42(3):192–196. doi: 10.4070/kcj.2012.42.3.192.
14. Ramakrishnan S, Heung YM, Round J, et al. Early N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurements predict clinically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2009;98(8):1254–1259. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01315.x.
15. El-Khuffash A, Amoruso M, Culliton M, Molloy EJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of ductal haemodynamic significance in preterm infants: a prospective observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(5):F421–422. doi: 10.1136/adc.2007.119701.
16. Wu AH, Smith A, Wieczorek S, et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;92(5):628–631. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00741-0.

17. Farombi-Oghuvbu I, Matthews T, Mayne PD, Guerin H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(4): F257–260. doi: 10.1136/adc.2007.120691.
18. Takeishi Y. Biomarkers in heart failure. *Int Heart J*. 2014; 55(6):474–481. doi: 10.1536/ihj.14-267.
19. El-Khuffash A, Molloy E. The use of n-terminal-pro-bnp in preterm infants. *Int J Pediatr*. 2009;2009:175216. doi: 10.1155/ 2009/175216.
20. Weisz DE, McNamara PJ, El-Khuffash A. Cardiac biomarkers and haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2017;105:41–47. doi: 10.1016/ j.earlhumdev.2016.12.007.
21. Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение // *Общая реаниматология*. — 2009. — т. V. — № 1. — С. 89–97. [Kozlova IA, Kharlamova IY. Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, clinical implication. *General Reanimatology*. 2009;V(1):89–97. (In Russ).] doi: 10.15360/1813-9779-2009-1-89.
22. Chen S, Tacy T, Clyman R. How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude? *J Perinatol*. 2010;30(12):780–785. doi: 10.1038/jp.2010.47.
23. Czernik C, Lemmer J, Metze B, et al. B-type natriuretic peptide to predict ductus intervention in infants <28 weeks. *Pediatr Res*. 2008;64(3):286–290. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181799594.
24. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail*. 2004; 6(3):261–268. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.01.004.
25. Bar-Oz B, Lev-Sagie A, Arad I, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in mothers just before delivery, in cord blood, and in newborns. *Clin Chem*. 2005;51(5):926–927. doi: 10.1373/clinchem.2005.048892.
26. Jeong HA, Shin J, Kim E, et al. Correlation of B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Korean J Pediatr*. 2016;59(4): 183–189. doi: 10.3345/kjp.2016.59.4.183.
27. Noori S, Seri I. Pathophysiology of newborn hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev*. 2005;81(5):399–404. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2005.03.007.
28. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart*. 2003;89(8):875–878. doi: 10.1136/heart.89.8.875.
29. Holmstrom H, Hall C, Thaulow E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2001;90(2):184–191. doi: 10.1111/j.1651-2227.2001.tb00282.x.
30. Hammerman C, Shchors I, Schimmel MS, et al. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in premature patent ductus arteriosus: a physiologic biomarker, but is it a clinical tool? *Pediatr Cardiol*. 2010;31(1):62–65. doi: 10.1007/s00246-009-9568-1.
31. Buddhe S, Dhuper S, Kim R, et al. NT-proBNP levels improve the ability of predicting a hemodynamically significant patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants. *J Clin Neonatol*. 2012;1(2):82–86. doi: 10.4103/2249-4847.96758.
32. Letshwiti JB, Sirc J, O'Kelly R, Miletin J. Serial N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement as a predictor of significant patent ductus arteriosus in preterm infants beyond the first week of life. *J Pediatr*. 2014; 173(11):1491–1496. doi: 10.1007/s00431-014-2350-2.
33. Nir A, Lindinger A, Rauh M, et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(1):3–8. doi: 10.1007/ s00246-008-9258-4.
34. El-Khuffash A, Higgins M, Walsh K, Molloy EJ. Quantitative assessment of the degree of ductal steal using celiac artery blood flow to left ventricular output ratio in preterm infants. *Neonatology*. 2008;93(3):206–212. doi: 10.1159/000110869.
35. Bhat R, Das UG. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. *Indian J Pediatr*. 2015;82(1):53–60. doi: 10.1007/s12098-014-1646-6.
36. Gournay V. Complications of cyclooxygenase inhibition in preterm infants. In: Obladen M, Koehne P. (eds) Interventions for persisting ductus arteriosus in the preterm infant. Springer, Berlin, Heidelberg; 2005. pp. 74–83. doi: 10.1007/3-540-26509-0_15.
37. Sung SI, Chang YS, Chun JY, et al. Mandatory closure versus nonintervention for patent ductus arteriosus in very preterm infants. *J Pediatr*. 2016;177:66–71.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.046.
38. Barikbin P, Sallmon H, Wilitzki S, et al. Lung function in very low birth weight infants after pharmacological and surgical treatment of patent ductus arteriosus — a retrospective analysis. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):5. doi: 10.1186/s12887-016-0762-z.
39. Noori S. Pros and cons of patent ductus arteriosus ligation: hemodynamic changes and other morbidities after patent ductus arteriosus ligation. *Semin Perinatol*. 2012;36(2):139–145. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.024.
40. Avsar MK, Demir T, Celiksular C, Zeybek C. Bedside PDA ligation in premature infants less than 28 weeks and 1000 grams. *J Cardiothorac Surg*. 2016;11(1):146. doi: 10.1186/s13019-016-0539-3.
41. Fonseca E, Georgiev SG, Gorenflo M, Loukanov TS. Patent ductus arteriosus in preterm infants: Benefits of early surgical closure. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2014;22(4):391–396. doi: 10.1177/0218492313480051.
42. Биянов А.Н., Породиков А.А. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток у новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела: современный взгляд на хирургическое лечение // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2018. — Т. 97. — № 5. — С. 141–145. [Biyanov AN, Porodikov AA. Hemodynamically significant functioning arterial duct in newborns with extremely low and very low body weight: a modern view on the surgical treatment. *Pediatriya*. 2018;97(5):141–145. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-141-145.
43. Hsu JH, Yang SN, Chen HL, et al. B-type natriuretic peptide predicts responses to indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 2010;157(1):79–84. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.045.
44. Mine K, Ohashi A, Tsuji S, et al. B-type natriuretic peptide for assessment of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants. *Acta Paediatr*. 2013;102(8): e347–352. doi: 10.1111/apa.12273.
45. Montaner Ramon A, Galve Pradel Z, Fernandez Espuelas C, et al. Usefulness of brain natriuretic propeptide in the diagnosis and management of patent ductus arteriosus [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(6):321–328. doi: 10.1016/j.anpedi. 2016.01.007.
46. Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, et al. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;135(2):e510–525. doi: 10.1542/peds.2014-1995.

DOI: 10.15690/vsp.v18i1.1988

**Л.С. Намазова-Баранова[1, 2], М.В. Федосеенко[1, 2], А.А. Баранов[2, 3]**

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
[2] Центральная клиническая больница РАН, Москва, Российская Федерация
[3] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва Российская Федерация

# Новые горизонты Национального календаря профилактических прививок

**Контактная информация:**
*Федосеенко Марина Владиславовна*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела ЦКБ РАН
**Адрес:** 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, **e-mail:** titovamarina@mail.ru
**Статья поступила:** 30.01.2019 г., **принята к печати:** 25.02.2019 г.

*Ограничение распространения, предупреждение и ликвидация инфекционных болезней — обязанность государства перед населением страны. Совершенствование Национального календаря профилактических прививок, а также борьба с проблемами в организации системы вакцинопрофилактики, несомненно, являются значимой инвестицией в будущее. Преимущества вакцинации не ограничиваются борьбой с инфекционными заболеваниями. Экспертами Всемирной организации здравоохранения признается, в частности, положительное влияние иммунизации на экономические показатели. Вакцины дают беспрецедентные возможности уменьшить человеческие страдания, но это можно осуществить только благодаря отлаженной работе системы рутинной иммунизации. Необходимо оценить состояние отечественного календаря прививок в сравнении с рекомендуемыми схемами Всемирной организации здравоохранения и профессиональных ассоциаций, проанализировать опыт и возможности современной вакцинологии. Результатом станет разработка оптимального графика профилактических прививок, имплементированного в схему действующего национального календаря.*
***Ключевые слова:*** *вакцинация, дети, Национальный календарь профилактических прививок.*

(***Для цитирования:*** Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Баранов А.А. Новые горизонты Национального календаря профилактических прививок. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (1): 13–30. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1988)



## ВВЕДЕНИЕ

Приоритетом государственной политики в сфере медицинской науки и здравоохранения в России остается сохранение здоровья нации, снижение уровня смертности и увеличение продолжительности активной жизни людей [1]. Залогом достижения этих целей является профилактическая модель современного здравоохранения, направленная на предупреждение развития заболеваний в период от младенчества до пожилого и старческого возраста, формирование установок к здоровому образу жизни, создание безопасных условий окружающей среды, воспитания и обучения, профессиональной деятельности [2]. Одним из наиболее эффективных направлений в профилактической модели здравоохранения, несомненно, является массовая вакцинопрофилактика детей и взрослых. С ней открываются широкие возможности защиты от инфекционных заболеваний при рациональном использовании экономиче-

**Leyla S. Namazova-Baranova[1, 2], Marina V. Fedoseenko[1, 2], Alexander A. Baranov[2, 3]**

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[2] Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation
[3] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

# New Horizons of National Immunization Calendar

*Containment, prevention and elimination of infectious disease is the state duty for citizens. Development of the National Immunization Calendar as well as challenges in preventive vaccination system both are significant investment into the future. Advantages of vaccination are not limited only by infection diseases control. Experts of World Health Organization recognize positive influence of immunization on economic. Vaccines give unprecedented opportunities on alleviation of human sufferings but it can be possible only due to perfect work of immunization calendar. It is necessary to estimate our National Immunization Calendar alongside with suggested by World Health Organization and professional associations plans. It is essential to estimate experience and facilities of modern vaccinology. This entailed the optimal preventive vaccination schedule, which can be implemented in the structure of existing national calendar.*
***Key words:*** *vaccination, children, National Immunization Calendar.*

(***For citation:*** Namazova-Baranova Leyla S., Fedoseenko Marina V., Baranov Alexander A. New Horizons of National Immunization Calendar. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (1): 13–30. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1988)

ских ресурсов [3]. Современная вакцинопрофилактика сохраняет жизни, здоровье и качество жизни, предотвращая развитие ряда соматических неинфекционных болезней (подострый склерозирующий панэнцефалит, эндокардит, миокардит, пороки сердца и др.) и некоторых распространенных форм злокачественных новообразований органов аногенитальной и орофарингеальной области, карциномы печени [4–6]. Именно на решение этих приоритетных задач нацелена деятельность в рамках национального проекта «Здравоохранение», разработанного в соответствии с Указом Президента Российской Федерации № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» от 07.05.2018 на основании Постановления Правительства РФ «Об организации проектной деятельности в Правительстве РФ» от 31.10.2018 № 1288 [1, 7].

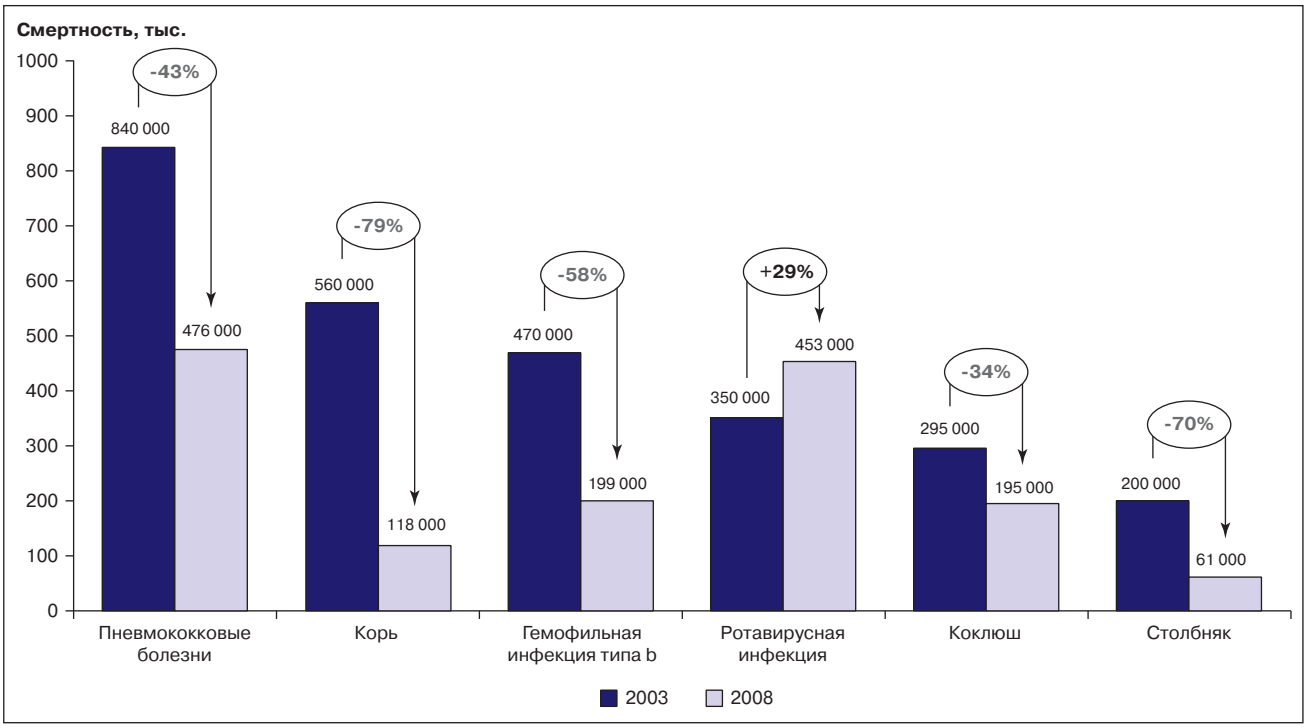
## МИРОВОЙ ОПЫТ ПРОГРАММ РУТИННОЙ ВАКЦИНАЦИИ

Глобальные усилия по использованию вакцинации в качестве вмешательства общественного здравоохранения начались, когда Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) начала реализовывать проект «Расширенная программа иммунизации» (РПИ) в 1974 г. [8]. В рамках программы было запланировано проведение детям во всех странах мира обязательных прививок против шести основных инфекционных болезней — туберкулеза, полиомиелита, дифтерии, коклюша, столбняка и кори. В то время лишь немногие государства имели национальные программы иммунизации (в СССР уже с 1958 г. действовал список рекомендованных прививок (подробнее см. раздел *Развитие отечественного календаря профилактических прививок*), причем большинство из них представляли собой лишь вариант экстренной вакцинопрофилактики в ответ на вспышки инфекций. Первые годы реализации программы характеризовались серьезными недостатками: охват вакцинацией составлял ниже 10% во многих регионах, и в большинстве стран использовались лишь АКДС, столбнячный анатоксин и БЦЖ [8]. Многие страны даже не вводили программ иммунизации, принимая лишь ответные меры на вспышки инфекций. Однако к 1990 г. прививки против основных детских инфекций получали уже 80% детей во всем мире [8]. Расширение охвата вакцинацией привело к значительному снижению заболеваемости и смертности: в частности, заболеваемость вирусным полиомиелитом с 1988 г. сократилась более чем на 99% [8] с ожидаемой повсеместной ликвидацией инфекции. На следующем этапе реализации РПИ, в 1990 г., были поставлены амбициозные задачи повсеместной вакцинации против вирусного гепатита В, ликвидации вирусного полиомиелита и искоренения столбняка новорожденных в глобальном масштабе [8]. Принимая во внимание достигнутые успехи вакцинопрофилактики, была определена долгосрочная цель — элиминация кори и вирусного полиомиелита с дальнейшей отменой вакцинации.

Колоссальными успехами массовой вакцинопрофилактики в XX столетии стали искоренение на планете натуральной оспы, ликвидация полиомиелита в четырех регионах мира, существенное снижение заболеваемости другими вакциноуправляемыми инфекциями (столбняк, дифтерия, корь и др.). В качестве примера, в 1980 г. общемировая смертность от кори составляла 2,6 млн человек, однако ускоренное проведение иммунизации обеспечило снижение показателя смертности в 2008 г. до 164 тыс. человек [9]. Только за период с 2003 по 2008 г. сокращение смертности от кори составило 79% [10]. Бурное развитие вакцинологии на рубеже веков позволило создать современные вакцины против *Haemophilus influenzae*, тип *b* (Hib), вирусного гепатита В, пневмококковой конъюгированной вакцины и внедрить их в схему рутинной вакцинации многих стран, что привело к значительному сокращению заболеваемости и смертности от перечисленных инфекций (рис. 1)



**Рис. 1.** Динамика уровня смертности среди детей младше 5 лет от вакциноуправляемых инфекций. ВОЗ, 2003–2008 гг. [12]
**Fig. 1.** Dynamics of children under 5 years of age mortality due to vaccine-preventable diseases. WHO, 2003–2008 yrs [12]



[11, 12]. Согласно расчетам ВОЗ, глобальная смертность детей первых 5 лет жизни от контролируемых вакцинацией инфекций в период с 2003 по 2008 г. сократилась наполовину — с 2,72 до 1,5 млн случаев. Однако до сих пор пневмококк, ротавирус и гемофильная инфекция остаются ведущими причинами смерти детей по всему миру. Так, из 8,8 млн детей, погибших в 2008 г., 476 тыс. случаев смерти было вызвано пневмококковой инфекцией [11]. Именно поэтому ВОЗ рекомендует повсеместное включение пневмококковых, гемофильных конъюгированных и ротавирусных вакцин в программы детской иммунизации [13–15].

В настоящее время РПИ нацелена на решение таких задач, как увеличение продолжительности жизни, обеспечение активного долголетия и полной ликвидации антропонозных заболеваний в ряде регионов [16]. Вместе с тем РПИ по-прежнему ориентирована на массовую вакцинопрофилактику детей с целью существенного снижения инфекционной заболеваемости и смертности при охвате вакцинацией не менее 95% детского населения. В 2017 г. число вакцинированных детей на планете составило 116,2 млн человек, что на 20 млн больше, чем в предыдущий год, и является при этом самым высоким показателем за всю историю существования вакцинопрофилактики [16]. Тем не менее отмечается снижение приверженности населения к вакцинации, что приводит к значимому снижению охвата прививками. В результате этого население нескольких регионов ВОЗ (большинство стран Евросоюза, Центральной Африки, Южной и Юго-Восточной Азии) пострадало от вспышки кори и дифтерии [17, 18]. Продолжающаяся циркуляция вакцинного полиовируса в Афганистане, Пакистане и Нигерии является дополнительным свидетельством того, что национальные программы иммунизации не достигают поставленных целей [16].

За последние годы ведущими международными организациями в области здравоохранения и охраны здоровья населения (ВОЗ, ЮНИСЕФ) были предприняты усилия по расширению охвата профилактическими прививками и повышению доступности вакцин для каждого жителя планеты. Среди наиболее важных инициатив и проектов, поддерживаемых ВОЗ и ЮНИСЕФ в области вакцинопрофилактики, следует отметить «Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации» [19], «Цели тысячелетия в области развития» [20], «Глобальное видение и стратегия иммунизации» [21], «Глобальный план действий в отношении вакцин» [22], «Десятилетие сотрудничества в области вакцинации» [23], «Европейский план действия в отношении вакцин» [24].

## РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ В ОБЛАСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

Первый график иммунизации был опубликован в 1961 г. после 13-й Всемирной ассамблеи здравоохранения (табл. 1) [25]. Интересно, что в те годы вакцинации детей, не достигших первого года жизни, не было уделено должного внимания. Только в 1977 г., после принятия РПИ, ВОЗ опубликовала более «традиционный» график прививок, ориентированный на младенцев [25]. В последующем темпы изменений ускорились, и ВОЗ опубликовала более 20 документов с рекомендациями по вакцинации. В частности, перечень базовых, рекомендованных в 1984 г. к обязательному повсеместному введению плановых прививок у детей расширился с первоначальных шести (БЦЖ, дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит, корь) до нынешних одиннадцати (дополнен вакцинацией против гепатита В, гемофильной инфекции, пневмококковой, ротавирусной инфекции и вируса папилломы человека, ВПЧ) [26]. В рекомендациях ВОЗ, предназначенных для национальных систем здравоохранения, с целью разработки программ иммунизации выделен перечень как первоочередных профилактических прививок для детей общецелевой группы, так и дополнительный список вакцин для детей определенных групп риска в зависимости от региональных особенностей проживания [13].

Однако, несмотря на блестящие успехи и значимые достижения системы вакцинопрофилактики, общемировые тенденции ее развития в последние 10 лет свидетельствуют, что система рутинной (обязательной) вакцинации переживает глобальный кризис. Финансирование закупок вакцин согласно расширенному списку ВОЗ и программам по иммунизации становится все более сложной задачей для систем здравоохранения, неадаптированных к высоким расходам на профилактику [27]. Кроме того, следует обратить внимание на целый ряд проблем, бросающих вызов национальной инфекционной безопасности и требующих укрепления позиций рутинной вакцинопрофилактики как наиболее действенной для управления инфекционной заболеваемостью населения, функционирующей в рамках системы здравоохранения. В ежегодном отчете по программам глобальной иммунизации, опубликованном в ноябре 2018 г. Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ по вакцинации, прогнозируется, что в следующее десятилетие риски распространения инфекционных заболеваний возрастут вследствие массовой урбанизации и миграции, роста населения планеты, геополитической неопределенности и военных конфликтов, стихийных и экологических бедствий [16].

**Таблица 1.** Первая схема прививок, рекомендованная ВОЗ [25]
**Table 1.** First vaccination scheme recommended by WHO [25]

| Возраст | Вакцинация | Посещение |
|---|---|---|
| 0–4 нед | (1) БЦЖ | 1-е |
| 3–9 мес | (2) Натуральная оспа<br>(3) Дифтерия-коклюш-столбняк: 2 дозы с интервалом 1 мес<br>(возможна одновременная вакцинация с вакциной против оспы) | 2-е и 3-е |
| Поступающие в школу или младшие школьники | (4) Дифтерия/столбняк бустер<br>(5) Вакцинация против брюшного тифа и паратифов А и В (ТАВ)<br>(в случае необходимости): 2 дозы с интервалом 1 мес<br>(6) Ревакцинация против натуральной оспы: одновременно со 2-й дозой ТАВ | 4-е и 5-е |
| 10–14 лет | (7) Ревакцинация БЦЖ (у детей с туберкулинонегативной реакцией)<br>(8) Ревакцинация против натуральной оспы<br>(9) ТАВ бустер | 6-е и 7-е |

## РАЗВИТИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО КАЛЕНДАРЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

Первый отечественный список рекомендуемых прививок был разработан в 1958 г., закреплен соответствующим документом «О сроках проведения предохранительных прививок детям» Минздрава СССР. Календарь предполагал обязательную вакцинацию против 5 инфекционных заболеваний (натуральная оспа, туберкулез, коклюш, дифтерия и полиомиелит). Затем, в соответствии с приказами Минздрава СССР «О сроках проведения профилактических прививок детям и подросткам» (№ 990 от 28.12.1966) и «О сроках проведения профилактических прививок» (№ 322 от 25.04.1973), последовали изменения сроков и схем иммунизации (табл. 2). Были добавлены плановые вакцинация и ревакцинация против столбняка и по эпидемическим показаниям — против брюшного тифа, туляремии, бруцеллеза, лептоспироза и клещевого энцефалита. Интересно отметить, что упомянутый выше приказ Минздрава СССР № 322 предусматривал вакцинацию лишь от 7 инфекций с указанием конкретных вакцин отечественного производства. При этом сроки ревакцинаций не были однозначно определены, а ревакцинацию против отдельных инфекций (туберкулеза, полиомиелита) следовало проводить значительно чаще, чего требовала неблагоприятная эпидемиологическая ситуация, сложившаяся в то время.

В дальнейшем схема вакцинаций неоднократно подвергалась обновлению, расширению, уточнялись сроки ревакцинаций, прежде чем был сформулирован Национальный календарь профилактических прививок в его настоящем варианте. В частности, серьезные изменения были внесены в 1997 г. (Приказ № 375 от 18.12.1997 «О календаре профилактических прививок»), когда дополнительно была включена прививка против краснухи (табл. 3). Кроме того, в календаре более четко определялись сроки бустерных введений и обозначались конкретные вакцины, преимущественно отечественного производства. Наряду с этим отдельным Приказом № 79 от 03.06.1996 «О введении профилактических прививок против гепатита В» было рекомендовано поэтапное внедрение иммунопрофилактики гепатита В среди разных групп детей.

В последующем Приказом Минздрава России № 229 от 27.06.2001 календарю профилактических прививок был присвоен статус национального. С этого времени календарь регламентировал защиту от 9 управляемых инфекций. В список рекомендованных прививок в детском возрасте была внесена вакцинация против вирусного гепатита В. Кроме того, приказ определял проведение профилактических прививок по эпидемическим показаниям в рамках дополнительной иммунизации. Финансовое обеспечение проведения профилактических прививок, включенных в Приложение 1 национального календаря, гарантируется федеральным бюджетом Российской Федерации, перечень иммунизации по эпидпоказаниям — за счет областных и региональных средств. В 2006 г. перечень дополнительной иммунизации против гриппа уже включал широкую прослойку восприимчивого населения, а именно детей, посещающих детсады и начальную школу, работников медицинских и образовательных учреждений, лиц старше 60 лет. Программа иммунизации была распространена также и на лиц, прививаемых против гепатита В и краснухи (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 27 от 17.01.2006). Последующие неоднократные изменения в 2007 г. касались расширения возрастных когорт для вакцинации против краснухи, вирусного гепатита В, гриппа, применения у детей первого года жизни инактивированной полиомиелитной вакцины (ИПВ), вакцинации пациентов с иммунодефицитными состояниями (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 14 от 11.01.2007), а также смещения второй вакцинации против гепатита с возраста 1 мес на 3 мес жизни (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 673 от 30.10.2007). Незначительные поправки вносились Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 166 от 09.04.2009. В версии 2011 г. Национальный календарь профилактических прививок (НКПП) уже соответствовал рекомендациям ВОЗ. В этой редакции НКПП близок к действующему в настоящее время документу. Признав утратившими силу предыдущие редакции НКПП, отдельно были выделены приложения № 1 и № 2 для обеспечения иммунизации

**Таблица 2.** Календарь прививок СССР, действовавший в 1973–1997 гг. [5]
**Table 2.** USSR immunization calendar functional in 1973–1997 yrs [5]

| Вид прививки | Сроки вакцинации | Сроки ревакцинации, лет | | | Примечания |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | Последующие | |
| Против туберкулеза | 4–7-й день | 7 | 11–12 | 16–17, 22–23, 27–30 | Ревакцинацию проводят только туберкулинонегативным лицам |
| Против полиомиелита | С 3 мес, трехкратно с интервалом 45 дней | От 1 до 2, двукратно | От 2 до 3, двукратно | 7–8 и 15–16, однократно | Рекомендуется проводить одновременно с АКДС (АДС) |
| Против коклюша, дифтерии, столбняка (АКДС) | С 3 мес, трехкратно с интервалом 45 дней | Через 12–18 мес после законченной вакцинации | - | - | Детей, переболевших коклюшем и с противопоказаниями к вакцинации АКДС, прививают АДС-анатоксином. Ревакцинацию детей 4–6 лет проводят АДС-анатоксином |
| Против дифтерии, столбняка | С 3 мес, трехкратно с интервалом 45 дней (АДС) | Через 9–12 мес после 2-й вакцинации (АДС) | 9 (АДС-М) | 16, далее каждые 10 лет (АДС-М) | Прививки проводят без возрастных ограничений |
| Против кори | С 12 мес | 6–7, перед школой | - | - | - |
| Против эпидемического паротита | С 18 мес | - | - | - | - |

**Таблица 3.** Изменение календаря профилактических прививок СССР/России в период 1953–2014 гг. (перечень НКПП, Приложение № 1) [29] (публикуется с изменениями)
**Table 3.** Changes in immunization calendar in USSR/Russia in 1953–2014 yrs (National Immunization Calendar index, Supplement № 1) [29] (published as amended)

| №№ | Инфекция | Год внесения изменений | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1953 | 1966 | 1973 | 1980 | 1997 | 2006 | 2011 | 2014 |
| 11 | Туберкулез | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 22 | Натуральная оспа | ■ | ■ | ■ | | | | | |
| 33 | Коклюш | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 34 | Дифтерия | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 55 | Столбняк | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 66 | Полиомиелит | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 77 | Корь | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 88 | Эпидемический паротит | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 99 | Краснуха | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 10 | Гепатит В | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 11 | Грипп | | | | | | ■ | ■ | ■ |
| 12 | Гемофильная инфекция* | | | | | | | ■ | ■ |
| 13 | Пневмококковая инфекция | | | | | | | | ■ |
| Всего | | 5 | 6 | 7 | 7 | 9 | 10 | 11 | 12 |

*Примечание.* * — только для групп риска. Цветом выделены прививки против инфекций, предусмотренные рутинным графиком иммунизации.
*Note.* * — only for risk groups. Highlighted — vaccines against infections covered by immunization calendar.

органами федеральных и региональных уровней власти (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития № 51н от 31.01.2011). Кроме того, в НКПП была регламентирована вакцинация против гемофильной инфекции младенцев с высоким риском тяжелого ее течения (см. табл. 3), а схема иммунизации младенцев против вирусного гепатита В приобрела изначальную стандартную форму 0–1–6 мес, возвратив вторую вакцинацию на возраст 1 мес к жизни.

Последние значимые изменения в НКПП были произведены в 2014 г., когда список основных педиатрических вакцин расширился до 12 за счет прививки против пневмококковой инфекции в возрасте 2–4,5 и 15 мес жизни (см. табл. 3). Кроме того, рекомендуемая вакцинация против гриппа была распространена на беременных женщин (Приказ Минздрава России № 125н от 21.03.2014) [28]. Одновременно с этим была исключена вторая ревакцинация против туберкулеза среди подростков в возрасте 14 лет. Изменения 2016–2017 гг. (Приказы Минздрава России № 370н от 16.06.2016 и № 175н от 13.04.2017) коснулись расширения в группах риска — у детей, требующих проведения вакцинации против гемофильной инфекции; была внесена сноска о возможности применения комбинированных вакцин в случаях, предусмотренных списком НКПП. Дополнение календаря по эпидемическим показаниям профилактической прививкой против пневмококковой инфекции пожилым пациентам, страдающим хроническими заболеваниями легких, проведено в 2016 г. Претерпел изменения и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, значительно расширенный до 23 наименований инфекционных болезней — это самый объемный перечень профилактических прививок по эпидпоказаниям, не имеющий подобных аналогов в мире, разработанный с учетом климатогеографических особенностей нашей страны, различных профессиональных групп риска и других факторов.

Совершенствование НКПП позволило достичь значительных успехов. В первом десятилетии XXI века в России на фоне существенного сокращения детской смертности заметными темпами снижалась и смертность от инфекционных болезней [30]. Об эффективности комплекса специфической вакцинопрофилактики свидетельствует снижение заболеваемости от инфекционных болезней — ежегодно на 3,8% в период с 2002 по 2008 г. [30]. Достижения отечественной программы иммунизации наглядно демонстрируют и данные по заболеваемости вакциноуправляемыми инфекциями, регистрируемой в течение почти трех последних десятилетий (табл. 4) [31]. С 1997 г. в нашей стране не регистрируются случаи вирусного полиомиелита, вызванного диким штаммом вируса. В отношении ряда инфекций, таких как дифтерия и краснуха, заболеваемость упала в тысячи раз, и случаи инфекций практически не регистрируются [32]. Вакцинация против гепатита В, проводимая у младенцев в рамках НКПП с 2000 г., к 2017 г. позволила добиться почти 50-кратного снижения числа случаев заболевания населения острым гепатитом В [33], хроническим гепатитом В — в 1,6 раза, заболевания детей в возрасте до 14 лет — в 4 раза (по данным на 2006–2007 гг. по сравнению с 2005 г.) [34].

## РЕГИОНАЛЬНЫЕ КАЛЕНДАРИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

В России наряду с НКПП в рамках регионального компонента приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения реализуются и региональные программы иммунизации — календари и отдельные региональные программы вакцинопрофилактики. Региональные календари представляют собой расширенный вариант НКПП за счет включения дополнительных вакциноуправляемых инфекций с применением современных вакцин или добавления прививок против эндемичных заболеваний, таких как, например, клещевой энцефалит. Их раз-

**Таблица 4.** Число случаев инфекционных заболеваний, управляемых с помощью вакцинопрофилактики, на территории России (1990–2017 гг.) [31]
**Table 4.** Incidence of vaccine-preventable diseases in Russia (1990–2917 yrs) [31]

| Инфекция | Годы | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1990 | 1994 | 2000 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2015 | 2017 |
| Дифтерия | 1211 | 39 703 | 771 | 14 | 9 | 5 | 5 | 2 | 2 | 0 |
| Корь | 18 370 | 28 672 | 4800 | 101 | 129 | 629 | 2123 | 2339 | 840 | 725 |
| Паротит | - | - | 40 976 | 925 | 510 | 406 | 394 | 282 | 193 | 4443 |
| Коклюш | 24 960 | 48 614 | 29 983 | 4056 | 4795 | 4733 | 7220 | 4510 | 6447 | 5415 |
| Полиомиелит | 1211 | 8 | 0 | 0 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6* |
| Краснуха | - | - | 457 378 | 1602 | 547 | 349 | 1003 | 233 | 20 | 6 |
| Врожденная краснуха | - | - | 11 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Столбняк | - | 0 | 33 | 10 | 13 | 8 | 21 | 11 | 0 | 0 |
| Острый гепатит В | - | - | 62 000 | 3844 | 3157 | 2442 | 2023 | 1908 | 1644 | 1271 |

*Примечание.* * — случаи вакциноассоциированного полиомиелита. Прочерки — нет данных.
*Note.* * — cases of vaccine-associated poliomyelitis. «-» — no data.



работка и внедрение осуществляются в первую очередь с учетом эпидемиологической обстановки в регионе. Так обеспечивается сочетание гибкого оперативного реагирования на текущие изменения эпидемиологической ситуации со стратегией контроля инфекционной заболеваемости и смертности, исходя из экономических возможностей субъекта Российской Федерации [29]. В качестве источников финансирования региональных календарей выступают как средства бюджета региона, так и средства государственных учреждений здравоохранения региона от приносящей доход деятельности, личные средства граждан и иные источники, не запрещенные законодательством. В частности, региональные календари приняты на уровне субъектов и успешно реализуются в Москве, Свердловской, Ярославской, Тюменской, Челябинской, Омской, Тульской областях, Пермском и Красноярском крае.

## РУТИННАЯ ИММУНИЗАЦИИ В ЭКОНОМИЧЕСКИ РАЗВИТЫХ СТРАНАХ МИРА: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

В большинстве экономически развитых стран мира основной комплекс педиатрической вакцинации (прививки против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и др.) начинается в возрасте 2 мес. Цель — обеспечение ранней защиты младенцев и завершение первичной серии профилактических прививок до полугода жизни, когда начинается рост заболеваемости, в том числе на фоне социализации и расширения контактов детей с окружающими. Это стало возможно благодаря применению низкореактогенной ацеллюлярной коклюшной вакцины. Напротив, необходимость раннего введения вакцины против гепатита В новорожденному младенцу в первые сутки после рождения в Российской Федерации и ряде других государств продиктована неблагоприятной эпидемической ситуацией в сравнении с Великобританией и Германией, где имеется возможность отложить прививки до 2-месячного возраста, в том числе и по причине широкого использования семейства гексавалентных педиатрических вакцин [35, 36]. Однако ВОЗ настаивает на вакцинации всех младенцев в наиболее ранние сроки (в первые часы) после рождения из-за высокого риска перинатальной и ранней постнатальной трансмиссии. Эта позиция за последние годы не изменилась [26].

Самым серьезным недостатком НКПП Российской Федерации необходимо признать отсутствие современных высокоэффективных вакцин, предназначенных для профилактики инфекций, характеризующихся высоким эпидемиологическим и экономическим бременем, таких как ротавирусная, менингококковая и папилломавирусная инфекции, ветряная оспа. Если в отношении перечисленных инфекционных заболеваний в НКПП специфическая защита не предусмотрена вовсе, вакцинация против отдельных инфекций — гемофильной, коклюша — ограничена лишь группами риска или возрастными когортами, что не позволяет эффективно воздействовать на основной эпидемиологический процесс заболевания (табл. 5) [13]. Для сравнения, рутинный график иммунизации детского населения США предусматривает вакцинацию от 17 инфекционных заболеваний (12 — в Российской Федерации) [28, 37], на территории Соединенного Королевства прививают от 15 инфекций [27, 31], а в Германии, Франции, Италии и Австралии — от 14 (см. табл. 5) [28, 35, 38].

Принимая во внимание широкое использование преимуществ вакцинации для всех граждан в ряде экономически развитых государств, как, например, США, составлены схемы рутинной иммунизации для взрослых, пациентов с особенностями в состоянии здоровья и образа жизни, с учетом профессиональной деятельности, которые применяются в рутинной практике врачей-специалистов [39]. В частности, в международных [9, 25] и национальных [40] рекомендациях профессиональных сообществ обоснованно подчеркивается первостепенная важность своевременной вакцинации пациентов с хроническими болезнями, в том числе с новообразованиями, иммунодефицитными состояниями, врожденной патологией. Именно поэтому охват вакцинацией больных с хроническими болезнями в экономически развитых государствах намного шире, чем населения в целом [37].

Сохранение высокого уровня заболеваемости туберкулезом, особенно в отдельных регионах России, до сих пор не позволяет исключить вакцинацию против туберкулеза из рутинной программы с преимуществом максимально раннего введения вакцины БЦЖ, что соответствует

**Таблица 5.** Сравнение рутинных графиков иммунизации детского населения в экономически развитых странах мира и отечественного НКПП (Приложение 1)
**Table 5.** Comparison of immunization calendars for children in economically developed countries and national immunization calendar (Supplement 1)

| Инфекция | РФ [28] | США [37] | Германия [35] | Англия [40] | Италия [35] | Франция [35] | ВОЗ [41] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Туберкулез | | В группах риска | | В группах риска | | В группах риска | В эндемичных регионах |
| Гепатит В | При рождении | При рождении | С 2 мес | С 2 мес | При рождении | При рождении | При рождении |
| Полиомиелит | ИПВ+ОПВ | Только ИПВ | | | | | |
| Коклюш-дифтерия-столбняк | 1 RV АКДС, последующие — АДС-М | Только АаКДС в составе комбинированных вакцин. Все бустерные дозы АаКДС-М | | | | | |
| Пневмококк | | | | | | | |
| Ротавирус | | | | | | | |
| Гемофильная инфекция | В группах риска | | | | | | |
| Корь-паротит-краснуха | | | | | | | Корь, краснуха |
| Грипп | | С 2 лет | | | | | В группах риска |
| ВПЧ | | | | | | | |
| Менингококк В | | | | | | | |
| Менингококк С | | | | | | | |
| Менингококк A, C, W, Y | | | | | | | |
| Ветряная оспа | | | | | | | В регионах с высоким бременем инфекции |
| Гепатит А | | | | | | | В эндемичных регионах |
| Всего контролируемых инфекций | 12 | 17 | 14 | 15 | 14 | 14 | 15 |

*Примечание.* ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВПЧ — вирус папилломы человека, ОПВ — оральная полиомиелитная вакцина, ИПВ — инактивированная полиомиелитная вакцина, RV АКДС — ревакцинация цельноклеточной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной, АДС-М — анатоксин дифтерийно-столбнячный с уменьшенным содержанием антигенов, АаКДС — ацеллюлярная коклюшная дифтерийно-столбнячная вакцина. Цветом выделена вакцинация, включенная в рутинный график иммунизации.
*Note.* ВОЗ (WHO) — World Health Organization, ВПЧ (HPV) — human papilloma virus, ОПВ (OPV) — oral polio vaccine, ИПВ (IPV) — inactivated polio vaccine, RV АКДС (RV TDP) — revaccination with tetanus, diphtheria and pertussis vaccine, АДС-М (ADS-M) — exhausted diphtheria tetanus vaccine, modified, АаКДС (TDaP) — tetanus, diphtheria and acellular pertussis. Highlighted — vaccination included in immunization calendar.

рекомендациям экспертов ВОЗ [26, 36]. В развитых странах мира вакцинация против туберкулеза применяется лишь в рамках селективной иммунизации среди лиц, проживающих или выезжающих в эпидемически неблагополучные регионы.

Использование в большинстве стран Европейского Союза, США, Австралии и других экономически развитых государствах исключительно инактивированной полиовакцины позволило полностью исключить возможность возникновения случаев вакциноассоциированного полиомиелита и обеспечить таким образом устойчивое эпидемиологическое благополучие в отношении инфекции на протяжении последних 2 десятилетий. Напротив, сохраняющийся риск заноса дикого возбудителя полиомиелита на территорию Российской Федерации из граничащих государств и наличие собственного производства лишь оральной (аттенуированной) вакцины обусловливают необходимость сочетанного применения живой и инактивированной полиовакцин в рамках рутинной иммунизации. Единичные случаи вирусного полиомиелита, возникающие ежегодно в различных регионах России, связаны с нарушением рекомендованного графика НКПП, согласно которым первые 2 прививки против полиомиелита должны проводиться только инактивированной вакциной [28].

