

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)

www.vsp.spr-journal.ru

Учредитель

Общероссийская общественная
организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

Ван Ден Анкер Д., проф.
(Базель, Швейцария);
Намазова-Баранова Л.С., д.м.н.,
проф., академик РАН (Москва, Россия)

Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Островская А.С., vsp@spr-journal.ru

Выпускающий редактор

Суходорова Е.Л.,
redactorspr@spr-journal.ru

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru
Телефон (916) 129-35-36
Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru
Телефон (916) 650-03-48

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81,
корп. 1, этаж 2, помещение № XLIX,
офис 2–8
Телефон (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42
E-mail: redactorspr@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.
Индексируется в базе данных Scopus**

Редколлегия

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

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

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. РАН

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

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Вашакмадзе Н.Д. (Москва), д.м.н., доцент

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

Деев И.А. (Томск), д.м.н., проф.

Захарова Е.Ю. (Москва), д.м.н.

Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США),
проф., иностранный член РАН

Иванов Д.О. (Санкт-Петербург), д.м.н.,
проф.

Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

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

Козлов Р.С. (Смоленск), д.м.н., проф.,
чл.-корр. РАН

Конова С.Р. (Москва), д.м.н.

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

Круглова Л.С. (Москва), д.м.н., доцент

Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Лобзин Ю.В. (Санкт-Петербург), д.м.н.,
проф., академик РАН

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания),
проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., доцент

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф.,
академик РАН

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

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

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

Суходорова Е.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

Федорова О.С. (Томск), д.м.н.

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

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф.,
иностранное член РАН

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф.,
иностранное член РАН

Издатель

Издательство «Педиатр»
117335, г. Москва, ул. Вавилова,
д. 81, корп. 1, этаж 2,
помещение № XLIX, офис 2–8.
www.spr-journal.ru
Телефон: (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42



Печатное периодическое издание «Вопросы современной педиатрии» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 22 октября 2001 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-9996), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМН 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации 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 «Буки Веди», 117246, г. Москва, проезд Научный, д. 19, этаж 2, ком. 6Д, офис. 202; тел.: +7 (495) 926-63-96, www.bukivedi.com, info@bukivedi.com. Знаком информационной продукции не маркируется. Дата выхода в свет 30.10.2020. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2020 / ТОМ 19 / № 5

СОДЕРЖАНИЕ

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- 340 А.С. Симаходский, Ю.В. Горелик, К.Д. Горелик, С.Л. Иванов, Ю.В. Лукашова
СМЕРТНОСТЬ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ НА РАННИХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ, — НЕПРЕОДОЛИМЫЙ БАРЬЕР ИЛИ РЕЗЕРВ СНИЖЕНИЯ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ?

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 346 В.А. Аксёнова, Н.И. Клевно, А.В. Казаков, Д.А. Кудлай, Т.А. Севостьянова, Е.К. Дементьева
ПРЕВЕНТИВНОЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ ЛОКАЛЬНЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИММУНОСУПРЕССИВНУЮ ТЕРАПИЮ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
- 352 В.Е. Мухин, Л.Л. Панкратьева, О.И. Милева, М.Н. Ярцев, Н.Н. Володин
АБСОЛЮТНАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ И РАЗВИТИЕ ИНФЕКЦИЙ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 359 Л.Я. Идрис, М.А. Чундокова, А.Н. Смирнов, Е.Л. Туманова, Н.С. Корчагина, М.А. Голованёв
БИЛАТЕРАЛЬНАЯ СВЕТЛОКЛЕТОЧНАЯ АКАНТОМА ГРУДНЫХ ЖЕЛЕЗ У МАЛЬЧИКА 13 ЛЕТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 364 Т.К. Кручина, К.В. Бручиков, Г.А. Новик
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИДУРСУЛЬФА ЗА БЕТА У РЕБЕНКА С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ II ТИПА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ОБМЕН ОПЫТОМ

- 371 А.А. Камалова, Д.О. Тимофеева, А.Р. Шакирова
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

- 379 П.Г. Габай, С.А. Дронова
ДОПУСК В ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ОРГАНИЗАЦИИ ПРИ ОТКАЗЕ ОТ ВАКЦИНАЦИИ
- 386 В.К. Таточенко
КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ «ДОПУСК В ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ОРГАНИЗАЦИИ ПРИ ОТКАЗЕ ОТ ВАКЦИНАЦИИ», ПОДГОТОВЛЕННОЙ ЮРИДИЧЕСКИМ ОТДЕЛОМ «ФАКУЛЬТЕТА МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА»

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

- 391 ЗАПРУДНОВ АНАТОЛИЙ МИХАЙЛОВИЧ



- ▶ Активная защита от ветряной оспы в удобной шприц-дозе^{1**}
- ▶ Плановая профилактика с 12 месячного возраста двукратно не болевшим и не привитым ранее¹
- ▶ Экстренная профилактика однократно (в первые 72-96 часов после контакта)¹
- ▶ Детям и взрослым групп риска (в том числе призывникам)^{1,2}
- ▶ Зарегистрирован в 93 странах, использовано более 76,9 млн. доз в мире.^{3,4}
Применяется в России с 2008 года⁵

Инструкция по применению вакцины «Варилрикс». Регистрационный номер: ЛСР-001354/08. Торговое наименование препарата: Варилрикс® / Varilrix®. Группировочное наименование: Варилрикс®, вакцина для профилактики ветряной оспы. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. 1 доза в комплекте с растворителем – вода для инъекций. Показания к применению: Плановая профилактика ветряной оспы 12 месяцев, в первую очередь у лиц, относящихся к группе высокого риска, но не имеющих ветряной оспы и не привитых ранее. Экстренная профилактика ветряной оспы у лиц, не болевших ветряной оспой и не привитых ранее, находившихся в тесном контакте с больными ветряной оспой (члены семьи, врачи, средний и младший медицинский персонал, а также другие лица). Протопоказания: Гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины, в том числе к неиммунным, симптомы гиперчувствительности на предыдущее введение вакцины для профилактики ветряной оспы. Тяжелой иммунологической или клеточной иммунодефицитной, также как первичный или приобретенный иммунодефицит (развившийся вследствие лейкоза, лимфом, дисплазии крови, клинических проявлений ВИЧ-инфекции, применения иммуносупрессантов, включая высокодозную терапию кортикостероидами), определяемый по количеству лимфоцитов – менее 1200/мм³, а также при наличии других признаков клеточного иммунодефицита. Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок; при тяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях вакцинацию проводят сразу после нормализации температуры. Беременность или планируемая беременность в течение 1 месяца после вакцинации. Период кормления грудью. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Беременность. Беременным женщинам нельзя вакцинироваться препаратом Варилрикс®. Не следует допускать наступления беременности в течение 1 месяца после вакцинации. Женщинам, планирующим беременность, следует рекомендовать отложить наступление беременности. Соответствующие данные о применении препарата Варилрикс® у человека во время беременности отсутствуют, а исследования репродуктивной токсичности на животных не проводились. Период грудного вскармливания. Данные о применении у женщин в период грудного вскармливания отсутствуют. Способы применения и дозы. Способ введения. Вакцина Варилрикс® предназначена для подкожного введения. Вакцину следует вводить в область дельтовидной мышцы или в переднебоковую область бедра. Вакцину Варилрикс® нельзя вводить внутрисуставно или внутримышечно. Растворитель и восстановленную вакцину перед использованием необходимо визуально проверить на отсутствие механических включений и/или изменение внешнего вида. В случае их обнаружения следует отказаться от применения раствора или восстановленной вакцины. Вакцину Варилрикс® нельзя смешивать в одном шприце с другими вакцинами. Неконтактный препарат и отходы от его использования должны быть уничтожены в соответствии с требованиями, принятыми в РФ. Сроки вакцинации. Плановая профилактика. По 1 дозе вакцины (0,5 мл) двукратно. Рекомендованный минимальный интервал между прививками должен составлять 6 недель. Экстренная профилактика. Вакцинацию проводят однократно 1 дозой вакцины (0,5 мл) в течение первых 96 часов после контакта (предпочтительно в течение первых 72 часов). Вакцинация групп высокого риска. См. подробно в полном инструкции по медицинскому применению. Безвозмездность вакцины. Варилрикс® может быть введен тем, кто уже был вакцинирован другой вакциной для профилактики ветряной оспы. Курс вакцинации против ветряной оспы, начатый препаратом Варилрикс®, может быть продолжен другой вакциной для профилактики ветряной оспы. Побочные действия: Профиль безопасности вакцины, приведенный ниже, основан на данных, полученных для 5 369 доз вакцины, вводившейся детям, подросткам и взрослым. Представлены нежелательные реакции, встречающиеся очень часто ($\geq 10/100$), часто ($\geq 1/100$ и $\leq 1/100$), иногда ($\geq 1/1000$ и $\leq 1/1000$): инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, лимфаденопатия, раздражительность, головная боль, сонливость, кашель, ринит, тошнота, рвота, боль в животе, визуально не сходная с ветрянушкой, вызванным Varicella zoster, сыпь, соприкасаясь с высыпаниями при ветряной оспе, прурит, раздражение, малялия, боль и покраснение в месте инъекции, в месте инъекции, повышение температуры тела (ректально $\geq 38,5^\circ\text{C}$, в подмышечной впадине или ротовой полости $\geq 37,5^\circ\text{C}$). Предостережения: Зарегистрированы отдельные сообщения о случайных нежелательных реакциях. В некоторых из них сообщалось о развитии таких симптомов, как летаргия, судороги. В других случаях предостережения не привели к развитию нежелательных явлений. Взаимодействие с другими препаратами. При необходимости постановки туберкулиновой пробы она должна быть проведена до вакцинации, поскольку по имеющимся данным живые вирусные вакцины могут вызвать временное снижение чувствительности кожи к туберкулину. В связи с тем, что подобное снижение чувствительности может сохраняться до 6 недель, не следует осуществлять туберкулинодиагностику в течение указанного периода времени после вакцинации во избежание получения ложноположительных результатов. Вакцинация препаратом Варилрикс® возможна не ранее чем через 3 месяца после введения иммуноглобулинов или после трансплантации. Следует избегать назначения салicyлатов в течение 6 недель после вакцинации препаратом Варилрикс®, поскольку имелись сообщения о развитии синдрома Рейя на фоне инфекции, вызванной естественным вирусом ветряной оспы. Одновременное назначение с другими вакцинами: Варилрикс® может вводиться одновременно с инвактивированными вакцинами национального календаря профилактических прививок РФ и календаря прививок по эпидемическим показаниям РФ, за исключением антирабической вакцины. Препарат Варилрикс® может быть назначен в один день с вакцинами для профилактики кори, краснухи и паротита. При этом различные вакцины вводятся в разные участки тела. Здоровье лиц. Варилрикс® может применяться одновременно с любыми другими вакцинами. При применении с коревой вакциной, в случае если прививки не были сделаны в один день, рекомендуется интервал 30 дней. Пациенты из групп высокого риска. Варилрикс® не следует назначать одновременно с другими живыми аттенуированными вакцинами, за исключением комбинированной вакцины против кори, краснухи и паротита. Однако если эти вакцины не были назначены одновременно, то интервал между их назначением для достижения максимального уровня защиты должен составлять не менее 30 дней. Общественные лица. Как и при любой другой вакцинации, минимальный эффект может развиться не во всех случаях индивидуальной