В большинстве развитых стран мира в качестве вакцин, предупреждающих развитие коклюша, используются ацеллюлярная вакцина и различные ее комбинации с другими педиатрическими вакцинами против полиомиелита, гепатита В, гемофильной инфекции. В России применение в рамках НКПП преимущественно цельноклеточной АКДС-вакцины отечественного производства затрудняет использование различных комбинаций педиатрических вакцин (например, АаКДС+ИПВ, АаКДС+ИПВ+ГепВ и др.) и влечет за собой ограничение применения инактивированной полиомиелитной вакцины в составе комбинированных вакцин, что связано с общемировой проблемой дефицита моновалентной ИПВ. Помимо прочего, отсутствие собственного производства ацеллюлярной коклюшной вакцины не позволяет внедрить в НКПП регулярные бустерные дозы АаКДС-вакцин со сниженным количеством антигена среди школьников и взрослого населения страны.

В целом перечень НКПП России отличает крайне низкий уровень применения комбинированных вакцин вследствие «устаревшего» состава используемых отечественных препаратов (АКДС, против кори-паротита, против краснухи), что серьезно ограничивает возможности расширения НКПП против актуальных инфекций, тем более что российский рынок имеет ограниченный ассортимент лицензированных вакцин зарубежного производства. Решением данной проблемы могут стать конструирование и лицензирование отечественных комбинированных вакцин, характеризующихся высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности, а также частичная локализация производства современных иммунобиологических препаратов на территории нашей страны. Последнее было реализовано путем налаживания производства 13-валентной пневмококковой конъюгированной и пентавалентной вакцины для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и Hib.

## СТРАТЕГИЯ РАЗВИТИЯ НКПП

Процесс совершенствования НКПП должен основываться, в первую очередь, на эпидемиологии контролируемых заболеваний с учетом территориальных особенностей, финансовых ресурсов государства, а также социально-политических и культурных проблем страны [25, 41]. При разработке схем рутинной иммунизации и решении вопроса о внедрении новых вакцин необходимо учитывать следующие факторы: эпидемиологию управляемой инфекции и ее бремя, т.е. уровень и динамику смертности, заболеваемости, иных показателей общественного здоровья (госпитализации, амбулаторные посещения, уровни осложнений и др.); текущее качество самой вакцины — безопасность, эффективность, продолжительность защиты, формирование коллективного иммунитета, доступность и бесперебойность поставок, возможности отечественного производства; возможности системы здравоохранения — приверженность населения к вакцинации, экономические возможности обеспечения программы [19, 41]. Кроме того, в данном вопросе следует учитывать опыт национальных программ иммунизации в экономически развитых странах. Одновременно с этим при составлении рутинного календаря прививок важно руководствоваться графиком иммунизации, рекомендованным ВОЗ (Summary of WHO Position Papers — Recommendations for Routine Immunization), который предназначен для оказания помощи органам здравоохранения и регулярно обновляется [26]. В современных рекомендациях ВОЗ предусмотрены определенная гибкость, индивидуальный подход и признание того, что не существует единого графика для всех стран.

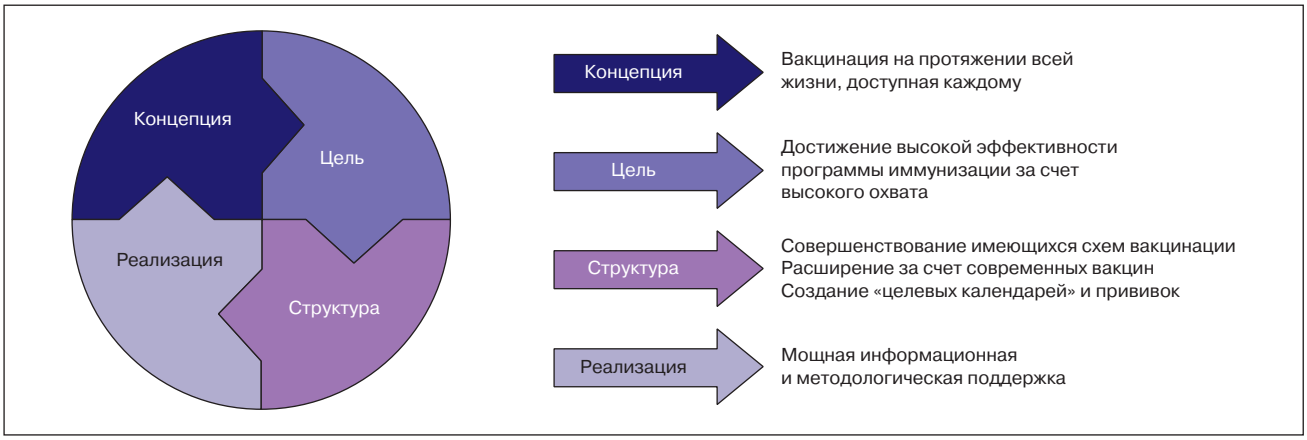
Общемировой опыт свидетельствует, что с учетом высокой значимости профессионального анализа в ходе разработки плана и рутинного графика иммунизации необходимо руководствоваться рекомендациями ведущих национальных экспертов в области эпидемиологии, инфекционных болезней, иммунологии и вакцинологии специально созданного независимого консультативного совета по вакцинопрофилактике. Всемирная организация здравоохранения рекомендует странам создавать независимые экспертные советы по иммунизации (National Immunization Technical Advisory Group, NITAG) [42]. Консультативная группа независимых экспертов должна разрабатывать национальную политику и стратегию иммунизации на основании позиций доказательной медицины и предоставлять составленные рекомендации в отношении всех вакциноуправляемых инфекционных болезней в органы управления здравоохранением. Отслеживание эпидемиологической ситуации и последующее внесение изменений и уточнений в национальный график иммунизации должен проводиться регулярно, как это выполняется в большинстве экономически развитых государств [19, 43].

На основании глобального плана вакцинации, представленного Стратегической консультативной группой экспертов по иммунизации в 2012 г., ведущим приоритетом при разработке скоординированного плана действий в отношении вакцинопрофилактики признается стабильность действующих национальных программ иммунизации. Подчеркивается, что высокоэффективные программы иммунизации должны быть неотъемлемой частью хорошо функционирующей системы здравоохранения [22]. Эффективность всей системы мероприятий состоит в массовом охвате профилактическими прививками, что позволяет достигнуть наиболее значимых успехов в снижении детской смертности, заболеваемости и других показателей общественного здоровья даже в условиях социально-экономического неблагополучия. Кроме того, рутинный график профилактических прививок необходимо расширять иммунизацией большей доли взрослого населения. Эти действия обеспечат реализацию концепции «вакцинация на протяжении всей жизни» (life-course immunization), нацеленной на всеобщее получение пользы и достижение успехов от эффективной профилактической технологии независимо от возраста [22, 23].

По мере того, какие значимые успехи в борьбе со смертельно опасными инфекциями были получены посредством рутинной педиатрической вакцинации, все чаще признается необходимость поддержания и расширения этих достижений за пределами детского возраста [22]. Перспектива глобального сокращения доли детской популяции с 32 до 29% к 2025 г. на фоне взросления и старения населения также заставляет расширить границы полезного эффекта рутинной иммунизации за пределы детского возраста. Показано, что вакцины могут способствовать увеличению продолжительности и качества жизни, защищая от болезней, приводящих к смерти. В частности, согласно результатам клинического исследования, пожилые американцы, привитые от гриппа, на 20% реже страдали сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями и имели более низкий (на 50%) риск смерти от всех причин по сравнению с невакцинированными людьми преклонного возраста [44]. В Швеции одновременное применение полисахаридной пневмококковой и инактивированной противогриппозной вакцины значительно сократило риск смерти пожилых людей в стационаре от пневмонии и сердечной недостаточности [45]. Кроме того, создание новейших вакцин против ряда других инфекций (папилломавирусная инфекция, вирусный гепатит В, инфекция *Herpes zoster*) может принести значимую пользу и для взрослой популяции в целом [22, 23].

Все отмеченное выше указывает на необходимость реализации стратегий вакцинации на протяжении всей жизни (рис. 2), разработки так называемых «целевых календарей» профилактических прививок для групп населения высокого риска развития и тяжелого течения контролируемых инфекций, а именно пожилых людей, беременных женщин, путешественников, представителей некоторых профессий (медицинские работники, учителя и преподаватели, работники транспорта и коммунальной сферы и т.д.), пациентов с хронической патологией [22]. И хотя перечень действующего в настоящее время НКПП Российской Федерации включает вакцинацию отдельных

**Рис. 2.** Стратегия развития НКПП
**Fig. 2.** National Immunization Calendar development strategy




декретированных групп, структура рутинной иммунизации разрозненна, что требует систематизации в целях понимания практическим специалистом и удобства при рутинном использовании.

Реализация стратегии совершенствования НКПП должна обеспечиваться решением следующих тактических задач (см. рис. 2):

1) оптимизация существующего календаря прививок с заменой вакцины АДС-М при использовании ревакцинаций против дифтерии и столбняка в 6–7 и в 14 лет на вакцину АаКДС-М со сниженным количеством антигенов коклюша, дифтерии, столбняка, а также расширение контингента детей, подлежащих профилактическим прививкам против гемофильной инфекции типа *b*, до рутинного применения у всех детей первых 5 лет жизни;
2) расширение перечня инфекционных болезней, против которых профилактические прививки включены в НКПП: ротавирусная инфекция, ветряная оспа, папилломавирусная, менингококковая инфекция и гепатит А;
3) разработка целевых схем иммунизации в рамках НКПП для определенных возрастных когорт, пациентов с хроническими болезнями, групп профессионального риска.

В соответствии с рекомендациями экспертной комиссии ВОЗ [26], приоритетными вакциноуправляемыми инфекциями являются следующие:

- пневмококковая инфекция (включена в НКПП Приказом Минздрава России от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»);
- ротавирусная инфекция;
- Hib;
- папилломавирусная инфекция.

Ожидаемо, что высокая стоимость всеобщей программы иммунизации девочек-подростков против папилломавирусной инфекции не позволит в самое ближайшее время включить ее в список НКПП. Поэтому с первоочередной важностью необходимо включение в НКПП вакцинации детей раннего возраста против ротавирусной инфекции, ветряной оспы и гемофильной инфекции типа *b*, учитывая социальное и экономическое бремя этих инфекций. Однако, не дожидаясь включения в Национальный календарь профилактических прививок, возможным выходом должно стать более широкое применение ВПЧ-вакцин в региональных программах профилактической иммунизации и включение их в региональные календари прививок.

### Вакцинация против гемофильной инфекции

Гемофильная инфекция, тип *b* (Hib), наиболее часто встречается у здоровых детей младше 5 лет жизни и иммунокомпрометированных пациентов [13]. В довакцинальную эпоху гемофильная палочка была одной из ведущих причин бактериального менингита и пневмонии у детей по всему миру. Около 60% случаев менингита, вызванного Hib у детей в возрасте младше 5 лет, приходится на младенцев в возрасте младше 12 мес [13]. Даже при адекватном лечении 5% детей с менингитом, вызванным Hib, погибает, а у 20–40% выживших пациентов отмечаются тяжелые осложнения — слепота, глухота, снижение способности к обучению [46]. Эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации по гемофильной инфекции в последние годы складывалась неблагополучно. Так, по данным Роспотребнадзора, в 2016 г. отмечался рост заболеваемости гемофильной инфекцией на 35,3% по сравнению с 2015 г. [47].

Начиная с 1989 г., страны нынешнего Европейского союза и Европейской экономической зоны начали вводить в национальные программы плановой иммунизации конъюгированную вакцину против Hib. К 2016 г. практически все страны мира, кроме Китая и Таиланда, применяли вакцину против Hib в своих рутинных графиках иммунизации [48]. Введение прививок против гемофильной инфекции в массовую практику привело к значимому и устойчивому сокращению случаев Hib-инфекции и фарингеального носительства Hib среди вакцинированных младенцев и, кроме того, к формированию группового иммунитета, т.е. сокращению заболеваемости инвазивными формами гемофильной инфекции среди непривитых взрослых [49]. До начала вакцинации против Hib заболеваемость Hib-менингитами среди детей младше 5 лет в Европе составляла 23 на 100 000, в США — 54 на 100 000 [50]. К 2012 г. в Европе заболеваемость инвазивной Hib-инфекцией у детей в возрасте до 5 лет была спорадической и составляла, по данным Европейского центра профилактики и контроля заболеваний, 0,19 на 100 000 населения [51]. Заболеваемость инвазивными инфекциями гемофильной этиологии у детей в возрасте до 5 лет в 2016 г. в США составила 0,22 на 100 000, что ниже целевого показателя программы Healthy People 2020 (0,27 на 100 000) [52].

Общемировой опыт борьбы с гемофильной инфекцией и применением более 20 лет конъюгированных вакцин подтверждает тот факт, что единственным

надежным средством специфической профилактики заболеваний, вызванных Hib, является активная иммунизация [13]. Необходимость профилактики этой инфекции очевидна и продиктована ее социальным и экономическим бременем, прежде всего для популяции детей первых 5 лет жизни, распространенностью бактерионосительства, поддерживающего эпидемический процесс, ростом резистентности возбудителя к антибактериальным препаратам [13], риском развития осложнений и наступления летальных исходов. Более 90% случаев болезни и смертей от гемофильной инфекции можно предотвратить с помощью надлежащим образом организованной вакцинопрофилактики. ВОЗ рекомендует включение конъюгированных вакцин против Hib во все программы иммунизации младенцев первых 2 лет жизни [13]. Учитывая, что в большинстве случаев наиболее тяжелое течение заболеваний, вызванных Hib, отмечается у детей первых 4–18 мес жизни, иммунизация должна начинаться в раннем младенческом возрасте [13].

Взяв за основу продолжительную общемировую практику вакцинации против гемофильной инфекции всем детям раннего возраста без исключения основными педиатрическими профилактическими прививками трехкратно с ревакцинацией на втором году жизни через 12 мес (минимум 6 мес), иммунизация против гемофильной инфекции в рамках отечественного календаря профилактических прививок должна проводиться в возрасте 3–4,5–6 мес жизни с ревакцинацией в 18 мес [13].

**Вакцинация против ротавирусной инфекции**

В раннем детском возрасте (в первом полугодии жизни) течение ротавирусной инфекции отличается особой тяжестью. По этой причине иммунизация должна проводиться как можно раньше — в первые месяцы жизни. Учитывая высокую контагиозность ротавирусной инфекции и недостаточную эффективность неспецифических мер профилактики (санитарно-гигиенических мероприятий), а также отсутствие этиотропной терапии, вакцинация признается наиболее эффективным методом контроля уровня заболеваемости [15, 53, 54].

По данным на июль 2017 г., вакцинация против ротавирусной инфекции включена в рутинные графики иммунизации 96 стран мира [55]. За 10-летний период глобального применения ротавирусных вакцин проведено большое число клинических исследований, подтверждающих отличный профиль безопасности и высокую эффективность вакцинопрофилактики в отношении заболеваемости ротавирусным гастроэнтеритом и уровня тяжелых форм острого гастроэнтерита, требующих госпитализации [56]. Принимая во внимание эпидемиологическое и экономическое бремя ротавирусной инфекции в России, а также общемировой опыт вакцинации против ротавируса, доказавший высокий уровень ее эффективности, экспертами ВОЗ настоятельно рекомендуется включить прививку против ротавирусной инфекции в рутинные программы иммунизации всех стран мира [15].

Схема вакцинации против ротавирусной инфекции имеет возрастные ограничения, что необходимо учитывать при планировании включения профилактической прививки в национальный календарь. С учетом имеющегося национального календаря профилактическая прививка против ротавирусной инфекции должна быть введена трехкратно в возрасте 2–3–4,5 мес жизни с вынесением примечания об обязательном введении первой дозы не позднее 12 нед жизни, а последней — не позднее 32 нед [15].

**Вакцинация против ветряной оспы**

На территории Российской Федерации с 2016 г. появились признаки очередного многолетнего эпидемического подъема заболеваемости ветряной оспой [47]. В 2017 г. показатель заболеваемости ветряной оспой составил 585 случаев на 100 тыс. населения, что на 7,6% выше уровня 2016 г. [32]. Ветряная оспа по величине экономического ущерба в Российской Федерации за последнее десятилетие уступает лишь острым респираторным и кишечным инфекциям, туберкулезу, ВИЧ-инфекции [32].

В соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ, страны, где ветряная оспа является важным бременем для общественного здравоохранения, могут рассмотреть вопрос о включении вакцинации против ветряной оспы в программу рутинной иммунизации детей. Однако ресурсов должно быть достаточно, чтобы обеспечить охват и его поддержание на уровне ⩾ 80%. В зависимости от цели программы вакцинации, первую дозу вакцины следует вводить в возрасте 12–18 мес. Минимальный интервал между дозами должен быть таким, как рекомендовано производителем, — от 6 нед до 3 мес [26].

Если до применения вакцины против ветряной оспы в Соединенных Штатах ежегодно регистрировали около 4 млн случаев заболевания ветряной оспой, 11 000–13 500 случаев госпитализации и 100–150 случаев смерти, то лишь за первое десятилетие ее внедрения в рутинный график прививок заболеваемость ветряной оспой снизилась на 90% [56].

**Вакцинация против коклюша**

Обращает на себя внимание давно назревшая проблема смещения заболеваемости коклюшем в группы детей школьного возраста вследствие угасания противококлюшного иммунитета к этому возрасту [57], что способствует поддержанию циркуляции возбудителя и заражению самой восприимчивой и уязвимой когорты непривитых младенцев до 6 мес жизни, для которой характерен высокий уровень летальности и осложненного течения коклюша [57]. Кроме того, сложившаяся в целом за последние годы в Российской Федерации неблагополучная эпидемиологическая ситуация в отношении коклюшной инфекции [58] делает необходимым как можно более скорое включение в национальный график профилактических прививок дополнительной ревакцинирующей дозы против коклюша. Более 60 стран мира, включая государства Европейского союза, Канаду, Австралию, США, Аргентину, Бразилию и Индию, уже используют вторую, а некоторые из них — третью и более бустерные дозы против коклюша в рутинных графиках иммунизации [35, 37, 38]. Ревакцинация против коклюша с учетом данных о снижении иммунологической эффективности в среднем через 5–5,5 лет после бустерной дозы, проводимой в 18-месячном возрасте, должна проводиться в возрасте 6–7 лет с применением комбинированной бесклеточной коклюшной вакцины, содержащей столбнячный анатоксин и уменьшенное содержание дифтерийного анатоксина [57].

**Вакцинация против папилломавирусной инфекции**

Принимая во внимание социальное и экономическое бремя злокачественных новообразований шейки матки и других онкологических заболеваний, связанных с папилломавирусной инфекцией, ВОЗ рекомендует включить плановую вакцинацию против вируса папилломы человека в национальные программы иммунизации с использованием любой из лицензированных вакцин [59]. С целью снижения высокой распространен-

ности доброкачественных поражений, и прежде всего заболеваемости аногенитальными кондиломами [59], вызванных вирусом папилломы человека (одна из лидирующих в Российской Федерации инфекций, передаваемых половым путем, у населения 18–29 лет [60]), среди сексуально активного молодого поколения, а также учитывая этиологическую роль этих вирусов в развитии рецидивирующего респираторного папилломатоза среди детей раннего возраста [59], по нашему мнению, должна применяться папилломавирусная вакцина широкой валентности. В настоящее время — это четырехвалентная вакцина против вируса папилломы человека (в перспективе девятивалентная, лицензированная в других странах мира), которая предназначена для профилактики папилломавирусной инфекции как высокого, так и низкого онкогенного риска. В общемировой практике именно снижение заболеваемости аногенитальными бородавками в первые годы после внедрения профилактической прививки в рутинные графики иммунизации компенсирует наибольшую часть экономических затрат на саму вакцинальную кампанию. В частности, в результате применения четырехвалентной вакцины в рамках региональной программы профилактических прививок Московской области, проведенной в период с 2008 по 2013 г., зарегистрировано снижение заболеваемости аногенитальными кондиломами у девочек в возрасте до 17 лет на 42%, даже при охвате прививками лишь 40% целевой популяции [61]. В настоящее время иммунизация против папилломавирусной инфекции включена в обязательный календарь профилактических прививок 86 стран мира, причем в 20 из них прививка предоставляется как для девочек, так и для мальчиков («гендерно-нейтральная» стратегия вакцинации) [59, 62]).

Вакцинацию против папилломавирусной инфекции необходимо проводить девочкам-подросткам в возрасте 9–14 лет, что связано с важностью формирования иммунологической защиты до полового дебюта. В данной целевой когорте подтвержденной эффективностью обладает двукратная (0–минимум через 6 мес) схема иммунизации. При проведении «догоняющей» иммунизации важно учесть, что в возрасте 15 лет и старше вакцинация должна выполняться по стандартной трехкратной схеме (0, 1–2, 6 мес в зависимости от типа вакцин).

**Вакцинация против менингококковой инфекции**

Медико-социальная значимость менингококковой инфекции обусловлена преимущественным поражением детского населения, высокой летальностью и инвалидизацией после перенесенного заболевания по причине глухоты, умственной отсталости, патологической неврологической симптоматики и др. [63]. Повсеместная циркуляция возбудителя, бессимптомное носительство, воздушно-капельный механизм передачи, серогрупповое разнообразие и колоссальные миграционные потоки лежат в основе периодической активизации эпидпроцесса менингококковой инфекции. По данным эпидемиологических наблюдений, в 2017 г. по сравнению с 2016, после многолетнего спада заболеваемости менингококковой инфекцией, заболеваемость возросла на 16%, а в 2018 г. эта тенденция продолжилась [64, 65]. На генерализованные формы менингококковой инфекции в последние годы приходится до 86% случаев всех заболеваний менингококковой этиологии (до 90% среди детей в возрасте до 17 лет) [32, 47]. Значительный вклад в эпидемический процесс менингококковой инфекции вносят дети первых двух лет жизни, на которых приходится 56% всех случаев генерализованной менингококковой инфекции [32]. Согласно официальным данным, заболеваемость детей возрастной категории 0–4 лет в Российской Федерации превышала заболеваемость взрослых в 25 раз [65]. Пораженность детей усугубляется высокими показателями летальности. Так, летальность детей в возрасте до 17 лет составляет 15%, а для детей до 1 года этот показатель равен 25% с наивысшим показателем (около 30%) среди малышей в возрасте 3–5 мес жизни [64]. Кроме того, в последние годы сохраняется тенденция роста обнаружения так называемых редких гипервирулентных штаммов, в частности менингококка серогруппы W. Ситуация вызывает серьезные опасения у экспертов вследствие высокого уровня летальности при этой инфекции [32, 47]. Приведенные эпидемиологические данные указывают на необходимость усиления мероприятий по контролю распространения менингококковой инфекции [32]. В соответствии с позицией ВОЗ, иммунизация с применением безопасных и наиболее эффективных вакцин является единственным рациональным подходом в борьбе с менингококковой инфекцией [63]. Для каждой страны выбор вакцины должен зависеть от распространенности серогрупп(ы) менингококка [63]. В частности, учитывая серотиповое разнообразие менингококков, циркулирующих в последние годы на территории Российской Федерации, выбор следует сделать в пользу вакцин с широким охватом штаммов возбудителя. Первоочередной группой для проведения вакцинации против менингококковой инфекции в Российской Федерации должны стать дети первых лет жизни, поскольку именно в этой когорте регистрируются максимальные показатели заболеваемости — 7,14 на 100 тыс. в 2017 г., среди детей в возрасте 1–2 лет — 4,93 на 100 тыс. [32].

Современные конъюгированные менингококковые вакцины способны защитить детей раннего возраста от генерализованных форм менингококковой инфекции, вызванных широким спектром основных серотипов менингококка. Согласно позиции ВОЗ, конъюгированные вакцины, особенно с максимальным охватом серотипов — ACWY, предпочтительнее полисахаридных за счет более высокой иммуногенности, особенно у детей в возрасте до 2 лет, и индуцирования коллективного иммунитета. Для конъюгированных вакцин оптимальна первичная массовая вакцинация с их включением в НКПП [63].

**Вакцинация против гепатита А**

Несмотря на продолжающееся снижение уровня заболеваемости острым вирусным гепатитом А (ВГА) на территории России, показатель заболеваемости детей до 17 лет превышает общий популяционный показатель примерно в 2 раза; сохраняются и вспышки ВГА среди детского населения [32, 66]. Распространению ВГА по-прежнему способствуют недостатки в обеспечении населения доброкачественной питьевой водой: загрязнение источников водоснабжения, несовершенство технологий водоочистки, несвоевременная реконструкция и ремонт разводящих сетей, а также нарушения санитарно-противоэпидемического режима в детских образовательных и оздоровительных учреждениях [67].

Массовая иммунизация против гепатита А внедрена во многих развитых странах. Например, с 2006 г. двукратная вакцинация включена в рутинный график иммунизации США для всех детей в возрасте 12–24 мес жизни [68]. Преимуществом современных вакцин против ВГА являются высокая иммуногенность и скорость выработки защитных титров антител [69]. Для программ вакцинации важно то, что длительность защиты после 1-й дозы

составляет не менее 12–18 мес, когда рекомендуется введение 2-й дозы. Однако защитные титры антител (при нулевой заболеваемости) сохраняются и спустя 3–5 лет после однократного введения современных вакцин, что делает возможным введение 2-й дозы в более поздний срок [68]. После завершенного курса вакцинации, по данным клинических исследований, защитный титр антител против ВГА сохраняется в течение как минимум 10 лет у 98% привитых [6], а по данным моделирования, защита сохраняется не менее 25 лет, возможно пожизненно [68].

## ПРЕИМУЩЕСТВО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ВАКЦИН

Несомненно, реализовать представленную стратегию без широкого использования комбинированных вакцин не представляется возможным. Прежде всего, поликомпонентные вакцины позволят снизить инъекционную нагрузку на младенцев и детей при внедрении новых современных вакцин в рутинную практику.

Со времени разработки первых вакцин число заболеваний, которые можно предупредить иммунизацией, продолжает расти. Рутинные программы иммунизации продолжают расширяться, как результат — требуется увеличение числа одновременно применяемых вакцин, что ограничено возможностью их парентерального введения. Технология комбинации нескольких компонентов в одной вакцине, применяемая в вакцинологии на протяжении более полувека, становится в наше время насущной необходимостью [70].

Комбинированную вакцину (АКДС с антигенами дифтерии, столбняка и коклюша) впервые применили в 1948 г. В настоящее время создание комбинированных вакцин является одним из наиболее динамично развивающихся направлений вакцинологии, а количество комбинированных компонентов в одном вакцинном препарате значительно возросло. Большое число преимуществ современных поликомпонентных вакцин позволяет [71]:

- внедрять новые вакцины в календарь прививок без увеличения количества болезненных инъекций;
- повысить охват вакцинацией, обеспечивая широкую защиту населения от инфекций и снижение затрат на лечение и купирование вспышек;
- улучшить приверженность и своевременность вакцинации;
- снизить риск развития побочных эффектов и болезненность процедуры из-за меньшего числа инъекций;
- родителям сэкономить время и снизить число повторных визитов за отложенными прививками;
- медработникам повысить эффективность повседневной практики (снизить нагрузку, экономить время, упростить поставки и соблюдение холодовой цепи, снизить риск ошибок медперсонала), а также улучшить безопасность трудового процесса (снижение риска укола иглой при меньшем количестве инъекций);
- безопасно применить ацеллюлярную коклюшную и инактивированную полиомиелитную вакцины в составе поликомпонентных педиатрических вакцин.

В Бельгии охват вакцинацией против коклюша-дифтерии-столбняка увеличился на 8% после введения тетравалентной вакцины АаКДС, содержащей компоненты коклюшных, дифтерийно-столбнячных антигенов и *Hib* [70]. Использование комбинированных вакцин против коклюша, кори-краснухи-паротита и *Hib* в Италии также привело к повышению охвата вакцинацией с 50 до 88% [70]. В США охват вакцинацией против коклюша, дифтерии, столбняка и вирусного полиомиелита был выше среди детей, привитых комбинированными вакцинами, по сравнению с младенцами, не получившими ни одной дозы комбинированной вакцины: 77,6 и 72,7% (4 дозы АаКДС); 98,1 и 94,9% (3 дозы АаКДС); 85,4 и 79,6% (инактивированная полиовакцина) соответственно [70].

На примере фрагмента НКПП только за период 3 мес жизни использование пентавалентной вакцины позволит уменьшить число инъекций на каждого вакцинируемого ребенка, который должен получить одновременно 3 и даже 4 внутримышечных введения вакцинных препаратов (табл. 6). Гексавалентная вакцина, включающая антигены коклюша, дифтерии, столбняка, полиомие-

**Таблица 6.** Инъекционная нагрузка на детей в возрасте от 3 до 6 мес жизни, вакцинируемых согласно НКПП
**Table 6.** Injections in children at the age of 3 to 6 months vaccinated according to national immunization calendar

| Возрастная когорта, месяц жизни | Наименование профилактической прививки | Число инъекций | |
|---|---|---|---|
| | | Моновакцины | Комбинированные вакцины* |
| 3 | Вакцинация против коклюша, дифтерии, столбняка (V1) | 1 | 1 |
| | Вакцинация против полиомиелита (V1) | 1 | |
| | Вакцинация против гемофильной инфекции (V1) | - | |
| 4,5 | Вакцинация против коклюша, дифтерии, столбняка (V2) | 1 | 1 |
| | Вакцинация против полиомиелита (V2) | 1 | |
| | Вакцинация против гемофильной инфекции (V2) | - | |
| | Вакцинация против пневмококковой инфекции (V2) | 1 | 1 |
| 6 | Вакцинация против гепатита В (V3) | 1 | 1/0 |
| | Вакцинация против коклюша, дифтерии, столбняка (V3) | | 1 |
| | Вакцинация против полиомиелита (V3) | 1 | |
| | Вакцинация против гемофильной инфекции (V3) | - | |
| Итого | | 7 | 5/4 |

*Примечание.* * — пента- или гексавалентные вакцины.
*Note.* * — pentavalent and hexavalent vaccines.

лита, *Hib* и вируса гепатита В, позволит исключить еще одну дополнительную болезненную инъекцию. К тому же в этом случае необходимо учесть и сокращение дополнительных расходов, а именно на хранение и транспортировку бóльшего числа вакцин, затрат на проведение иммунизации, включая сопутствующие медицинские расходы.

Наиболее значима разница в количестве парентеральных манипуляций при сравнении объема необходимой вакцинации моновакцинами и комбинированными вакцинами в условиях рутинной вакцинации младенцев против гемофильной инфекции, которую возможно сократить в 2 раза и более (табл. 7).

## ОПТИМАЛЬНЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

В октябре 2018 г. Союзом педиатров России был подготовлен «Идеальный календарь профилактических прививок» (рис. 3). Этот оптимальный календарь детских прививок разрабатывался для родителей, которые желают защитить своих детей от серьезных инфекций и их тяжелых осложнений; календарь включает прививки от 18 наиболее актуальных инфекций: к уже существующим в НКПП 12 вакцинам (вместе с прививкой от гемофильной инфекции, имеющейся сейчас в НКПП, но только для групп риска) добавлены прививки против ротавирусной инфекции, ветряной оспы, менингококковой инфекции, вирусного гепатита А, клещевого энцефалита, папилломавирусной инфекции, а также обязательная прививка от гемофильной инфекции для всех младенцев первых лет жизни. Представленный график иммунизации объединил в себе основу действующего НКПП, в рамках которого в установленные возрастные сроки внедрены современные высокоэффективные вакцины, предусмотрев безопасное и эффективное их сочетание при одновременном применении. Сложность при составлении графика заключалась в том, что используемые в настоящее время вакцины отечественного производства, как правило, не являются комбинированными, что требует введения в один день многочисленных инъекций. Именно поэтому график дополнительно введенных прививок составлен частично с учетом вакцин зарубежного производства, лицензированных на российском рынке, а также вследствие отсутствующих отечественных аналогов ряда вакцин.

Дальнейшая тактика совершенствования Национального календаря профилактических прививок Российской Федерации должна быть направлена на разработку целевых календарей для восприимчивых к определенным инфекциям категорий граждан, а именно беременных женщин, пожилых людей, страдающих хроническими заболеваниями и др.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительные успехи в сокращении заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний достигнуты за прошедшее столетие повсеместно с использованием профилактической вакцинации, порядок которой определен во всех странах национальным рутинным графиком иммунизации. Ни один ребенок не должен умирать от предотвратимой причины, и все дети должны иметь возможность полностью реализовать свой потенциал в области здоровья и благополучия. Своевременное реагирование на изменение эпидемиологической обстановки, лицензирование новых вакцин и анализ их эффективности и безопасности позволяет совершенствовать практику российской вакцинопрофилактики, принося все новые выгоды для сохранения здоровья детского населения. Таким образом, несмотря на доказательства высокой эффективности вакцинопрофилактики на территории Российской Федерации в рамках рутинной программы иммунизации на протяжении последних десятилетий, НКПП требует актуального совершенствования с учетом современных тенденций развития вакцинопрофилактики.

**Таблица 7.** Инъекционная нагрузка на детей групп риска в возрасте от 3 до 6 мес жизни, вакцинируемых согласно НКПП, включая рутинную вакцинацию против Hib
**Table 7.** Injections in children from risk groups at the age of 3 to 6 months vaccinated according to national immunization calendar plus HIB vaccine

| Возрастная когорта, месяц жизни | Наименование профилактической прививки | Число инъекций | |
|---|---|---|---|
| | | Моновакцины | Комбинированные вакцины* |
| 3 | Вакцинация против коклюша, дифтерии, столбняка (V1) | 1 | 1 |
| | Вакцинация против полиомиелита (V1) | 1 | |
| | Вакцинация против гемофильной инфекции (V1) | 1 | |
| 4,5 | Вакцинация против коклюша, дифтерии, столбняка (V2) | 1 | 1 |
| | Вакцинация против полиомиелита (V2) | 1 | |
| | Вакцинация против гемофильной инфекции (V2) | 1 | |
| | Вакцинация против пневмококковой инфекции (V2) | 1 | 1 |
| 6 | Вакцинация против гепатита В (V3) | 1 | 1/0 |
| | Вакцинация против коклюша, дифтерии, столбняка (V3) | | 1 |
| | Вакцинация против полиомиелита (V3) | 1 | |
| | Вакцинация против гемофильной инфекции (V3) | 1 | |
| Итого | | 10 | 5/4 |

*Примечание.* * — пента- или гексавалентные вакцины.
*Note.* * — pentavalent and hexavalent vaccines.

**Рис. 3.** Оптимальный график вакцинации для детей, имплементированный в НКПП Российской Федерации
**Fig. 3.** Optimal immunization calendar for children implemented in National Immunization Calendar of Russian Federation

*Примечание.* [1] — первая, вторая и третья вакцинации проводятся по схеме 0–1–6 (1-я доза — в момент начала вакцинации, 2-я доза — через 1 мес, 3-я доза — через 6 мес от начала вакцинации), за исключением детей групп риска, у которых вакцинация против вирусного гепатита В проводится по схеме 0–1–2–12 (1-я доза — в момент начала вакцинации, 2; 3 и 4-я дозы — через 1; 2 и 12 мес от начала вакцинации соответственно).
[2] — дети в возрасте 2–5 лет, не привитые ранее, вакцинируются 13-валентной пневмококковой вакциной по «догоняющей» схеме; детям группы высокого риска (например, с серповидно-клеточной анемией, асплинией, ВИЧ-инфекцией, хроническим заболеванием легких, сердца, печени, почек или иммунологической дисфункцией) рекомендуется последовательное введение законченной схемы пневмококковой конъюгированной вакцины с дальнейшей вакцинацией ППВ23 через 12 мес при необходимости — интервал не менее 8 нед.
[3] — вакцинация против ротавирусной инфекции проводится с 6-недельного возраста трехкратно с интервалом 4–6 нед с обязательным введением первой дозы не позднее 12 нед жизни, а последней — не позднее 32 нед.
[4] — вакцинация против полиомиелита проводится только инактивированной вакциной детям групп риска (с иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, ассоциированными с высоким риском заболевания гемофильной инфекцией; с аномалиями развития кишечника; с онкологическими заболеваниями и/или длительно получающим иммуносупрессивную терапию; рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией; детям с ВИЧ-инфекцией; недоношенным и маловесным; детям, находящимся в домах ребенка).
[5] — вакцинация проводится в соответствии с инструкцией к вакцинному препарату.
[6] — минимальный интервал между прививками против ветряной оспы должен составлять 6 нед.
[7] — при «догоняющей вакцинации» не привитых ранее детей или вакцинируемых с нарушением графика интервал между первой и второй прививками должен составлять не менее 3 мес.
[8] — ревакцинация проводится туберкулинотрицательным детям.
[9] — вакцинация против дифтерии, столбняка, коклюша проводится в соответствии с инструкциями к вакцинному препарату и национальными рекомендациями.
[10] — вакцина против папилломавирусной инфекции двухвалентная: рекомендуемая схема — 0–1–6 мес; у подростков до 15 лет включительно — двухдозовая схема: 0–6 мес. Вакцина против папилломавирусной инфекции четырехвалентная: рекомендуемая схема — 0–2–6 мес; у подростков до 14 лет включительно — двухдозовая схема: 0–6 мес.
* — дополнения к Приказам Минздрава России от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»; № 370н от 16 июня 2016 г., № 175н от 13 апреля 2017 г. «О внесении изменений в приложения №№ 1 и 2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта № 125н».

*Note.* [1] — first, second and third vaccinations performed on 0–1–6 scheme (1st dose at the beginning of vaccination, 2nd after one month, 3rd after six months from the start), for children from risk groups vaccination against hepatitis B virus performed on 1–1–2–12 scheme (1st dose at the beginning of vaccination, 2nd, 3rd and 4th doses after one, two and twelve months from the start respectively).
[2] — 2–5 years old children non vaccinated before get vaccination with 13-valent pneumococcal vaccine on catch-up scheme; for children from high risk group (eg: sickle cell anaemia, asplenia, HIV infection, chronic diseases of lungs, heart, liver, kidneys, immunological dysfunction) it is recommended to use sequential administration with complete scheme of pneumococcal conjugate vaccine with further vaccination 23-valent pneumococcal vaccine in 12 months if needed — the interval at least 8 weeks.
[3] — rotavirus vaccination is performed from the age of 6 weeks three times 4–6 weeks apart; first injection should be performed before the age of 12 weeks and last within 32 weeks.
[4] — vaccination against poliomyelitis is performed only by inactivated vaccine in children from risk groups (with immunodeficiency or anatomic defects associated with high risk of haemophilic infection; with malformations of the gastrointestinal tract; with oncology and/or those who is on long-lasting immunosuppressive therapy; born by mothers with HIV infection; children with HIV infection; prematurely born and low birth-weight babies; children from infant orphanage).
[5] — vaccination is performed due to product labelling.
[6] — minimum interval between varicella vaccination should be at least 6 weeks.
[7] — at catch-up vaccination for non- vaccinated children or in schedule delay cases the interval between first and second vaccines should be at least three months.
[8] — revaccination is performed in tuberculin-negative children.
[9] — TDP vaccination is performed due to product labelling and national recommendations.
[10] — bivalent HPV vaccine: recommended scheme is 0–1–6 months; in teenagers before 15 years old inclusive two-dose vaccination is recommended: 0–6 months. Quadrivalent HPV vaccine: recommended scheme is 0–2–6 months; in teenagers before 14 years old inclusive two-dose vaccination is recommended: 0–6 months.
* — additions to Orders of the Ministry of Health of the Russian Federation, March 21, 2014 № 125n «About the approval of the regional immunization calendar and the immunization calendar according to epidemic indications»; № 370n, June 16, 2016, № 175n, April 13, 2017. «On amendments in supplements NoNo 1 and 2 to the order of the Ministry of Health of the Russian Federation, March 21 No 125n».

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**
Не указан.

**FINANCING SOURCE**
Not specified.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

**Л. С. Намазова-Баранова** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астра зенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», «Bionorica», Teva Branded Pharma ceuti cal products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

**М. В. Федосеенко** — получение гонораров за чтение лекций от компаний Pfizer, Sanofi Pasteur, MSD.

**А. А. Баранов** подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**CONFLICT OF INTERESTS**

**Leyla S. Namazova-Baranova** — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V, AstraZeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, «Bionorica», Teva Branded Pharma ceuti cal products R&D, Inc / “PPD Development LLC (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria).

**Marina V. Fedoseenko** — gives lectures for Pfizer, Sanofi Pasteur, MSD.

**Alexander A. Baranov** confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

**ORCID**
**Л. С. Намазова-Баранова**
http://orcid.org/0000-0002-2209-7531
**М. В. Федосеенко**
http://orcid.org/0000-0003-0797-5612
**А. А. Баранов**
http://orcid.org/0000-0003-3987-8112

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Указ Президента РФ № 204 от 7 мая 2018 г. «*О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года*». [Presidential Order № 204 «*O natsional'nykh tselyakh i strategicheskikh zadachakh razvitiya Rossijskoj Federatsii na period do 2024 goda*». (In Russ).] Доступно по: http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71837200/. Ссылка активна на 1.10.2018.

2. Полунина Н.В., Пивоваров Ю.П., Милушкина О.Ю. Профилактическая медицина — основа сохранения здоровья населения // *Вестник РГМУ*. — 2018. — № 5. — С. 5–13. [Polunina NV, Pivovarov YuP, Milushkina OYu. Profilakticheskaya meditsina — osnova sokhraneniya zdorov'ya naseleniya. *Vestnik RGMU*. 2018; (5):5–13. (In Russ).] doi: 10.24075/vrgmu.2018.058.

3. Резолюция Форума экспертов «Российские и международные подходы к вакцинации против пневмококковой инфекции детей и взрослых из групп риска» // *Пульмонология*. — 2015. — Т. 25. — № 5. — С. 633–637. [Rezolyutsiya Foruma ekspertov «Rossijskie i mezhdunarodnye podkhody k vaktsinatsii protiv pnevmokokkovoj infektsii detej i vzroslykh iz grupp riska». *Pul'monologiya*. 2015;25(5):633–637. (In Russ).]