Было показано, что, как и при введении других вакцин для профилактики ветряной оспы, у лиц, применяющих препарат Варипакс®, могут в дальнейшем наблюдаться случаи заболевания ветряной оспой. Однако такие случаи ветрянки обычно протекают в легкой форме, с несильными клиническими элементами сыпи и менее выраженным повышением температуры тела, по сравнению со случаями ветряной оспы у невакцинированных лиц. Было показано, что в ряде случаев может встречаться передача вакцинного штамма вируса от вакцинированных лиц с сыпью к контактным серонегативным лицам. Нельзя исключать передачу вакцинного штамма вируса контактным серонегативным лицам от вакцинированных лиц при отсутствии у последних элементов сыпи. При вакцинации в течение первых 72 часов после контакта с инфекцией, вызванной естественным вирусом ветряной оспы, защита от ветряной оспы может быть достигнута не полностью. Вакцинированные пациенты, у которых выявляются высыпания в течение 3 недель после вакцинации, должны исключить любые контакты с беременными женщинами (особенно в течение первого триместра беременности) и лицами с иммунодефицитными состояниями на период 14 дней с момента появления последних высыпаний. Следует принимать адекватные меры контрацепции в течение одного месяца после вакцинации препаратом Варипакс®. Данные о применении вакцин Варипакс® у лиц с иммунодефицитными состояниями ограничены, поэтому вакцинацию следует проводить с осторожностью и только в том случае, когда, по мнению врача, польза превышает риск. У лиц с иммунодефицитными состояниями, не имеющих противопоказаний к вакцинации, как и у иммунокомпетентных пациентов, может не вывиться иммунная защитная реакция, соответственно защита вакцинированных может зависеть от ветряной оспы, несмотря на правильно проведенную вакцинацию. Лица с иммунодефицитными состояниями должны находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков ветряной оспы. Форма выпуска, условия хранения. Лиофилизат: по 0,5 мл (1 доза) во флакон прозрачного бесцветного стекла, укупоренный пробкой из резины и алюминиевым колпачком под обкатку с срывным язычком. Растворитель: по 0,5 мл в ампулу прозрачного бесцветного стекла. По 0,5 мл в ампулу прозрачного бесцветного стекла вместимостью 1 мл с пипетой или без иголки. Канюли или закрытые колпачком из резины. Шприц без иглы закрыт колпачком из резины. По 1 флакону в шваблях и 1 ампула с растворителем в блистере из полнотелого высокопрочного пластика в пакете картонной и инструкции по применению. По 1 флакону в шваблях и 1 шприц с растворителем и 2 иглы в блистере из полнотелого высокопрочного пластика в пакете картонной и инструкции по применению. По 1 флакону в шваблях, 1 шприц без иглы с растворителем в блистере из полнотелого высокопрочного пластика в пакете картонной и инструкции по применению. По 100 флаконам в шваблях и 1 пакету картонную с 10 инструкциями по применению. Растворитель по 25 ампул в полнотелом блистере, по 4 блистера в отдельной пакете картонной. Упаковка, содержащая один флакон с лиофилизатом и ампулу или шприц с растворителем, – по рецепту врача. Упаковка, содержащая 100 флаконов с вакцинной и одной ампулой, содержащая 100 ампул с растворителем, предназначена для лечебно-профилактических учреждений. Срок годности: Лиофилизат вакцины – 2 года, растворителя – 5 лет. Срок годности комплекта указывается по наименьшему сроку годности одного из компонентов. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. Датой окончания срока годности является последний день месяца, указанного на упаковке. Условия хранения: Лиофилизат хранить при температуре от 2 до 8°С. Хранить в защищенном от света месте. Растворитель хранить при температуре от 2 до 25°С. Не замораживать. Комплекс лиофилизат, растворитель, с иглами или без иглы хранить при температуре от 2 до 8°С. Не замораживать.

* Варилрикс® – живая аттенуированная вакцина для профилактики ветряной оспы, представляет собой живой аттенуированный вирус Varicella Zoster (штамм Ока), культивированный в культуре диплоидных клеток человека MRC-5. зарегистрированная торговая марка компании ГлаксосмитКляйн Байолоджикалс с.а., Бельгия; ** После приготовления вакцины

1. Адаптировано: Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Варилрикс ЛСР-001354/08. 2. Адаптировано: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» с изменениями и дополнениями: от 16.06.2016 N370н и от 13.04.2017 N 175н, 19.02.2019, 24.04.2019.

3. Собственные данные компании производителя. Data on file 2018N388315_00. 4. Собственные данные компании производителя. Data on file 2018N388524_00. 5. Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/>. 07.09.2020.

На правах рекламы. Информация, содержащаяся в данной рекламе, предназначена для сотрудников здравоохранения. Необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата. Полная версия инструкции по медицинскому применению препарата может быть предоставлена по запросу. Если вы хотите сообщить о нежелательном явлении на фоне применения препарата GSK, пожалуйста, обратитесь по адресу: 125167, Москва, Ленинградский проспект, д. 37а, к. 6, БЦ «Арскус ИБ» АО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг»; или по тел.: +7 495 777-89-00, факс: +7 495 777-89-04; или по электронной почте FAEUU.PV4customers@rsk.com

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)



The Union
of Pediatricians
of Russia

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)

www.vsp.spr-journal.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

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

Deputy editors-in-chief

Namazova-Baranova L.S., PhD,
professor, academician of RAS
(Moscow, Russian Federation);
Van Den Anker D., MD, PhD, prof.
(Basel, Switzerland)

Research editor

Saygıtov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Ostrovskaya A.S., MD,
vsp@spr-journal.ru

Publishing editor

Sukhacheva E.L.,
redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru
Phone: (916) 129-35-36
Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: (916) 650-03-48

Correspondence address

"Paediatrician" Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
Phone: (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42
E-mail: redactorspr@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. The journal is
indexed in Scopus.**

Editorial board

Albitsky V.Yu. (Moscow), PhD, prof.