4. *Вакцины и вакцинация* [Электронный ресурс]: *Национальное руководство. Краткое издание*. / Под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хаитова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. — 640 с. [*Vaktsiny i vaktsinatsiya* (Elektronnyi resurs): *Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie*. Ed by VV Zverev, RM Khaitov. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 640 p. (In Russ).] Доступно по: http://www.booksmed.com/pediatriya/2479-vakciny-i-vakcinaciya-zverev-nacionalnoe-rukovodstvo.html. Ссылка активна на 16.11.2018.

5. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Соколова А.Ф., и др. *Вакцинопрофилактика. Справочник для врачей*. / Под ред. В.К. Таточенко. — М.: Арико; 1994. — 180 с. [Tatochenko VK, Ozeretskovskij NA, Sokolova AF, et al. *Vaktsinoprofilaktika. Spravochnik dlya vrachej*. Ed by VK Tatochenko. Moscow: Ariko; 1994. 180 p. (In Russ).]

6. Andre FE, Booy R, Bock HL, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Organ*. 2008;86(2):140–146.

7. *Национальные проекты: целевые показатели и основные результаты. На основе паспортов национальных проектов, утвержденных президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам 24 декабря 2018.* — М.; 2019. [*Natsional'nye proekty: tselevye pokazateli i osnovnye rezul'taty. Na osnove pasportov natsional'nykh proektov, utverzhdennykh prezidiumom Soveta pri Prezidente Rossijskoj Federatsii po strategicheskomu razvitiyu i natsional'nym proektam. December 24, 2018*. Moscow; 2019. (In Russ).] Доступно по: http://static.government.ru/media/files/p7nn2CS0pVhvQ98OOwAt2dzClAietQih.pdf.

8. Okwo-Bele JM, Cherian T. The expanded programme on immunization: a lasting legacy of smallpox eradication. *Vaccine*. 2011; 29 Suppl 4:D74–79. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.01.080.

9. *Концепция и стратегия глобальной иммунизации* [интернет]. — Доклад секретариата: 128-я сессия ВОЗ, EB128/9, 25 ноября 2010. [*Kontseptsiya i strategiya global'noj immunizatsii* [internet]. Doklad sekretariata: 128-ya sessiya VOZ, EB128/9. November 25, 2010. (In Russ).] Доступно по: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB128/B128_9-ru.pdf. Ссылка активна на 26.12.2018.

10. WHO Global Immunization Vision and Strategy, April 2005. Available from: www.who.int/vaccines/GIVS/english/Global_imm._data_EN.pdf.

11. Feldstein LR, Mariat S, Gacic-Dobo M, et al. Global Routine Vaccination Coverage, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(45):1252–1255. doi: 10.15585/mmwr.mm6645a3.

12. Organization WH. Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008 [cited 2017 July 12]. Available from: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/Pneumo_hib/en/.

13. Вакцинации против гемофильной инфекции типа b: позиция ВОЗ — июль, 2013 // *Еженедельный эпидемиологический бюллетень*. — 2013. — Т. 88. — № 39. — С. 413–428. [Vaktsinatsii protiv gemofil'noj infektsii tip b: WHO position paper — July 2013. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013;88(39):413–428. (In Russ).] Доступно по: http://www.who.int/immunization/Hib_Rus.pdf?ua=1. Ссылка активна на 15.10.2018.

14. Пневмококковые вакцины: документ по позиции ВОЗ, 2012 // *Еженедельный эпидемиологический бюллетень*. — 2012. — Т. 87. — № 14. — С. 129–144. [Pnevmokokkovye vaktsiny: WHO position paper, 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87(14): 129–144. (In Russ).] Доступно по: https://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_pneumococcal_2012_. Ссылка активна на 15.10.2018.

15. Ротавирусные вакцины: документ по позиции ВОЗ — январь 2013 // *Еженедельный эпидемиологический бюллетень*. — 2013. — Т. 88. — № 5. — С. 49–64. [Rotavirusnye vaktsiny: WHO position paper — January 2013. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013;88(5):49–64. (In Russ).] Доступно по: http://www.who.int/wer. Ссылка активна на 17.11.2018.

16. Assessment report of the Global Vaccine Action Plan. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/IVB/18.11).

17. WHO, Global Measles and Rubella Update February 2018. Available from: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/Global_MR_Update_February_2018.pdf.

18. Clarke KE. *Review of the epidemiology of diphtheria — 2000–2016*. MD MSCR, FAAP US Centers for Disease Control and Prevention. 2016.

19. Wittet S. Introducing GAVI and the Global Fund for Children's Vaccines. *Vaccine*. 2000;19(4–5):385–386.

20. United Nations. Millennium Development Goals: official list of MDG indicators. 2008. Available from: http://unstats.un.org/unsd/mdg/Resources/Attach/Indicators/OfficialList2008.pdf.

21. Bilous J, Eggers R, Gasse F, et al. A new global immunization vision and strategy. *Lancet*. 2006;367(9521):1464–1466. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68625-X.

22. Draft 4 of the Global Vaccine Action Plan. 2012. Available from: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/february/GVAP_Draft_March_2012.pdf.

23. Decade of Vaccines (DoV) Collaboration. 2011. Available from: https://www.who.int/immunization/sage/SAGE_November_2011_decade_vaccines.pdf.

24. EUR/RC64/15 Rev. 1. *Европейский план действий в отношении вакцин, 2015–2020 гг. 64-я сессия Европейского регионального комитета ВОЗ — 18 сентября 2014 г.* [интернет]. [*Evropejskij plan dejstvij v otnoshenii vaktsin, 2015–2020 gg. 64-ya sessiya Evropejskogo regional'nogo komiteta VOZ — September 18, 2014* [Internet]. (In Russ).] Доступно по: http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/publications/2014/european-vaccine-action-plan-20152020-2014. Ссылка активна на 17.12.2018.

25. WHO recommendations for routine immunization: a user's guide to the summary tables. Updated 4th October, 2012. 18 p.

26. World Health Organization. Position papers — summary of WHO position papers-recommendations for routine immunization. Immunization, Vaccines and Biologicals. 2018. Available from: http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf?ua=1.

27. Steinglass R. *Routine immunization: an essential but wobbly platform*. Global Health: Science and Practice, November. 2013,1(3):295–301. Available from: https://doi.org/10.9745/GHSP-D-13-00122.

28. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «*Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям*» с изм. в соответствии с Приказом № 370н Министерства здравоохранения РФ от 16 июня 2016 г., Приказом № 175н Министерства здравоохранения РФ от 13 апреля 2017 г. «О внесении изменений в приложения №№ 1 и 2 к Приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 марта № 125н. [RF Ministerstvo zdravookhraneniya: Prikaz ot 21 marta 2014 g. № 125n «*Ob utverzhdenii regional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok*

*i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam*» s izm. v sootvetstvii s Prikazom № 370n ot 16 iyunya 2016 g., Prikazom № 175n ot 13 aprelya 2017 g. «O vnesenii izmenenij v prilozheniya №№ 1 i 2 k Prikazu ot 21 marta № 125n. (In Russ).] Доступно по: http://docs.cntd.ru/document/556673604. Ссылка активна на 12.12.2018.
29. Ковтун О.П., Романенко В.В., Казакевич Н.В., Саввина Н.В. Региональная программа вакцинопрофилактики: пути создания, достижения и перспективы // *Педиатрическая фармакология*. — 2010. — Т. 7. — № 4. — С. 19–24. [Kovtun OP, Romanenko VV, Kazakevich NV, Savvina NV. Regional vaccination programme: ways to establish, results and prospects. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2010;7(4):19–24. (In Russ).]
30. Альбицкий В.Ю., Антонова Е.В., Баранов А.А., и др. *Основные тенденции здоровья детского населения в России*. / Под ред. А.А. Баранова, В.Ю. Альбицкого. — Серия «Социальная педиатрия». — Вып. 12. — М.: Союз педиатров России; 2011. — 116 с. [Al'bitskij VYu, Antonova EV, Baranov AA, et al. *Osnovnye tendentsii zdorov'ya detskogo naseleniya v Rossii*. Seria «Sotsial'naya pediatriya». Issue 12. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. 116 p. (In Russ).]
31. Федосеенко М.В. Совершенствование национального календаря профилактических прививок России // *Медицинский совет*. — 2015. — № 14. — С. 8–13. [Fedoseenko MV. Enhancing the national vaccination schedule in Russia. *Meditsinskij sovet*. 2015;(14):8–13. (In Russ).]
32. Доклад Министра здравоохранения Скворцовой В.И. на заседании президиума Совета при Президенте России по стратегическому развитию и национальным проектам, 27 декабря 2018 г. [Doklad Ministra zdravookhraneniya Skvortsovoj VI na zasedanii prezidiuma Soveta pri Prezidente Rossii po strategicheskomu razvitiyu i natsional'nym proektam. December 27, 2018. (In Russ).] Доступно по: http://government.ru/news/35168/. Ссылка активна на 10.10.2018.
33. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году*: *Государственный доклад*. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2018. — 268 с. [*O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federatsii v 2017 godu: Gosudarstvennyj doklad*. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka; 2018. 268 p. (In Russ).] Доступно по: http://36.rospotrebnadzor.ru/documents/public-reports. Ссылка активна на 16.11.2018.
34. Таточенко В.К. Календарь иммунопрофилактики во втором десятилетии XXI века // *Вопросы современной педиатрии*. — 2010. — Т. 9. — № 3. — С. 81–87. [Tatochenko VK. Calendar of immunoprophylaxis in second decade XXI century. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2010;9(3):81–87. (In Russ).]
35. Vaccine schedules in all countries of the European Union. Available from: https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu.
36. Ишмухаметов А.А., Дьяков И.Н. Национальный календарь профилактических прививок. Современные реалии и перспективы развития // *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники*. — 2014. — № 1–2. — С. 4–5. [Ishmukhametov AA, Dyakov IN. National vaccination schedule. Current reality and future prospects. *Remedium*. 2014;(1–2):4–5. (In Russ).]
37. Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger, United States, 2018. Available from: https://www.aap.org/en-us/Documents/immunization_schedule2018.pdf.
38. National Immunisation Program Queensland Schedule. 2018 Available from: https://www.health.qld.gov.au/clinical-practice/guidelines-procedures/diseases-infection/immunisation/schedule.
39. Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older, United States, 2018. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf.
40. Immunization against infectious disease. Green book. UK. Available from: http://media.dh.gov.uk/network/211/files/2012/09/Green-Book-updated-140313.pdf.
41. Борзова М. Механизмы включения новых вакцин в национальные календари прививок: международный опыт и возможность заимствования // *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники*. — 2015. — № 9. — С. 12–15. [Borzova M. Mechanisms of adding new vaccines to national immunization programmes: prospects for drawing on the global experience. *Remedium*. 2015;(9):12–15. (In Russ).]
42. Duclos Ph. National Immunization Technical Advisory Groups (NITAGs): Guidance for their establishment and strengthening. *Vaccine*. 2010;28(1):18–25. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.02.027
43. Принципы и соображения относительно включения вакцины в национальную программу иммунизации. — ВОЗ; 2014. — 136 с. [Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme: from decision to implementation and monitoring. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2014. 136 p. (In Russ).] Доступно по: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111548/9789244506899_rus.pdf;jsessionid=6A19CE05E2AF0280572637A6E7FEE3B4?sequence=5.
44. Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P, Ortqvist A. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Respir J*. 2004;23(3):363–368.
45. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccinations and reduction in hospitalisations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1322–1332. doi: 10.1056/NEJMoa025028.
46. Edmond K, Clark A, Korczak VS, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(5):317–328. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70048-7.
47. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад*. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2017. — 220 с. [*O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federatsii v 2016 godu: Gosudarstvennyj doklad*. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka; 2017. 220 p. (In Russ).] Доступно по: http://szgmu.ru/upload/files/2017/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf. Ссылка активна на 16.01.2019.
48. Status of new vaccine introduction — worldwide, September 2016. WER, 2017. pp. 1–12.
49. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiology of Invasive Haemophilus influenzae Disease, Europe, 2007–2014. Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/3/16-1552_article.
50. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(2):302–317.
51. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe [Internet]. 2012. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1261.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs). Available from: http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surv-reports.html.
53. *Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей. Руководство по профилактике заболевания* [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2017. — 24 с. [*Vaktsinoprofilaktika rotavirusnoj infektsii u detej. Rukovodstvo po profilaktike zabolevaniya* [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2017. 24 p. (In Russ).] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vri.pdf. Ссылка активна на 12.01.2019.
54. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнёва Е.А., и др. Вакцинация против ротавирусной инфекции: 10-летний

мировой опыт успешного применения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 4. — С. 273–285. [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Vishneva EA, et al. Vaccination against rotavirus infection: 10-year global experience of successful use. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017;16(4):273–285. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i4.1773.

55. WHO/UNICEF coverage estimates 2017 revision, July 2018. Immunization Vaccines and Biologicals, (IVB), World Health Organization. 194 WHO Member States. Date of 15 July 2018.

56. Guris D, Jumaan AO, Mascola L, et al. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites — United States, 1995–2005. *J Infect Dis*. 2008;197 Suppl 2:S71–75. doi: 10.1086/522156.

57. Вакцины против коклюша: документ по позиции ВОЗ — август 2015 // *Еженедельный эпидемиологический бюллетень*. — 2015. — Т. 90. — № 35. — С. 433–460. [Vaktsiny protiv koklyusha: WHO position paper — August 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(35):433–460. (In Russ).] Доступно по: https://docplayer.ru/32707502-Vakciny-protiv-koklyusha-dokument-po-pozicii-voz.html. Ссылка активна на 15.10.2018.

58. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. *Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2015 года, январь-декабрь 2016 года* [интернет]. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии; 2016. [Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka. *Svedeniya ob infektsionnykh i parazitarnykh zabolevaniyakh za yanvar'-dekabr' 2015 goda, yanvar'-dekabr' 2016 goda*. Federal'nyj tsentr gigieny i ehpidemiologii; 2016. (In Russ).] Доступно по: detinf.elpub.ru>jour/article/download/269/265. Ссылка активна на 15.12.2018.

59. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine*. 2017;35(43):5753–5755. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.069.

60. Ленкин С.Г. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, по возрастным характеристикам // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — № 3. — С. 119. [Lenkin SG. The incidence of sexually transmitted infections in different age. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(3):119. (In Russ).]

61. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., и др. Результаты вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2015. — Т. 15. — № 3. — С. 9–14. [Krasnopolsky VI, Logutova LS, Zarochentseva NV, et al. Results of vaccination against HPV-related diseases and cervical cancer in the Moscow Region. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(3):9–14. (In Russ).]

62. Резолюция совета экспертов «Папилломавирусная инфекция: обзор накопленного опыта в решении мультидисциплинарной проблемы» // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2018. — № 6. — С. 109–113. [Rezolyutsiya soveta ehkspertov «Papillomavirusnaya infektsiya: obzor nakoplennogo opyta v reshenii mul'tidistsiplinarnoj problemy». *Ehpidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2018;(6):109–113. (In Russ).]

63. Weekly epidemiological record Releve epidemiologique hebdomadaire. WHO position paper, November 18, 2011. *WHO*. 2011;86(47):521–540. Available from: https://www.who.int/wer/2011/wer8647.pdf?ua=1. Ссылка активна на 15.11.2018.

64. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в РФ в 2014 году. Государственный доклад*. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2015. [*O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federatsii v 2014 godu: Gosudarstvennyj doklad*. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka; 2015. (In Russ).] Доступно по: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=3692. Ссылка активна на 16.01.2019.

65. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 20.12.2018 № 52 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции». — М.; 2019. [Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossijskoj Federatsii ot 20.12.2018 № 52 «*Ob utverzhdenii sanitarno-ehpidemiologicheskikh pravil SP 3.1.3542-18 «Profilaktika meningokokkovoj infektsii»*. Moscow; 2019. (In Russ).] Доступно по: https://rg.ru/2019/01/12/glavsanvrach-prikaz-52-site-dok.html. Ссылка активна на 12.02.2019.

66. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в РФ в 2015 году. Государственный доклад*. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2016. [*O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federatsii v 2015 godu: Gosudarstvennyj doklad*. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka; 2016. (In Russ).] Доступно по: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=6851. Ссылка активна на 16.01.2019.

67. Вакцины против гепатита А: документ по позиции ВОЗ — 13 июля 2012 // *Еженедельный эпидемиологический бюллетень*. — 2012. — Т. 87. — № 28–29. — С. 261–276. [Vaktsiny protiv gepatita A: WHO position paper — July 13, 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87(28–29):261–276. (In Russ).] Доступно по: https://www.who.int/immunization/position_papers/WER_Position_Paper_HepatitisA_Russian_Aug.2012.pdf. Ссылка активна на 15.11.2018.

68. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. *Иммунопрофилактика-2018. Справочник*. 13-е изд., расш. — М.: Боргес; 2018. — 274 с. [Tatochenko VK, Ozeretskovskii NA. *Immunoprofilaktika-2018. Spravochnik*. 13th ed., enlarged. Moscow: Borges; 2018. 274 p. (In Russ).]

69. Lopez EL, Del Carmen Xifro M, Torrado LE, et al. Safety and immunogenicity of a pediatric formulation of inactivated hepatitis A vaccine in Argentinean children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(1):48–52.

70. Maman R, Zollner Y, Greco D, et al. The value of childhood combination vaccines: from beliefs to evidence. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(9):2132–2141. doi: 10.1080/21645515.2015.1044180.

71. Obando-Pacheco P, Rivero-Calle I, Gomez-Rial J, et al. New perspectives for hexavalent vaccines. *Vaccine*. 2018;36(36):5485–5494. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.063.

DOI: 10.15690/vsp.v18i1.1989

**Е.И. Алексеева[1, 2], Т.М. Дворяковская[1, 2], К.Б. Исаева[1], Т.В. Слепцова[1], Р.В. Денисова[1], М.А. Солошенко[1], О.Л. Ломакина[1], А.Н. Фетисова[1], Д.Д. Ванькова[1], А.А. Альшевская[3], А.В. Москалев[3], А.В. Мамутова[1]**

[1] Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
[3] Научно-исследовательский центр биостатистики и клинических исследований, Новосибирск, Российская Федерация

# Ранние прогностические факторы достижения ремиссии при терапии этанерцептом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: проспективное когортное исследование



**Контактная информация:**
*Алексеева Екатерина Иосифовна*, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующая ревматологическим отделением НМИЦ здоровья детей, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-02-97, **e-mail:** alekatya@yandex.ru
**Статья поступила:** 11.02.2019 г., **принята к печати:** 25.02.2019 г.

*Прогнозирование результатов терапии больных ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) без системных проявлений — необходимое условие повышения эффективности их лечения.* ***Цель исследования*** *— установить ранние предикторы достижения ремиссии при терапии этанерцептом у пациентов с ЮИА без системных проявлений.* ***Методы.*** *Изучены результаты терапии пациентов с ЮИА без системных проявлений, госпитализированных в период с декабря 2009 по август 2014 г., которым назначили этанерцепт. Оценена ассоциация исходных демографических показателей, а также исходных и зарегистрированных через 1 мес лечения клинических и лабораторных показателей с достижением ремиссии по критериям C. Wallace через 1 год терапии.* ***Результаты.*** *В исследование были включены 197 пациентов с ЮИА без системных проявлений, которым был назначен этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг 2 раза в неделю подкожно (максимальная разовая доза 25 мг). Помимо этанерцепта 136 (69%) пациентов получали метотрексат, 121 (61%) — нестероидные противовоспалительные препараты, 10 (5%) — глюкокортикостероиды, 6 (3%) — сульфасалазин. Через 1 год ремиссия была зафиксирована у 77/197 (39,1%) пациентов. По результатам многофакторного анализа, предикторами ремиссии были исходно число болезненных суставов ⩽ 4 (отношение шансов 4,38; 95% доверительный интервал 2,33–8,55), длительность болезни до начала терапии этанерцептом ⩽ 2 лет (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,02–2,15), снижение активности болезни по индексу JADAS71 ⩾ 10 баллов через 1 мес терапии, включавшей этанерцепт (ОШ 2,59; 95% ДИ 1,38–5,03). Чувствительность модели составила 32% (наличие всех 3 критериев у 25/77 пациентов с ремиссией), специфичность — 94% (отсутствие хотя бы одного критерия у 113/120 больных, не достигших ремиссии).* ***Заключение.*** *Предикторами ремиссии ЮИА без системных проявлений через 1 год терапии этанерцептом являются меньшее число болезненных суставов до начала терапии, меньшая длительность болезни, а также выраженное снижение активности болезни через 1 мес лечения.*

***Ключевые слова:*** *дети, ювенильный идиопатический артрит, терапия, предикторы, факторы риска, генно-инженерный биологический препарат, этанерцепт, побочные эффекты.*

(***Для цитирования:*** Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Денисова Р.В., Солошенко М.А., Ломакина О.Л., Фетисова А.Н., Ванькова Д.Д., Альшевская А.А., Москалев А.В., Мамутова А.В. 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)

## ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — группа воспалительных заболеваний суставов, продолжительностью не менее 6 нед, у пациентов младше 16 лет [1, 2]. В 1980-х годах прошлого века, до начала использования болезньмодифицирующих антиревматических препаратов, в первую очередь метотрексата, ЮИА считался практически неизлечимым и инвалидизирующим заболеванием. В свою очередь, болезньмодифицирующие антиревматические препараты оказывались неэффективными у 30% пациентов [3]. С конца 1990-х для лечения ЮИА стали использовать генно-инженерные

биологические препараты (ГИБП). При изучении эффективности терапии ГИБП у больных ЮИА было выявлено, что 30–40% пациентов не достигают ремиссии заболевания [4, 5]. Более того, пациенты демонстрировали разный ответ на терапию разными препаратами [6, 7].

К настоящему времени накоплен большой опыт использования этанерцепта в лечении больных ЮИА — первого ГИБП, одобренного для пациентов с ЮИА. R. Davies и соавт. в систематическом обзоре эффективности ГИБП в зависимости от варианта ЮИА отметили, что на фоне терапии этанерцептом пациенты с распространившимся олигоартритом чаще достигают стадии неактивного заболевания, чем пациенты с другими вариантами ЮИА [8]. Было выявлено также, что пациенты с положительным ревматоидным фактором реже достигают стадии неактивного заболевания, чем дети с отрицательным ревматоидным фактором. В отдельных исследованиях предикторов ответа на этанерцепт было показано, что препарат малоэффективен при ЮИА с системным началом (сЮИА) [7, 9, 10]. В одной из работ было установлено, что персистирующий олигоартрит является предиктором достижения АКР90 и стадии неактивной болезни [11].

Изучению клинических и демографических предикторов эффективности терапии этанерцептом посвящено несколько исследований [4, 7, 9–15]. Оценка прогностических факторов ответа на этанерцепт учитывала разные исходы терапии: 70 [9] или 90% [15] улучшение по критериям $АКР_{педи}$ (педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов), стадия неактивной болезни [10–13] и ремиссия по критериям C. Wallace [4, 14], минимальная активность болезни по индексу JADAS71 [15], а также разные сроки терапии — от 6 до 136 мес. В числе предикторов конечного результата терапии отмечены исходно (до начала применения этанерцепта) низкий показатель индекса функциональной способности CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) [9, 10, 13], младший возраст на момент начала терапии [4, 9, 15] или дебюта заболевания [4, 10, 12, 13], меньшая длительность болезни [4, 11, 13, 15], отсутствие сопутствующей терапии глюкокортикостероидами [9, 15]. В 2017 г. Y. Su и соавт. представили анализ данных японского когортного исследования пациентов с ЮИА, в котором изучалась ассоциация исходов терапии этанерцептом с изменениями показателей активности болезни [14]. Было установлено, что предиктором развития ремиссии в период после 12 мес терапии (максимально до 136 мес) было улучшение по $АКР_{педи}$ на 70% к 4-му мес терапии этанерцептом. В трех рандомизированных контролируемых исследованиях ЮИА (TREAT [16], ACUTE-JIA [17], BeST for Kids study [18]) было показано, что меньшая длительность болезни до применения ГИБП ассоциирована с более высокой вероятностью быстрого достижения стадии неактивного заболевания. Вместе с тем до настоящего времени нет единого мнения о том, как связаны клинические факторы с ответом на терапию ГИБП. Учитывая различные предикторы ответа на терапию в ранее проведенных исследованиях, с целью сопоставления результатов, полученных в разных клинических центрах, необходимо продолжать изучение предикторов ответа на терапию этанерцептом, чтобы обеспечить индивидуальный подход к лечению пациентов с ЮИА.

**Целью настоящего исследования** было выявление ранних предикторов достижения ремиссии при терапии этанерцептом у пациентов с ЮИА без системных проявлений.



**Ekaterina I. Alexeeva[1, 2], Tatyana M. Dvoryakovskaya[1, 2], Kseniya B. Isaeva[1], Tatyana V. Sleptsova[1], Rina V. Denisova[1], Margarita A. Soloshenko[1], Olga L. Lomakina[1], Anna N. Fetisova[1], Dariya D. Vankova[1], Alina A. Alshevskaya[3], Andrei V. Moskalev[3], Anna V. Mamutova[1]**

[1] National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
[3] Research Center for Biostatistics and Clinical Research, Novosibirsk, Russian Federation

# Early Prognostic Factors for Remission Achievement at Etanercept Therapy in Patients with Juvenile Idiopatic Arthritis Without Systematic Manifestations: Prospective Cohort Study

***Background.*** *Prognosis of therapy results of patients with the juvenile idiopatic arthritis (JIA) without systematic manifestations is the precondition of their treatment efficiency enhancement.* ***Objective.*** *Our aim was to establish early predictors for remission achievement in patients with JIA without systematic manifestations who received Etanercept therapy.* ***Methods.*** *In prospective cohort study the therapy results of patients with JIA without systematic manifestations hospitalized from December, 2009 to August, 2014 and administrated with Etanercept are analysed. The association of initial demographic indicators as well as initial and registered after a month of treatment clinical and laboratory indicators with remission achievement after a year of treatment according to the Wallace criteria is estimated.* ***Results.*** *The research included 197 patients with JIA without systematic manifestations who received Etanercept in 0.4 mg/kg dose twice a week subcutaneously (the maximum single dose — 25 mg). In addition to Etanercept 136 (69%) patients received Methotrexat, 121 (61%) — non-steroidal anti-inflammatory drugs, 10 (5%) — glucocorticosteroids, 6 (3%) — Sulfasalazine. After a year of treatment remission was recorded in 77 out of 197 (39.1%) patients. According to multivariate analysis the remission predictors are the following: tender joint count ⩽ 4 (odds ratio (OR) 4.38; 95% confidential interval (CI) 2.33–8.55), duration of illness before Etanercept therapy ⩽ 2 years (OR 1.28; 95% CI 1.02–2.15), disease activity decline according to JADAS71 index ⩾ 10 points in a month of the therapy including Etanercept (OR 2.59; 95% CI 1.38–5.03). Model sensitivity was 32% (all three criteria in 25/77 patients with remission), specificity — 94% (lack of even one criteria in 113/120 patients who did not achieve remission).* ***Conclusion.*** *The predictors of remission in patients with JIA without systematic manifestations in 1 year of Etanercept therapy are smaller tender joint count prior to therapy, smaller duration of illness as well as significant disease activity decline in a month of the therapy.*

***Key words:*** *children, juvenile idiopatic arthritis, therapy, predictors, risk factors, genetically engineered biologic drugs, Etanercept, adverse effects.*

(***For citation:*** Alexeeva Ekaterina I., Dvoryakovskaya Tatyana M., Isaeva Kseniya B., Sleptsova Tatyana V., Denisova Rina V., Soloshenko Margarita A., Lomakina Olga L., Fetisova Anna N., Vankova Dariya D., Alshevskaya Alina A., Moskalev Andrei V., Mamutova Anna V. Early Prognostic Factors for Remission Achievement at Etanercept Therapy in Patients with Juvenile Idiopatic Arthritis without Systematic Manifestations: Prospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (1): 31–40. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1989)

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведен анализ данных проспективного когортного исследования, результаты которого были опубликованы ранее [11, 19].

### Условия проведения

Исследование проведено на базе ревматологического отделения ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва). В исследование включали пациентов с ЮИА без системных проявлений, которым назначался этанерцепт в период с декабря 2009 г. по август 2014 г. В указанный период этанерцепт применяли у большего числа больных, однако в настоящей статье описываются результаты анализа данных ранее проведенного проспективного исследования [19].

### Критерии соответствия

#### *Критерии включения*

- варианты ЮИА без системных проявлений;
- назначение этанерцепта впервые;
- отсутствие признаков туберкулеза.

#### *Диагностические критерии*

ЮИА без системных проявлений устанавливали в соответствии с классификацией Международной лиги ассоциаций ревматологов (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) [20]. Выделяли олигоартикулярный, полиартикулярный (позитивный по ревматоидному фактору, РФ-позитивный), полиартикулярный (РФ-негативный), энтезитассоциированный и псориатический артрит. Этанерцепт назначали в дозе 0,4 мг/кг 2 раза в неделю подкожно с интервалами 3–4 сут между инъекциями (максимальная разовая доза 25 мг).

Диагностику туберкулеза проводили совместно с фтизиатром. Для исключения туберкулеза участникам исследования до назначения этанерцепта проводили реакцию Манту, Диаскинтест и компьютерную томографию легких.

### Основной показатель исследования

Исходом терапии считали достижение медикаментозной ремиссии по критериям C. Wallace, а именно сохранение после 1-го визита стадии неактивной болезни в течение 6 последовательных месяцев на фоне терапии (устанавливали через 9 и 12 мес). Стадию неактивной болезни фиксировали при отсутствии увеита, суставов с активным артритом (наличие выпота и/или ограничение движений и боль), системных проявлений ЮИА (лихорадка, сыпь, серозит, спленомегалия, генерализованный лимфаденит), а также при нормальных значениях скорости оседания эритроцитов (СОЭ < 20 мм/ч) и концентрации С-реактивного белка (СРБ < 5 мг/л), оценке активности болезни врачом или состояния здоровья родителем/пациентом по 10-балльной (100-миллиметровой) визуальной аналоговой шкале (ВАШ) равной нулю, продолжительности утренней скованности < 15 мин [21].

### Дополнительные показатели исследования

Определяли эффективность терапии через 1; 3; 6; 9 и 12 мес (±3 сут): по критериям $АКР_{педи}$ 30/50/70/90 (30; 50; 70 или 90% улучшение как минимум по 3 из 6 педиатрических критериев АКР), определяемых с учетом активности болезни по оценке врача и состояния здоровья по оценке родителя/пациента по ВАШ, индекса CHAQ, числа суставов с нарушением функции, числа суставов с активным артритом, уровня СОЭ и/или концентрации СРБ, при возможном ухудшении ⩾ 30% не более чем одного показателя по сравнению с исходным значением [22].

#### *Безопасность терапии*

В течение 12 мес терапии этанерцептом при плановых визитах через 1; 3; 6; 9 и 12 мес (±3 сут) фиксировали нежелательные явления, возникшие в период между визитами, по представленной пациентом медицинской документации (амбулаторная карта пациента).

#### *Предикторы*

В числе предполагаемых предикторов ответа на терапию этанерцептом изучали:

- демографические показатели: пол, возраст дебюта ЮИА, длительность ЮИА до начала терапии этанерцептом;
- вариант ЮИА по классификации ILAR [20];
- активность ЮИА (исходно, через 1 мес ± 3 сут терапии и разница абсолютных значений) по клиническим (длительность утренней скованности, число пораженных суставов) и лабораторным (уровень СОЭ, концентрация СРБ) данным, оценке активности болезни врачом и состояния здоровья родителем/пациентом по ВАШ, индексу CHAQ;
- лечение: число ранее используемых болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов и ГИБП, длительность терапии каждым из препаратов, сопутствующая (на момент назначения этанерцепта) терапия, включая нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные глюкокортикостероиды и метотрексат;
- эффективность терапии через 1 мес (±3 сут): по значениям индекса активности болезни в 71 суставе (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS71) [23] с рассчетом суммы (диапазон возможных значений 0–101) числа суставов с активным артритом, оценки активности болезни врачом и состояния здоровья родителем/пациентом по ВАШ, уровня СОЭ.

### Статистические процедуры

#### *Принципы расчета размера выборки*

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался.

#### *Статистический анализ*

Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75-й процентили). Сравнение количественных показателей, зафиксированных до и после терапии, проводилось с использованием критерия Вилкоксона.

Анализ результатов лечения выполнен по принципу intention-to-treat («намерение лечить»): в частности, достижением конечной точки исследования (ремиссии) считали установление ремиссии на визитах через 9 (с завершением исследования в запланированные сроки) и 12 мес. Во всех остальных случаях (преждевременное завершение исследования, повторное обострение болезни на визите 12 мес, улучшение по $АКР_{педи}$, достижение стадии неактивной болезни) фиксировали недостижение ремиссии. Для определения предикторов ремиссии использовали логистический регрессионный анализ. В многофакторный анализ включали показатели, отобранные на основании предварительного однофакторного логистического регрессионного анализа при уровне значимости $p < 0,2$, а также показатели, выделенные на основании анализа литературных данных (табл. 1).

**Таблица 1.** Предикторы исходов терапии этанерцептом в ранее проведенных исследованиях
**Table 1.** Predictors of outcomes after therapy with Etanercept in earlier studies

| Параметры | [13] | [10] | [12] | [9] | [15] | | [11] | [4] | [14] | Настоящее исследование |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Число пациентов, *n* | 787 | 262 | 173 | 863 | 496 | | 197 | 152 | 58 | 197 |
| Длительность исследования, мес | 12 | 15 | 12 | 6 | 12 | | 12 | 6–36 | 12–136 | 12 |
| Исход | Стадия неактивной болезни и ремиссия (C. Wallace) | Стадия неактивной болезни (C. Wallace) | Стадия неактивной болезни (C. Wallace) | АКР70 | АКР90 | Минимальная активность болезни (JADAS71) | АКР90 и стадия неактивной болезни (C. Wallace, JADAS71) | Ремиссия (C. Wallace) | Ремиссия (C. Wallace) | Ремиссия (C. Wallace) |
| | ***Предикторы ответа*** | | | | | | | | | |
| Низкий CHAQ | ✓ (< 0,77) | ✓ | × | ✓ | × | × | × | - | × | × |
| Младший возраст на момент старта терапии | × | × | × | ✓ | × | ✓ | × | ✓ (< 10 лет) | × | × |
| Младший возраст дебюта заболевания | ✓ (< 0,9 лет) | ✓ | ✓ (< 3,6 лет) | × | × | × | × | ✓ (< 8лет) | × | × |
| Малое число БМАП в анамнезе | × | ✓ | × | × | × | × | ✓ | × | × | × |
| Отсутствие сопутствующей терапии ГКС | × | × | × | ✓ | ✓ | ✓ | × | × | × | × |
| Меньшее число суставов с активным артритом | ✓ (⩽ 1) | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| Меньшее число суставов с ограничением движений | × | × | × | × | × | × | ✓ | × | - | × |
| Меньшее число болезненных суставов | × | × | × | × | × | × | × | × | - | ✓ (⩽ 4) |
| Отсутствие поражения лучезапястных суставов | - | - | ✓ | - | - | - | - | - | - | - |
| Меньшая длительность болезни до старта терапии | ✓ (< 0,9 лет) | × | × | × | ✓ | × | ✓ | ✓ (< 2,4 лет) | × | ✓ (< 2 лет) |
| Высокий СОЭ | × | × | × | ✓ | × | × | × | × | × | × |
| Наличие увеита | - | - | - | - | ✓ | × | × | - | - | × |
| HLAB27 | - | - | - | × | - | - | - | ✓ | - | - |
| Персистирующий олигоартрит | × | × | × | × | × | × | ✓ | × | × | - |
| Изменение JADAS71 через 1 мес | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ✓ (⩾ 10 баллов) |
| Дотижение $АКР_{педи}$ 70 через 4 мес | - | - | - | - | - | - | - | - | ✓ | - |

*Примечание.* Если не указано пороговое значение для предиктора ответа, данные не были представлены в источнике. ✓— определена связь между показателем и исходом; ×— не определена связь между показателем и исходом; (-) — связь между показателем и исходом не изучалась. АКР — Американская коллегия ревматологов, БМАП — болезньмодифицирующие антиревматические препараты, ГКС — глюкокортикостероиды, СОЭ — скорость оседания эритроцитов.
*Note.* The threshold level for response predictor was not specified, the data was not presented elsewhere. ✓— there is link between parameter and outcome; ×— there is no link between parameter and outcome; (-) — the link between parameter and outcome was not. АКР (ACR) — American College of Rheumatology, БМАП (DMARD) — disease-modifying anti-rheumatic drugs, ГКС (GKS) — glucocorticosteroids, СОЭ (ESR) — erythrocyte sedimentation rate.

Построение моделей проводилось с пошаговым расширением путем добавления факторов, приводящих к улучшению показателей модели по информационному критерию Акаике (AIC, критерий улучшения — снижение значений показателя) и скорректированному коэффициенту детерминации (adjusted $R^2$, критерий улучшения — отсутствие снижения показателя). Для итоговой модели выбирались бинарные значения выявленных предикторов. Пороговые значения для количественных показателей определяли методом поиска максимальной специфичности модели с шагом 1 (год, балл, сустав и т. д.). Для этой модели рассчитывали чувствительность (доля тех, у которых модель прогнозирует достижение ремиссии среди всех больных с этим исходом) и специфичность (доля тех, у которых модель не прогнозирует ремиссии среди всех больных без этого исхода). Результаты регрессионного анализа для каждой переменной представлены в виде значений отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Все приведенные *p*-значения были основаны на двусторонних тестах значимости. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

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

### Этическая экспертиза

Первичное исследование [19] было одобрено Локальным этическим комитетом Научного медицинского исследовательского центра здоровья детей (протокол № 36 от 16 октября 2008 г.). Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на введение этанерцепта.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика участников исследования

В период с декабря 2009 г. по август 2014 в исследование были включены 197 пациентов с ЮИА без системных проявлений, которым был назначен этанерцепт. Чаще всего диагностировали персистирующий олигоартрит и РФ-негативный полиартрит. У всех пациентов был активный артрит. До начала терапии этанерцептом все пациенты получали терапию иммунодепрессантами (метотрексат, лефлуномид, циклофосфамид, гидроксихлорохин, сульфасалазин, циклоспорин). У большинства пациентов этанерцепт являлся первым ГИБП (табл. 2).

**Таблица 2.** Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений (*n* = 197)
**Table 2.** Characteristic of patients with JIA without systematic manifestations (*n* = 197)

| Показатели | Значение |
|---|---|
| Пол (девочки), абс. (%) | 137 (69,5) |
| Возраст*, лет | 7 (4; 12) |
| Возраст дебюта ЮИА, лет | 3 (2; 7) |
| Длительность анамнеза ЮИА*, лет | 2 (1; 5) |
| Диагноз по ILAR, абс. (%):<br>• РФ-позитивный полиартрит<br>• РФ-негативный полиартрит<br>• персистирующий олигоартрит<br>• распространившийся олигоартрит<br>• энтезитассоциированный артрит<br>• псориатический артрит | <br>1 (0,5)<br>64 (32,5)<br>84 (42,6)<br>23 (11,7)<br>24 (12,2)<br>1 (0,5) |
| Сопутствующий увеит*, абс. (%) | 7 (3,6) |
| Предшествующая терапия**<br>НПВП, абс. (%)<br>Болезньмодифицирующие препараты, абс. (%)<br>• метотрексат<br>• другие препараты***<br>• лефлуномид<br>• циклофосфамид<br>• гидроксихлорохин<br>• сульфасалазин<br>• циклоспорин<br>• ⩾ 2 препаратов одновременно, помимо метотрексата<br>Глюкокортикостероиды (*per os*)<br>ГИБП-наивные пациенты, абс. (%)<br>Один ГИБП в анамнезе, абс (%)<br>Два и более ГИБП в анамнезе, абс. (%) | <br>194 (98,4)<br><br>162 (82,2)<br>84 (42,6)<br>5 (2,5)<br>1 (0,5)<br>11 (5,6)<br>49 (24,9)<br>38 (19,3)<br>17 (8,6)<br>39 (19,8)<br>153 (77,7)<br>37 (18,8)<br>7 (3,5) |
| Сопутствующая терапия****<br>• метотрексат, абс. (%)<br>• сульфасалазин, абс. (%)<br>• НПВП, абс. (%)<br>• глюкокортикостероиды (*per os*), абс. (%) | <br>136 (69,0)<br>6 (3,0)<br>121 (61,4)<br>10 (5,1) |

*Примечание.* * — до начала терапии этанерцептом; ** — лекарственные средства, принимаемые когда-либо до начала терапии этанерцептом; *** — лефлуномид, циклофосфамид, гидроксихлорохин, сульфасалазин и/или циклоспорин; **** — лекарственные средства, принимаемые на момент начала терапии этанерцептом. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, НПВП — нестероидные противоспалительные препараты.
*Note.* * — before treatment with Etanercept; ** — any drugs taken before treatment with Etanercept; *** — Leflunomide, Cyclophosphamide, Hydroxychloroquine, Sulfasalazine and/or Cyclosporine; **** — drugs taken on the start of treatment with Etanercept. ЮИА (JIA) — juvenile idiopatic arthritis, ГИБП (GEBD) — genetically engineered biologic drugs, НПВП (NSAID) — non-steroidal anti-inflammatory drug.

**Таблица 3.** Динамика лабораторных и клинических показателей активности ЮИА исходно и через 1 мес терапии этанерцептом
**Table 3.** Dynamics of clinical and laboratory indicators of JIA activity initially and after a month of treatment with Etanercept

| Показатели | Исходно* | Через 1 мес | Разница** | *p* |
|---|---|---|---|---|
| СОЭ, мм/ч | 21 (12; 35) | 10 (5; 16) | 9 (3; 21) | 0,001 |
| С-реактивный белок, мг/л | 6,6 (1,9; 19,7) | 1 (0; 4,6) | 5,3 (1; 12) | 0,001 |
| Продолжительность утренней скованности, мин | 30 (0; 60) | 0 (0; 0) | 30 (0; 60) | 0,001 |
| Число болезненных суставов, абс. | 4 (2; 8) | 0 (0; 2) | 3 (1; 7) | 0,001 |
| Число припухших суставов, абс. | 4 (2; 8) | 2 (0; 5) | 2 (0; 3) | 0,001 |
| Число суставов с ограничением объема движений, абс. | 4 (2; 11) | 2 (1; 6) | 0 (0; 3) | 0,001 |
| Число активных суставов, абс. | 4 (2; 10) | 2 (0; 6) | 2 (0; 4) | 0,001 |
| Оценка активности болезни по ВАШ (врач), баллы | 60 (45; 80) | 28 (18; 40) | 30 (16; 47) | 0,001 |
| Оценка состояния здоровья по ВАШ (родитель/пациент), баллы | 68 (50; 82,5) | 32 (18; 46) | 31 (17; 46) | 0,001 |
| CHAQ, баллы | 1,3 (0,5; 1,9) | 0,3 (0,1; 1) | 0,5 (0,3; 1) | 0,001 |
| JADAS71, баллы | 19,2 (13,8; 28,5) | 8,1 (5; 14,9) | 9,8 (5,3; 14,8) | 0,001 |

*Примечание.* * — на момент начала терапии этанерцептом; ** — разница между исходным значением показателя и его значением через 1 мес терапии.
*Note.* * — at start of treatment with Etanercept; ** — delta between initial level and level after 1 month of the treatment.



### Эффективность терапии

Терапия этанерцептом продемонстрировала высокую эффективность уже через 1 мес лечения (табл. 3). По всем основным показателям тяжести заболевания (клиническим, лабораторным, интегральным) было показано значимое улучшение состояния пациентов ($p < 0,001$). Через 1 год терапии медикаментозная ремиссия болезни по критериям C. Wallace была установлена у 77 из 197 больных, стадия неактивной болезни — более чем у 2/3, достижение неактивного заболевания по критериям JADAS71 (индекс равен 0) — у 81 (41%) пациента, улучшение по критерию АКР30/50/70 — у 86–90%, АКР90 — более чем у 70% (рис.).

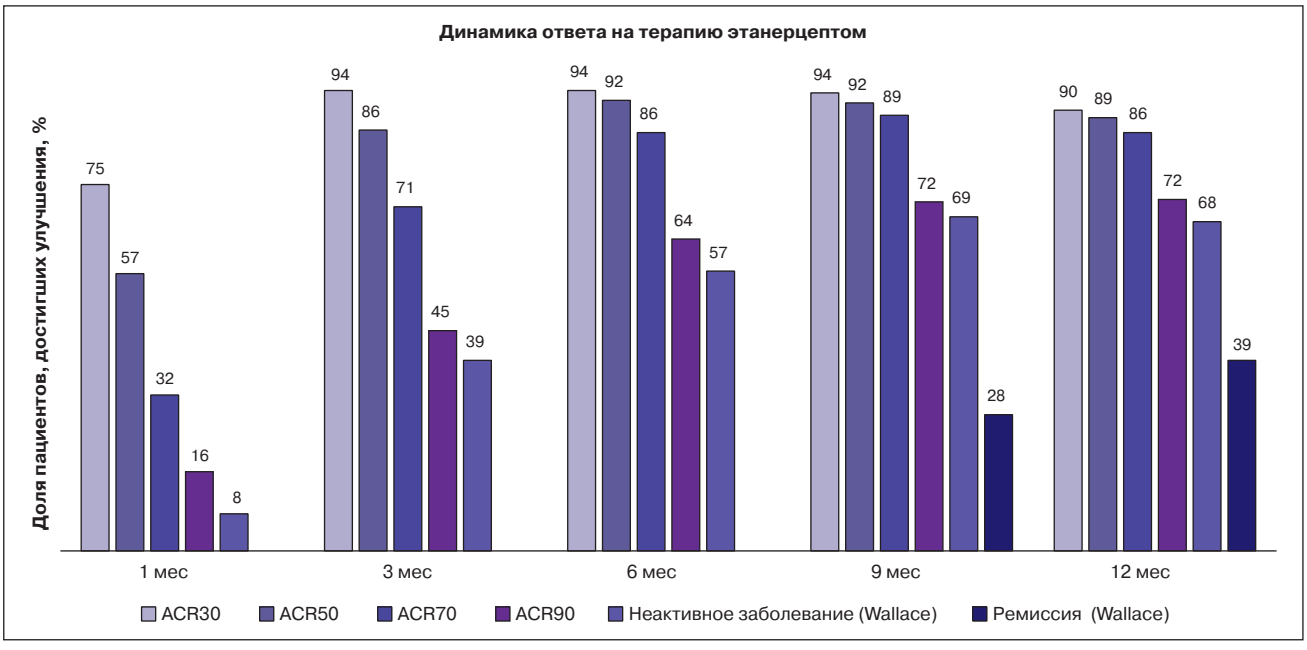
### Безопасность терапии

Инъекционные реакции на введение этанерцепта включали гриппоподобный синдром (у 1/197), сыпь (у 4/197). Инфекции ЛОР-органов (острый ринит, острый синусит, острый фарингит) в течение 12 мес терапии перенесли 28 детей, инфекции нижних дыхательных путей (пневмония) — 10 из 197 пациентов. Вираж туберкулиновых проб зарегистрирован у 6 пациентов.

### Предикторы достижения ремиссии

В табл. 4 представлены общие и демографические, анамнестические параметры, а также показатели на момент старта терапии и через 1 мес лечения, которые

**Рис.** Результаты 12-месячной терапии, включавшей этанерцепт
**Fig.** Results of 12 months treatment with Etanercept




*Примечание.* Доля пациентов, достигших соответствующего исхода, рассчитана для всех 197 пациентов, включенных в анализ.
*Note.* Percentage of patients who has reached corresponding outcome was calculated for all 197 patients included in this study.

**Таблица 4.** Предикторы достижения ремиссии у детей с ЮИА без системных проявлений ($n$ = 197) через 12 мес терапии, включавшей этанерцепт: результаты однофакторного логистического регрессионного анализа
**Table 4.** Predictors for remission achievement in patients with JIA without systematic manifestations ($n$ = 197) after 12 months of treatment included Etanercept: results of univariate logistic regression analysis

| Показатели | ОШ (95% ДИ) | *p* |
|---|---|---|
| Женский пол | 2,21 (1,15–4,38) | 0,019 |
| РФ-негативный полиартрит (исходно) | 0,39 (0,20–0,75) | 0,006 |
| Персистирующий олигоартрит (исходно) | 2,67 (1,49–4,85) | 0,001 |
| Энтезитассоциированный артрит (исходно) | 0,48 (0,17–1,21) | 0,138 |
| Возраст дебюта ЮИА | 0,94 (0,87–1,02) | 0,156 |
| ***Терапия в анамнезе*** | | |
| Число БМАП (кроме метотрексата) | 0,37 (0,21–0,60) | 0,001 |
| БМАП (кроме метотрексата) | 0,34 (0,18–0,62) | 0,001 |
| Пероральные глюкокортикостероиды | 0,48 (0,21–0,95) | 0,063 |
| ГИБП | 0,51 (0,24–1,04) | 0,071 |
| Сульфасалазин | 0,61 (0,30–1,20) | 0,163 |
| ***Показатели на момент начала терапии*** | | |
| Возраст больных | 0,90 (0,84–0,96) | 0,002 |
| Длительность ЮИА | 0,86 (0,77–0,95) | 0,005 |
| Число активных суставов | 0,94 (0,90–0,98) | 0,004 |
| Длительность утренней скованности | 0,991 (0,985–0,996) | 0,002 |
| Число суставов с ограничением движений | 0,94 (0,90–0,97) | 0,002 |
| Число болезненных суставов | 0,92 (0,87–0,96) | 0,001 |
| Число отекших суставов | 0,95 (0,90–0,98) | 0,011 |
| СОЭ | 0,991 (0,976–1,004) | 0,188 |
| СРБ | 0,989 (0,976–0,999) | 0,056 |
| Исходная оценка активности болезни по ВАШ (врач) | 0,987 (0,973–1,001) | 0,08 |
| Индекс CHAQ | 0,69 (0,47–1,01) | 0,057 |
| Индекс JADAS71 | 0,96 (0,93–0,98) | 0,003 |
| Сопутствующая терапия метотрексатом | 0,95 (0,92–0,99) | 0,011 |
| ***Показатели через 1 мес терапии**** | | |
| Изменение оценки состояния здоровья по ВАШ (родитель/пациент) | 1,018 (1,005–1,033) | 0,009 |
| Изменение оценки состояния здоровья по ВАШ (врач) | 1,018 (1,004–1,033) | 0,014 |
| Изменение длительности утренней скованности | 0,993 (0,987–0,998) | 0,013 |
| Изменение числа болезненных суставов | 0,944 (0,893–0,989) | 0,028 |
| Изменение индекса CHAQ | 1,556 (0,949–2,583) | 0,082 |
| Изменение индекса JADAS71 | 1,022 (0,989–1,058) | 0,197 |

*Примечание.* * — расчет значений отношения шансов (ОШ; 95% ДИ) выполнен для величины уменьшения исходных значений показателя через 1 мес терапии этанерцептом. Для количественных показателей ОШ (95% ДИ) рассчитывалось для изменения значений показателя на соответствующую единицу. Из всех исследованных параметров приведены факторы, для которых показан уровень значимости $p < 0,2$. БМАП — болезньмодифицирующие антиревматические препараты, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, РФ — ревматоидный фактор, ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.
*Note.* * — calculation of odds ratio (OR; 95% CI) was performed for the reduction range of initial indicators after 1 month of treatment with Etanercept. For quantitative indicators OR (95% CI) was calculated for indicator changes on corresponding unit. The factors (out of all indicators) for which P-value is < 0.2 are presented. БМАП (DMARD) — disease-modifying anti-rheumatic drugs, ГИБП (GEBD) — genetically engineered biologic drugs, РФ (RF) — rheumatoid factor, JIA — juvenile idiopatic arthritis, СОЭ (ESR) — erythrocyte sedimentation rate, СРБ (CRP) — C-reactive protein.

были связаны с развитием медикаментозной ремиссии по критериям C. Wallace через 1 год терапии этанерцептом, по данным однофакторного регрессионного анализа. С использованием статистически и клинически значимых параметров была построена многофакторная модель наилучшего ответа на терапию (табл. 5). Частная модель включала в качестве предикторов число болезненных суставов ⩽ 4 (ОШ 4,38; 95% ДИ 2,33–8,55), длительность болезни не более 2 лет до назначения лечения (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,02–2,15), а также снижение активности болезни по индексу JADAS71 ⩾ 10 баллов через 1 мес терапии (ОШ 2,59; 95% ДИ 1,38–5,03). Эта модель продемонстрировала чувствительность 32% (положительные значения всех трех критериев прогнози-

**Таблица 5.** Предикторы достижения ремиссии у детей с ЮИА без системных проявлений ($n$ = 197) через 12 мес терапии, включавшей этанерцепт: результаты многофакторного логистического регрессионного анализа
**Table 5.** Predictors for remission achievement in patients with JIA without systematic manifestations ($n$ = 197) after 12 months of treatment included Etanercept: results of multivariate logistic regression analysis

| Параметр | ОШ (95% ДИ)* | *p* |
|---|---|---|
| Длительность ЮИА до начала терапии этанерцептом** | 0,89 (0,79–0,99) | 0,036 |
| Число болезненных суставов (исходно) | 0,89 (0,84–0,94) | 0,001 |
| Снижение активности заболевания по индексу JADAS71 через 1 мес терапии | 1,08 (1,03–1,14) | 0,001 |

*Примечание.* * — величина значений отношения шансов (ОШ; 95% ДИ) рассчитывалась для изменения значений количественного показателя на соответствующую единицу. Характеристики модели: AIC = 237,5; R2 = 14%.
*Note.* * — value of odds ratio (OR; 95% CI) was calculated for change in quantitative indicator on corresponding unit. Model characteristics: AIC = 237.5; R2 = 14%.

руют ремиссию у 25 из 77 пациентов с ремиссией через 12 мес терапии) и специфичность 94% (нулевые значения хотя бы одного из трех критериев не прогнозируют ремиссии у 113 из 120 больных, не достигших ремиссии через 12 мес терапии).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Через 12 мес терапии этанерцептом медикаментозная ремиссия заболевания по C. Wallace была зафиксирована почти у 40% больных ЮИА без системных проявлений. Предикторами достижения этого исхода терапии были длительность ЮИА менее 2 лет и число болезненных суставов ⩽ 4 до начала терапии этанерцептом, а также снижение активности болезни по индексу JADAS71 ⩾ 10 баллов через 1 мес лечения.

### Ограничения исследования

Ограничения исследования связаны с особенностями выборки пациентов. В анализ включены данные 197 пациентов, получавших этанерцепт, из ранее проведенного проспективного исследования [19], в которое, помимо данных пациентов, в отдельную группу были включены 200 пациентов, получающих метотрексат без сопутствующей терапии ГИБП. В период с декабря 2009 г. по август 2014 на базе отделения, в котором проводилось настоящее исследование, этанерцепт был назначен большему числу пациентов. Анализ всех пациентов, получающих этанерцепт, мог бы привести к другим результатам настоящей работы, однако сведений по невключенным пациентам нет.

Выявленные показатели не могут быть использованы для прогнозирования других исходов терапии ЮИА (например, улучшение по критериям АКР$_{педи}$, стадия неактивной болезни по критериям C. Wallace или стадия неактивной болезни и ремиссия по индексу JADAS71). Прогностические характеристики этих показателей нельзя использовать и за пределами изученного периода (12 мес). Необходимо также отметить, что отбор потенциальных прогностических факторов был произведен на основании ранее опубликованных данных [4, 7, 9–15]. В этой связи могли быть упущены другие показатели, которые могут влиять на достижение исхода.

Ограничением исследования является также и низкая чувствительность финальной многофакторной модели. При одновременном наличии всех предикторов ответа у пациентов, получающих этанерцепт, прогнозировать достаточно точно ремиссию болезни по C. Wallace через 12 мес терапии невозможно (чувствительность модели 32%). При отсутствии такого сочетания предикторов ответа высока вероятность неэффективности терапии этанерцептом (специфичность модели 94%).

### Обсуждение основного результата исследования

Больше всего исследований, в которых изучались предикторы ответа на терапию ГИБП, было посвящено анализу результатов применения этанерцепта. Это связано с тем, что этанерцепт был первым ГИБП, одобренным для использования при ЮИА. Учитывая различия в механизмах развития вариантов ЮИА [24, 25], в наше исследование были включены пациенты с ЮИА без системных проявлений. При изучении прогностических факторов эффективности этанерцепта у пациентов с ЮИА ряд зарубежных авторов указывают в своих работах на то, что недостаточный эффект терапии связан с системным вариантом ЮИА [7, 9, 10].

При изучении предикторов ответа на терапию этанерцептом для оценки прогностических факторов исследователи выбирали разные исходы терапии (см. табл. 1), что связано как с разным сроком наблюдения, так и с тем, что в ряде работ не удавалось выявить статистически значимых связей с определенными исходами. Таким образом, разнородность выявленных прогностических факторов может быть связана и с указанными различиями, и с большим разбросом в выборке пациентов (от 58 до 863 человек).

В нашем исследовании изучались прогностические факторы ремиссии заболевания через 1 год лечения этанерцептом. Данный исход заболевания был выбран как наилучший в целом, а также с учетом рекомендаций Международной экспертной группы детских ревматологов по лечению ЮИА, где подчеркивается, что целью терапии ЮИА должно быть достижение клинической ремиссии, независимо от страны и обеспечения лекарственными средствами [26]. В нашей работе, как и в работах других авторов [4, 15], определено, что меньшая длительность заболевания является предиктором наилучшего исхода лечения. Такие данные подтверждают эффективность стратегии ранней агрессивной терапии пациентов с ЮИА.

Нами также установлено, что меньшее число болезненных суставов на момент начала терапии этанерцептом является предиктором ремиссии через 1 год терапии. В других работах число болезненных суставов не определено в качестве прогностического фактора ответа, однако в исследовании V. Papsdorf и G. Horneff выявлено, что меньшее число суставов с активным суставным синдром является предиктором достижения стадии неактивного заболевания через 1 год лечения [13].

В настоящем исследовании мы акцентируем внимание на изучении ранних предикторов ответа на терапию этанерцептом. Только в исследовании Y. Su и соавт. изучались ранние предикторы, однако выборка пациентов была небольшой ($n$ = 58) [14]. Нами установлено, что снижение оценки активности болезни по индексу JADAS71 ⩾ 10 баллов через 1 мес лечения по сравнению с исходным значением позволяет прогнозировать достижение ремиссии через 1 год лечения. Определение ранних предикторов ответа на терапию, возможно, повысит вероятность своевременной коррекции терапии ЮИА, однако это требует большего числа исследований в данном направлении.

По результатам данной работы определено, что модель, включающая в себя в качестве предикторов длительность ЮИА не более 2 лет, число болезненных суставов не более 4 до старта терапии этанерцептом, снижение активности заболевания по индексу JADAS71 через 1 мес лечения на 10 и более баллов, обладала низкой чувствительность (32,5%), но высокой специфичностью (94,2%). Таким образом, с высокой точностью можно определить, что у пациентов без таких характеристик не будет достигнута ремиссия по критериям C. Wallace через 12 мес терапии этанерцептом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Число болезненных суставов ⩽ 4 и длительность болезни ⩽ 2 лет до назначения этанерцепта, а также снижение активности болезни по индексу JADAS71 ⩾ 10 баллов через 1 мес терапии определяют отдаленный (через 1 год) прогноз эффективности (достижение ремиссии) терапии этанерцептом у больных ЮИА без системных проявлений. Необходимо продолжить изучение предикторов исходов терапии у больных ЮИА для обеспечения персонализированного лечения.


## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.



## FINANCING SOURCE

Not specified.


## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

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

## CONFLICT OF INTERESTS

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

**Rina V. Denisova** — receiving research grants from Roche, Centocor, Novartis companies.

**Tatyana V. Sleptsova** — receiving research grants from Centocor, Novartis companies.

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


## ORCID

**Е. И. Алексеева**
http://orcid.org/0000-0002-3874-4721
**Р. В. Денисова**
http://orcid.org/0000-0002-1317-9914
**М. А. Солошенко**
http://orcid.org/0000-0002-6150-0880
**А. Н. Фетисова**
http://orcid.org/0000-0002-8959-1606
**А. В. Мамутова**
http://orcid.org/0000-0003-0367-6017



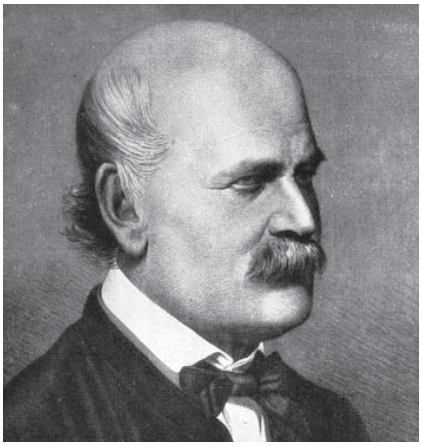

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ


1. Giancane G, Alongi A, Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(5):523–529. doi: 10.1097/BOR.0000000000000417.
2. *Юношеский артрит. Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с юношеским артритом* [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2017. [*Yunosheskij artrit. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu patsientov s yunosheskim artritom* [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2017. (In Russ).] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_yua.pdf. Ссылка активна на 12.12.2018.
3. van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:51. doi:10.1186/1546-0096-12-51.
4. Костик М.М., Чикова И.А., Исупова Е.А., и соавт. Результаты лечения этанерцептом детей с несистемными вариантами ювенильного идиопатического артрита: достижение ремиссии, развитие обострений и нежелательных явлений. Ретроспективное когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 2. — С. 138–147. [Kostik MM, Chikova IA, Isupova EA, et al. Etanercept treatment results in children with non-systemic juvenile idiopathic arthritis: remission, recrudescence, and adverse events. Retrospective cohort study. *Voprosy sovremennoi pediatrici — Current Pediatrics*. 2018;17(2):138–147. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v17i2.1880.
5. Vanoni F, Minoia F, Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur J Pediatr*. 2017;176:1147. doi: 10.1007/s00431-017-2960-6.
6. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis.Pediatric rheumatology collaborative study group. *N Engl J Med*. 2000;342:763–769. doi: 10.1056/NEJM200003163421103.
7. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):1093–1101. doi: 10.1002/art.10885.
8. Davies R, Gaynor D, Hyrich KL, et al. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):584–593. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.008.
9. Geikowski T, Becker I, Horneff G, German BR. Predictors of response to etanercept in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol (Oxford)*. 2014;53(7):1245–1249. doi: 10.1093/rheumatology/ket490.
10. Otten MH, Prince FH, Armbrust W, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2011;306(21):2340–2347. doi: 10.1001/jama.2011.1671.
11. Alexeeva E, Namazova-Baranova LS, Bzarova T, et al. Predictors of the response to etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations within 12 months: results of an open-label, prospective study conducted at the national scientific and practical center of children's health, Russia. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15:51. doi: 10.1186/s12969-017-0178-9.
12. Solari N, Palmisani E, Consolaro A, et al. Factors associated with achievement of inactive disease in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol*. 2013;40(2):192–200. oi: 10.3899/jrheum.120842.
13. Papsdorf V, Horneff G. Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol (Oxford)*. 2011;50(1):214–221. doi: 10.1093/rheumatology/keq292.

14. Su Y, Yang YH, Treatment response to etanercept in methotrexate refractory juvenile idiopathic arthritis: an analysis of predictors and long-term outcomes. *Clin Rheumatol*. 2017;36(9):1997–2004. doi: 10.1007/s10067-017-3682-x.
15. Kearsley-Fleet L, Davies R, Lunt M, et al. Factors associated with improvement in disease activity following initiation of etanercept in children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Rheumatol (Oxford)*. 2016;55(5): 840–847. doi: 10.1093/rheumatology/kev434.
16. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2012–2021. doi: 10.1002/art.34343.
17. Tynjala P, Vahasalo P, Tarkiainen M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1605–1612. doi: 10.1136/ard.2010.143347.
18. Hissink Muller PC, Brinkman DM, Schonenberg D, et al. A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic juvenile idiopathic arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):11. doi: 10.1186/s12969-017-0138-4.
19. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., и соавт. Эффективность и безопасность лечения этанерцептом пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Результаты открытого проспективного исследования на базе Научного центра здоровья детей (Москва) // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 5. — С. 471–480. [Alekseeva EI, Bzarova TM, Valieva SI, et al. Efficacy and safety of etanercept treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations. The results of an open prospective study on the basis of the scientific center of children's health (Moscow). *Voprosy sovremennoi pediatrici — Current Pediatrics*. 2016;15(5): 471–480. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i5.1621.
20. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al.; Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(7):929–936. doi: 10.1002/acr.20497.
21. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(7): 1202–1209. doi: 10.1002/1529-0131(199707)40:7<1202::aid-art3>3.0.co;2-r.
22. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–392.
23. Swart JF, van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM, de Roock S. Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score proves to be a useful tool in treat-to-target therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):336–342. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212104.
24. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2499–2512. doi:10.1002/art.38092.
25. Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis*. 2012;71: 1437–1439. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201388.
26. 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-2018-21303.



## Из истории медицины



**ИГНАЦ ФИЛИПП ЗЕ́ММЕЛЬВЕЙС (1818–1865)**

Эффект Земмельвейса означает неприятие и отторжение любых новых научных идей, если они противоречат уже существующим нормам. При этом отказ принять новое знание не имеет ни опытной, ни экспериментальной основы. Эффект назван именем венгерского медика, акушера-хирурга профессора И. Земмельвейса — одного из основоположников асептики. Именно он призывал своих коллег обеззараживать руки в растворе хлорной извести перед тем, как принимать роды.

В 1847 г., пытаясь понять причины послеродовой горячки (сепсиса) у многих рожениц и, в частности, того факта, что смертность при родах в больнице (до 50%) намного превосходила смертность при домашних родах, Земмельвейс предположил, что инфекцию приносят из инфекционного и патологоанатомического отделений больницы: врачи в то время много практиковали в прозекторской, и принимать роды часто прибегали прямо от трупа, вытерев руки носовыми платками.

Земмельвейс обязал персонал больницы перед манипуляциями с беременными и роженицами обеззараживать руки окунанием их в раствор хлорной извести. Благодаря этому смертность среди женщин и новорожденных упала более чем в 7 раз — с 18 до 2,5%.

Однако гипотеза Земмельвейса не нашла скорого признания. Более того, продвижение его открытия встречало всяческие препятствия. Открытие ученого вызвало резкую волну критики как против его открытия, так и против него самого: коллеги поднимали Земмельвейса на смех и даже травили его. Директор клиники — доктор Клейн — запретил ему публиковать статистику уменьшения смертности после внедрения стерилизации рук и изгнал его с работы, несмотря на то, что смертность в клинике резко упала. Более того, Клейн заявил, что «посчитает такую публикацию доносом». Земмельвейс писал письма ведущим врачам, выступал на врачебных конференциях, на собственные средства организовывал обучение врачей своему методу, в 1861 г. издал отдельный труд «Этиология, сущность и профилактика родильной горячки» (Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers). Однако при жизни его метод так и не заслужил сколько-нибудь широкого признания, а по всему миру продолжалась гибель рожениц из-за сепсиса.

Идея Земмельвейса вызывала такое сильное неприятие, что врачебное сообщество не убедило даже самоубийство немецкого врача Густава Михаэлиса, который одним из первых применил на практике идеи асептики и добился снижения смертности среди своих пациенток, но покончил жизнь самоубийством из-за осознания собственной неспособности изменить общее мнение врачебного сообщества и смерти близкого человека от родильной горячки.

Непонятый, отвергнутый и осмеянный своими коллегами, Земмельвейс заболел душевной болезнью. Имеются сведения, что его коллега по Пештскому университету и семейный врач Я. Баласса составил документ, согласно которому было рекомендовано направить Земмельвейса в психиатрическую лечебницу. В июле 1865 г. его обманом завлекли посетить сумасшедший дом в Дёблинге под Веной. Когда Земмельвейс все понял и попытался бежать, сотрудники лечебницы избили его, одели в смирительную рубашку и поместили в темную комнату. В качестве лечения ему прописали слабительное и обливания холодной водой.

Затравленный Земмельвейс закончил свою жизнь в психлечебнице, где на фоне обострения заболевания снова был жестоко избит медицинским персоналом и умер от того же сепсиса, от которого умирали женщины-роженицы до его открытия. Причиной его смерти по злой иронии судьбы стала ранка на пальце правой руки, полученная им при последней операции.

Свое открытие Земмельвейс сделал на 18 лет раньше Листера. Пионерская роль ученого в изобретении и внедрении асептики была признана только после его смерти. Его именем назван Будапештский университет медицины и спорта. В 1906 г. в Будапеште на пожертвования врачей всего мира ему был поставлен памятник, на котором написано «Спасителю матерей».

*(по материалам интернет-страниц https://www.proza.ru/2014/12/30/811)*

DOI: 10.15690/vsp.v18i1.1990

**Е.Г. Макарова[1, 2], Т.В. Клепикова[1], С.Е. Украинцев[1], О.К. Нетребенко[1, 3]**

[1] ООО «Нестле Россия», Москва, Российская Федерация
[2] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Детские кисломолочные смеси с пробиотиками: обоснованность применения с позиции функционального питания

**Контактная информация:**
*Макарова Евгения Георгиевна*, медицинский научный советник ООО «Нестле Россия»
**Адрес:** 115054, Москва, Павелецкая площадь, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 725-70-00, **e-mail:** evgeniya.makarova@ru.nestle.com
**Статья поступила:** 02.02.2019 г., **принята к печати:** 25.02.2019 г.



*Кисломолочные продукты обладают полезными для здоровья человека функциональными свойствами, в связи с чем эту группу продуктов часто рекомендуют и для питания детей раннего возраста. Однако до недавнего времени среди педиатров существовало опасение длительного применения адаптированных кисломолочных смесей в качестве замены пресных. В статье обсуждаются современные данные об эффективности и безопасности применения адаптированных детских кисломолочных смесей с пробиотиками, а также освещены функциональные эффекты применения таких смесей у детей грудного возраста.*
***Ключевые слова:*** *кисломолочные продукты, дети раннего возраста, адаптированные кисломолочные смеси, пробиотики, функциональное питание.*

(***Для цитирования:*** Макарова Е.Г., Клепикова Т.В., Украинцев С.Е., Нетребенко О.К. Детские кисломолочные смеси с пробиотиками: обоснованность применения с позиции функционального питания. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (1): 41–48. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1990)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время исследователи и практикующие специалисты придают особое значение профилактической направленности питания взрослых и детей. В этой связи во всем мире получило широкое признание функциональное питание, или использование продуктов, систематическое употребление которых может оказывать положительное влияние на функции органов и систем человеческого организма [1, 2]. Безусловно, для новорожденного младенца стандартом функционального питания на протяжении первого года жизни является материнское молоко. Причем вскармливание исключительно грудным молоком в течение первых 6 мес жизни полностью удовлетворяет потребности

**Evgeniya G. Makarova[1, 2], Tatyana V. Klepikova[1], Sergei E. Ukraintsev[1], Olga K. Netrebenko[1, 3]**

[1] Nestle Russia LLC, Moscow, Russian Federation
[2] Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
[3] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

# Acidified Infant Formulas with Probiotics: Application Relevance from the Position of Functional Nutrition

*Fermented milk products have functional properties which are useful for human health. Therefore this product group is frequently recommended for young children nutrition. Though until recently there were concerns among pediatricians about using of adapted acidified formulas instead of non-acidified. Modern data on administration efficiency and safety of adapted acidified formulas with probiotics is discussed, as well as functional effects of such formulas in infants are covered in this review.*
***Key words:*** *fermented milk products, young children, adapted acidified formulas, probiotics, functional nutrition.*

(***For citation:*** Makarova Evgeniya G., Klepikova Tatyana V., Ukraintsev Sergei E., Netrebenko Olga K. Acidified Infant Formulas with Probiotics: Application Relevance from the Position of Functional Nutrition. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (1): 41–48. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1990)

ребенка как в основных питательных веществах, так и в биологически активных субстанциях, обеспечивающих рост, развитие и защиту младенца не только в первые месяцы жизни, но и формирующих основу его здорового будущего.

## ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КИСЛОМОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ

Кисломолочные продукты издавна являются неотъемлемой частью рациона питания разных народов. Из поколения в поколение передаются секреты народных рецептов различных «заквасок», придающих кисломолочным продуктам неповторимый вкус и различную консистенцию. На Кавказе издавна готовили айран и кефир, башкиры и киргизы — кумыс и шабат, грузины — мацони, армяне — мацун, а вот славяне владели секретами приготовления варенца, ряженки и простокваши.

Уникальность кисломолочных продуктов определяют специально подобранные заквасочные микроорганизмы, которые в процессе ферментирования коровьего молока наделяют эти продукты дополнительными функциональными свойствами. Сквашивание происходит под действием двух ферментов — β-галактозидазы (катализирует гидролиз лактозы до глюкозы и галактозы) и лактатдегидрогеназы (восстанавливает образующуюся пировиноградную кислоту в молочную). Как результат, снижается количество лактозы, что объясняет лучшую переносимость кисломолочных продуктов лицами с лактазной недостаточностью [3]. Вследствие накопления в продукте молочной кислоты происходит снижение pH, казеин створаживается в мелкие сгустки, что улучшает его переваривание. Известно, что кислая среда ферментированного продукта способствует лучшему усвоению белка и жира, улучшает всасывание железа, кальция и цинка, препятствует росту и жизнедеятельности условно-патогенных микроорганизмов [3]. Потенциально полезные свойства кисломолочных продуктов обусловлены также биологически активными веществами (ферментами, бактериоцинами, конъюгированной линолевой кислотой, гамма-аминомасляной кислотой, витамином $B_{12}$, фолиевой кислотой, биотином), синтезируемыми заквасочными микроорганизмами [4–6]. Под действием кисломолочных бактерий за счет биоконверсии из ненасыщенных жирных кислот происходит увеличение содержания в кисломолочных продуктах конъюгированной линолевой кислоты, которая обладает антиатерогенными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [7, 8]. Протеолитическая активность некоторых заквасочных бактерий приводит к высвобождению из казеиновой и сывороточной фракций биоактивных пептидов — фрагментов молочных белков с определенной длиной пептидной цепи (от 2 до 20 аминокислотных остатков) и последовательностью аминокислот, обладающих устойчивостью к гидролизу и характеризующихся антимикробным, антиоксидантным и антигипертензивным действием [9].

При производстве кисломолочных продуктов большое внимание уделяют выбору и селекции штаммов заквасочных микроорганизмов. При этом первостепенными требованиями являются безопасность и биологические свойства кисломолочных продуктов. Технологические требования при приготовлении кисломолочных продуктов предусматривают быстрое сквашивание, регулируемое кислотообразование, получение гомогенного сгустка [10]. В зависимости от используемых заквасочных культур могут быть получены продукты кисломолочного, спиртового или смешанного брожения. К продуктам молочнокислого брожения относят простоквашу, ряженку, биолакт, ацидофилин, йогурт, творог, сметану. Под действием бактерий в этих продуктах происходит расщепление лактозы, накопление молочной кислоты с последующей коагуляцией казеина и образованием характерного однородного сгустка. В продуктах смешанного брожения (кефир, кумыс, айран) под действием дрожжевой закваски образуются этиловый спирт, углекислый газ и летучие органические кислоты.

С позиции функционального питания, для здоровых младенцев, которым по тем или иным причинам не может быть обеспечено вскармливание материнским молоком, детские кисломолочные смеси могут служить вариантом питания, способным оказывать положительное влияние на состояние здоровья ребенка. Процесс ферментации молока придает продуктам особые функциональные свойства, особенно важные для детей первых месяцев жизни: способность положительно влиять на работу желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и усвоение некоторых пищевых веществ, стимулировать рост нормальной микробиоты, влиять на процессы становления иммунной системы ребенка, снижать риск развития кишечных инфекций [3].

Одним из самых распространенных кисломолочных продуктов в России является кефир. В процессе его приготовления помимо молочнокислых бактерий используют кефирные грибки. В результате брожения вырабатывается смешанный кисломолочный и спиртовой продукт. Использование кефира и других неадаптированных кисломолочных продуктов у детей первых месяцев жизни может сопровождаться рядом негативных последствий по причине высокого содержания белка в цельном молоке, являющегося исходным сырьем для изготовления кефира, высокой осмолярности, недостаточного содержания некоторых нутриентов (железо, фолиевая кислота, витамин $B_{12}$ и др.). В клиническом исследовании было показано, что применение кефира в рационе детей второго полугодия жизни в количестве 400 мл приводит к повышению потерь гемоглобина с калом, предположительно за счет диапедезных кровоизлияний в слизистой оболочке кишечника [11]. Плохая переносимость кефира в сравнении с адаптированными кисломолочными смесями была показа и для детей старше 1 года, воспитываемых в условиях дома ребенка [12]. О недостатках кефира писал в своем труде «Этюды оптимизма» и Илья Ильич Мечников: «Полагали, что кефир действует единственно как питательный продукт, легче перевариваемый желудком, чем молоко, вследствие того, что его брожение вызывает растворение части казеина. Кефир, следовательно, представляет собой как бы полупереваренное молоко. В настоящее время это мнение не может быть более признаваемо. Гайем полагает, что полезность кефира зависит от того, что он содержит в себе молочную кислоту, которая может заменить кислоту желудочную и действовать одновременно против микробов. Этот последний факт неоспорим и подтверждается, между прочим, опытами Ровиги, о которых мы говорили в «Этюдах о природе человека» и которые доказывают, что кефир способствует уменьшению серносочетанных эфиров в моче. Если кефир препятствует кишечному загниванию, то это, конечно, надо приписать молочно-

кислым микробам, которые он содержит в изобилии… Кефир, столь полезный в некоторых случаях, не может быть рекомендуем в качестве питательного вещества для постоянного употребления в течение продолжительного времени, как это необходимо, когда хотят уничтожить хроническое влияние кишечного загнивания. Кефир есть результат последовательных брожений — молочнокислого и спиртового. Он содержит до одного процента спирта, почему ежедневное употребление его в течение многих лет нежелательно. Производящие его дрожжи способны акклиматизироваться в кишечнике человека и там оказывать благоприятное действие на заразных микробов, как, например, на тифозных и холерных бактерий… Так как польза кефира заключается в его молочнокислом, а не спиртовом брожении, то вполне естественно заменить его кислым молоком, в котором есть лишь слабые следы присутствия спирта или же его вовсе нет» [13].

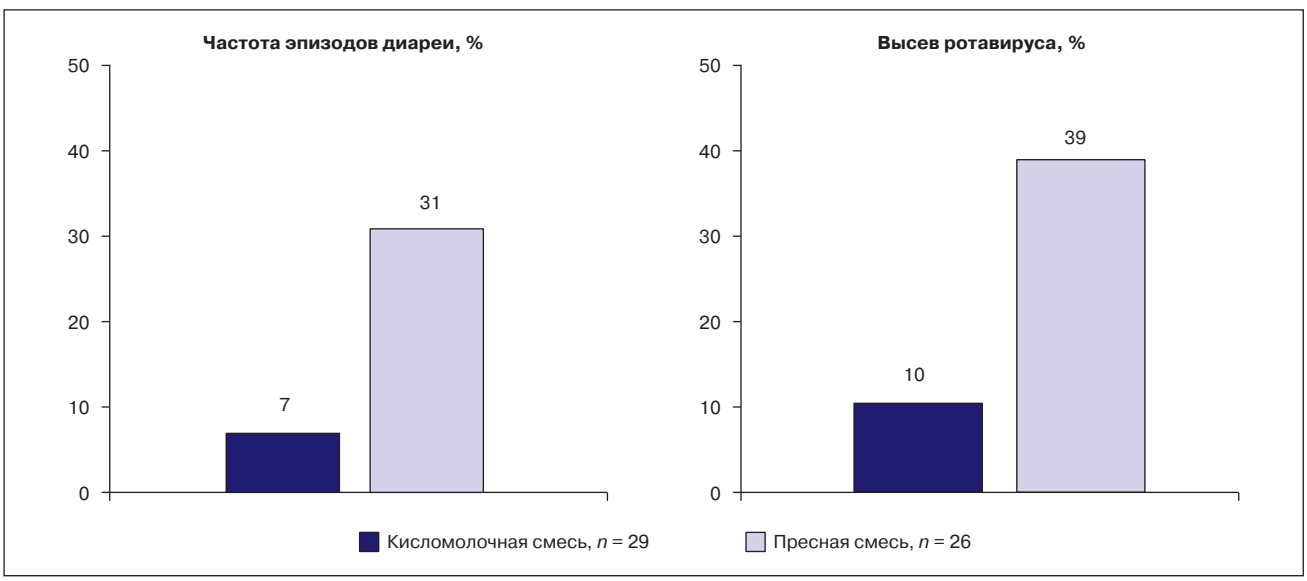
## АДАПТИРОВАННЫЕ КИСЛОМОЛОЧНЫЕ СМЕСИ В ПИТАНИИ МЛАДЕНЦЕВ

Работы по созданию адаптированной кисломолочной смеси для детей первого года жизни, которая обладала бы полезными свойствами кисломолочных продуктов, были начаты еще в 30-х годах прошлого века. В 1932 г. швейцарский педиатр проф. Эмиль Феер (Emil Feer), руководивший Университетской клиникой в Цюрихе, предложил компании «Нестле» создать сухую адаптированную кисломолочную смесь для детей. После разработки технологической документации и клинических исследований появилась первая кисломолочная смесь Pelargon, созданная путем прямой «асидификации», т. е. путем прямого добавления молочной кислоты в пресную смесь (патент US 1882638 A) [14]. С 1968 г. в производстве кисломолочных смесей компания «Нестле» стала использовать сбраживание с помощью кисломолочных микроорганизмов, запатентовав процесс биологической ферментации (патент US 5972393) [15]. Последующие клинические испытания показали целый ряд полезных для ребенка свойств адаптированных кисломолочных смесей: хорошую переносимость, особенно в случаях склонности к функциональным нарушениям ЖКТ; эффективность в диетотерапии больных с острой кишечной инфекцией (ОКИ); хорошее переваривание и высокую усвояемость.

Преимущества кисломолочных смесей, полученных путем биологической ферментации, перед пресными или подкисленными путем прямого добавления органических кислот (лимонной или молочной) были показаны в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных [16]. Недоношенные новорожденные животные ($n$ = 89) были рандомизированы на 3 группы кормления: вскармливание кисломолочной смесью с pH 4,55 ($n$ = 33), пресной смесью с pH 7,0 ($n$ = 27) и смесью с подкислением в лаборатории лимонной кислотой с pH 4,55 ($n$ = 29). Далее в течение 3 сут каждые 12 ч животным скармливали суспензию *Enterobacter cloacae* в количестве 10 колониеобразующих единиц на миллилитр рациона, после чего анализировали количество *E. cloacae* в культивируемых биоптатах, взятых из различных органов (легкие, печень, селезенка, брыжеечные лимфатические узлы, желудок и слепая кишка). Смесь, полученная путем биологической ферментации (Pellargon), продемонстрировала лучшее защитное действие в отношении колонизации *E. cloacae* легких (частота колонизации составила 30; 70 и 72% соответственно; $p < 0,01$) и желудка (частота колонизации — 45; 78 и 86% соответственно; $p < 0,01$) по сравнению со смесью с нормальным pH и смесью с добавлением лимонной кислоты. Колонизация кишечника и бактериальная транслокация были эквивалентны между группами (брыжеечные лимфатические узлы — 30; 40 и 27% соответственно; селезенка — 30; 26 и 27%; печень — 30; 22 и 31%; слепая кишка — 100% во всех группах).