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, prof.

Balykova L.A. (Saransk), PhD, prof.,
corresponding member of RAS

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, RAS prof.

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

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

Deev I.A. (Tomsk), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), MD,
PhD, prof.

Fedorova O.S. (Tomsk), PhD

Ivanov D.O. (Saint Petersburg), PhD, prof.

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

Kharit S.M. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Klochko O.A. (Moscow), MD, PhD

Konova S.R. (Moscow), PhD

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

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, prof.,
corresponding member of RAS

Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, prof.,
corresponding member of RAS

Kruglova L.S. (Moscow), PhD, assistant
professor

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

Lobzin Yu.V. (Saint Petersburg), PhD, prof.,
academician of RAS

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

Murashkin N.N. (Moscow), PhD, assistant
professor

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

Novik G.A. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD,
PhD, prof.

Pechkurov D.V. (Samara), PhD, prof.

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Polyakov V.G. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Rakhmanina N. (Vashington, USA), MD,
PhD, prof.

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

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

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, prof.,
foreign member of RAS

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

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

Ustinova N.V. (Moscow), PhD

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

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD,
assistant professor

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

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

Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, prof.,
foreign member of RAS

Zakharova E.Yu. (Moscow), PhD, prof.

Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof.,
foreign member of RAS

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveil-
lance 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 at Buki Vedi Printing House, 19 Nauchny
proezd, Moscow, Russia, 117246;
tel.: +7 (495) 926-63-96, www.bukivedi.com,
info@bukivedi.com.
Signed for printing 30/10/2020.
Edition 7000 copies
Subscription indices are in catalogue «Pochta
Rossii» 4843. Free price.

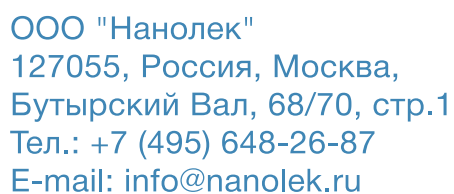


МЫ ЗАЩИЩАЕМ ЖИЗНИ И ЗДОРОВЬЕ,
ДЕЛАЯ СОВРЕМЕННЫЕ МИРОВЫЕ
ТЕХНОЛОГИИ ДОСТУПНЫМИ КАЖДОМУ

Хантераза®

Идурсульффаза бета

Препарат для лечения МПС II типа (синдрома Хантера)



Перед назначением препарата Хантераза®, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2020 / V. 19 / № 5

CONTENT

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

- 340 Anatoly S. Simakhodsky, Yulia V. Gorelik, Konstantin D. Gorelik, Sergey L. Ivanov, Yulia V. Lukashova
MORTALITY OF CHILDREN BORN ON EARLY GESTATIONAL AGE: IS IT THE IMPASSABLE BARRIER OR THE RESERVE FOR REDUCING THE INFANTS MORTALITY?

ORIGINAL ARTICLE

- 346 Valentina A. Aksenova, Nadezda I. Klevno, Alexey V. Kazakov, Dmitry A. Kudlay, Tatyana A. Sevostyanova, Elena K. Dementyeva
PREVENTIVE TUBERCULOSIS SERVICES REDUCES THE RISK OF LOCAL FORMS OF TUBERCULOSIS DEVELOPMENT IN CHILDREN ON IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY: RETROSPECTIVE COHORT STUDY
- 352 Vladimir E. Mukhin, Lyudmila L. Pankratyeva, Olga I. Mileva, Mikhael N. Yartsev, Nikolay N. Volodin
ABSOLUTE NEUTROPENIA AND INFECTION DEVELOPMENT IN PREMATURE INFANTS IN EARLY NEONATAL PERIOD: CROSS-SECTIONAL STUDY

CLINICAL OBSERVATION

- 359 Lamiya Ya. Idris, Madina A. Chundokova, Alexey N. Smirnov, Elena L. Tumanova, Natalia S. Korchagina, Maxim A. Golovanev
BILATERAL PALE CELL ACANTHOMA OF MAMMARY GLANDS IN 13 YEARS OLD BOY: CLINICAL CASE
- 364 Tatiana K. Kruchina, Konstantin V. Bruchikov, Gennady A. Novik
EXPERIENCE OF IDURSULFASE BETA ADMINISTRATION IN THE CHILD WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE II: CLINICAL CASE

EXCHANGE OF EXPERIENCE

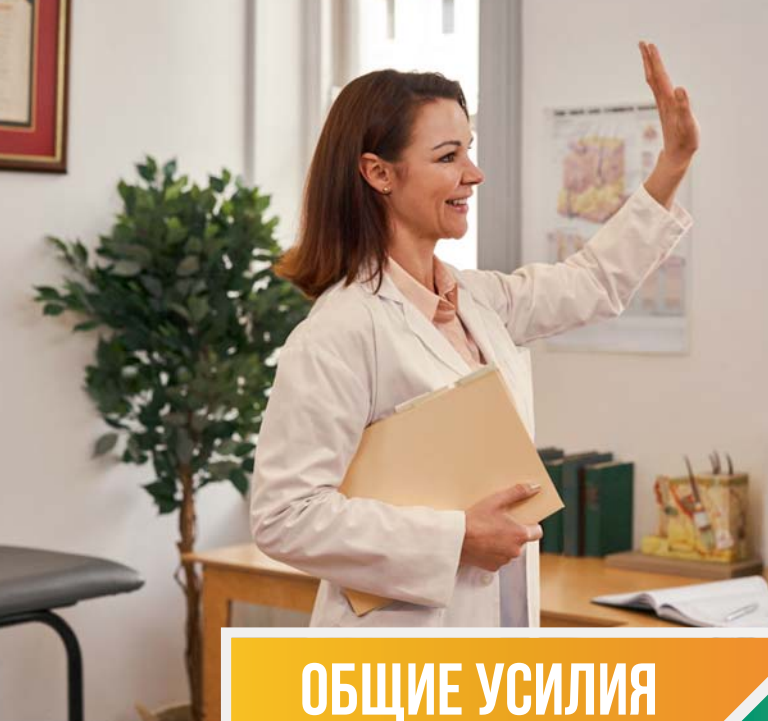
- 371 Aelita A. Kamalova, Daria O. Timofeeva, Almazia R. Shakirova
MODERN ASPECTS OF CELIAC DISEASE DIAGNOSIS IN CHILDREN

EXPERT OPINION

- 379 Polina G. Gabay, Sophia A. Dronova
ADMISSION TO EDUCATIONAL ORGANIZATIONS IN CASE OF REFUSAL TO VACCINATE
- 386 Vladimir K. Tatochenko
COMMENTARY ON THE ARTICLE "ADMISSION TO EDUCATIONAL ORGANIZATIONS IN CASE OF REFUSAL TO VACCINATE" PREPARED BY THE LEGAL DEPARTMENT OF THE "FACULTY OF MEDICAL LAW"

IN MEMORY OF

- 391 ZAPRUDNOV ANATOLII MIKHAILOVICH



ОБЩИЕ УСИЛИЯ



ОБЩИЙ УСПЕХ

ДУПИКСЕНТ® — ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ ТАРГЕТНЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ для ТЕРАПИИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ*^{1,2}

- » Подавляет действие одновременно двух ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 – медиаторов воспаления, лежащего в основе atopического дерматита²
- » Способствует уменьшению зуда, стойкому очищению кожи и длительному контролю над заболеванием**³⁻⁴
- » Благоприятный профиль безопасности: частота нежелательных явлений сопоставима с плацебо⁴⁻⁵

*Первый и единственный препарат, зарегистрированный к медицинскому применению на территории РФ. Под неконтролируемым atopическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения подразумевается недостаточный ответ на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению¹.

**39% пациентов в группе дупилумаба достигли чистой или почти чистой кожи уже через 16 недель терапии, по сравнению с 12% пациентов в контрольной группе (P<0.0001). Через 52 недели терапии 51% и 13% пациентов в группе дупилумаба и в контрольной группе соответственно (P<0.0001) отметили снижение пиковой интенсивности кожного зуда на 4 балла и более при оценке по 11-балльной нумерологической шкале⁴.