Функциональные свойства, которые приобретают кисломолочные продукты в результате сквашивания, хорошо изучены. Так, в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании было показано, что у детей в возрасте 5–24 мес во время пребывания в стационаре на фоне применения адаптированной кисломолочной смеси частота эпизодов острой диареи и высева возбудителя ротавирусной инфекции была ниже, чем в группе пресной смеси (рис. 1) [17]. В ряде исследований пока-

**Рис. 1.** Частота эпизодов диареи и высева ротавируса у детей, находящихся на вскармливании разными смесями [17]
**Fig. 1.** Frequency of diarrhea and rotavirus seeding in children who are fed by different formulas [17]



зан положительный эффект молочнокислых бактерий при антибиотикоассоциированной диарее, связанный со стимуляцией выработки секреторного иммуноглобулина А и снижением адгезии патогенных микроорганизмов на эпителиальных клетках [18, 19].

## ПРЕИМУЩЕСТВА ВКЛЮЧЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ В СОСТАВ КИСЛОМОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ

Многочисленные исследования подтверждают влияние кишечной микробиоты на здоровье человека, в частности на процессы созревания иммунной системы ребенка [20–22]. Постнатальная колонизация кишечника зависит от условий протекания родов, уровня гигиены, состава материнского микробиома и типа вскармливания [23]. Относительно недавно было установлено, что грудное молоко нестерильно и в небольших количествах содержит некоторые штаммы бактерий, которые поступают в кишечник ребенка и способны оказывать положительные эффекты на его организм [23]. Состав микробиоты молока индивидуален у каждой матери и меняется в зависимости от состояния ее здоровья и срока лактации [24]. Состав кишечного микробима влияет на становление иммунной системы младенца, формирование пищевой толерантности и развитие аллергических заболеваний [20–22]. У детей первого полугодия жизни, находящихся на грудном вскармливании, в микробиоценозе кишечника доминируют представители *Bifidobacterium* [23]. Важные изменения в своем межвидовом и внутривидовом составе кишечная микробиота младенца претерпевает в период введения прикорма: наблюдается снижение числа бифидобактерий, и микробиом кишечника становится более разнообразным [25].

Одной из важнейших функций нормальной кишечной микробиоты является ее иммуномодулирующее действие [26]. Влияние микробиома на иммунную систему имеет особое значение в первом полугодии жизни ребенка, когда происходит изменение субпопуляций Т-лимфоцитов. Данный эффект определяется, в частности, влиянием элементов клеточной стенки бактерий нормального микробиома кишечника на процессы дифференцировки Т-лимфоцитов. В результате происходит увеличение субпопуляции Th1-лимфоцитов (обеспечивают антиинфекционный иммунный ответ) наряду со снижением количества Th2-лимфоцитов (определяют аллергические реакции). Кроме того, увеличивается субпопуляция регуляторных Th3-лимфоцитов, контролирующих развитие оральной толерантности — процесса формирования переносимости пищевых белков, в результате которого иммунная система ребенка «обучается» не реагировать активно на широкий спектр белков, поступающих энтерально [26]. Таким образом, нормальный состав микробиоты кишечника способствует, с одной стороны, адекватному противостоянию инфекционным агентам, а с другой — снижает вероятность развития атопических состояний. Соответственно, нарушение микробиома кишечника младенца может стать причиной ослабления антиинфекционной защиты организма, а также повышения риска развития аллергических реакций.

В рамках проведенного недавно клинического исследования эффективности и безопасности применения адаптированной кисломолочной смеси с пробиотиком (NAN Кисломолочный 2, Nestle) в профилактике внутрибольничной вирусной диареи у детей в возрасте 6–12 мес, госпитализированных в стационар по поводу ОКИ, было дополнительно изучено влияние детских смесей на состав кишечной микробиоты [27]. Все дети ($n$ = 45) находились на искусственном вскармливании и получали смесь во все кормления в стационаре и далее в течение 21 сут после выписки: 30 детей (основная группа) получали адаптированную кисломолочную смесь с пробиотиком, 15 детей (группа сравнения) получали пресную адаптированную смесь без пробиотика. У 30 детей (15 — из основной группы, 15 — из группы сравнения) в дополнение к общеклиническим лабораторным исследованиям изучена динамика метаболической активности кишечной микробиоты методом газожидкостной хроматографии. Установлено, что у пациентов, получавших смесь с пробиотиком, в течение 1 мес после проведенного курса лечения получены нормальные показатели абсолютного содержания короткоцепочечных жирных кислот [$\Sigma$(C2–C6)] — 4,07 ± 1,92 мг/г, что свидетельствует о восстановлении функциональной активности и численности толстокишечной микробиоты. В то же время в группе сравнения также отмечена тенденция к повышению данного показателя до 2,78 ± 1,46 мг/г, однако данные изменения значительно отличались от нормальных показателей $\Sigma$(C2–C6) — 4,73 ± 1,51 мг/г [27]. Это нашло отражение и в различном клиническом течении ОКИ в группах сравнения. Так, длительность симптомов интоксикации при внутрибольничном инфицировании в основной группе была меньше, чем группе сравнения — 2 ± 0,3 против 3,5 ± 0,2 сут ($p$ < 0,01). В основной группе меньшими были частота стула (5,7 ± 0,6 и 9,1 ± 0,9 раз/сут соответственно; $p$ < 0,01), а также длительность диареи (5,2 ± 0,6 и 7,3 ± 0,5 сут соответственно; $p$ < 0,01). На 5-е сут заболевания полная санация ЖКТ от возбудителей ОКИ (ротавируса и норовируса) была зарегистрирована у 20% детей, получавших кисломолочную смесь с пробиотиком, и ни у одного ребенка в группе сравнения. Появление нового этиологического агента в фекалиях детей после 5 сут пребывания в стационаре достоверно чаще наблюдали у детей, получавших стандартную смесь — 47 против 20% у детей, вскармливаемых кисломолочной смесью с пробиотиком ($p$ < 0,01).

Особый интерес вызывает вопрос выживаемости пробиотиков в ферментированных продуктах и ЖКТ человека. Показано, что при воздействии на жизнеспособные пробиотические бактерии экстремальных условий среды, таких как кислая среда желудка, антимикробные компоненты, аэробная среда, отмечается значительное снижение их количества [28, 29]. Для повышения выживаемости пробиотических бактерий в ферментированных продуктах могут применяться стратегии, направленные как на сам продукт, так и на заквасочную культуру. К ним относятся селекция и комбинация соответствующих штаммов кисломолочных бактерий [28, 29], контроль за конечным pH продукта [30], добавление протекторов или поглотителей кислорода [31]. В настоящее время для повышения жизнеспособности пробиотических микроорганизмов в кисломолочной смеси во время обработки, хранения и прохождения через ЖКТ применяется метод иммобилизации или инкапсуляции. Технологически процесс инкапсуляции разделен на два этапа — микрокапсуляцию бактерий и их сушку для приготовления инкап-

сулированной клеточной массы. Применение данного метода позволяет повысить выживаемость пробиотических микроорганизмов при прохождении через ЖКТ [32–34]. Не менее важной является и та жидкая среда, в которой пробиотики инкубируются. В экспериментальной работе было продемонстрировано снижение количества пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum* после 6-часового периода инкубации при температуре 4°С в грудном молоке и стерильной воде, в то же время эти же штаммы оставались стабильными более 12 ч при инкубации в детской молочной смеси [35].

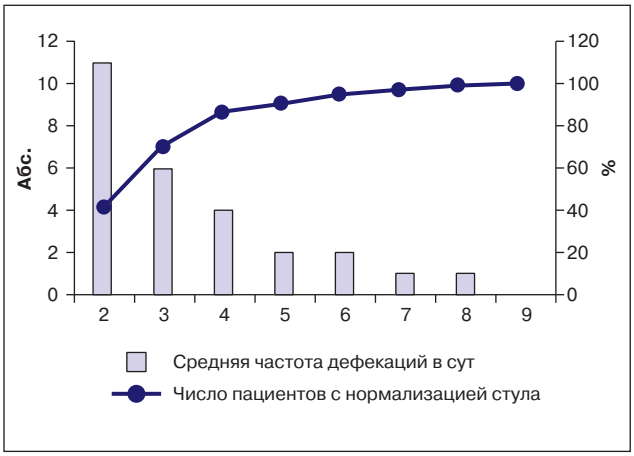
Таким образом, преимуществом кисломолочной смеси с пробиотиками является их «двойная функциональность», обусловленная, с одной стороны, положительными эффектами процесса ферментации, а с другой — добавлением живых бактерий с доказанными в многочисленных клинических исследованиях положительными эффектами на здоровье человека.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КИСЛОМОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ С ПРОБИОТИКАМИ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Грудное вскармливание способствует созреванию иммунной системы младенца и снижению частоты аллергических заболеваний [36], снижению риска развития ожирения [37, 38]. Вскармливание грудным молоком, как и дополнительное использование пробиотиков, способствует заселению кишечника младенцев бифидобактериями и лактобациллами [39], снижению риска развития острых кишечных и респираторных заболеваний [40]. Добавление пробиотиков в кисломолочную смесь преследует цель улучшить состав кишечной микробиоты, способствовать функциональному созреванию эпителиального барьера кишечника. Эффективность пробиотиков в профилактике кишечных инфекций, снижении тяжести и продолжительности диареи у детей была показана в многочисленных исследованиях. Так, в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании, проведенном в Израиле, было установлено, что у здоровых доношенных детей в возрасте от 4 до 10 мес, получавших в течение 12 нед молочную смесь без пробиотиков ($n$ = 60), по сравнению с младенцами, которые получали детскую смесь, обогащенную *B. lactis* ($n$ = 73) или *L. reuteri* ($n$ = 68), регистрировали значительно большее число эпизодов лихорадки (0,41 [0,28–0,54], 0,27 [0,17–0,37] и 0,11 [0,04–0,18] соответственно), большее число эпизодов диареи (0,31 [0,22–0,40], 0,13 [0,05–0,21] и 0,02 [0,01–0,05]) и большую их продолжительность (0,59 [0,34–0,84], 0,37 [0,08–0,66] и 0,15 [0,12–0,18] сут) [41].

Особый интерес представляет применение кисломолочных смесей с пробиотиками у детей с ОКИ. Изучению этого вопроса было посвящено несколько исследований [42–44], по результатам которых была установлена их высокая эффективность. Заслуживают внимания результаты проведенного сравнительного исследования эффективности различных кисломолочных смесей у детей, госпитализированных в стационар с ОКИ различной этиологии — ротавирусной, микст- (ротавирус в сочетании с условно-патогенными бактериями) и бактериальной (условно-патогенной и сальмонеллезной) [43]. В клиническое исследование были включены 100 детей в возрасте от 1 до 11 мес: половина пациентов получала адаптированную кисломолочную смесь с пробиотиком (NAN Кисломолочный 1,2), остальные — кисломолочную смесь без пробиотика. Базисная терапия состояла из идентичных этиотропных препаратов, дезинтоксикационной терапии, применения энтеросорбентов и ферментов. У 42% детей группы кисломолочной смеси с пробиотиком уже на 2-е сут пребывания в стационаре отмечено сокращение кратности дефекации, тогда как у детей из группы кисломолочной смеси без пробиотика в этот же срок — только в 20% случаев. Использование в питании детей адаптированной смеси с пробиотиком приводило к уменьшению частоты дефекаций почти в 2 раза уже на 3-и сут, тогда как в группе кисломолочной смеси без пробиотика — только на 6-е сут. Также было показано, что применение адаптированной кисломолочной смеси с пробиотиком приводит к сокращению длительности диарейного синдрома, симптомов интоксикации, положительной динамике прибавки массы тела, причем наиболее выраженные положительные эффекты наблюдались у детей с ротавирусным гастроэнтеритом: нормализация стула у большинства детей наблюдалась уже к 5-м сут от начала лечения (рис. 2).

**Рис. 2.** Динамика диарейного синдрома у детей с ротавирусным гастроэнтеритом на фоне применения детской кисломолочной смеси с пробиотиком [43]
**Fig. 2.** Dynamics of diarrheal syndrome in children with rotavirus gastroenteritis alongside with the administration of acidified infant formula with probiotic [43]




Важным результатом применения адаптированной кисломолочной смеси с пробиотиком явилось снижение риска повторного развития симптомов ОКИ в условиях инфекционного отделения педиатрического стационара (рис. 3).

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ: ОПАСЕНИЯ В СВЯЗИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КИСЛОМОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

Безопасность длительного применения адаптированных кисломолочных смесей у детей раннего возраста следует рассмотреть в фокусе метаболизма молочной кислоты в организме. Получаемая в процессе ферментации лактобактериями молочная кислота имеет форму правостороннего изомера, который в норме присутствует в организме здорового человека и легко метаболизируется в цикле Кребса (рис. 4).

**Рис. 3.** Частота повторного развития симптомов острой кишечной инфекции у детей на различных видах вскармливания [27]
**Fig. 3.** Frequency of recurrent acute gastrointestinal infection symptoms in children with different nutrition types [27]

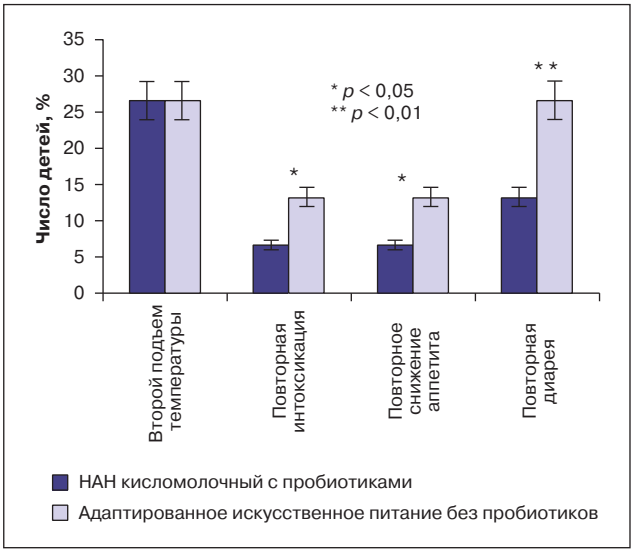
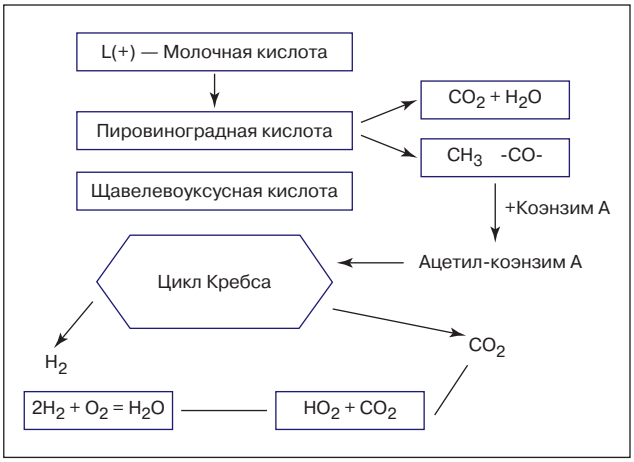





**Рис. 4.** Схема метаболизма L-изомера молочной кислоты в организме человека [45, 46]
**Fig. 4.** Pattern of metabolism of lactic acid L-isomer in a human body [45, 46]




Первые исследования по изучению возможного влияния кисломолочных смесей на кислотно-щелочной баланс здоровых новорожденных были проведены еще в 60-х годах прошлого столетия [45, 46]. Исследования не показали различий кислотно-щелочного баланса у детей на искусственном вскармливании, получавших адаптированные пресные или кисломолочные смеси. Не было выявлено и компенсаторного напряжения системы кислотно-щелочного баланса. Еще в одном исследовании изучение показателей кислотно-щелочного состояния у детей, находившихся на вскармливании исключительно адаптированной кисломолочной смесью, не выявило никаких клинических или биохимических признаков метаболического ацидоза. У детей, получавших адаптированную кисломолочную смесь в полном объеме молочной составляющей рациона, был отмечен нормальный уровень щелочных резервов организма как на 6-е, так и на 90-е сут вскармливания [47]. Отсутствие негативного влияния на организм ребенка вскармливания исключительно адаптированной кисломолочной смесью подтверждено данными и еще одного клинического исследования [48]. В 2018 г. был опубликован обзор клинических исследований, по результатам которого был сделан вывод, что применение адаптированных кисломолочных смесей не вызывает у грудных детей метаболического ацидоза [44].

## ОСОБЫЙ СЛУЧАЙ: КИСЛОМОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ С ПРОБИОТИКАМИ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ СТАРШЕ 1 ГОДА В ДОМАХ РЕБЕНКА

Эффективность применения адаптированной кисломолочной смеси с пробиотиком (NAN Кисломолочный 3) у детей с целью профилактики и коррекции функциональных нарушений ЖКТ была показана в сравнительном (нерандомизированном) клиническом исследовании Р. Кильдияровой, в которое были включены дети в возрасте от 1 года до 3 лет, отнесенные к II Б, III и IV группам здоровья и временно проживающие в Доме ребенка [12]. В основную группу были включены 47 детей, которые получали детскую кисломолочную смесь с пробиотиком по 150 мл 2 раза/сут в течение 28 сут; дети из группы сравнения ($n$ = 19) получали кефир детский по 150 мл 2 раза/сут с аналогичной продолжительностью приема. Результаты исследования показали, что вскармливание адаптированной кисломолочной смесью с пробиотиком удовлетворяло физиологические потребности детей в макро- и микронутриентах, обеспечивало адекватное физическое развитие детей, оказывало положительное влияние на моторную функцию кишечника, уменьшало клинические проявления минимальных пищеварительных дисфункций и улучшало консистенцию стула и показатели копрограммы. Применение детской кисломолочной смеси способствовало уменьшению доли детей с энтероколитическим синдромом и признаками внешнесекреторной панкреатической недостаточности. Использование детского кефира, который получали дети из группы сравнения, практически не влияло на функцию ЖКТ.

В настоящее время в арсенале педиатров находится ряд адаптированных кисломолочных смесей для детей с рождения, полезные свойства которых усилены включением в их состав пробиотиков. При их производстве используют закваску из молочнокислых бактерий *Streptococcus thermophilus*. Процесс кисломолочного брожения останавливают, когда pH продукта достигает значения 4,8. Благодаря этому смесь приобретает антимикробную активность в отношении многих патогенных бактерий [49], что является важным преимуществом продукта. Такой же уровень pH формируется и при разведении сухой смеси, что придает готовому продукту приятный кисломолочный вкус. Дополнительные функциональные свойства кисломолочным смесям придает добавление в их состав пробиотических культур, таких как бифидобактерии *B. lactis* BB 12 или лактобациллы *L. reuteri* DSM 17938.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С позиции концепции «функционального питания» накоплено достаточное количество данных, подтверждающих положительные эффекты применения кисломолочных смесей с пробиотиками в питании детей раннего

возраста. Обоснована возможность назначения адаптированных кисломолочных продуктов детям с рождения в полном объеме суточного питания без риска развития метаболического ацидоза. Дополнительные функциональные свойства, которые кисломолочные смеси получают в результате введения в их состав пробиотиков, позволяют врачу принять обоснованное решение для дифференцированного назначения детской молочной смеси с учетом особенностей состояния здоровья ребенка.


### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании ООО «Нестле Россия».

### FINANCING SOURCE

The article has been funded by Nestle Russia LLC.


### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи являются сотрудниками ООО «Нестле Россия».

### CONFLICT OF INTERESTS

The authors of the article are employees of Nestle Russia LLC.


### ORCID

**Е. Г. Макарова**
http://orcid.org/0000-0002-1082-8632
**Т. В. Клепикова**
https://orcid.org/0000-0002-1664-0104
**С. Е. Украинцев**
http://orcid.org/0000-0001-6540-9630
**О. К. Нетребенко**
http://orcid.org/0000-0002-3366-6824


### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ


1. Diplock AT, Agget PJ, Ashwell M, et al. Scientific concepts of functional foods in Europe. Consensus document. *Br J Nutr*. 1999;81 Suppl 1:S1–27. doi: 10.1017/s0007114599000471.
2. Roberfroid MB. What is beneficial for health? The concept of functional food. *Food Chem Toxicol*. 1999;37(9–10):1039–1041. doi: 10.1016/s0278-6915(99)00080-0.
3. Shiby VK, Mishra HN. Fermented milks and milk products as functional foods — a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013;53(5): 482–496. doi: 10.1080/10408398.2010.547398.
4. Lavoie K, Touchette M, St-Gelais D, Labrie S. Characterization of the fungal microflora in raw milk and specialty cheeses of the province of Quebec. *Dairy Sci Technol*. 2012;92(5):455–468. doi: 10.1007/s13594-011-0051-4.
5. Hugenholtz J, Hunik J, Santos H, Smid E. Nutraceutical production by propionibacteria. *Le Lait*. 2002;82(1):103–112. doi: 10.1051/lait:2001009.
6. Lin MY, Young CM. Folate levels in cultures of lactic acid bacteria. *Int Dairy J*. 2000;10(5–6):409–413. doi: 10.1016/s0958-6946(00)00056-x.
7. Chinnadurai K, Kanwal HK, Tyagi AK, et al. High conjugated linoleic acid enriched ghee (clarified butter) increases the antioxidant and antiatherogenic potency in female Wistar rats. *Lipids Health Dis*. 2013;12:121. doi: 10.1186/1476-511X-12-121.
8. Abd El-Salam MH, El-Shafei K, Sharaf OM, et al. Screening of some potentially probiotic lactic acid bacteria for their ability to synthesis conjugated linoleic acid. *Int J Dairy Technol*. 2010;63(1): 62–69. doi: 10.1111/j.1471–0307.2009.00541.x.
9. Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol*. 2006;100(6):1171–1185. doi: 10.1111/j.1365-2672.2006.02963.x.
10. Технический регламент Таможенного союза (ТР ТС 033/2013): «*О безопасности молока и молочной продукции*» (с изменениями на 20 декабря 2017 года; редакция, действующая с 15 июля 2018 года) [электронный фонд]. [Tekhnicheskij reglament Tamozhennogo soyuza (TR TS 033/2013): «*O bezopasnosti moloka i molochnoj produktsii*» (s izmeneniyami na 20 dekabrya 2017; redaktsiya, dejstvuyushchaya s 15 iyulya 2018) [elektronnyj fond]. (In Russ).] Доступно по: http://docs.cntd.ru/document/499050562. Ссылка активна на 16.12.2018.
11. Сафронова А.И. *Клинико-физиологическое обоснование оптимальных подходов к использованию молочных продуктов в питании детей раннего возраста*: Автореф. дис. … канд. мед. наук. — М., 2006. [Safronova AI. *Clinical and physiological rationale for optimal approaches to the use of dairy products in the nutrition of young children*. [dissertation abstract] Moscow, 2006. (In Russ).] Доступно по: https://search.rsl.ru/ru/record/01000293961. Ссылка активна на 14.12.2018.
12. Кильдиярова Р.Р. Диетологическая профилактика заболеваний и функциональных расстройств пищеварения у детей Дома ребенка г. Ижевска // *Вопросы практической педиатрии*. — 2015. — Т. 10. — № 5. — С. 29–35. [Kildiyarova RR. Nutritional prevention of diseases and functional disorders of the digestive system in children of the orphanage in Izhevsk. *Voprosi prakticheskoy pediatrii*. 2015;10(5):29–35. (In Russ).]
13. Мечников И.И. Этюды оптимизма. Гл. 5. [электронный ресурс]. — Array Литагент «Фолио», 2011. [Mechnikov II. Etudes of optimism. Ch. 5. (Elektronnyi resurs). Array Litagent «Folio», 2011. (In Russ).] Доступно по: https://libking.ru/books/sci_biology/626839-ilya-mechnikov-etyudy-optimizma.html. Ссылка активна на 16.11.2018.
14. US Patent 1882638 A. 11 October, 1932. Johnson Lambert D. Powdered acid milk and process of preparing same. Available from: https://ip.com/pat/US1882638.
15. US Patent 5972393. Ernst Beutler, Leuka Favre-Galliand, Johann Illi, Andreas Sutter. Preparation of dehydration acidified milk product. 26 October, 1999. Available from: https://ip.com/pat/US5972393.
16. Boneti C, Habib CM, Keller JE, et al. Probiotic acidified formula in an animal model reduces pulmonary and gastric bacterial load. *J Pediatr Surg*. 2009;44(3):530–533. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.06.004.
17. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al. Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in a hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet*. 1994;344(8929):1046–1049. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91708-6.
18. Correa NB, Peret Filho LA, Penna FJ, et al. A randomized formula controlled trial of Bifidobacterium lactis and Streptococcus thermophilus for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(5):385–389. doi: 10.1097/01.mcg.0000159217.47419.5b.
19. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*. 2002;324(7350):1361.
20. Johansson M, Sjogren Y, Persson J, et al. Early colonization with a group of Lactobacilli decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity. *PLoS One*. 2011;6(8):e23031. doi: 10.1371/journal.pone.0023031.
21. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(3):646–652.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.060.

22. Samuel B, Gordon J. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103(26):10011–10016. doi:10.1073/pnas.0602187103.
23. Якушин А.С., Украинцев С.Е., Денисов М.Ю. Кишечная микробиота: формирование в раннем возрасте, влияние на здоровье, способы коррекции // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 6. — С. 487–492. [Yakushin AS, Ukraintsev SE, Denisov MYu. Intestinal microbiota: formation at an early age, health effects, methods of correction. *Voprosy sovremennoi pediatrici — Current Pediatrics*. 2017;16(6):487–492. (In Russ).] doi:10.15690/vsp.v16i6.1821.
24. Cabrera-Rubio R, Collado M, Laitinen K, et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):544–551. doi: 10.3945/ajcn.112.037382.
25. Ljungh A, Lan J, Yanagisawa N. Isolation, selection and characteristics of Lactobacillus paracasei subsp. paracasei F19. *Microb Ecol Health Dis*. 2002;14(Suppl. 3):S4–S6. doi: 10.1080/089106002760003279.
26. Кожевникова Е.Н., Елизова Л.И., Николаева С.В. Микрофлора кишечника как орган иммунитета // *Consilium Medicum. Педиатрия*. (Прил.). — 2014. — № 3. — С. 15–19. [Kozhevnikova EN, Elizova LI, Nikolaeva SV. Intestinal microflora as an organ of immunity. *Consilium Medicum. Pediatria*. (App.). 2014;(3):15–19. (In Russ).]
27. Литвинчук О.А., Плоскирева А.А., Усенко Д.В., Горелов А.В. Клинико-лабораторная эффективность кисломолочной смеси в лечении острых кишечных инфекций у детей и профилактике внутрибольничного инфицирования // *Инфекционные болезни*. — 2010. — Т. 8. — № 1. — С. 112–116. [Litvinchuk OA, Ploskireva AA, Usenko DV, Gorelov AV. A clinico-laboratory efficacy of a sour-milk formula in treatment of acute enteric infections in children and in prevention of nosocomial infection. *Infectcionnie bolezni*. 2010;8(1):112–116. (In Russ).]
28. Vinderola CG, Gueimonde M, Delgado T, et al. Characteristics of carbonated fermented milk and survival of probiotic bacteria. *Int Dairy J*. 2000;10(3):213–220. doi: 10.1016/s0958-6946(00)00031-5.
29. Kneifel W, Jaros D, Erhard F. Microflora and acidification properties of yogurt and yogurt-related products fermented with commercially available starter cultures. *Int J Food Microbiol*. 1993; 18(3):179–189. doi: 10.1016/0168-1605(93)90043-g.
30. Antunes AE, Cazetto TF, Abolini HM. Viability of probiotic microorganisms during storage, postacidification and sensory analysis of fat-free yogurts with added whey protein concentrate. *Int J Dairy Technol*. 2005;58(3):169–173. doi: 10.1111/j.1471-0307.2005.00203.x.
31. Gaudreau H, Champagne CP, Remondetto GE, et al. Effect of catechins on the growth of oxygen-sensitive probiotic bacteria. Food Res Int. 2013;53(2):751–757. doi: 10.1016/j.foodres.2012.10.014.
32. Демаков В.А., Максимова Ю.Г., Максимов А.Ю. Иммобилизация клеток микроорганизмов: биотехнологические аспекты // *Биотехнология*. — 2008. — № 2. — С. 30–45. [Demakov VA, Maksimova YuG, Maksimov AYu. Immobilization of microbial cells: biotechnological aspects. *Biotechnology in Russia*. 2008;(2): 40–62. (In Russ).]
33. Mortazavian A, Razavi SH, Ehsani MR, Sohrabvandi S. Principles and methods of microencapsulation of probiotic microorganisms. *Iranian J Biotechn*. 2007;5:3–22.
34. Islam MA, Yun CH, Choi YJ, Cho CS. Microencapsulation of live probiotic bacteria. *J Microbiol Biotechnol*. 2010;20(10): 1367–1377. doi: 10.4014/jmb.1003.03020.
35. Watkins C, Murphy K, Dempsey EM, et al. The viability of probiotics in water, breast milk, and infant formula. *Eur J Pediatr*. 2018;177(6):867–870. doi: 10.1007/s00431-018-3133-y.
36. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al. Probiotics and prebiotic galacto–oligosaccharides in the prevention of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):192–198. doi: 10.1016/j.jaci.2006.09.009.
37. Balamurugan R, Janardhan HP, George S, et al. Bacterial succession in the colon during childhood and adolescence: molecular studies in a southern Indian village. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88(6):1643–1647. doi: 10.3945/ajcn.2008.26511.
38. Ohlson K, Mahlapuu M, Svensson U. Probiotics to influence fat metabolism and obesity. 2007. WO Patent WO/2007/043,933.
39. Lara-Villoslada F, Olivares M, Sierra S, et al. Beneficial effects of probiotic bacteria isolated from breast milk. *Br J Nutr*. 2007; 98 Suppl 1:S96–100. doi: 10.1017/S0007114507832910.
40. Isolourie E, Sutas Y, Kankaanpaa P, et al. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr*. 2001;73 (Suppl 2):S444–S450. doi: 10.1093/ajcn/73.2.444s.
41. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics*. 2005;115(1):5–9. doi: 10.1542/peds.2004-1815.
42. Лукушкина Е.Ф., Кутилова Н.В., Нетребенко О.К. Кисломолочные смеси в питании грудных детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2010. — Т. 9. — № 1. — С. 136–141. [Lukushkina YeF, Kutilova NV, Netrebenko OK. Sour milk formulas in nutrition of infants. *Voprosy sovremennoi pediatrici — Current Pediatrics*. 2010;9(1):136–141. (In Russ).]
43. Филиппова Г.М., Иванов И.В., Ефименко О.Е, и др. Применение адаптированной кисломолочной смеси в комплексном лечении острых вирусно-бактериальных кишечных инфекций у детей // *Вопросы детской диетологии*. — 2011. — Т. 9. — № 1. — С. 52–56. [Filippova GM, Ivanov IV, Efimenko OE, et al. Use of an adapted sour-milk formula in a complex treatment of acute viral-bacterial enteric infections in children. *Voprosi detskoy dietologii*. 2011;9(1):52–56. (In Russ).]
44. Lukasik J, Salminen S, Szajewska H. Rapid review shows that probiotics and fermented infant formulas do not cause D-lactic acidosis in healthy children. *Acta Paediatr*. 2018;107(8): 1322–1326. doi: 10.1111/apa.14338.
45. Нетребенко О.К. Об использовании кисломолочных смесей в питании детей первого года жизни — некоторые забытые аспекты // *Педиатрия*. — 2002. — Т. 81. — № 6. — С. 80–82. [Netrebenko OK. On the use of fermented milk mixtures in the nutrition of children of the first year of life — some forgotten aspects. *Pediatria*. 2002;81(6):80–82. (In Russ).]
46. Kildeberg P. Disturbances of hydrogen ion balance occurring in premature infants. II. Late metabilic acidosis. *Acta Paediatr*. 1964;53(6):517–526. doi: 10.1111/j.1651-2227.1964.tb07263.x.
47. Kalhoff H, Diekmann L, Hettrich B, et al. Modified cow's milk formula with reduced renal acid load preventing incipient late metabolic acidosis in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;25(1):46–50. doi: 10.1097/00005176-199707000-00007.
48. Ziesel H, Hockerts T, Luhrs RW, Vagt H. [Acid milk preparation and acidbase status in infants (Article in German).] *Monatsschr Kinderheilkd*. 1964;112:56–60.
49. Ofteringer K. [Studies on the influence of nutrition on acid-base metabolism in young infants. The behavior of pH, standard bicarbinate and pCO2 in blood and acid excretion in the urine of normal, premature infants during feeding with unacidified and lactic acid acidified cowmilk mixtures (Article in German).] *Monatsschr Kinderheilkd*. 1966;114(6):341–344.

DOI: 10.15690/vsp.v18i1.1991

**Ж.М. Сизова[1], М.Б. Челышкова[1], Т.В. Семёнова[1], Е.И. Алексеева[1, 2], Е.Г. Чистякова[1, 2], Е.В. Кондрикова[1], С.А. Князева[1], Т.Н. Малахова[1], Е.В. Ших[1]**

[1] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
[2] Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# О разработке и применении множественных кейсов в аккредитации специалистов здравоохранения

**Контактная информация:**
*Сизова Жанна Михайловна*, доктор медицинских наук, профессор, директор Методического центра аккредитации специалистов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
**Адрес:** 119991, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (499) 176-04-13, **e-mail:** sizova-klinfarma@mail.ru
**Статья поступила:** 17.05.2018 г., **принята к печати:** 25.02.2019 г.

*Представлена последовательность разработки методики множественных кейсов (технология обучения) для аккредитации специалистов здравоохранения. Многомерность кейсов позволяет охватить все функции профессиональных стандартов. Для повышения надежности методики предлагаются задания в форме вопросов с множественным выбором. Реализуется требование локальной независимости заданий. Анализируются результаты апробации кейсов с участием 114 выпускников (6-й курс) 5 медицинских университетов. Предлагается интерпретация результатов анализа и их использование для оценки профессиональной готовности специалистов здравоохранения.*
***Ключевые слова:*** *профессиональные стандарты, аккредитация, многомерный кейс, студенты, медицинские вузы.*

(***Для цитирования:*** Сизова Ж.М., Челышкова М.Б., Семёнова Т.В., Алексеева Е.И., Чистякова Е.Г., Кондрикова Е.В., Князева С.А., Малахова Т.Н., Ших Е.В. О разработке и применении множественных кейсов в аккредитации специалистов здравоохранения. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (1): 49–55. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1991)



## ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с Паспортом приоритетного проекта «Обеспечение здравоохранения квалифицированными специалистами», утвержденного Президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам в июле 2017 г. [1], в России разворачивается широкомасштабная работа по внедрению процедуры допуска специалистов здравоохранения к профессиональной деятельности на основе их аккредитации. В нормативных документах системы здравоохранения аккредитацией называется процедура, при которой определяется соответствие готовности лица, имеющего медицинское образование, к осуществлению своей профессиональной деятельности по определенной специальности [2]. Практическая реализация процедуры аккредитации была начата в 2016 г. для выпускников медицинских вузов по двум специальностям — «Стоматология» и «Фармация». Постепенно аккредитация приобрела массовый характер путем расширения спектра специальностей и уровней образования.

В основе реализуемой процедуры аккредитации лежит идея многоэтапности, способствующая росту обоснованности решений о выдаче свидетельств об аккредитации специалиста [3]. В частности, для выпускников специалитета она проводится в 3 этапа, имеющих последовательный характер, нарастающих по трудности и ориентированных на выполнение трудовых функций. Первый этап предназначен для оценивания уровня освоения базовых знаний и умений, необходимых для

**Zhanna M. Sizova[1], Marina B. Chelyshkova[1], Tatyana V. Semenova[1], Ekaterina I. Alekseeva[1, 2], Evgenia G. Chistyakova[1, 2], Elena V. Kondrikova[1], Svetlana A. Knyazeva[1], Tatiana N. Malakhova[1], Evgenia V. Shikh[1]**

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
[2] National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

# On the Development and Application of Multiple Cases for Accreditation of Health Care Professionals

*The sequence for the development of the multiple case methodology (training technology) for accreditation of health care professionals has been presented. The multidimensionality of cases allows to cover all functions of professional standards. To improve the technique reliability, the multiple-choice tests have been offered. The requirement of local independence of tasks has been implemented. The results of approbation of cases with participation of 114 graduates (6th year) of 5 medical universities have been analysed. The interpretation of the analysis results and their use for assessing the professional readiness of health care professionals have been offered.*
***Key words:*** *professional standards, accreditation, multidimensional case, students, medical universities.*

(***For citation:*** Sizova Zhanna M., Chelyshkova Marina B., Semenova Tatyana V., Alekseeva Ekaterina I., Chistyakova Evgenia G., Kondrikova Elena V., Knyazeva Svetlana A., Malakhova Tatiana N., Shikh Evgenia V. On the Development and Application of Multiple Cases for Accreditation of Health Care Professionals. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (1): 49–55. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1991)

выполнения тех трудовых функций, которые представлены в профессиональных стандартах. Оценивание на первом этапе реализуется с помощью тестов. Второй этап требует от испытуемых проявления практических навыков (умений) в симулированных условиях, а третий этап строится на решении ситуационных задач, ориентированных на трудовые функции. Задания третьего этапа носят проблемный характер и представлены в форме кейсов (от англ. case — технология обучения, использующая описание реальных экономических, социальных и бизнес-ситуаций). На основании результатов комплексных трехэтапных испытаний принимается решение о выдаче свидетельства об аккредитации [3].

В отличие от первых двух этапов, довольно традиционных по виду используемого инструментария, третий этап требует инноваций, направленных на создание современных множественных кейсов (многомерных — для оценивания нескольких переменных). Цель данной статьи заключается в представлении инновационной методики создания множественных кейсов для аккредитации специалистов здравоохранения. Методики разработаны и апробированы рабочей группой Методического центра аккредитации специалистов, в состав которой помимо сотрудников Методического центра вошли ведущие представители профессорско-преподавательского состава Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) — всего 8 специалистов. Перед рабочей группой была поставлена задача — создать структуру, макет и примеры имитационных оценочных средств в формате множественных кейсов, позволяющих с высокой объективностью (надежностью), обоснованностью (валидностью) и подлинностью (аутентичностью) оценивать уровень владения трудовыми функциями (ТФ), входящими в профессиональные стандарты, на третьем этапе аккредитации специалистов здравоохранения. В качестве первоочередной задачи была выбрана разработка кейсов для аккредитации специалистов по специальностям «Педиатрия» и «Лечебное дело». Результаты решения этой задачи представлены в последующих разделах статьи.

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ БАЗИС

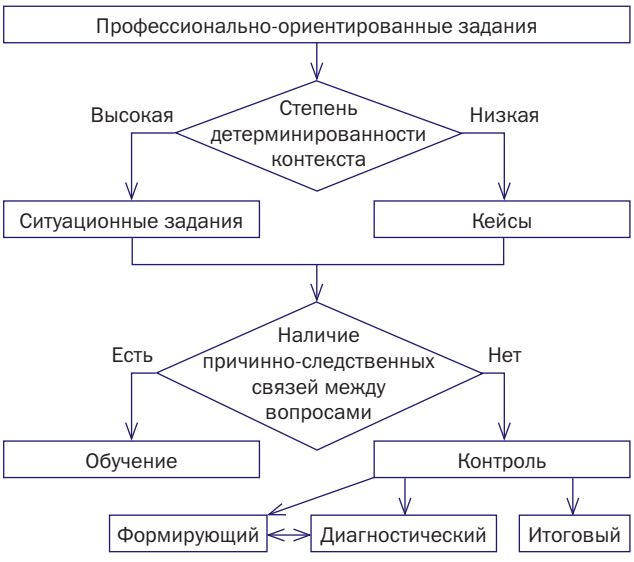
Теоретической основой настоящей работы является представление об образовательном кейсе как о наиболее эффективном оценочном средстве для анализа профессиональных ситуаций проблемного характера [3]. В самом общем случае образовательный кейс можно определить как «структурированную и смоделированную ситуацию, отображающую конкретную профессиональную проблему или задачу и требующую от испытуемых проявления совокупности навыков (аналитических, критических, информационных, сравнительных, оценочных и т.д.) для получения оптимальных решений в условиях, когда контекст проблемы может варьировать» [4].

Первой отличительной особенностью образовательных кейсов является высокая степень свободы в решении проблем испытуемыми, которые могут менять контекст (граничные условия) в постановке проблемы в сторону сокращения или расширения границ контекста, либо выбирать только часть контекста, усложняя, но не облегчая себе задачу решения профессионально-ориентированной проблемы. Второй особенностью образовательных кейсов является высокая степень реальности используемого материала и его высокая степень профессиональной актуальности, поскольку все представленные в кейсах ситуации должны быть заимствованы из практики специалиста и тесно связаны с современными ее задачами [3].