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. 2. Gandhi NA, et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(1):35-50.
3. Simpson EL et al. N Engl J Med. 2016; 375(24): 2335–2348. 4. Blauvelt A et al. Lancet. 2017; 389: 2287–2303. 5. Han Y, Chen Y et al. J Allergy Clin Immunol. 2017 Sep;140(3):888-891.

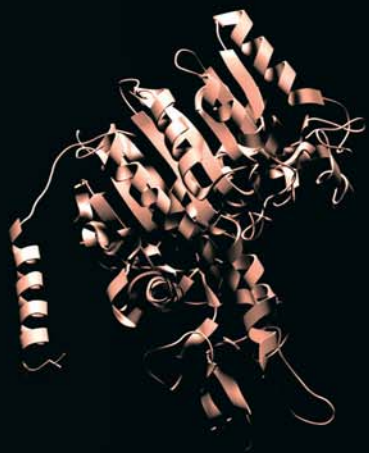
Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: atopический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 6 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормональнозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 6 лет у пациентов с atopическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения, детский возраст до 12 лет для пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустоявшимися эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью: при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Atopический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг) и введения далее 300 мг каждые две недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг ежедневно. Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у пациентов с atopическим дерматитом в возрасте 6-17 лет: для пациентов с массой тела от 15 до 30 кг начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели, для пациентов с массой тела от 30 до 60 кг начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели или начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым atopическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент®, лечение начинают с дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели. Хронический полипозный риносинусит: начальная рекомендуемая доза для взрослых пациентов — 300 мг, далее 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с atopическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции. Профиль нежелательных реакций у подростков с бронхиальной астмой и/или с atopическим дерматитом 12 лет и старше был схож с таковым у взрослых пациентов. Частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, были конъюнктивит, реакции и отек в месте инъекции.

SANOFI GENZYME

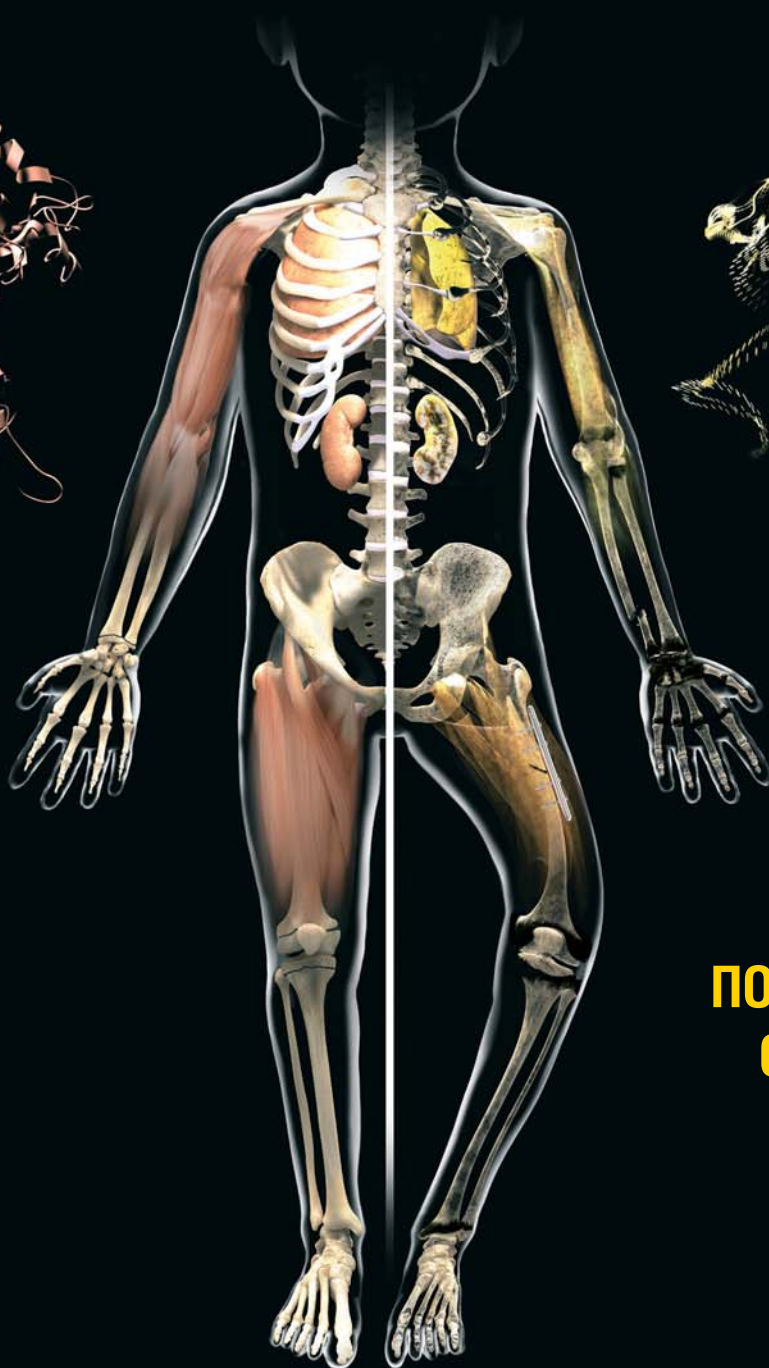
Для работников здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция) 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
MAT-RU-2001530-1.0-09/2020