Возможность модификации контекста повышает качество содержательных характеристик кейса, способствуя росту его валидности [4]. Однако модификация всегда порождает проблемы при создании оценочных рубрик, которые становятся слабостандартизированными, негативно влияя тем самым на надежность и сопоставимость оценок по результатам выполнения кейса [3]. Таким образом, можно отметить наличие противоречивых тенденций, когда рост валидности результатов измерений приводит к снижению их надежности (проблема, известная в теории педагогических измерений как парадокс Ф. Лорда) [5].

Действительно, различный уровень сложности кейсов и возможности принятия нескольких оптимальных решений при решении кейса испытуемыми увеличивают его конструктную валидность[1], значительно расширяя перечень оцениваемых трудовых функций. Однако проверка результатов выполнения таких ситуационных задач требует привлечения значительного числа экспертов, работающих в условиях низкой стандартизации оценочных рубрик [6]. В связи с этим обстоятельством рабочая группа приняла решение о фиксированном контексте проблемной части кейса. Согласно решению рабочей группы, возможность модификации контекста была принесена в жертву ради повышения объективности результатов измерения. Однако сознательное исключение модификации контекста привело к превращению кейсов в ситуационные задания. Хотя разница между кейсами и ситуационными заданиями небольшая, но она существует. В научной и методической литературе профессионально-ориентированные задания с регламентированным контекстом иногда называют ситуационными, но чаще не делают четкого разграничения между ситуационными заданиями и кейсами. Однако подобная дифференциация вполне возможна, если развести кейсы и ситуационные задания по степени детерминированности контекста (рис. 1). Если эти отличия не принимать

**Рис. 1.** Классификационная схема профессионально-ориентированных заданий [5]
**Fig. 1.** Classification diagram of professionally oriented tasks [5]




[1] Конструктная валидность (концептуальная, понятийная валидность) — характеристика качества кейса, определяющая его способность оценивать желаемую переменную (конструкт).

во внимание, то можно задания с детерминированным контекстом называть кейсами, как, например, в настоящей статье, где эти термины рассматриваются как синонимы. Следует также отметить, что применение кейсов в педагогическом процессе может происходить как формирующее и диагностическое (т. е. как контроль за формированием новых знаний и умений в процессе обучения), так и в качестве итогового, которое обеспечивает определение итоговых достижений [7, 8].

Возможности кейсов многогранны и проявляются как в обучении, так и в оценочных процедурах. В частности, их применение в оценочных аккредитационных процедурах позволяет испытуемым [6, 8]:

- продемонстрировать свои навыки (сочетание стереотипных физических действий и мыслительных операций, которые выполняются в необходимой последовательности как часть определенного вида работы) и умения (реализация способности осмысленно выполнять какую-либо работу, требующую теоретических знаний и практических навыков) по применению полученных знаний;
- проявить свои способности по работе со значительными объемами информации, в том числе умение собирать дополнительную информацию, анализировать ее, интегрировать и интерпретировать применительно к обозначенной проблеме;
- применить в профессиональной деятельности навыки критического и системного мышления;
- продемонстрировать навыки принятия решений на основе анализа ситуации;
- применить навыки проведения диагностики, выявления причин возникшей ситуации, анализа ее связей с внешними факторами в реальной жизни и т. д.

В отличие от других оценочных средств, ориентированных на определение уровня освоения знаний, кейсы позволяют оценить уровень аналитических способностей в условиях имитации профессиональной ситуации, выявить уровень освоения умений по анализу причинно-следственных связей и оценить способности испытуемых к эффективному решению проблем, ориентированных в том числе и на будущее. Эти возможности послужили основным доводом при выборе кейсов для выявления уровня освоения ТФ профессиональных стандартов на третьем этапе аккредитации специалистов здравоохранения. С помощью кейсов можно оценить способность испытуемых выполнять ту работу, которой будущий врач будет заниматься ежедневно: проводить анализ истории вопроса и нынешнего положения дел, выделять и ранжировать факторы и определять варианты принятия решений, сравнивать их, принимать окончательные решения и прогнозировать их последствия [9].

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ

В начале процесса разработки кейсов рабочей группой был поставлен и решен ряд методических вопросов:

- какова цель создания кейса для аккредитации и решаемая в нем проблема или совокупность проблем;
- какая переменная или совокупность переменных (объектов) подвергается рассмотрению, анализу или измерению;
- какова будет логическая структура кейса;
- будет ли у испытуемых возможность модификации контекста проблемной ситуации;
- какие информационные источники следует привлечь для решения поставленных в кейсе проблем;
- какие и сколько вопросов можно задать;
- как определить оптимальное время для работы над кейсом;
- как стандартизировать оценочные рубрики и повысить объективность результатов применения кейса;
- в какой шкале представить и как интерпретировать результаты обучающихся;
- какой макет для организации материалов кейса следует выбрать.

В процессе работы стало очевидно, что простой структуры кейса, когда все вопросы нацелены на одну переменную (роль которой могут выполнять любые знания, умения, навыки, способности), будет недостаточно, так как это исключает возможность оценивания уровня освоения совокупности трудовых функций, представленных в профессиональных стандартах [6]. По этой причине было принято решение о разработке множественных кейсов, внутри которых можно выделить несколько подмножеств вопросов. Каждое подмножество вопросов предназначается для отдельной переменной, а таких переменных должно быть не менее 2, но не более 5–6 [9].

Таким образом, несмотря на значительный объем работы, возникающий при создании многомерного оценочного средства, было решено, что множественный кейс предпочтительнее единичного. Аргументация подобного вывода рабочей группы достаточно проста: даже если выбраны две переменные оценивания в аккредитации вместо одной, то уже есть преимущества, ибо по результатам оценивания с использованием единичного кейса нельзя сделать обоснованного вывода относительно готовности испытуемого к профессиональной деятельности [5]. Наличие нескольких переменных измерения, обеспечивающих оценивание уровня освоения большего числа трудовых функций, значительно повышает достоверность выводов при принятии управленческих решений в аккредитации специалистов здравоохранения [10]. Поэтому в состав множественных кейсов для аккредитации специалистов здравоохранения по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия» было включено не менее 5 переменных, для которых в совокупности было разработано 12 проблемных вопросов.

По мере обсуждения структуры содержания кейсов пришлось решить еще одну проблему, связанную с требованием локальной независимости вопросов, разработанных в соответствии с трудовыми функциями профессиональных стандартов по выбранным специальностям [6, 10]. Углубленный анализ логической структуры множественных кейсов позволяет дифференцировать их по характеру связи (величине корреляции) между вопросами и вытекающей отсюда сфере применения. В том случае, когда все вопросы к кейсу можно считать локально независимыми, кейс рекомендуется использовать как для обучения, так и для оценивания. При наличии причинно-следственной связи между вопросами кейс может выполнять исключительно функции средства обучения. Аргументация подобной дифференциации довольно проста: если правильный ответ на один из вопросов является условием для ответов на другие вопросы, то при применении подобного кейса в аккредитации часть вопросов может оказаться лишней для тех, кто не сумеет правильно ответить на ключевой вопрос. По этой причине в кейсах для аккредитации все вопросы должны быть локально независимыми.

Обсуждение спектра возможных вопросов к кейсам, предназначенных для проверки освоения трудовых функций профессиональных стандартов по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия», выявило проблемную область. Не все вопросы к кейсам оказались локально

независимыми, поскольку ответы на некоторые из них зависели от правильности ответов на другие вопросы. Поэтому было принято решение о коррекции ответа тех испытуемых, кто ответил на ключевой вопрос о постановке диагноза неверно. Коррекция должна сопровождаться начислением штрафных баллов, однако благодаря ей все испытуемые получили возможность дойти до конца кейса и ответить на все вопросы.

Все методические наработки группы, рассмотренные выше, нашли свое отражение в структуре кейса. По результатам обсуждения в рабочей группе в структуре множественных кейсов по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия» была выделена аннотация, содержащая один или несколько абзацев текста. Помимо общей информации об авторах в ней раскрываются цель создания кейса в форме перечня трудовых функций из профессиональных стандартов, а также характеристика контингента испытуемых, для аккредитации которых предназначается кейс.

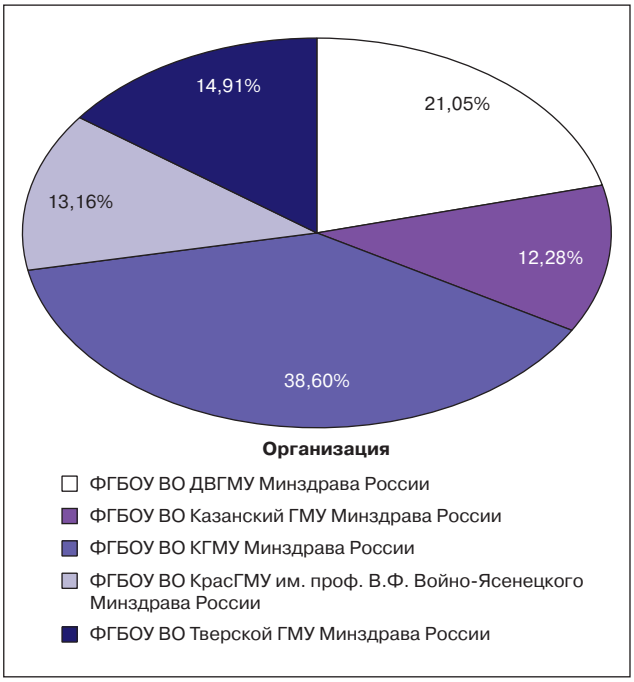
Кейсы содержали инструкцию для экзаменуемых, которая включала необходимую информация по процедуре выполнения кейса. Испытуемым рассказывают о предстоящем испытании, предупреждают о порядке ответов на вопросы и об отсутствии возможности повторного их выполнения с целью коррекции ответов. Сообщается планируемое время, отпущенное на выполнение кейса. Предоставляется перечень доступной информации и разъясняется порядок ее использования.

Ключевой частью кейсов является, несомненно, ситуация, которая, как было решено, должна имитировать визит пациентов к врачу и перечень их жалоб. В контекст ситуации вошло описание анамнеза заболевания, анамнеза жизни и результаты осмотра, проведенного врачом в процессе приема больного.

Как было упомянуто ранее, к каждому множественному кейсу было разработано по 12 вопросов в формате заданий с множественным выбором, среди которых могут встречаться задания как с одним, так и с несколькими правильными ответами. Для последних предполагается введение политомической оценки (0, 1, 2, 3 и т.д.), пропорциональной числу верных ответов испытуемого. Например, в кейсе, подготовленном в качестве образца по специальности «Лечебное дело», были задания, требующие от испытуемых составления перечня лабораторных и инструментальных методов обследования больного (несколько правильных ответов), постановки диагноза (единственный правильный ответ), прогнозирования осложнений основного заболевания, составления плана лечения пациента и т.д. Отличительной особенностью подготовленных образцов кейсов являлась многочисленная фоновая информация, включающая различные форматы представления анализов, графическую информацию, фотоснимки и другие документальные описания состояния пациента, принятые в реальной практике деятельности специалистов.

В целом вопросы были составлены в строгом соответствии с запланированным содержанием кейсов, обеспечивающим оценивание уровня освоения испытуемыми трудовых функций профессиональных стандартов, и отражали различные аспекты профессиональной деятельности, имитируя их с учетом всех современных возможностей компьютеров.

**Рис. 2.** Распределение числа участников апробации ($n$ = 114) по вузам
**Fig. 2.** Distribution of approbation participants ($n$ = 114) by universities




## РЕЗУЛЬТАТЫ АПРОБАЦИИ МЕТОДИКИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для апробации разработанной методики было выбрано 20 кейсов по специальности «Педиатрия», которые предъявлялись выборке из 114 студентов 6-го курса 5 медицинских университетов (Дальневосточный государственный медицинский университет, ДВГМУ; Казанский государственный медицинский университет, КазанГМУ; Красноярский государственный медицинский университет, КрасГМУ; Курский государственный медицинский университет, КГМУ; Тверской государственный медицинский университет, ТверГМУ) (рис. 2). В число участников апробации были включены все представители 5 медицинских университетов, которые выполняли кейсы в аудитории под наблюдением преподавателей. В соответствии с профессиональными стандартами по данной специальности множественные кейсы содержали задания для оценки профессиональной готовности специалистов по пяти ТФ, представленным в стандартах. Распределение заданий по 5 ТФ было различным в кейсах, но во всех случаях для их выполнения было нужно ответить на 12 вопросов, сопровождавшихся заданиями с множественным выбором. В частности, испытуемые должны были ответить на вопросы, чтобы проявить навыки:

- по выполнению обследования детей с целью установления диагноза (1-я ТФ);
- назначению лечения детям и контроля его эффективности и безопасности (2-я ТФ);
- реализации программ реабилитации, проведению профилактических мероприятий (3-я ТФ), организации деятельности медицинского персонала (4-я ТФ), ведению документации (5-я ТФ).

Задания по первым двум ТФ были обязательной частью всех кейсов, задания по трем оставшимся ТФ, размещенные в конце, составили вариативную часть кейсов и вошли в них в разных пропорциях или только частично, имитируя деятельность врача-педиатра при приеме больного или здорового ребенка. Так как каждый кейс содержал по 12 вопросов, то всего в апробации было задействовано 240 вопросов. Процентное соотношение вопросов по ТФ представлено в табл. 1.

**Таблица 1.** Распределение вопросов кейсов (*n* = 240) по трудовым функциям
**Table 1.** Distribution of case (*n* = 240) questions by job functions

| ТФ | Название ТФ | Доля вопросов (из 12) в кейсах, абс. (%) |
|---|---|---|
| A/01.7 | Обследование | 94 (39) |
| A/02.7 | Назначение лечения | 104 (43) |
| A/03.7 | Реабилитация | 7 (3) |
| A/04.7 | Профилактика | 34 (14) |
| A/05.7 | Организация | 1 (< 1) |

*Примечание.* ТФ — трудовые функции.
*Note.* ТФ (JF) — job functions.

**Таблица 2.** Содержательная структура кейсов
**Table 2.** Descriptive structure of cases

| № кейса | Нозология | Трудовые функции |
|---|---|---|
| 1 | Острый нефритический синдром (постстрептококковый гломерулонефрит) | 2 |
| 2 | Пиелонефрит | 2 |
| 3 | Нефротический синдром | 2 |
| 4 | Рахит | 1 |
| 5 | Пиелонефрит | 1, 2, 4 |
| 6 | Пиелонефрит | 1, 2 |
| 7 | Грипп | 1 |
| 8 | Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь | 1 |
| 9 | Мононуклеоз | 2 |
| 10 | **Здоровый ребенок** | 2 |
| 11 | Лайм-боррелиоз | 2 |
| 12 | **Здоровый ребенок** | 4 |
| 13 | **Здоровый ребенок** | 4 |
| 14 | Скарлатина | 1 |
| 15 | Скарлатина | 1 |
| 16 | Железодефицитная анемия | 2 |
| 17 | **Здоровый ребенок** | 2 |
| 18 | Язвенная болезнь | 2 |
| 19 | Внебольничная пневмония | 2 |
| 20 | Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом | 2 |

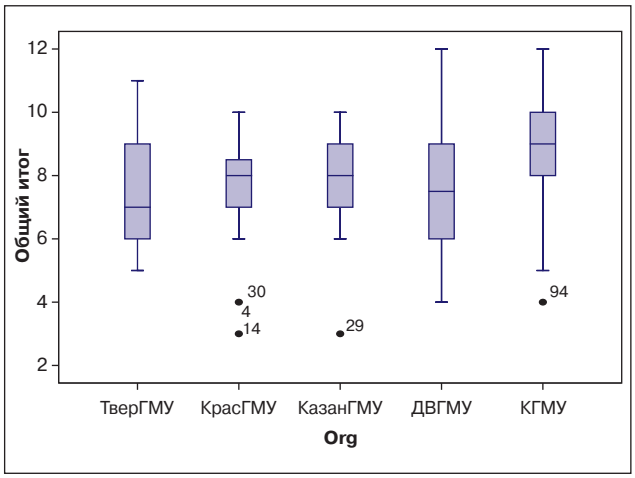
Из таблицы видно, что в кейсах, вошедших в инструментарий для апробации, основное внимание было уделено первой и второй ТФ. Вопрос на пятую ТФ встречается только в одном кейсе, поэтому сделать достоверный вывод о ее освоении из результатов апробации невозможно. В целом тенденция к смещению акцентов на оценку профессиональной готовности педиатров к выполнению первой и второй ТФ сохраняется во всех кейсах, не вошедших в апробацию. В некоторых кейсах вопросы на лечебную ТФ (ТФ2) превалируют по сравнению с вопросами к другим ТФ.

Содержательная структура 20 кейсов, участвовавших в апробации, вместе с доминирующей трудовой функцией, для которой они предназначались, приведена в табл. 2.

На рис. 3 представлено 5 боксплотов (от англ. box plot — график, используемый в описательной статистике, компактно изображающий одномерное распределение вероятностей), демонстрирующих распределение результатов по пяти вузам, степень разброса данных, их асимметрию и выбросы для каждого вуза, участвовавшего в апробации. Анализ результатов апробации кейсов показал, что в Красноярском университете в результатах испытуемых наблюдается расхождение не более 1 балла. Значимость различий средних баллов по вузам, участвовавшим в апробации, проверялось по методу Бонферрони. Несмотря на наличие визуальных отличий в расположении горизонтальных отрезков, обозначающих положение средних баллов на боксплотах, метод показал отсутствие статистически значимых различий. Поэтому результаты апробации кейсов на выборках испытуемых пяти вузов можно считать однородными (сопоставимыми).

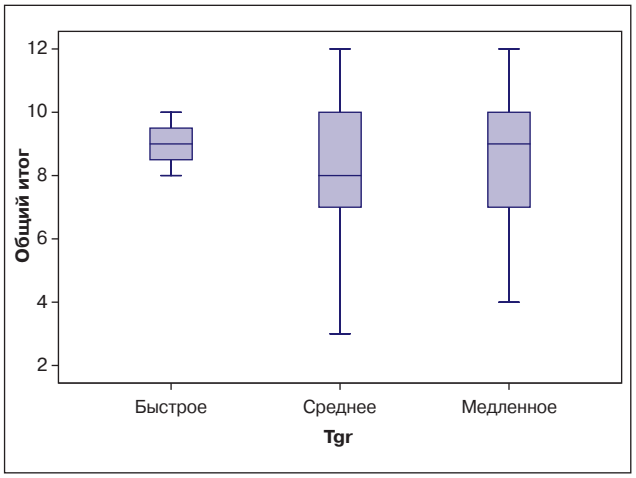
Все испытуемые по времени выполнения кейсов были разделены на 3 группы (рис. 4): быстрое выполнение

**Рис. 3.** Общие результаты оценки выполнения кейсов студентами вузов
**Fig. 3.** General results of the assessment of performance of cases by university students




*Примечание.* Горизонтальная черта внутри боксплота соответствует медианному значению, границы боксплота — межквартильному размаху, «усы» — 95% доверительному интервалу [11].
*Note.* The horizontal bar inside the boxplot corresponds to the median value, the boxplot borders correspond to the interquartile range, and the error bars correspond to 95% confidence interval [11].

**Рис. 4.** Распределение средних баллов оценки кейсов в группах выпускников медицинских вузов (6-й курс) в зависимости от скорости выполнения кейсов
**Fig. 4.** Distribution of average score points for cases in groups of medical university graduates (6th year), depending on the speed of case performance






(< 11 мин), среднее выполнение (от 11 до 23 мин), медленное выполнение (> 23 мин). Как и в предыдущем случае, визуальные различия средних баллов на рис. 4 не подкрепляются результатами дисперсионного анализа. В целом среднее время выполнения одного кейса составило 17 мин. Таким образом, апробация показала, что на третьем этапе аккредитации каждому испытуемому можно дать по 3 кейса, для выполнения которых будет достаточно 60 мин (авторы исходили из Приказа Минздрава России № 334 «Положение об аккредитации» [11], в котором прописано, что на 3-м этапе аккредитуемому предстоит решить 3 задачи, время на выполнение которых должно составить не более 60 мин).

Для оценки профессиональной готовности выпускников медицинских вузов наибольший интерес представляет анализ результатов выполнения кейсов в контексте освоения ТФ профессиональных стандартов по специальности «Педиатрия» (табл. 3). По результатам апробации все испытуемые были разделены на 4 подгруппы. В целом можно констатировать, что испытуемые хорошо подготовлены к выполнению первой ТФ профессиональных стандартов: так, 76% испытуемых умеют составить план обследования и поставить правильный диагноз. К выполнению второй ТФ подготовлены только 23% испытуемых. При этом 2% полностью не справились, т.е. неверно ответили на заданные вопросы. Недостаточное число вопросов по остальным трем ТФ не позволяют сделать предварительных выводов о качестве их освоения выпускниками.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная методика создания кейсов для оценивания профессиональной готовности выпускников медицинских вузов, прошедшая апробацию на примере специальности «Педиатрия», показала свою эффектив-

**Таблица 3.** Уровень усвоения выпускниками вузов трудовых функций* (% испытуемых)
**Table 3.** Level of mastering job functions by graduates of universities* (% of subjects)

| ТФ | Полностью не освоили (выполнили 0%*) | Практически не освоили (выполнили < 60%) | Практически освоили (выполнили 60–79%) | Полностью освоили (выполнили ⩾ 80%) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 0** | 24 | 55 | 21 |
| 2 | 2 | 75 | 13 | 10 |
| 3 | 40 | 0 | 0 | 60 |
| 4 | 18 | 26 | 5 | 51 |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 100 |

*Примечание.* * — пороговые баллы выбраны на основе традиционно принятых градаций и коррелируют с трудностью и содержанием задания. ** — нулевое значение показывает, что испытуемых с таким уровнем профессиональной готовности не было.
ТФ — трудовые функции.
*Note.* * — threshold points are chosen basing on the traditionally accepted gradations and correlate with the difficulty and content of the task.
** — zero value indicates that there were no subjects with this level of professional readiness. ТФ (JF) — job functions.

ность (применимость в данной сфере) в аккредитации. Инструментарий, разработанный в формате множественных кейсов на основе этой методики, обладает высокой надежностью и высоким уровнем прикладной валидности.


### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### FINANCING SOURCE

Not specified.


### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

**Е.В. Ших** сотрудничает с компанией «Пфайзер Инновации».

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

### CONFLICT OF INTERESTS

**Ekaterina I. Alexeeva** received research grants from Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

**Evgenia V. Shikh** cooperates with Pfizer Innovations.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.


### ORCID

**Ж.М. Сизова** http://orcid.org/0000-0002-1242-7074
**Т.В. Семёнова** http://orcid.org/0000-0002-1030-3836
**Е.И. Алексеева** http://orcid.org/0000-0002-3874-4721
**Е.Г. Чистякова** http://orcid.org/0000-0002-3146-3468
**Е.В. Кондрикова** http://orcid.org/0000-0002-6966-0838
**С.А. Князева** http://orcid.org/0000-0001-5723-1633
**Е.В. Ших** http://orcid.org/0000-0001-6589-7659


### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ


1. Паспорт приоритетного проекта *«Обеспечение здравоохранения квалифицированными специалистами»* (утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и приоритетным проектам, протокол № 8 от 26 июля 2017 г.). [Pasport prioritetnogo proekta *«Obespechenie zdravoohraneniya kvalificirovannymi specialistami»* (utv. prezidiumom Soveta pri Prezidente RF po strategicheskomu razvitiyu i prioritetnym proektam, protokol ot 26 iyulya 2017 g. № 8). Sistema GARANT. (In Russ).] Доступно по: http://base.garant.ru/71737798/#friends#ixzz5Jc0TJ6o4. Ссылка активна на 14.04.2018.
2. Тараторкин В.Б. Интервью с директором Департамента МЗ РФ Т.В. Семеновой // *Интерфарммедика*. 12–14 ноября, 2014: (57). [Taratorkin VB. Interv'yu s direktorom Departamenta MZ RF T.V. Semenovoi. *Interfarmmedika*. 2014 november 12–14:(57). (In Russ).]
3. Сизова Ж.М., Семенова Т.В., Челышкова М.Б. Оценка профессиональной готовности специалистов здравоохранения при аккредитации // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2017. — Т. 12. — № 4 — С. 459–463. [Sizova ZhM, Semenova TV, Chelyshkova MB. Estimation of professional readiness of experts of health care at accreditation. *Medical news of the North Caucasus*. 2017;12(4):459–463. (In Russ).] doi: 10.14300/mnnc.2017.12127.
4. Звонников В.И., Сизова Ж.М., Челышкова М.Б. *Методические рекомендации по разработке оценочных средств для аккредитации специалистов здравоохранения*. — М.; 2018. — Вып. 4. [Zvonnikov VI, Sizova ZhM, Chelyshkova MB. *Metodicheskie rekomendatsii po razrabotke otsenochnykh sredstv dlya akkreditatsii spetsialistov zdravookhraneniya*. Moscow; 2018. Issue 4. (In Russ).]
5. Звонников В.И., Челышкова М.Б. *Оценка качества результатов обучения при аттестации: компетентностный подход.* Изд. 2-е, перераб. и дополн. — М.: Логос; 2013. — 279 с. [Zvonnikov VI, Chelyshkova MB. *Otsenka kachestva rezul'tatov obucheniya pri attestatsii: kompetentnostnyi podkhod*. 2nd ed. revised and updated. Moscow: Logos; 2013. 279 p. (In Russ).]
6. Звонников В.И., Челышкова М.Б. *Современные средства оценивания результатов обучения. Учебное пособие*. — М.: Академия; 2014. [Zvonnikov VI, Chelyshkova MB. *Sovremennye sredstva otsenivaniya rezul'tatov obucheniya. Uchebnoe posobie*. Moscow: Akademiya; 2014. (In Russ).]
7. Виневская А.В. *Метод кейсов в педагогике*. — Ростов-на-Дону: Феникс; 2015. — 141 с. [Vinevskaya A.V. *Metod keisov v pedagogike*. Rostov-on-Don: Feniks; 2015. 141 p. (In Russ).]
8. Гладких И.В. Методические рекомендации по разработке учебных кейсов // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 8. Менеджмент*. — 2005. — № 2 — С. 169–194. [Gladkikh IV. Metodicheskie rekomendatsii po razrabotke uchebnykh keisov. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 8. Menedzhment*. 2005;(2):169–194. (In Russ).]
9. *Методические рекомендации по разработке оценочных средств для аккредитации специалистов здравоохранения* / Под ред. Ж.М. Сизовой. — М.: Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Федеральный центр аккредитации специалистов здравоохранения; 2018. — Вып. 3. [*Metodicheskie rekomendatsii po razrabotke otsenochnykh sredstv dlya akkreditatsii spetsialistov zdravookhraneniya.* Ed by Zh.M. Sizova. Moscow: Pervyi Moskovskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet im. I.M. Sechenova, Federal'nyi tsentr akkreditatsii spetsialistov zdravookhraneniya; 2018. Issue 3. (In Russ).]
10. r-analytics.blogspot.com [интернет]. R: Анализ и визуализация данных. Базовые графические возможности R: диаграммы размахов [доступ от 21.08.2018]. [R: Analiz i vizualizatsiya dannykh. Bazovye graficheskie vozmozhnosti R: diagrammy razmakhov. (In Russ).] Доступ по ссылке https://r-analytics.blogspot.ru/2011/11/r_08.html#.Wv5q-6SFOUk.
11. Приказ Минздрава России от 02.06.2016 г. № 334н *«Об утверждении Положения об аккредитации специалистов»*. [Order of the Ministry of Health of Russia № 334n *«Ob utverzhdenii Polozheniya ob akkreditatsii spetsialistov»* dated June 02, 2016. (In Russ).]

DOI: 10.15690/vsp.v18i1.1992

**Н.Н. Мурашкин, Л.А. Опрятин, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев, М.А. Нефёдова**

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Приобретенный буллезный эпидермолиз у детей: серия клинических случаев

**Контактная информация:**
*Мурашкин Николай Николаевич*, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии НМИЦ здоровья детей; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-08-89, **e-mail:** m_nn2001@mail.ru
**Статья поступила:** 17.12.2018 г., **принята к печати:** 25.02.2019 г.

***Обоснование.*** *Приобретенный буллезный эпидермолиз (ПБЭ) — хроническое заболевание, сопровождаемое образованием субэпидермальных пузырей на коже и слизистых оболочках в результате аутоиммунной агрессии к коллагену VII типа. Диагностика ПБЭ у детей затруднена из-за схожести клинической картины с другими пузырными дерматозами детского возраста.* ***Описание клинического случая.*** *Представлено описание трех клинических случаев ПБЭ у детей. Показано, что для постановки правильного диагноза необходимо оценить клинические данные и определить глубину залегания пузырей по данным гистологического исследования биоптата кожи. Отложение IgG относительно базальной мембраны дермы по данным реакции непрямой иммунофлюоресценции помогает установить окончательный диагноз и определить тактику ведения пациента. В лечении детей с ПБЭ применялся препарат дапсон, показавший себя эффективным и безопасным средством первого выбора при ведении таких случаев.* ***Заключение.*** *Представлен алгоритм дифференциальной диагностики ПБЭ у детей с другими пузырными заболеваниями детского возраста. Описаны результаты успешной лекарственной терапии заболевания.*
***Ключевые слова:*** *дети, приобретенный буллезный эпидермолиз, диагностика, лечение, дапсон, клинический случай, гистологическое исследование, реакция непрямой иммунофлюоресценции.*

(***Для цитирования:*** Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Нефёдова М.А. Приобретенный буллезный эпидермолиз у детей: серия клинических случаев. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (1): 56–64. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1992)



## ОБОСНОВАНИЕ

Приобретенный буллезный эпидермолиз (ПБЭ) представляет собой пузырный дерматоз, характеризующийся аутоиммунной агрессией к коллагену VII типа [1]. Клинически ПБЭ проявляется хрупкостью кожи, субэпидермальными пузырями, эрозиями и язвами на различных стадиях эпителизации; обнаруживаются рубцы и милиумы. Рубцовые изменения можно обнаружить и на слизистых оболочках, в том числе глаз. Диагноз ПБЭ устанавливается на основании результатов клинического, морфологического и иммунофлюоресцентного исследований [2].

ПБЭ сложно поддается лечению. Основными препаратами, используемыми в лечении данного заболевания, являются системные глюкокортикостероиды, азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид, а также дап-

**Nikolay N. Murashkin, Leonid A. Opryatin, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchyan, Roman V. Epishev, Maria A. Nefedova**

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

# Epidermolysis Bullosa Acquisita in Children: Case Series

***Background.*** *Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) is chronic disease accompanied with subepidermal blistering on skin and mucous membranes as a result of autoimmune aggression to type VII collagen. EBA diagnostics in children is complicated due to similarity of clinical presentation with other bullous dermatosis in children.* ***Clinical Case Description.*** *The description of three clinical cases of EBA in children is provided. It is shown that for establishing the diagnosis it is necessary to estimate clinical evidence and to define the depth of blisters according to the results of histological examination of skin biopsy sample. Determination of IgG deposition positions relatively to the skin basal membrane due to performed indirect immunofluorescence test helps us to establish final diagnosis and specify patient management. Medical drug Dapsone was used in children with EBA, it has shown to be effective and safe to use as the first-line drug in management of such patients.* ***Conclusion.*** *The algorithm for EBA differential diagnosis with other bullous dermatosis in children is provided. Successful results of medical treatment are described.*
***Key words:*** *children, epidermolysis bullosa acquisita, diagnostics, treatment, Dapsone, clinical case, histological examination, indirect immunofluorescence test.*

(***For citation:*** Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Materikin Alexander I., Ambarchyan Eduard T., Epishev Roman V., Nefedova Maria A. Epidermolysis Bullosa Acquisita in Children: Case Series. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (1): 56–64. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1992)

сон в качестве монотерапии или в комбинации с преднизолоном, циклоспорином и колхицином [3]. Дапсон обладает антибактериальным и противовоспалительным эффектом, что связано с его ингибирующим действием на нейтрофилопосредованное повреждение тканей, обусловленным активацией превращения миелопероксидазы в неактивное соединение, и подавлением образования токсичных форм кислорода [4]. В зависимости от тяжести процесса может быть выбрана как монотерапия дапсоном, так и комбинированный его прием с преднизолоном. Относительная редкость побочных эффектов в процессе лечения позволяет активно назначать препарат не только взрослым, но и детям с ПБЭ. В зарубежной литературе встречаются данные о лечении ПБЭ у детей дапсоном как с отсутствием положительного эффекта [5], так и с положительным ответом на терапию [6]. Серия случаев ПБЭ в детском возрасте, зарегистрированных в Российской Федерации, описывается впервые. Использование препарата дапсон в детской практике при данной патологии у детей в отечественной литературе ранее не описано.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

### О пациенте

Пациентка Л., возраст 5 лет. Родители ребенка обратились за консультацией к дерматологу в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва) с жалобами на распространенные кожные высыпания и выраженный зуд. Со слов матери, впервые высыпания в виде пузырей появились в области глаз. Обратились к окулисту, выставлен диагноз «Инфекционный конъюнктивит». Проводилось промывание глаз раствором перманганата калия 3 раза/сут с последующим наложением мази с левомицетином, в динамике без эффекта. Через 1 мес появились пузыри с геморрагическим содержимым на коже наружных половых органов. Обратились к гинекологу, назначена антибактериальная терапия, без эффекта. Спустя 1 мес обратились к дерматологу: поставлен диагноз «Аллергический дерматит», назначено наружное лечение кремом с метилпреднизолоном ацепонатом, эффекта не отмечалось, высыпания распространились по всей поверхности кожи туловища. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии и прогрессированием заболевания в течение 3 мес ребенок был госпитализирован в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии НМИЦ здоровья детей.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй беременности, которая протекала без осложнений. Ранний неонатальный период без особенностей. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции 5–6 раз в год, ветряная оспа, аденоидит. Привита по возрасту. Аллергологический анамнез: пищевая аллергия на молочные продукты. Лекарственную аллергию не отмечает. Семейный анамнез не отягощен. Травмы и операции отрицает. Со стороны родственников подобные заболевания не отмечались.

### Физикальная диагностика

При осмотре кожный патологический процесс носил распространенный, асимметричный характер, с вовлечением кожи туловища, верхних и нижних конечностей, кожи лица, шеи. Был представлен полушаровидными напряженными пузырями, размером до 25 мм в диаметре, с плотной покрышкой, местами вскрывшимися, окруженными эритематозным венчиком. Симптом Никольского отрицательный. Отмечалось наличие округлых эрозий, покрытых серозно-геморрагическими корочками. На коже лица визуализировались множественные сгруппированные милиумы. Отмечалась характерная хрупкость кожи (рис. 1).

### Предварительный диагноз

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных осмотра у ребенка был заподозрен ПБЭ. Для дифференциальной диагностики с другими буллезными дерматозами было выполнено патоморфологическое и иммунофлюоресцентное исследование [3].

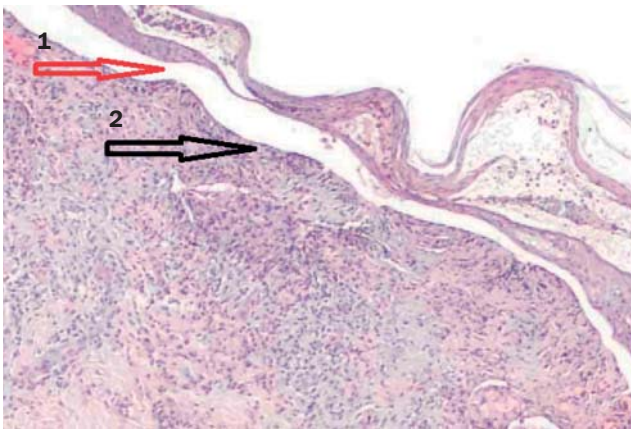
### Лабораторные исследования

При поступлении в клиническом анализе крови — макроцитарная анемия (гемоглобин 110 г/л при норме 110–140). Биохимический анализ крови показал высокий уровень общего билирубина — 22,4 мкмоль/л (норма 3,7–20,5). Антитела к глиадину, тканевой трансглутаминазе и атинуклеарные антитела не обнаружены (анализ выполнен с целью дифференциальной диагностики ПБЭ с простым буллезным эпидермолизом и герпетиформным дерматитом Дюринга). Клинический анализ мочи и копрограмма — без особенностей.

**Рис. 1.** Пациентка Л., возраст 5 лет: приобретенный буллезный эпидермолиз
**Fig. 1.** Patient L., 5 y.o. girl: epidermolysis bullosa acquisita

*Примечание.* Приобретенный буллезный эпидермолиз представлен множественными полушаровидными напряженными пузырями с плотной покрышкой, окруженными эритематозным венчиком. Визуализируются множественные сгруппированные милиумы.
*Note.* Epidermolysis bullosa acquisita is presented by multiple hemisphere tense blisters with solid cover surrounded with erythematous skin. Multiple grouped miliums are visualized.

**Рис. 2.** Пациентка Л., возраст 5 лет: гистологическое исследование биоптата кожи из очага поражения с пузырным элементом
**Fig. 2.** Patient L., 5 y.o. girl: histological examination of skin biopsy sample from lesion focus with blister




*Примечание.* Стрелкой 1 указана полость субэпидермального пузыря, стрелкой 2 — скопления нейтрофильных лейкоцитов вдоль дермо-эпидермальной границы.
*Note.* 1 — subepidermal blister cavity, 2 — neutrophilic leukocytes deposition on dermal-epidermal junction.



**Гистологическое исследование**

На базе НМИЦ здоровья детей в первый день госпитализации был взят биоптат с кожи с задней поверхности бедра методом панч-биопсии (от англ. punch — удар). Гистологическое исследование: эпидермис обычной толщины, слои дифференцированы, слабый рыхлый кератоз. В центральной части биоптата находится субэпидермальный пузырь, в полости которого присутствуют фибрин и нейтрофильные лейкоциты. В участках кожи, прилегающей к пузырю, отмечается линейная инфильтрация из нейтрофильных лейкоцитов вдоль дермо-эпидермальной границы. Придатковые структуры сохранны. Коллагеновые волокна дермы без признаков структурных изменений (рис. 2).

При проведении реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с антителами к иммуноглобулинам (immunoglobulin, Ig) G, A, M в биоптате визуально непораженной кожи выявляется отчетливая фиксация депозитов IgG в виде линии вдоль дермо-эпидермальной границы, на участках спонтанного расщепления материала линия локализуется в дне (в дермальной части) артифициального пузыря (рис. 3). При большом увеличении (×600) в структуре линии свечения выявляются единичные участки с формированием U-паттернов (на большем протяжении структура линии свечения неспецифична). В меньшей степени выявляется очаговая фиксация депозитов IgA и IgM, так же в виде линии вдоль дермо-эпидермальной границы.

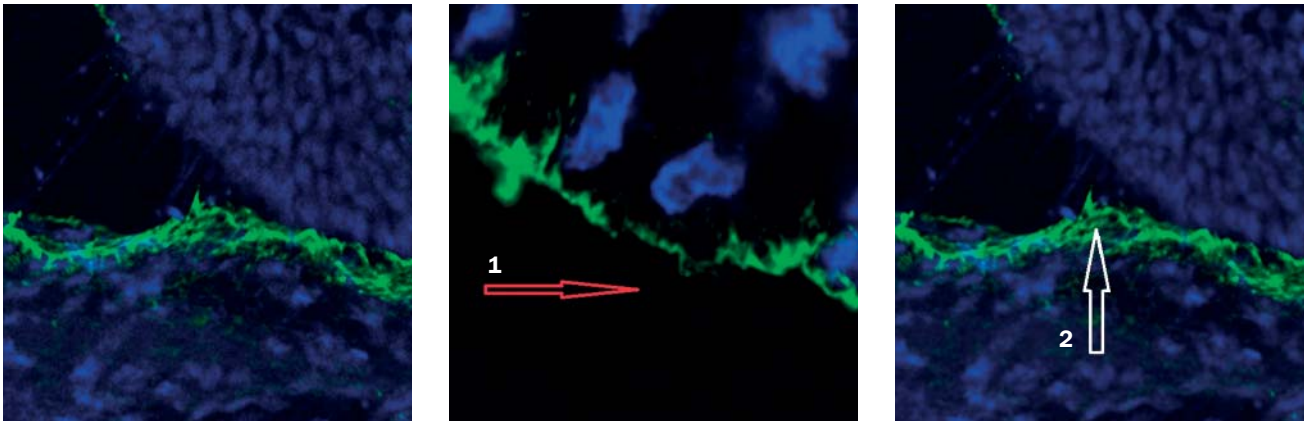
**Клинический диагноз**

На основании жалоб (распространенные кожные высыпания и выраженный зуд), анамнеза заболевания (длительность течения, неэффективность проводимого лечения), данных осмотра (характер сыпи, локализация, наличие вторичных морфологических элементов) и результатов проведенных исследований (гистологического и иммунофлюоресцентного) был установлен диагноз «Приобретенный буллезный эпидермолиз».

**Лечение в стационаре**

Лечение было направлено на предотвращение появления новых высыпаний, профилактику вторичных осложнений (инфицирования вскрывшихся пузырей). В качестве препарата выбора для лечения основного заболевания был применен дапсон в дозировке 1,4 мг/кг в сутки, что соответствует назначению препарата в детской практике при лепре [7]. С момента наступления полной ремиссии кратность применения препарата снижалась по схеме 5 дней приема, 5 дней отдыха. На фоне проводимой терапии наблюдался регресс основных проявлений кожного патологического процесса. Побочные явления за время пребывания в стационаре не наблю-

**Рис. 3.** Пациентка Л., возраст 5 лет: иммунофлюоресцентное исследование биоптата
**Fig. 3.** Patient L., 5 y.o. girl: immunofluorescence test of biopsy sample




*Примечание.* Исследование биоптата, взятого с участка здоровой кожи в первый день госпитализации, выполнено методом РНИФ с предварительным расщеплением в 1М растворе натрия хлорида (ФГБУ «ГНЦДК», Москва). Визуализируется артифициальный пузырь (полость пузыря отмечена стрелкой 1). Свечение антител к IgG (светлая граница справа от стрелки 1 и над стрелкой 2) наблюдается в дне пузыря, т.е. в дермальной части расщепленного биоптата (стрелка 2), что соответствует картине ПБЭ (×600).
*Note.* Examination of biopsy sample from intact skin on the first day of hospitalization. Performed by use of indirect immunofluorescence test with preliminary segregation in 1M NaCl solution (FSAI "SRCDC", Moscow). Artificial blister is visualized (1 — blister cavity). IgG antibodies (light area on the right of Arrow 1 and above Arrow 2) is disposed on the bottom of the blister, in dermal part of the biopsy sample (2), and this correspons to EBA (×600).

дались. Образование новых элементов сыпи не отмечено. С рекомендациями по уходу (обработка раствором с анилиновыми красителями) за остаточными явлениями в виде эпителизирующихся эрозий на 12-е сут пациентка выписана из стационара. С момента наступления полной ремиссии (4 мес) снижалась кратность применения дапсона по схеме 5 дней приема, 5 дней отдыха. Еще через 3 мес препарат отменен.

**Динамика и исходы**

На третий месяц после выписки (информация получена от родителей по телефону) заболевание не рецидивировало, лечение проводится непрерывно, побочные явления не отмечались.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

**О пациенте**

Пациентка П., возраст 8 лет. Поступила с жалобами на распространенные высыпания на коже, сопровождающиеся зудом и болезненностью. Со слов матери, в конце июля 2016 г. отмечалось спонтанное появление мелких пузырьков и очагов гиперемии по линии красной каймы губ с последующим образований пузырей и дальнейшим распространением в течение недели на кожу лица, шеи, нижних конечностей. Общее состояние не нарушалось. С подозрением на герпесвирусную инфекцию в течение 2 нед получала лечение ацикловиром и иммуномодулирующими средствами, на фоне чего отмечалась отрицательная динамика течения кожного патологического процесса, выражающаяся появлением новых высыпных элементов. Через 2–3 нед от начала лечения противовирусными препаратами перенесла острый тонзиллит, получала антибактериальную терапию (что конкретно — неизвестно), при этом регистрировалось появление новых пузырей.

В сентябре 2016 г. отмечалось появление новых пузырей на коже ладоней и подошв, процесс сохранялся в течение 3 нед. Пациентка проконсультирована дерматологом. Диагноз неизвестен (мама ребенка не смогла вспомнить). В соответствии с назначенным лечением использовали антисептические ванночки и топические глюкокортикостероиды на области пораженной кожи — с некоторым улучшением в виде прекращения роста старых пузырей, отсутствием появления новых на коже кистей и стоп. При обращении в кожно-венерологический диспансер по месту жительства в мазке из пузырей выделен гемолитический стафилококк: получала антибактериальное лечение, сорбенты, антигистаминные препараты — без выраженных изменений кожного процесса. Рекомендована госпитализация в отделение дерматологии НМИЦ здоровья детей.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей благоприятно на всем протяжении. Ранний неонатальный период без особенностей. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, бронхит, аденоидит. Прививки сделаны по возрасту. Аллергологический анамнез не отягощен. Травмы и операции отрицает. У дедушки по линии отца — сахарный диабет 2-го типа, у бабушки по линии матери — бронхиальная астма. У родственников заболевания с подобными симптомами не отмечались.

**Физикальная диагностика**

Кожный патологический процесс носил распространенный, асимметричный характер. Локализовался на коже лица, верхних и нижних конечностей, был представлен множественными очагами гиперемии гирляндообразной формы, на фоне которой располагались напряженные пузыри неправильной формы (5×20 мм) с плотной покрышкой и прозрачным содержимым. На месте вскрывшихся пузырей наблюдались эрозии ярко-красного цвета, местами с серозно-геморрагическими корками на поверхности, окруженные геморрагическим венчиком (рис. 4). Выявлены хрупкость кожи; множественные милиумы.

**Рис. 4.** Пациентка П., возраст 8 лет: приобретенный буллезный эпидермолиз
**Fig. 4.** Patient P., 8 y.o. girl: epidermolysis bullosa acquisita

*Примечание.* Приобретенный буллезный эпидермолиз представлен множественными напряженными пузырями неправильной формы с плотной покрышкой на фоне очагов гиперемии. Определяется наличие эрозий, местами с серозно-геморрагическими корочками.
*Note.* Epidermolysis bullosa acquisita is presented by multiple tense irregular blisters with solid cover alongside with focal hyperemia. There are erosions, some with serohemorrhagic caps.

**Предварительный диагноз**

С учетом клинической картины заболевания был заподозрен приобретенный буллезный эпидермолиз.

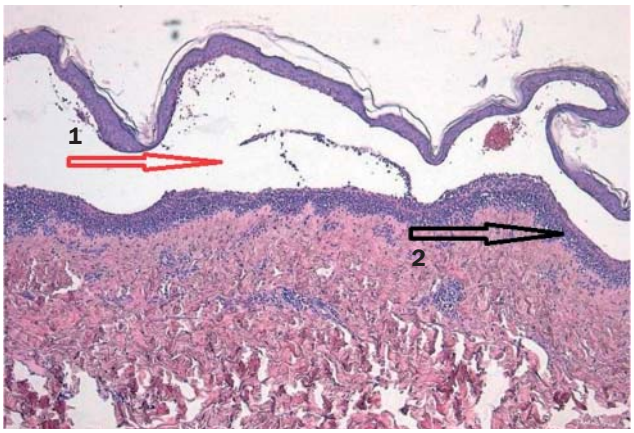
**Лабораторные исследования**

В общем анализе крови — макроцитарная анемия (гемоглобин 106 г/л). Биохимический анализ крови — альбумин 29 г/л (норма 38–54). Антитела к глиадину и тканевой трансглутаминазе отрицательные. Антинуклеарные антитела не обнаружены. Общий анализ мочи и копрограмма — без особенностей.

**Гистологическое исследование**

На базе НМИЦ здоровья детей в первый день госпитализации взят биоптат с кожи задней поверхности предплечья с помощью punch-биопсии (рис. 5): в соответствии с заключением, «подэпидермальный пузырь, содержащий большое количество нейтрофилов, эозинофилов, клеточный детрит, пропитанный фибрином. В дерме диффузные, периваскулярные и перифолликулярные густые инфильтраты с большим количеством нейтрофилов и примесью эозинофилов. Стенки сосудов утолщены, эндотелий пролиферирует».

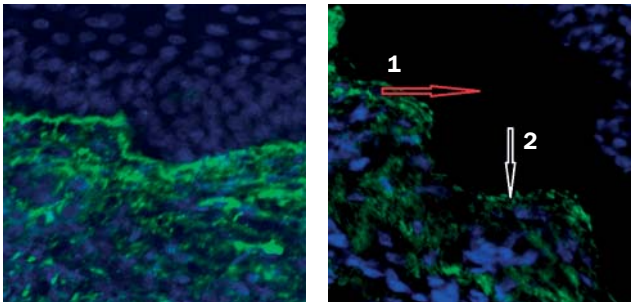
**Рис. 5.** Пациентка П., возраст 8 лет: гистологическое исследование биоптата кожи из очага поражения с пузырным элементом
**Fig. 5.** Patient P., 8 y.o. girl: histological examination of skin biopsy sample from lesion focus with blister




*Примечание.* Стрелкой 1 указана полость субэпидермального пузыря, стрелкой 2 — скопления нейтрофильных лейкоцитов вдоль дермо-эпидермальной границы.
*Note.* 1 — subepidermal blister cavity, 2 — neutrophilic leukocytes deposition on dermal-epidermal junction.



**Рис. 6.** Пациентка П., возраст 8 лет: иммунофлюоресцентное исследование биоптата визуально здоровой кожи
**Fig. 6.** Patient P., 8 y.o. girl: immunofluorescence test of biopsy sample of visually intact skin




*Примечание.* Исследование выполнено методом РНИФ с предварительным расщеплением биоптата кожи в 1М растворе натрия хлорида. Визуализируется артифициальный пузырь (полость пузыря указана стрелкой 1). Свечение антител к IgG (свечение) наблюдается в дне пузыря, т.е. в дермальной части расщепленного биоптата (стрелка 2), что соответствует картине ПБЭ (×600).
*Note.* Examination is performed by use of indirect immunofluorescence test with preliminary segregation in 1M NaCl solution. Artificial blister is visualized (1 — blister cavity). IgG antibodies (glow) is disposed on the bottom of the blister, in dermal part of the segregated biopsy sample (2), and this correspons to EBA (×600).

**Иммунофлюоресцентное исследование**

Исследование биоптата, взятого с участка визуально здоровой кожи, проведено в первый день госпитализации с предварительным расщеплением в 1М растворе натрия хлорида. Исследование препарата проводилось на базе ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» (далее ФГБУ «ГНЦДК») (рис. 6). Проведена РНИФ с антителами к IgG, IgA и IgM. Линейная фиксация антител вдоль дермо-эпидермальной границы соответствует диагнозу буллезного пемфигоида. Однако с учетом локализации свечения в дне артифициального пузыря и U-паттернов свечения выявленная картина более характерна для ПБЭ.

**Клинический диагноз**

На основании жалоб (распространенные кожные высыпания, сопровождающиеся зудом и болезненностью), анамнеза заболевания (длительность течения, неэффективность проводимого лечения), данных осмотра (характер сыпи, локализация, наличие вторичных морфологических элементов) и результатов проведенных исследований (гистологического и иммунофлюоресцентного) был установлен диагноз «Приобретенный буллезный эпидермолиз».

**Динамика и исходы**

Принципы терапии в отделении были аналогичными первому случаю: пациентка получала системную терапию дапсоном в дозировке 1,25 мг/кг в сутки. Был получен хороший ответ на лечение с разрешением основных проявлений заболевания. При выписке даны рекомендации по уходу за остаточными проявлениями дерматоза (обработка эпителизирующихся эрозий антисептическими растворами и растворами с анилиновым красителем). В соответствии с катамнестическими данными через 4 мес была достигнута ремиссия с полным разрешением кожных высыпаний; новых проявлений заболевания не отмечено. Через 12 мес препарат был отменен. После отмены дапсона ремиссия заболевания сохраняется в течение одного года.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

**О пациенте**

Пациентка А., возраст 7 лет. Обратилась с жалобами на распространенные высыпания, незначительный зуд. Со слов родителей, заболела остро, без очевидных причин. Начало заболевания сопровождалось появлением первых высыпаний на коже лица, ушных раковин, шеи, предплечий, ладоней, стоп, в перианальной области. При обращении в поликлинику по месту жительства был выставлен диагноз «IgA-зависимый линейный дерматит». Назначен раствор дексаметазона внутримышечно в убывающей дозировке с 8 до 4 мг на 6-е сут, местно — обработка антисептиками. На фоне лечения наблюдался регресс высыпаний. Спустя 4 нед заболевание рецидивировало. С целью обследования, уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациентка направлена в дерматологическое отделение НМИЦ здоровья детей.

Анамнез жизни: ранний неонатальный период без особенностей. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции 3–4 раза в год. Привита по календарю. Медотводов не было. Родители здоровы. Аллергологический семейный и наследственный анамнез не отягощены. Травмы и операции отрицает. Заболевания с похожей симптоматикой у родственников отрицает.

**Физикальная диагностика**

Кожный патологический процесс носил распространенный, асимметричный характер, был представлен пузырями размером от 3 до 20 мм в диаметре, округлой полушаровидной формы с напряженной покрышкой и серозным содержимым без тенденции к группировке. По периферии пузырей отмечалось наличие эритематозного венчика до 0,5 см в диаметре. Симптом Никольского отрицательный. Процесс локализовался на коже лица, туловища и ладоней (рис. 7). Отмечалось наличие милиумов.

**Предварительный диагноз**

На основании предъявляемых жалоб, данных анамнеза заболевания, осмотра и представленных резуль-

татов исследований убедительных данных за линеарный IgA-зависимый дерматоз не получено; поставлен предварительный диагноз: «Буллезный пемфигоид? Приобретенный буллезный эпидермолиз?» С целью дифференциальной диагностики было принято решение о проведении диагностической биопсии и иммунофлюоресцентного исследования.

**Лабораторные исследования**

На момент поступления в общем и биохимическом анализе крови — без патологических изменений. Антитела к глиадину и тканевой трансглутаминазе отрицательные. Антинуклеарные антитела не обнаружены. Общий анализ мочи и копрограмма — без особенностей.

**Гистологическое исследование**

На базе НМИЦ здоровья детей в первый день госпитализации взят биоптат с кожи спины методом punch-биопсии: в соответствии с заключением, «субэпидермальный пузырь, в котором выявлено значительное число нейтрофилов, эозинофилов, клеточный детрит, пропитанный фибрином. В дерме — диффузные, перифолликулярные инфильтраты, содержащие большое количество нейтрофилов и эозинофилов» (рис. 8).

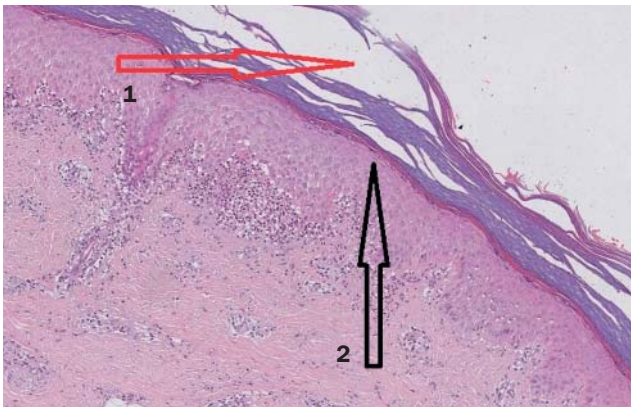
**Иммунофлюоресцентное исследование**

Исследование биоптата, взятого с участка визуально здоровой кожи, выполнено с предварительным расщеплением в 1М растворе натрия хлорида в первый день госпитализации (ФГБУ «ГНЦДК») (рис. 9). При проведении РНИФ с антителами к IgG, IgA, IgM в биоптате визуально непораженной кожи вдоль дермо-эпидермальной границы наблюдается отчетливая фиксация IgG, в меньшей степени — IgA и IgM. Во всех участках спонтанного расщепления лоскута кожи вдоль дермо-эпидермальной границы материала линия локализуется в дне (в дермальной части расщепления) артифициального пузыря. В структуре линии свечения IgG и IgA преобладают U-паттерны (см. рис. 9). Линейная фиксация антител вдоль дермо-эпидермальной границы не противоречит клиническому диагнозу буллезного пемфигоида. Однако с учетом локализации свечения в дне артифициального пузыря и U-паттернов свечения выявленная картина более характерна для приобретенного буллезного эпидермолиза.

**Рис. 7.** Пациентка А., возраст 7 лет: приобретенный буллезный эпидермолиз
**Fig. 7.** Patient A., 7 y.o. girl: epidermolysis bullosa acquisita

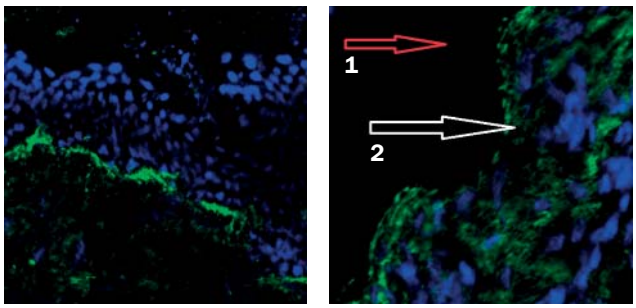
*Примечание.* Приобретенный буллезный эпидермолиз представлен множественными везикулами и напряженными пузырями полушаровидной формы с плотной покрышкой на фоне очагов гиперемии.
*Note.* Epidermolysis bullosa acquisita is presented by multiple vesicles and tense hemisphere blisters with solid cover alongside with focal hyperemia.

**Рис. 8.** Пациентка А., возраст 7 лет: гистологическое исследование биоптата кожи из очага поражения с пузырным элементом
**Fig. 8.** Patient A., 7 y.o. girl: histological examination of skin biopsy sample from lesion focus with blister




*Примечание.* Стрелкой 1 указана полость субэпидермального пузыря, стрелкой 2 — скопления значительного количества лейкоцитарных клеток.
*Note.* 1 — subepidermal blister cavity, 2 — deposition of significant quantity of leukocytes.

**Рис. 9.** Пациентка А., возраст 7 лет: иммунофлюоресцентное исследование биоптата визуально здоровой кожи
**Fig. 9.** Patient A., 7 y.o. girl: immunofluorescence test of biopsy sample of visually intact skin




*Примечание.* Исследование выполнено методом РНИФ с предварительным расщеплением биоптата кожи в 1М растворе натрия хлорида. Визуализируется артифициальный пузырь (полость пузыря указана стрелкой 1). Свечение антител к IgG (светлая граница справа от стрелок 1 и 2) наблюдается в дне пузыря, т.е. в дермальной части расщепленного биоптата (стрелка 2), что соответствует картине приобретенного буллезного эпидермолиза (×600).
*Note.* Examination is performed by use of indirect immunofluorescence test with preliminary segregation in 1M NaCl solution. Artificial blister is visualized (1 — blister cavity). IgG antibodies (light area on the right of Arrows 1 and 2) is disposed on the bottom of the blister, in dermal part of the segregated biopsy sample (2), and this correspons to EBA (×600).

**Динамика и исходы**

Лечение больной проводилось препаратом дапсон в дозировке 1,25 мг/кг в сутки в течение всего периода госпитализации. На момент выписки отмечалась положительная динамика кожного процесса: прежние элементы регрессировали, новых высыпаний не возникало. Пациентка выписана с рекомендацией продолжить лечение дапсоном в исходной дозировке. На протяжении 6 мес после госпитализации девочка принимала препарат с той же кратностью, далее по схеме 5 дней приема, 5 дней отдыха. Далее прием дапсона продолжался еще 4 мес с последующей отменой.

**Прогноз (общий)**

Прогноз приобретенного буллезного эпидермолиза благоприятный. При правильно подобранном лечении (в описанных выше случаях — это применение препарата дапсон) можно добиться полного регресса и контроля над заболеванием. У всех трех пациентов удалось достичь полной ремиссии без развития побочных эффектов на препарат.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые термин «приобретенный буллезный эпидермолиз» применил в 1985 г. G. Elliott, описав двух пациентов с буллезным дерматозом [7]. Во второй половине двадцатого века заболевание было описано повторно и получило используемое в настоящее время название в связи с клиническим сходством с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза, манифестировавшей во взрослом возрасте [8].

**Клинические варианты ПБЭ**

Первый, классический, невоспалительный механобуллезный тип (клинический вариант) ПБЭ проявляется хрупкостью кожи, пузырями и эрозиями, возникающими вследствие локальных травм, чаще в области костных выступов; заживление приводит к образованию милиумов и атрофических рубцов с гипер- и гипопигментацией, особенно у индивидуумов с темным типом кожи. Также возможны повреждение ногтей или их дистрофия [9]. Второй вариант ПБЭ — воспалительный, протекает по типу буллезного пемфигоида. У таких больных возникают зудящие, воспалительные, напряженные пузыри, возможно с геморрагическим содержимым, появляющиеся на фоне нормальной или эритематозной кожи и уртикарий. Поражения эволюционируют с образованием эрозий, корок, дисхромии, но, как правило, регрессируют без рубцевания [10]. Третий тип ПБЭ имеет схожесть клинической картины с рубцующимся пемфигоидом с преимущественным поражением слизистых оболочек с последующим рубцеванием [11]. Вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки полости рта, конъюнктивы, носовой полости, пищевода, гортани и области гениталий у детей может привести к различным осложнениям, таким как затруднение питания, стеноз пищевода, уретры и полового тракта, а также сращение конъюнктивы, которая может прогрессировать вплоть до формирования слепоты [11]. Существует риск трансформации механобуллезной формы ПБЭ в воспалительную. Возможно развитие формы ПБЭ по типу пемфигоида Бранстинга–Перри, которая характеризуется поражением кожи лица и отсутствием вовлечения слизистых оболочек [12]. Еще одна форма ПБЭ протекает по типу линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза, однако у детей встречается редко [13]. Описаны случаи одновременного развития классической и воспалительной формы ПБЭ [14].

ПБЭ у детей встречается чаще, чем у взрослых, протекает по типу буллезного пемфигоида с вовлечением слизистых оболочек и быстрым ответом на системную терапию, в частности дапсоном [15]. Коморбидность ПБЭ у взрослых характеризуется сочетанием с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, в том числе с воспалительными болезнями кишечника, а также с системными аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом, лимфомой. У детей такие ассоциации, как правило, не выявляются [16].

С учетом гетерогенности клинических проявлений диагностика ПБЭ, основанная исключительно на клинических данных, затруднительна [17]. В связи с этим предлагается алгоритм диагностического поиска (рис. 10) [3].

**Дифференциальная диагностика**

Дифференциальная диагностика ПБЭ включает другие аутоиммунные пузырные дерматозы, такие как буллезный пемфигоид, хронический буллезный детский дерматоз, рубцующийся пемфигоид, вульгарная пузырчатка и герпетиформный дерматит [16]. Буллезная форма системной красной волчанки также может иметь аналогичные клинические проявления [17]; обнаружение антинуклеарных антител помогает в диагностике [16]. Для буллезной формы системной красной волчанки характерны заживление элементов без образования рубцов, локализация пузырей на незащищенных от солнца участках кожи и лучший, по сравнению с ПБЭ, терапевтический ответ на дапсон [18]. При подозрении на механобуллезную форму ПБЭ следует исключить позднюю кожную порфирию и дистрофический буллезный эпидермолиз, т. к. для этих заболеваний также характерна хрупкость кожного покрова, образование пузырей и рубцов [19]. В таких случаях помогают правильно собранный анамнез жизни (впервые ли обнаружено заболевание с таким проявлением), включая наследственный (наличие у родственников подобных поражений кожи) и данные осмотра, а также гистологическое исследование биоптата кожи в месте пузыря и проведение РНИФ гистологического материала с непораженного участка [20].

**Лечение**

Лечение ПБЭ представляет большие сложности и, по сообщению отдельных авторов, часто оказывается

**Рис. 10.** Диагностический алгоритм при приобретенном буллезном эпидермолизе [3]
**Fig. 10.** Diagnostic algorithm for epidermolysis bullosa acquisita [3]

*Примечание.* АТ — антитела, РпИФ/РнИФ — реакция прямой/непрямой иммунофлюоресценции.
*Note.* АТ (Ab) — antibodies, РпИФ/РнИФ (dIFT/iIFT) — direct / indirect immunofluorescence test.

неэффективным [2]. Во многих случаях пациенты с ПБЭ не реагируют на высокие дозы системных глюкокортикостероидов, азатиоприна, метотрексата и циклофосфамида. Вместе с тем в ряде случаев показана эффективность монотерапии дапсоном [2], а также его комбинации с преднизолоном [21]. Эффективен в лечении ПБЭ и циклоспорин [21], однако токсичность препарата не позволяет его широко использовать в педиатрической практике [3]. В литературе имеются единичные сообщения об эффективности колхицина [22] в высоких дозировках (от 0,6 до 1,5 мг/сут). Колхицин имеет меньше побочных эффектов в сравнении, например, с циклоспорином, используемым для лечения ПБЭ [22]. Плазмаферез и удаление антител к коллагену типа VII из плазмы пациентов с ПБЭ помогают добиться контроля таким же образом, как и у пациентов с пузырчаткой [3]. Отмечалась эффективность использования внутривенного иммуноглобулина (1,7 г/кг) в лечении пациентов с ПБЭ [23]. В некоторых клинических исследованиях показаны положительные результаты применения биологических препаратов против антигена фактора некроза опухоли альфа и антител к CD-антигенам против В-клеток [3]. В случае подбора варианта лечения, продемонстрировавшего свою эффективность, всем пациентам показана поддерживающая системная терапия после достижения ремиссии, уход за открытыми эрозивно-язвенными поражениями кожи (обработка антисептическими растворами и растворами с анилиновыми красителями), профилактика травм.

В качестве терапевтического подхода в лечении ПБЭ может быть использована схема лечения, представленная на рис. 11 [24]. Степень тяжести в данном случае оценивается при первом визите пациента в зависимости от площади поражения кожного покрова. При наличии высыпаний, ограниченными двумя анатомическими областями, степень тяжести расценивается как легкая, а при более распространенном — как средняя либо тяжелая [25]. Ввиду редкости дерматоза специальных стандартов ведения пациентов не разработано. По нашему мнению, дапсон является препаратом первого выбора в лечении ПБЭ у детей, который в представленных случаях не приводил к таким побочным эффектам, как изменение показателей крови, аллергические реакции, нарушение сна, психические расстройства, нарушения функционирования органов желудочно-кишечного тракта. Положительная динамика клинической картины заболевания отмечается уже через неделю лечения дапсоном. В случае появления новых высыпаний на фоне терапии, а также прогрессии заболевания в виде увеличения размеров пузырей лечение интерпретируется как неэффективное.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опираясь на симптомы заболевания, наличие пузырей, милиумов, хрупкость кожи, хроническое течение, необходимо иметь настороженность в плане диагноза ПБЭ у детей. Для идентификации заболевания и дифференциальной диагностики с другими буллезными дерматозами необходимо выполнение РНИФ. Первой линией терапии ПБЭ в детской практике, по нашему мнению, является дапсон.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

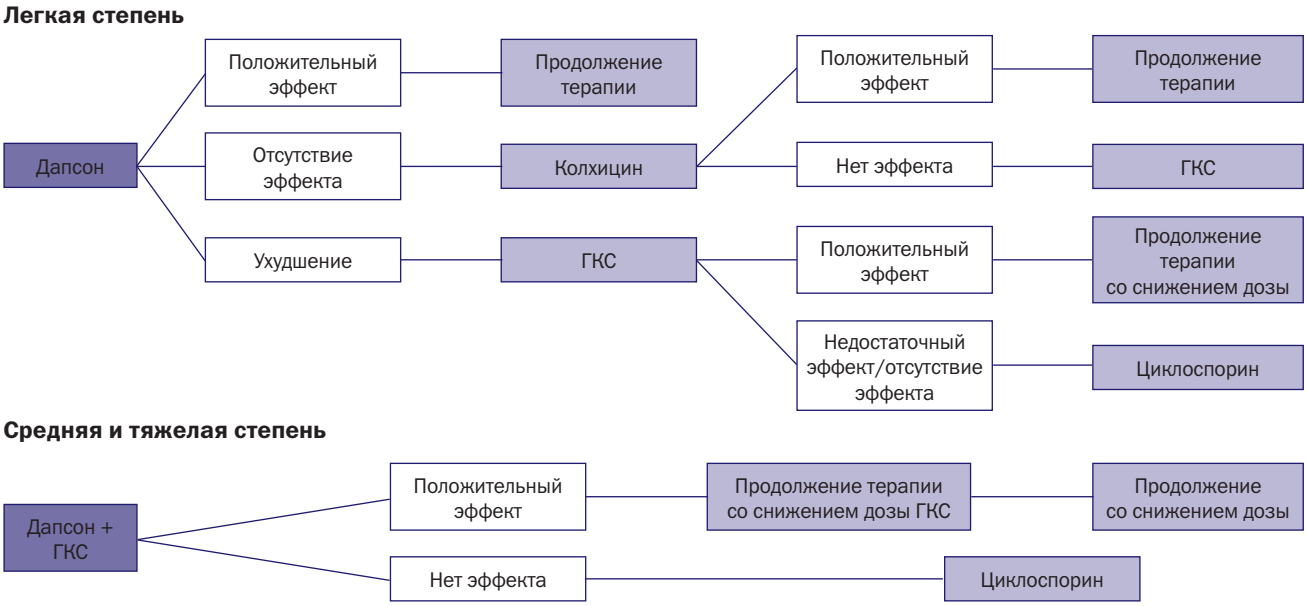
В случае № 1 от матери ребенка получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая. Дата подписания 17.05.2018. От матери пациента получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию. Дата подписания 17.05.2018.

В случае № 2 от матери ребенка получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая. Дата подписания 22.09.2017. От матери пациента получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию. Дата подписания 22.09.2017.

В случае № 3 от отца ребенка получено письменное добровольное информированное согласие на публика-



**Рис. 11.** Схема лечения приобретенного буллезного эпидермолиза [24]
**Fig. 11.** Scheme of epidermolysis bullosa acquisita treatment [24]




*Примечание.* ГКС — глюкокортикостероиды.
*Note.* ГКС (GKS) — glucocorticosteroids.

цию описания клинического случая. Дата подписания 29.08.2018. От отца пациента получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию. Дата подписания 29.08.2018.


### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### FINANCING SOURCE

Not specified.


### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Н. Н. Мурашкин** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, ООО «Зелдис-Фарма».

**А. И. Материкин, Р. В. Епишев** — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis.

**Э. Т. Амбарчян** — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, Jansen.

**Л. А. Опрятин** и **М. А. Нефёдова** подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### CONFLICT OF INTERESTS

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Zeldis Pharma LLC companies.

**Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev** — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, Jansen companies.

**Eduard T. Ambarchyan** — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis companies.

**Leonid A. Opryatin** and **Maria A. Nefedova** confirmed the absence of a reportable conflict of interests.


### ORCID

**Н. Н. Мурашкин**
http:/orcid.org/0000-0003-2252-8570
**Р. В. Епишев**
http:/orcid.org/0000-0002-4107-464
**А. И. Материкин**
http:/orcid.org/0000-0002-6034-8231
**Э. Т. Амбарчян**
http:/orcid.org/0000-0002-8232-8936
**Л. А. Опрятин**
https://orcid.org/0000-0002-0858-8780
**М. А. Нефёдова**
https://orcid.org/0000-0003-1141-9352




### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ


1. Roenigk HH Jr, Ryan JG, Bergfeld WF. Epidermolysis bullosa acquisita. Report of three cases and review of all published cases. *Arch Dermatol*. 1971;103(1):1–10.
2. Hughes AP, Callen JP. Epidermolysis bullosa acquisita responsive to dapsone therapy. *J Cutan Med Surg*. 2001;5(5):397–399. doi: 10.1177/120347540100500505.
3. Woodley DT, Chen M. *Epidermolysis bullosa acquisita*. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al., editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2015. pp. 705–713.
4. Klebes M, Wutte N, Aberer E. Dapsone as second-line treatment for cutaneous lupus erythematosus? A retrospective analysis of 34 patients and a review of the literature. *Dermatology*. 2016; 232(1):91–96. doi: 10.1159/000441054.
5. Russo I, Ferrazzi A, Zanetti I, Alaibac M. Epidermolysis bullosa acquisita in a 17-year-old boy with Crohn's disease. *BMJ Case Rep*. 2015;2015. pii: bcr2015210210. doi: 10.1136/bcr-2015–210210.
6. Kasperkiewicz M, Orosz I, Abeck D, et al. Childhood epidermolysis bullosa acquisita with underlying coeliac disease. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(8):1013–1014. doi: 10.2340/00015555-2110.
7. Elliott GT. Two cases of epidermolysis bullosa. *J Cutan Genitourin Dis*. 1895;13:10.
8. Wong SN, Chua SH. Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: a 2-year review. *Br J Dermatol*. 2002;147:476–480. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04919.x
9. Park SB, Cho KH, Youn JL, et al. Epidermolysis bullosa asquisita in childhood — a case mimicking chronic bullous dermatosis of childhood. *Clin Exp Dermatol*. 1997;22(5):220–222.
10. Caux F, Kirtschig G, Lemarchand-Venencie F, et al. IgA-epidermolysis bullosa asquisita in a child resulting in blindness. *Br J Dermatol*. 1997;137(2):270–275.
11. Asfour L, Chong H, Mee J, et al. Epidermolysis bullosa acquisita (brunsting-perry pemphigoid variant) localized to the face and diagnosed with antigen identification using skin deficient in type vii collagen. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(7):e90–e96. doi: 10.1097/DAD.0000000000000829.
12. Ishii N, Hamada T, Dainichi T, et al. Epidermolysis bullosa acquisita: what's new? *J Dermatol*. 2010;37(3):220–230. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00799.x.
13. Gupta R, Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Dermatol*. 2012;30(1):60–69. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.03.011.
14. Mayuzumi M, Akiyama M, Nishie W, et al. Childhood epidermolysis bullosa acquisita with autoantibodies against the noncollagenous 1 and 2 domains of type VII collagen: case report and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2006;155(5):1048–1052. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07443.x.
15. Lawrence A. Schachner, Ronald C. Hansen. *Pediatric dermatology*. 4th ed. Elsevier, 2011. pp. 978–979.
16. Kridin K. Accessible diagnostic methods to differentiate between epidermolysis bullosa acquisita and other subepidermal autoimmune bullous diseases. *Indian J Dermatol*. 2018;63(5): 445–448. doi: 10.4103/ijd.IJD_75_18.
17. Vassileva S. Bullous systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol*. 2004;22(2):129–138. doi: 10.1016/j.clindermatol.2003.12.020.
18. Gammon WR, Briggaman RA. Bullous SLE: a phenotypically distinctive but immunologically heterogeneous bullous disorder. *J Invest Dermatol*. 1993;100(1):28–34.
19. Schneider-Yin X, Harms J, Minder EI. Porphyria in Switzerland, 15 years' experience. *Swiss Med Wkly*. 2009;139(13–14): 198–206. doi: smw-12496.
20. Callot-Mellot C, Bodemer C, Caux F, et al. Epidermolysis bullosa acquisita in childhood. *Arch Dermatol*. 1997;133(9):1122–1126.
21. Connolly SM, Sander HM. Treatment of epidermolysis bullosa acquisita with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(4):890.
22. Cunningham BB, Kirchmann TT, Woodley D. Colchicine for epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34 (5 Pt 1):781–784.
23. Tayal U, Burton J, Dash C, et al. Subcutaneous immunoglobulin therapy for immunomodulation in a patient with severe epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Immunol*. 2008;129(3):518–519. doi: 10.1016/j.clim.2008.08.003.
24. Самцов А.В., Белоусова И.Э. *Буллезные дерматозы*. — Спб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА»; 2012. — 144 с. [Samtsov AV, Belousova IE. *Bulleznye dermatozy*. Sankt-Peterburg: OOO «Izdatel'sko-poligraficheskaya kompaniya «KOSTA»; 2012. 144 p. (In Russ).]
25. Gupta R, Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Dermatol*. 2012;30(1):60–69. doi: 10.1016/j.clindermatol. 2011.03.011.

# Компания «ВТБ Медицинское страхование» приняла участие в крупнейшем конгрессе по педиатрии

*С 15 по 17 февраля 2019 года в Центре международной торговли в Москве состоялось масштабное мероприятие — XXI Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», **собравший более 6,5 тыс. участников и более 30 тыс. онлайн-просмотров**. В работе конгресса приняла участие компания «ВТБ Медицинское страхование».*

Организатором конгресса выступил Союз педиатров России совместно с Министерством здравоохранения Российской Федерации. Мероприятие было направлено на обсуждение острых проблем современной педиатрии, вопросов совершенствования качества при оказании медицинской помощи застрахованному по полису обязательного медицинского страхования (ОМС) детскому населению РФ, в том числе при выявлении онкологических заболеваний, а также на обмен клиническим, научным и преподавательским опытом, выработку резолюции.

На мероприятии присутствовали представители органов законодательной и исполнительной власти, политические и общественные деятели, эксперты и ученые, преподаватели высшей школы, детские врачи из России, стран СНГ и дальнего зарубежья. **Впервые для организации I Всероссийского семинара «Страховая медицина в оказании медицинской помощи детям России» были приглашены представители крупных страховых медицинских организаций и Федерального фонда ОМС**.

На протяжении трех дней конгресса, который прошел в формате симпозиумов, лекций, пленарных заседаний и круглых столов, участники обсуждали научные и практические проблемы развития педиатрии, результаты аудита качества оказания медицинской помощи детям, вопросы оказания медицинской помощи детям в образовательных организациях и развития международного сотрудничества в области детского здравоохранения и многие другие.

В работе конгресса принял участие топ-менеджмент компании «ВТБ Медицинское страхование» в лице генерального директора Елены Белоусенко и ее заместителей Эльмиры Глубоковской и Михаила Фарбера, а также экспертов компании. В своих выступлениях они рассказали о роли страховых медицинских организаций при выявлении болезней у детей, а также об экспертной деятельности как одном из инструментов управления качеством при оказании медицинской помощи детскому населению. Елена Белоусенко, в частности, прокомментировала: «С 2018 года компания «ВТБ Медицинское страхование» принимает активное участие в пилотных проектах, разработанных в рамках реализации национального проекта «Здравоохранение». Наша основная цель — обеспечить застрахованным по ОМС, в том числе детям, доступную и качественную специализированную медицинскую помощь. Это означает соблюдение условий ее предоставления, включая сроки ожидания оказания медицинской помощи, маршрутизацию пациентов. Одна из главных наших задач — выявление проблемных точек в части своевременного проведения диагностических исследований, ранней постановки диагноза у детей, что увеличивает вероятность полного выздоровления. На круглом столе мы также поделились с коллегами результатами совместного проекта ВТБ МС, Территориального фонда ОМС и Минздрава по внедрению циклической межведомственной модели управления качеством медицинской помощи, когда каждая экспертиза является контрольной и нацелена как на оценку выполнения рекомендаций предыдущих контрольно-экспертных мероприятий, так и на предупреждение новых нарушений и дефектов».

# Отвечая на вызовы современности: российские детские врачи обсудили актуальные проблемы педиатрии*

*Очередной XXI Конгресс педиатров России прошел с большим успехом, приковав к себе внимание более 40 тыс. детских врачей (свыше 6,5 тыс. непосредственных и более 34 тыс. онлайн-участников, которые посредством телетрансляций имели возможность задавать вопросы и получать ответы). Таким образом, более половины педиатров страны пополнили багаж знаний. Столь большой интерес к форуму объясняется не только 12 кредитами в копилку непрерывного последипломного образования (в том числе за счет онлайн-участия), но и возможностью обсудить острые организационные проблемы детского здравоохранения.*



## ЛИСТАЯ КНИГУ ПАМЯТИ

Открывая конгресс, Председатель Исполкома Союза педиатров России, главный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России, академик РАН Лейла Намазова-Баранова предложила вспомнить памятные даты нынешнего года: 250 лет со дня рождения К. Грум-Гржимайло — основателя и издателя популярной медицинской газеты «Друг здравия»; 150 лет Санкт-Петербургской детской больнице им. К. А. Раухфуса; 125 лет организации производства противодифтерийной сыворотки в России Г. Габричевским и применения ее в клинике Н. Филатовым; 125 лет со дня рождения выдающегося российского ученого-педиатра А. Тура; 100 лет со дня рождения замечательного детского хирурга С. Долецкого; 50 лет со дня смерти Г. Сперанского.

— Мы благодарны нашим замечательным предшественникам, из рук которых получили эстафету, — сказала лидер педиатрического сообщества и призвала коллег чаще рассказывать молодежи о заслугах великих медиков.

В рамках конгресса многое в этом году было впервые: I Всероссийский форум «Волонтеры-медики — детям России», I Национальная ассамблея «Защищенное поколение», I Всероссийский семинар «Страховая медицина в охране здоровья детей». Впервые соорганизаторами конгресса помимо Союза педиатров России выступили разные ведомства и профессиональные организации, продемонстрировав пример плодотворного взаимодействия: так, участниками составления научной программы стали 12 профессиональных ассоциаций, 7 федеральных университетов, 7 федеральных научно-исследовательских центров, 2 учреждения другой ведомственной принадлежности, что, конечно же, отразилось на тематике мероприятия. И без того грандиозное, оно приобрело еще большую значимость, удовлетворяя интересы самых широких кругов педиатрического сообщества — и рядовых докторов, и руководителей органов здравоохранения, и ученых.

*На церемонии открытия конгресса зал был полон*

Пленарные заседания, постерные сессии, совещание главных специалистов, «круглые столы», лекции — всего не перечислить: одних только симпозиумов состоялось полторы сотни. При этом от желающих представить свои доклады на форуме, как говорится, отбоя не было. К слову, руководитель Росздравнадзора Михаил Мурашко первым попросил предусмотреть возможность организации семинара по безопасности детей в больнице, который могли бы провести его коллеги на конгрессе педиатров в 2020 г.

Из приветствия Министра науки и высшего образования России **Михаила Котюкова**:

*— В последнее время интенсивно развиваются научные и практические связи в области педиатрии. Совместная работа позволяет находить пути и решения важных задач по укреплению детского здоровья. Уверен, что фундаментальные научные исследования, внедренные в клиническую практику, позволят достичь не только высокого уровня развития педиатрии, но и выполнить задачи, поставленные Президентом страны.*

**Елена Байбарина**, директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России:

*— Конгресс — это реальный праздник духовного единства, праздник нашей команды. Вижу огромное количество участников, горящие глаза и желание совершенствоваться.*

## ВАКЦИНАЦИЯ, СТРАХОВАЯ МЕДИЦИНА, ВОЛОНТЕРСКОЕ ДВИЖЕНИЕ И МНОГОЕ ДРУГОЕ

Невероятным успехом на конгрессе пользовалась ассамблея «Защищенное поколение», посвященная вакцинации и борьбе с антивакцинальным лобби. На ассамблее были представлены не только последние данные по эффективности и безопасности современных вакцин, но и дано много новой информации прикладного характера. Касаясь профилактики инфекций, академик РАН Александр Румянцев заметил, что в Национальный календарь прививок должны быть включены вакцины против ротавируса, гемофильной инфекции, ветряной оспы, менингококковой инфекции, гепатита А, коклюша (ревакцинация), папилломавирусной инфекции. Необходимо провести массовую компанию по повыше-

* Публикуется с разрешения правообладателя (ООО «Медицинская газета»). Источник: Евланова В. Отвечая на вызовы современности [6 марта 2019] // Медицинская газета: электронный журнал. — 2019. — № 9. [Evlanova V. Otvechaya na vyzovy sovremennosti [6 March 2019 ]. Meditsinskaya gazeta: elektronnyj zhurnal. 2019;(9). (In Russ).] Доступно по: http://www.mgzt.ru/9-ot-0603-2019-g/otvechaya-na-vyzovy-sovremennosti.

нию приверженности медицинских работников и населения вакцинации. Между прочим, такое число академиков и членов-корреспондентов, которое собрал симпозиум по профилактике ВПЧ-обусловленных онкологических болезней человека, можно было встретить разве что на сессии РАН. Судите сами: академики А. Каприн и И. Стилиди, В. Краснопольский и В. Поляков, Ю. Лобзин и Н. Брико, А. Румянцев и Н. Володин, директора институтов А. Беляев и С. Иванов, а еще представители законодательной (Т. Кусайко, А. Фаррахов) и исполнительной (И. Коробко, Н. Костенко, Е. Богородская) власти, ряд известных профессоров (Д. Заридзе, С. Харит, Н. Зароченцева, Г. Минкина) и просто участников обсуждали эту актуальнейшую проблему здоровья нации.

Большую популярность снискали традиционные Евразийский форум по редким болезням, Форум детских медицинских сестер и Международный форум детских хирургов. Хирурги, кстати, начали работать еще за несколько дней до начала конгресса на базе Московского НИИ неотложной детской хирургии и травматологии. Большой интерес вызвала научно-практическая конференция «Здравый смысл в неотложной детской хирургии», посвященная 100-летию со дня рождения С. Долецкого, на которой помимо российских докторов присутствовали специалисты из Казахстана, Белоруссии, Узбекистана, Израиля.

— С каждым годом растет интерес к конференции, — отметила профессор Светлана Валиуллина. — Стало хорошей традицией проводить ее в рамках конгресса педиатров России.

А на заседаниях по детской ревматологии и детской онкологии, организованных НИИ ревматологии, РОНЦ им. Н. И. Блохина и Центром им. Дмитрия Рогачёва, педиатры не просто заполнили все сидячие места, но и стояли в проходах. А как иначе? Ведь только на конгрессе педиатров можно в один день послушать блестящие выступления лучших ревматологов и онкологов страны — академиков Е. Насонова, В. Полякова, А. Румянцева, профессоров И. Никишиной, А. Щербины.

Первый Всероссийский семинар «Страховая медицина в охране здоровья детей» проходил утром в воскресенье, и у представителей фонда обязательного медицинского страхования (ОМС) и страховых компаний накануне появилось сомнение по поводу заполняемости зала, но они были приятно удивлены тем, какое количество слушателей собралось в зале и какими активными участниками они оказались! Детские врачи с представителями Федерального фонда ОМС, страховыми компаниями (ВТБ-страхование и др.) обсудили имеющиеся проблемы и пришли к обоюдному согласию открыть на сайте Союза педиатров России окно для вопросов, связанных со страховой медициной, активно вовлекая в ответы компетентных экспертов.

Форум волонтеров, который открыл директор Федерального центра поддержки добровольчества и наставничества в сфере охраны здоровья Минздрава России Г. Надарейшвили, судя по количеству онлайн-просмотров, также оказался востребованным. Обсуждение теоретических вопросов на сессии чередовалось с демонстрацией практических навыков.

— Мы как профессиональная организация, традиционно поддерживающая молодежь, можем сказать, что к нам присоединилась очень большая и активная группа молодых коллег, которая поможет справиться с некоторыми проблемами в педиатрии за счет внутренних резервов, — отметила Л. Намазова-Баранова.

— Санитарно-профилактическое просвещение населения, сопровождение массовых мероприятий, помощь медицинским организациям, популяризация здорового образа жизни — направления, где добровольцы уже громко о себе заявили, — подчеркнула декан педиатрического факультета РНИМУ имени Н. И. Пирогова профессор Л. Ильенко.

*Симпозиум по профилактике онкопатологии собрал ведущих специалистов страны*

«Не бойтесь пускать нас в больницы — это обоюдовыгодное сотрудничество: вам — подспорье, а нам — практика», — мысль, которая звучала в ряде выступлений волонтеров. Кстати, ими отработано в больницах уже свыше 2 млн часов.

Из приветствия руководителя Роспотребнадзора **Анны Поповой**:

*— Проводя большую научную и практическую работу, Союз педиатров России вносит существенный вклад в совершенствование нормативной, правовой и методической базы в области профилактики инфекционных болезней, в том числе Национального календаря профилактических прививок и Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям.*

**Людмила Деньгуб**, заведующая лечебно-профилактическим отделением № 3 Братской детской городской больницы Иркутской области; стаж работы участковым педиатром свыше 30 лет:

*— Приезжаю сюда каждый год. Беру очередной отпуск (все обычно стараются отдыхать летом, а я подгадываю так, чтобы он был в феврале) и отправляюсь в Москву. Меня конгресс воодушевляет. Я вижу здесь всех наших лидеров: А. Баранова, Л. Рошаля, Л. Намазову-Баранову. Слушаю лекции ведущих специалистов. Смотрю, кто стал победителем конкурса «Педиатр года». Приобретаю массу нужной литературы. И чувствую себя счастливой. У меня отпуск получается красочным.*

*Здесь все интересно, одновременно работает 10 залов. Выбираю то, что наиболее актуально в поликлинической работе. Больше всего понравилась сессия по вакцинации. Посетила симпозиумы по нефрологии, перинатальным поражениям нервной системы, абилитации детей с ДЦП и другой патологией.*

*Побывала на совещании главных специалистов, где обсуждались вопросы первичной медицинской помощи. Интересный опыт представили Оренбург, Тюмень. Были показаны результаты реализации проекта «Бережливая поликлиника». У нас тоже появилась такая поликлиника благодаря усилиям главного врача Галины Андреевой. Вот только бы нам врачей побольше. К сожалению, испытываем кадровый дефицит. Укомплектованность участковыми педиатрами не превышает и половину. Правда, в этом году к нам прибыло 3 молодых специалиста, чему мы очень рады.*

**ПАРАДИГМА МЕНЯЕТСЯ**

Директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России Елена Байбарина, выступая с докладом «Задачи педиатрической службы по реализации национального проекта «Здравоохранение», отметила, что проект направлен на улучшение качества, доступности и комфортности медицинской помощи. Одна из целей — снижение младенческой смертности с 5,6 в 2017 г. до 4,5 в 2024. По предварительным данным, за 12 мес минувшего года показатель по стране в целом составил 5,1.

— Низкий вам поклон! — выразила благодарность детским врачам Е. Байбарина. — Уже 44 региона имеют показатель ниже 4,5. Считаем, что цель вполне достижима, чему способствуют многие факторы, в том числе развитие сети перинатальных центров (их уже 93), которые связаны со всеми акушерскими подразделениями каждого региона и фактически в режиме реального времени отслеживают тяжело больных женщин и детей.

Пренатальная диагностика позволила существенно снизить смертность от врожденных пороков развития. Только благодаря неонатальному скринингу по 5 опасным заболеваниям ежегодно выявляются порядка тысячи детей с серьезной патологией, профилактируются умственные нарушения и ранняя смертность.

Начаты строительство и реконструкция 40 детских больниц. И это первый шаг. Дальше развитие получат городские и центральные районные больницы. По 10 млрд рублей в год направляется на приобретение дорогого современного оборудования для дооснащения детских поликлиник. Выделяются средства и на так называемые архитектурно-планировочные решения: крытую колясочную, открытую регистратуру и многое другое для построения комфортной внутренней среды, удобной и понятной навигации, высвобождения времени у врача на общение с ребенком.

Многие регионы за свои деньги реконструируют, дооснащают лечебные учреждения. Параллельно идет внедрение принципов бережливого производства. В тех учреждениях, где им следуют, время ожидания в очереди у регистратуры сократилось в 3,8 раза (было 27 мин, стало 7), время дозвона в регистратуру — в 5 раз, время ожидания пациентом приема врача у кабинета — в 3,3 раза (было 43 мин, стало 13), время работы врача непосредственно с пациентом за счет сокращения временных затрат на бумажную документацию возросло до 9 мин (было 7 мин).

Совершенствование медицинской помощи напрямую связано с квалификацией кадров и их наличием.

— На тысячу человек увеличилась обеспеченность первичного звена педиатрами. И эта тенденция будет развиваться. Ваша задача — заинтересовать этих людей, организовать наставничество, чтобы они закрепились на рабочих местах, — напутствовала Е. Байбарина.

Она также обратила внимание присутствующих на необходимость соблюдения клинических рекомендаций и тесное взаимодействие научных медицинских исследовательских центров (НМИЦ), которые оказывают помощь, осуществляют аудит, проводят телемедицинские консультации. Е. Байбарина призвала к увеличению охвата профилактическими осмотрами и повышению качества их проведения, отметив сложности с осмотрами детей акушерами-гинекологами и урологами-андрологами (имеется колоссальное количество отказов родителей).

— Важно, чтобы и педиатры обращали на это внимание. Даже напоминание вскользь о необходимости посетить детского гинеколога сыграет свою роль, — заметила руководитель Департамента. — Необходимо поменять парадигму здравоохранения, поднять роль человека в сохранении здоровья. Вы должны смотреть на себя и свое предназначение шире: не просто как на людей, которые могут лечить маленьких детей, а как на членов сообщества, способных проводить линию на формирование здорового образа жизни, внедрение новых правильных идей.

По словам Е. Байбариной, траектория развития здравоохранения будет меняться от просто лечения уже запущенных проблем к всеобщей диспансеризации, раннему выявлению и профилактике факторов риска, постоянному мониторингу здоровья в фоновом режиме. Подвижки уже есть как на уровне регионов, так и на уровне федерального центра. Например, вносятся коррективы в программы обучения школьников, чему во многом способствовало совместное совещание министров здравоохранения и просвещения России. Вводятся, как сказала Е. Байбарина, «по-новому сформулированные, не вызывающие оскомину сведения о здоровье» во все практические предметы.

О новом подходе к формированию здоровья говорили и на заседаниях, организованных совместно с Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (руководитель секции — академик Н. Володин) и посвященных здоровью и развитию новорожденных и детей первых месяцев жизни.

*Специалисты из Якутска и Санкт-Петербурга рады встрече на конгрессе*

**Жамиля Иманалиева**, магистрант Медицинского университета Астана (Республика Казахстан):

*— Я приехала сюда как молодой ученый для участия в постерной сессии. Кстати, моя работа «Особенности развития посттрансплантационной анемии у детей после пересадки почки» заняла здесь второе место и получила высокую оценку жюри конкурса научных работ, что меня очень обрадовало. Но так как я практикующий врач-педиатр городской поликлиники, то старалась посетить все симпозиумы, где рассматривались наиболее актуальные вопросы современной педиатрии и, конечно же, нефрологии, поскольку основной предмет моих интересов — дети после трансплантации почки. Особое внимание привлекли темы «Микроаспирационный синдром», «Отоскопия в практике врача-педиатра», «Недостаточность витамина D». О конгрессе узнала из интернета. Приехала за свой счет, пригласив с собой коллегу.*

## ПРОТИВОСТОЯТЬ И ВЫСТОЯТЬ

Напоминая о вызовах современности, среди которых постоянное уменьшение доли детей до 18 лет в структуре населения, массовая урбанизация и миграция населения, ухудшение физического, репродуктивного и когнитивного состояния здоровья детей, смещение взрослых болезней в детский возраст (инсульты, инфаркты и даже ранний дебют болезни Альцгеймера), Л. Намазова-Баранова сделала акцент на совершенствовании помощи детям и решении ряда научных проблем. Прежде всего, нужно решить вопрос о границах педиатрии, поскольку повозрастная градация сильно разнится в международных и отечественных документах.

В последние годы много говорится о значимости программирования здоровья в первые тысячу дней жизни. Но предстоит понять, ограничивается ли этот период именно тысячью дней. По мнению Л. Намазовой-Барановой, новое окно программирования должно охватывать как минимум год преконцепционной подготовки, а также все детство, отрочество и юность.

Неинфекционные хронические болезни начинают проявляться уже у детей первых пяти лет жизни. В связи с этим закономерен вопрос, когда следует начинать профилактические программы? Вообще здоровье продолжает формироваться до 24 лет. Концентрация на вопросах физического, соматического здоровья не совсем правильна, следует думать в целом о развитии ребенка, шире внедрять в педиатрию экономически обоснованные подходы к профилактике наиболее распространенных неинфекционных болезней, присущих взрослому населению.

— Сегодня наибольшие финансовые средства тратятся на наименьшее количество пациентов — на тех, кто уже болен хроническими, прогрессирующими, инвалидизирующими болезнями. Безусловно, пациенты нуждаются в помощи. Но это сомнительный путь с точки зрения здоровьесбережения. Многие более богатые страны, например США, давно идут по нему. Однако улучшения многих показателей, которых можно было бы достичь, направив деньги на профилактические программы, не наблюдается. Поэтому особенно отрадно, что в национальном проекте «Здравоохранение» важная роль отводится как раз профилактике.

— Мы должны основные инвестиции вкладывать в детей, в предупреждение отклонений, — считает Л. Намазова-Баранова. — Российская педиатрическая модель «Лечить не болезнь, а больного» включает холистический компонент, приоритет профилактики, универсальный охват, соблюдение принципов равенства и справедливости. Этот подход был заложен в начале XX века и сохранялся многие десятилетия. Страховая медицина заставила педиатров подвинуться в сторону зарубежной модели, более прагматичной, когда надо лечить не больного, а болезнь, когда врачебная тактика основывается исключительно на жалобах, а не на попытках что-то профилактировать. Сегодня мы в этом сравнялись с зарубежными странами. Насколько это лучше, чем было, не знаю. Но могу сказать, что Всемирная организация здравоохранения во всех документах последнего времени ставит холистический подход на первое место, подчеркивая важность междисциплинарности. А это означает, что нам предлагают обратиться к традиционным ценностям. Может быть, в будущем мы вновь вернемся к тому, чем гордились.

*Выступает Л. Намазова-Баранова*

**Екатерина Медведева**, участковый педиатр Советской районной больницы Ханты-Мансийского автономного округа — Югры:

*— Нахожусь под большим впечатлением от конгресса. Массу всего полезного почерпнула. Очень понравилось выступление Л. Намазовой-Барановой по вакцинации. Многие родители сейчас отказываются от прививок. На симпозиумах мы получили практические советы, как грамотно общаться с такими мамами, как их убедить сделать прививки. На заседании, посвященном вакцинации против гриппа, выступала мама двоих детей и на своем примере рассказывала, как быть.*

*Такие форумы очень важны, как и возможность телемедицинских консультаций. Для нас, работающих в районе, это большая помощь.*

## ТОЧКА РОСТА

«Что бы мы ни делали, какие бы деньги ни вкладывали, не получится с помощью организационных мер и всех возможных ухищрений добиться полного снижения младенческой, детской и материнской смертности. Мы должны искать другие пути», — заявил А. Румянцев и остановился на значении фундаментальных исследований в медицине, которые заставляют по-иному взглянуть на многие вещи. Так, оказалось, что в основе иммунодефицитов, ряда заболеваний, связанных с пороками развития, лежит расстройство клеточной регуляции.

Академик привел новые данные о микробиоте, попытках ее восстановления с помощью фекальной трансплантации. Мир пошел по этому пути, и сегодня даже в России разработаны специальные желатиновые капсулы, в которых отобраны микроорганизмы, полученные от здоровых лиц.

«Нужны клинические исследования в области педиатрии. Наша наука имеет колоссальные перспективы», —

сказал А. Румянцев, подчеркнув, что точкой роста специальности «педиатрия» является биология развития, ее новое понимание.

### ВЫЗОВ НА ДОМ ИЛИ ВИЗИТ В ПОЛИКЛИНИКУ?

Залы, где выступает профессор Владимир Таточенко, всегда переполнены. Не протолкнуться даже в амфитеатр с его внушительными размерами. Казалось бы, обсуждается банальная проблема — острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), а интерес колоссальный, ведь респираторные инфекции отнимают у участкового педиатра более 50% рабочего времени.

«Диагноз «ОРВИ» неприемлем, он должен быть нозологическим, — считает В. Таточенко. — Существующий уровень антибиотикотерапии ОРВИ также неприемлем».

По мнению профессора, следует прекратить полипрагмазию, ограничиваясь при ОРВИ жаропонижающими препаратами, элиминационной терапией и домашними средствами. Необходимо внедрять экспресс-методы выявления гриппа и бета-гемолитического стрептококка группы А. Своевременное выявление и лечение бактериальных инфекций требует изменения схемы обслуживания остро заболевших детей. Помощь на дому привлекательна, но неэффективна, ведь у участкового врача в руках кроме фонендоскопа ничего нет. Боясь пропустить более серьезную патологию, он предпочитает госпитализировать ребенка в стационар, в результате дети с ОРВИ занимают значительную часть коечного фонда. Необходимы изменения в организации первичной помощи детям.

— Вместо того чтобы привести ребенка в поликлинику, сделать анализ крови, мочи, рентген, с тем чтобы исключить бактериальную инфекцию, мы заставляем педиатра на дому у пациента почесывать затылок, — выразил неудовлетворение существующим положением дел В. Таточенко.

**Екатерина Гусакова**, врач-педиатр приемного инфекционного отделения детской городской клинической больницы № 9 имени Г. Н. Сперанского (Москва):

*— На конгрессе не впервые, стараюсь посещать каждый год. Нахожусь здесь полноценные три дня и очень довольна. Как практикующий врач обнаружила в программе очень много значимых для меня тем, начиная от аллергологии и заканчивая инфекционной патологией, неотложными состояниями. Поскольку имею небольшой опыт работы, то мне очень интересны клинические разборы старших коллег. Полученные новые знания попробую применить на практике.*

*Доклады вызывали неподдельный интерес*

### ОСТРАЯ ДИСКУССИЯ

Конгресс стал не просто источником новых знаний, местом повышения квалификации, но и площадкой для обсуждения острых проблем, где, не боясь, можно высказать свою точку зрения и быть уверенным, что тебя услышали, ведь здесь лицом к лицу встречаются педиатры и представители властных структур, причем последние приходят не только с приветствиями, поздравлениями и отчетами на церемонию торжественного открытия, а реально участвуют в работе симпозиумов, совещаний, отвечают на вопросы, делятся планами. Так, Е. Байбарина практически постоянно присутствовала на конгрессе, несмотря на выходные дни. Находилась в активном диалоге с докторами. В качестве подтверждения сказанному можно привести совещание главных специалистов, посвященное нерешенным вопросам. Одним из таких вопросов профессор Николай Ваганов считает несовершенство гинекологической помощи детям, о чем откровенно заявил в выступлении «Нужен ли России детский гинеколог?», обосновав посредством данных официальной статистики необходимость такого специалиста. Дискуссия разгорелась нешуточная.

— Почему специальность детского уролога-андролога в стране есть, а детского гинеколога нет? — поставил вопрос ребром Н. Ваганов.

На это Е. Байбарина ответила, что, дескать, имеются опасения, что введение специальности детского гинеколога ухудшит доступность помощи девочкам и лишит врача, окончившего такую ординатуру, возможности перейти во взрослую гинекологию.

— Считаю, что детский гинеколог необходим, — высказал свое мнение почетный Председатель Исполкома Союза педиатров России академик РАН Александр Баранов. — Давайте смотреть на проблему и с позиции охраны репродуктивного здоровья детей, и с позиции демографии, а не с позиций того, как будет расти гинеколог, в зависимости от того как он будет называться.

— Поднят сложный вопрос, и однозначно ответить на него нельзя. Подумаем и посчитаем, — пообещала Е. Байбарина.

Бурное обсуждение состоялось и по поводу ситуации с оказанием помощи детям, страдающим болезнями кожи и подкожной клетчатки, которые вышли на одно из лидирующих мест. По словам заведующего отделением дерматологии с группой лазерной хирургии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Николая Мурашкина, взрослые дерматовенерологи, имеющие общую подготовку, не способны оказывать квалифицированную помощь детям с дерматозами. А педиатр не разбирается в особенностях кожных болезней, что приводит к ятрогенным осложнениям. Низкая осведомленность дерматологов общего профиля о показаниях и правилах назначения иммуносупрессивной и биологической терапии в детском возрасте — причина ранней инвалидизации детей.

«Детская дерматология — самая запущенная отрасль в охране здоровья детей. И мириться с этим нельзя. Минздрав России должен обратить внимание на эту проблему, подготовить приказ о состоянии службы, наметить конкретные пути», — полагает А. Баранов.

**Ольга Гуменюк**, ассистент кафедры госпитальной педиатрии Саратовского государственного медицинского университета:

*— Конгресс посещаю регулярно с 2005 г. и каждый раз нахожу для себя немало полезной информации. Поскольку я преподаю в университете госпитальную педиатрию, то меня интересовали гастроэнтерология, педиатрия раннего возраста, пульмонология, нефрология, кардиология. Была на симпозиуме, посвященном модернизации высшего медицинского образования, — любопытно, что нас ждет в плане цифрового образования. Посетила симпозиум по витамину D. Вместе с заведующим нашей кафедрой участвовала в подготовке национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации». Наиболее обсуждаемый вопрос — новые дозировки.*

*Мои научные интересы лежат в области маммологии. В нашем регионе очень мало исследований проводится в данной сфере. Пробел сейчас восполняем. Уже обследовали более 2 тыс. девочек-подростков в возрасте от 10 до 18 лет и выявили большой процент заболеваний молочных желез. Возникновению интереса к маммологии я обязана Марине Травиной из НМИЦ здоровья детей. Неоднократно была у нее на мастер-классах, симпозиумах, лекциях. В сложных случаях всегда с ней консультируюсь и очень признательна за помощь.*

## НЕ СНИМАЯ С СЕБЯ ВИНЫ

Не менее острое обсуждение состоялось на секции, посвященной медико-социальным проблемам инвалидности детского населения. По словам профессора Анатолия Симаходского из Санкт-Петербурга, Россия находится на третьем месте в мире по количеству инвалидов.

— Мы все говорим о профилактике инвалидизации, — горячо произнес он. — Какая профилактика, если много истоков инвалидизации исходит из нас: наше недопонимание, недовыполнение, недодиагностика приводят к плачевным результатам. В 2010 г. в стране было 519 тыс. детей-инвалидов, в 2016 — уже 617 тыс. За короткий период — увеличение на 100 тыс. Мы должны просто кричать, что растет инвалидность. Это отнимает огромное количество сил и средств.

Конечно же, недоработка врачей — лишь одна из причин роста детской инвалидности. Здесь очень много других причин. Но, по мнению А. Баранова, необходимо пристальное внимание к этой проблеме, выдвижение ее в приоритетные, смещение акцента в здравоохранении с младенческой смертности (она уже снижена до европейских цифр) на предупреждение инвалидности, в структуре которой доминируют болезни нервной системы, психические расстройства, врожденные аномалии.

Не случайно и Председатель Комитета Совета Федерации Федерального Собрания РФ Валерий Рязанский, приветствуя участников конгресса, акцентировал внимание на необходимости усилить профилактику детской инвалидности:

— Эксперты говорят, что в половине случаев истоки детской инвалидности лежат в перинатальном периоде, поэтому важно разработать комплексную программу по раннему выявлению и коррекции нарушений в развитии ребенка.

Затронул сенатор и проблему сбережения здоровья детей в образовательных организациях:

— Именно школа должна стать той средой, где прививается культура здорового образа жизни. Пока мало что делается. Переломить ситуацию можно только совместными усилиями педагогов, врачей и родителей.

*Диплом победителя конкурса «Детский врач-2018» в номинации «За верность профессии» получает Ирина Ершова*

Конечно же, речь на форуме шла и о клинических рекомендациях. В числе тем, весьма актуальных для педиатрии и нуждающихся в прояснении деталей, — цитомегаловирусная инфекция, в том числе врожденная, и установление диагноза детского церебрального паралича (показатель ДЦП в России в 2 раза выше, чем за рубежом). Была достигнута договоренность о создании двух новых программ, которые потом перерастут в клинические рекомендации, чтобы дать педиатрам реальные инструменты для работы.

**Алла Кузнецова**, профессор кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; Светлана Петрова, доцент этой же кафедры; Яна Мунхалова, заведующая кафедрой педиатрии и детской хирургии Медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М. К. Аммосова (Якутск):

*— Я постоянный участник конгресса, приезжаю ежегодно и получаю немало нового для себя: лекции очень разнообразны. Много интересных симпозиумов: например, по редким заболеваниям, по нефрологии, питанию. Во всем присутствует новизна, и это привлекает.*

*— А я пульмонолог, поэтому меня в большей мере интересуют пульмонологические проблемы, патология раннего детства. Очень содержательным оказался симпозиум по первичным иммунодефицитам.*

*— Первичные иммунодефициты — тема весьма и весьма актуальная. У нас организовано отделение, которое занимается этой проблемой. Выявляемость патологии возросла, в чем немалую роль сыграли настороженность докторов и повышение уровня знаний.*

## ЕСТЬ НА КОГО ОРИЕНТИРОВАТЬСЯ

Официальный уполномоченный при Президенте России по правам ребенка Анна Кузнецова, кстати, мама 6 детей, приветствуя делегатов конгресса, сказала:

— Сегодня есть различные программы по охране здоровья детей, объявлено Десятилетие детства, намечены многочисленные мероприятия по улучшению подходов, совершенствованию помощи детям, но самый главный ключ к успеху — люди.

Каждый педиатр оставляет след в жизни конкретных пациентов — тех, кого наблюдал, лечил, реабилитировал. Так, А. Кузнецова высказала слова благодарности врачу, который спас ее жизнь, когда ей было всего несколько месяцев от роду.

*Соратники в деле охраны здоровья детей Н. Ваганов и А. Баранов (справа)*

— Помощь конкретному человеку — это немало. Однако всегда в педиатрическом сообществе были люди, которые брали на себя смелость заботиться не только о конкретных пациентах, но и о здоровье целого поколения, принимая судьбоносные, порой нелегкие решения. К таким государственникам с полным правом можно отнести А. Баранова, спасшего, как сказал академик РАН Геннадий Онищенко, педиатрию. В трудные для страны годы он сумел объединить детских докторов, организовать конгрессы педиатров, отстоять специальность и многое сделать для ее развития, будучи лидером профессиональной организации и одновременно главным педиатром Минздрава России. Говорят, выдающийся детский врач, ученый, лауреат Ленинской премии академик Александр Тур, 125-летие со дня рождения которого отмечается в нынешнем году, больше всего гордился званием главного педиатра блокадного Ленинграда. Не знаю, гордится ли А. Баранов званием главного специалиста страны, но коллеги высоко оценили его вклад в дело охраны здоровья детей.

Долго не смолкающими аплодисментами приветствовал академика весь зал, демонстрируя уважение и признание, когда ректор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Дмитрий Иванов вручал А. Баранову памятную медаль Юлии Менделевой «За достижения в организации здравоохранения».

*Участников конгресса приветствуют студенты Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева (Саранск)*

Президент Международной ассоциации детских фондов, председатель Российского детского фонда, известный детский писатель Альберт Лиханов вспомнил, как в советское время совместно с А. Барановым три года подряд отправлял медицинский десант в регионы Средней Азии, благодаря чему младенческая смертность в большой тогда стране — СССР — сократилась на 16%:

— Одного этого факта достаточно, чтобы имя А. Баранова было вписано в историю отечественной педиатрии крупными буквами.

**Геннадий Онищенко**, Первый заместитель Председателя Комитета Госдумы РФ по образованию и науке:

*— Конгресс является ярким примером того, как корпорация педиатров проносит через трудные периоды в истории государства великие традиции, заложенные предшественниками досоветского и советского периодов. Вы не забыли традиции, выпестовали их, адаптировали к нынешнему времени.*

## СОХРАНИТЬ ЕДИНСТВО...

Наверное, было бы неправильным не упомянуть о вопросе, который буквально витал в кулуарах конгресса и волновал подавляющее большинство присутствующих — сможет ли педиатрическое сообщество сохранить единство в свете появившихся намеков на раскол. Почувствовав тревогу детских врачей, президент Национальной медицинской палаты Леонид Рошаль выразил эту обеспокоенность с трибуны:

— Произошла смена руководства НМИЦ здоровья детей. Не потерять бы в этой ситуации педиатрию. Мы должны быть вместе, так как за нашей спиной дети.

Л. Намазова-Баранова продолжила:

— Союз педиатров России — профессиональная организация, и у нас не может быть никакой конкуренции внутри профессиональной среды. За что бороться? За лидирующие позиции в каком-то учреждении? Это не наша задача. Наша задача — правильно, эффективно, грамотно лечить пациентов, оказывать им медицинскую помощь наивысшего качества. Вот за это профессиональная ассоциация в ответе. А за какие-то административные решения и назначения пусть несут ответственность те, кто их совершает. Мы готовы работать все вместе на благо детей.

А. Румянцев высказал предложение ко всем ассоциациям пересмотреть графики ежегодных профессиональных мероприятий в сторону совмещения, чтобы организовать более крупные и значимые педиатрические форумы, которые могли бы на своих площадках собирать заинтересованных лиц, избегая нынешнего дробления и попыток внести раскол в педиатрические ряды. Поддержал мысль о единстве, приветствуя педиатров, и В. Стародубов — академик-секретарь медицинского отделения РАН: «Союз педиатров России — самое хорошо организованное профессиональное медицинское сообщество страны».

# Ильина Светлана Владимировна 27.08.1962–22.01.2019

22 января 2019 года ушла из жизни выдающийся педиатр, талантливый ученый и педагог, профессор Иркутского государственного медицинского университета, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней ИГМУ доктор медицинских наук Светлана Владимировна Ильина.

Решение стать врачом пришло к Светлане Владимировне в школьном возрасте, и этот выбор был большим везением для всех: она была талантливым педиатром, блестящим диагностом с энциклопедической начитанностью по профессии, вдумчивым ученым и опытным преподавателем. Несмотря на тяжелую болезнь, Светлана Владимировна не переставала работать: ее последняя консультация состоялась 21 января.

Светлана Владимировна Ильина родилась 27 августа 1962 г. в пос. Двуреченск Сысертского района Свердловской области. В 1985 г. с отличием закончила лечебный факультет Иркутского государственного медицинского института. После окончания вуза и интернатуры три года отработала врачом-педиатром в детском отделении Заларинской центральной районной больницы. Началу преподавательской деятельности предшествовала ординатура в Иркутском государственном медицинском университете. В 2000 г. Светлана Владимировна успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-эпидемиологические особенности вирусных инфекций у детей в районах с разным уровнем техногенного загрязнения окружающей среды», в 2008 г. — докторскую диссертацию на тему «Влияние техногенного загрязнения окружающей среды на эффективность вакцинопрофилактики у детского населения».

Основную работу Светлана Владимировна успешно сочетала с преподавательской деятельностью: занималась подготовкой врачебных кадров как для Иркутской области, так и для Республики Бурятия, в том числе отвечала за последипломную подготовку профильных специалистов. Ею был разработан и запущен в учебный процесс уникальный авторский курс «Вакцинопрофилактика», который в конечном счете стал ступенью к написанию двух учебных пособий, ставших настоящими настольными книгами не только для наших коллег — врачей-педиатров, но и для родителей, бабушек и дедушек, а также всех тех, кто интересуется достижениями современной иммунопрофилактики: «Вакцинация для всех: простые ответы на непростые вопросы» и более популярное издание «Вакцинация для всех: пособие для родителей». В общей сложности Светлана Владимировна опубликовала 150 печатных работ, из них 10 — на английском языке; 9 монографий, в том числе в центральных научных издательствах, издательстве «ПедиатрЪ», из них многие стали настоящими бестселлерами.

Профессиональные и деловые качества Светланы Владимировны Ильиной снискали заслуженное уважение коллег и студентов. Ее ценили, к ней обращались за помощью коллеги по работе, аспиранты, практические работники.

Профессор С. В. Ильина выполняла большую учебно-методическую, педагогическую, воспитательную, лечебную, консультативную, научно-исследовательскую и общественную работу, пользовалась заслуженным авторитетом среди сотрудников университета, врачей, студентов и пациентов. Ею внесен значительный вклад как в теоретическую науку, так и в практическое здравоохранение г. Иркутска.

Светлана Владимировна являлась членом Ученого совета педиатрического факультета, Ученого совета ИГМУ, проблемных комиссий по педиатрии и инфекционным болезням, эпидемиологии и микробиологии ИГМУ, членом правления общественной организации «Ассоциация детских врачей Иркутской области» и редакционной коллегии журнала «Здоровье детей Сибири»; куратором научного общества молодых ученых и студентов на педиатрическом факультете ИГМУ. Принимала непосредственное участие в организации съездов педиатров Иркутской области, Школы детского инфекциониста и вакцинолога для врачей г. Иркутска, ежегодных олимпиад по педиатрии для студентов. За ее плечами — многочисленные выступления и стендовые доклады на всероссийских и зарубежных конференциях. Многократно награждалась грамотами ректора ИГМУ, Департамента здравоохранения г. Иркутска, Министерства здравоохранения Иркутской области, Министерства здравоохранения республики Бурятия.

Светлана Владимировна любила жизнь во всех ее проявлениях. Помимо того, что ей удалось всесторонне реализоваться в профессиональной деятельности, Светлана Владимировна прожила яркую, насыщенную, богатую интересными событиями и полную путешествий жизнь. К ней всегда тянулись люди, любили коллеги, друзья и ученики. Внимательная и отзывчивая, Светлана Владимировна была «человеком нарасхват»: в ее помощи и советах нуждались постоянно. Несмотря на свою занятость, она обладала удивительной способностью успевать помогать всем и всегда. Светлана Владимировна часто повторяла фразу, лаконично отражающую ее подлинное отношение к профессии, пациентам и жизни: «Врачи не отключают телефон».

Прекрасная мать двоих детей, любящая жена и заботливая бабушка, Светлана Владимировна с легкостью успевала делать свою жизнь и жизнь близких ей людей яркой, разнообразной и радостной. Щемящее чувство боли от утраты смешано с благодарностью быть причастным к ней, ее личности, ее талантам и ощущением огромной удачи, что такой человек был частью нашей жизни.

Память о Светлане Владимировне Ильиной навсегда сохранится в наших сердцах.

Союз педиатров России

# Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

## Региональные мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2019 г.

| Мероприятие | Дата проведения | Основные организаторы | Место проведения | Контакты организаторов |
|---|---|---|---|---|
| Школа педиатра: Орфанные заболевания | 28 февраля | НП «ОРМИЗ» совместно с региональным отделением общественной организации «Союз педиатров России» | Красноярск | Хомич Анна: info@ormiz.ru |
| XII Российская научно-практическая конференция с международным участием «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург – 2019». Посвящается памяти проф. И.М. Воронцова | 1–2 марта | Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области | Санкт-Петербург | Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com<br>Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru |
| Школа педиатра: Орфанные заболевания | 5 марта | НП «ОРМИЗ» совместно с региональным отделением общественной организации «Союз педиатров России» | Уфа | Хомич Анна: info@ormiz.ru |
| Конференция «Сохранение и укрепление здоровья детей», Улан-Удэ | 14 марта | Министерство здравоохранения Республики Бурятия ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», региональное отделение Союза педиатров России | Улан-Удэ | Гомбоева Наталья Батовна: natalyagom@yandex.ru |
| Школа педиатра: Орфанные заболевания | 29 марта | НП «ОРМИЗ» совместно с региональным отделением общественной организации «Союз педиатров России» | Сыктывкар | Хомич Анна: info@ormiz.ru |
| Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии» | 28–29 марта | Министерство здравоохранения Республики Коми, ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина», региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» в Республике Коми | Сыктывкар | Кораблёва Наталья Николаевна: kemcard@yandex.ru |
| Республиканская образовательная и научно-практическая конференция «Приоритетные направления в сохранении и укреплении здоровья детей Республики Башкортостан в десятилетии детства 2018–2027гг.», посвященная 100-летию образования Республики Башкортостан | 3 апреля | Союз педиатров России, Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана» | Уфа | Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru |
| Конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии» | 6 апреля | Департамент здравоохранения Приморского края, Институт педиатрии ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России, Приморское отделение Союза педиатров России, Российская академия педиатрии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» г. Хабаровска | Владивосток | Шуматова Татьяна Александровна: shumatov@mail.ru |
| Конференция «Питание и здоровье детей» | Апрель | Министерство здравоохранения Республики Бурятия, Министерство образования и науки Республики Бурятия, ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», региональное отделение Союза педиатров России | Улан-Удэ | Жданова Лариса Владимировна: l.zhdanova@mail.ru<br>Гомбоева Наталья Батовна: natalyagom@yandex.ru |
| XIII Российский форум с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально значимых заболеваний» | 19–20 апреля | Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» | Санкт-Петербург | Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com<br>Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Всероссийская конференция с международным участием «Вакцинопрофилактика актуальных инфекций у детей» | 24–25 апреля | ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» | Иркутск | Петрова Алла Германовна: rudial75@gmail.com |
| IV Российский форум с международным участием «Современная педиатрия. Санкт-Петербург – Белые ночи-2019» | 21–22 июня | Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке полномочного представителя Президента Российской Федерации в Северо-Западном федеральном округе, Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области; ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ | Санкт-Петербург | Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com<br><br>Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru |
| Всероссийская научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» и Четвертый конгресс педиатров Урала с международным участием | Сентябрь | Министерство здравоохранения Свердловской области, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Свердловское отделение Союза педиатров России при поддержке аппарата полномочного представителя Президента Российской Федерации | Екатеринбург | Бородулина Татьяна Викторовна: usma@usma.ru |
| Научно-практическая конференция, посвященная 45-летию образования педиатрического факультета Северо-Осетинской государственной медицинской академии «Актуальные вопросы в педиатрии» | Сентябрь | МЗ РСО-Алания, ФГБОУ ВО «СОГМА» Минздрава России, региональное общество Союза педиатров России | Владикавказ | Бораева Татьяна Темирболатовна: 23510krok@mail.ru |
| Школа для практикующих врачей-педиатров «Школа по детской гастроэнтерологии» | 18 сентября | Департамент здравоохранения Приморского края, Институт педиатрии ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России, Приморское отделение Союза педиатров России, Российская академия педиатрии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» г. Хабаровска | Владивосток | Ламара Артуриксовна Григорян: lamara_grig@mail.ru |
| XI Российский форум с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения» | 27–28 сентября | Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области, Комитета по образованию Санкт-Петербурга; ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена», ФГБОУ ДПО «Санкт-Петербургская академия постдипломного педагогического образования» | Санкт-Петербург | Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com<br><br>Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru |
| XIV Российский форум «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии» | 1–2 ноября | Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области; Управление социального питания Санкт-Петербурга, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» | Санкт-Петербург | Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com<br><br>Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru |
| Республиканская научно-практическая конференция «Здоровье ребенка и современные подходы к его сохранению» | Ноябрь | Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» МЗ РБ, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана» | Уфа | Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru |
| XI Российская научно-практическая конференция «Аллергические и иммунопатологические заболевания — проблема XXI века» | 13–14 декабря | Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России», Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитет по здравоохранению Ленинградской области | Санкт-Петербург | Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com<br><br>Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru |

# Льготная редакционная подписка

Союз педиатров России

**Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Все журналы входят в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК. Адрес редакции: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1. Телефон: +7 (916) 650-01-27, e-mail: sales@spr-journal.ru**

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

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

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

* Стоимость указана для физических лиц. Доставка журналов включена в стоимость.

| | |
|---|---|
| Извещение<br><br>Кассир | Форма №ПД-4<br>ООО Издательство «ПедиатрЪ»<br>(наименование получателя платежа)<br>7728798571<br>(ИНН получателя платежа)<br>№ 40702810738110016525<br>(номер счета получателя платежа)<br>В Сбербанке России ОАО, г. Москва<br>(наименование банка и банковские реквизиты)<br>к/с 30101810400000000225<br>БИК 044525225<br>Подписка на журнал<br>☐ Педиатрическая фармакология ☐ Онкопедиатрия<br>☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год<br>(наименование платежа. нужное отметить)<br>Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.<br>Информация о плательщике:<br>_____<br>(ФИО, индекс, адрес, телефон)<br>_____<br>Плательщик (подпись)_____ |
| Извещение<br><br>Кассир | Форма №ПД-4<br>ООО Издательство «ПедиатрЪ»<br>(наименование получателя платежа)<br>7728798571<br>(ИНН получателя платежа)<br>№ 40702810738110016525<br>(номер счета получателя платежа)<br>В Сбербанке России ОАО, г. Москва<br>(наименование банка и банковские реквизиты)<br>к/с 30101810400000000225<br>БИК 044525225<br>Подписка на журнал<br>☐ Педиатрическая фармакология ☐ Онкопедиатрия<br>☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год<br>(наименование платежа. нужное отметить)<br>Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.<br>Информация о плательщике:<br>_____<br>(ФИО, индекс, адрес, телефон)<br>_____<br>Плательщик (подпись)_____ |

**Редакционная подписка — это:**

***• подписка с любого номера***

Теперь подписаться можно с любого номера на год или на полгода

***• удобство оплаты***

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость.

***Информация для юридических лиц***

Для оформления платежных документов необходимо прислать заявку на подписку (наименование журнала и срок подписки) и реквизиты организации по эл. почте **sales@spr-journal.ru**

**Электронные версии журналов Союза педиатров России на сайте www.spr-journal.ru**