Дупиксент®
(дупилумаб)



**ЖИЗНЕННО
ВАЖНЫЙ
ФЕРМЕНТ**



**ДЕФИЦИТ
ФЕРМЕНТА
ПОТЕНЦИАЛЬНО
СМЕРТЕЛЕН**

ПРИ ГИПОФОСФАТАЗИИ ДЕФИЦИТ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ

**ПРИВОДИТ К РАЗРУШЕНИЮ КОСТНОЙ ТКАНИ,
ПОВРЕЖДЕНИЮ ДРУГИХ ОРГАНОВ И, ВОЗМОЖНО, К СМЕРТИ^{1, 2}**

Узнайте больше на hypophosphatasia.ru

1. Whyte MP. Hypophosphatasia: nature's window on alkaline phosphatase function in humans. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ, eds. Principles of Bone Biology. Vol 1, 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008:1573-1598. 2. Barvencik F, Bell FT, Gebauer M, et al. Skeletal mineralization defects in adult hypophosphatasia – a clinical and histological analysis. Osteoporos Int. 2011;22(10):2667-2675.

ООО «Сви́кс Биофарма»
125047, г. Москва, 1-я Тверская-Ямская ул., д. 23, стр. 1, эт. 5, пом V ком. 4

Swixx  **BioPharma**

Современные препараты доступны для всех

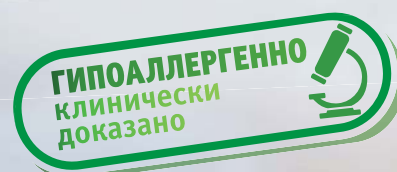
ИММУНОПРОФИЛАКТИКА МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ.

Методические рекомендации

Авторы: А.А.Баранов, Л.С. Намазова-Баранова,
В.К. Таточенко и др.

2-е издание, переработанное и дополненное.

Методические рекомендации освещают вопросы иммунопрофилактики менингококковой инфекции у детей. Менингококковая инфекция, обусловленная *Neisseria meningitidis*, остается одной из важнейших причин инвалидности и смертности пациентов всех возрастов от вакциноуправляемых болезней. В настоящем издании представлена ключевая информация о возбудителе, способах его распространения, основных клинических проявлениях заболеваний, вызванных *N. meningitidis*, полностью раскрыты особенности и схемы наиболее эффективного метода профилактики менингококковой инфекции — иммунизации. В рекомендациях подробно представлена характеристика вакцин, зарегистрированных на территории Российской Федерации, рассмотрены общие принципы вакцинации детей, включая пациентов с хронической патологией. Подробно разъяснен алгоритм действий при проведении активной иммунопрофилактики менингококковой инфекции как среди здоровых, так и пациентов с сопутствующими нозологиями. Методические рекомендации предназначены практикующим педиатрам, аллергологам-иммунологам, инфекционистам, врачам общей практики, а также студентам медицинских вузов.



*Первый выбор для первого знакомства с соответствующей категорией продукции «ФрутоНяня». Гипоаллергенность клинически доказана в НИИЗД в 2011, 2013, 2016, 2018 гг., исследование прошли 20 продуктов прикорма «ФрутоНяня»: сок из яблок осветленный, сок из груш осветленный, сок из яблок и груш с мякотью, пюре из яблок, пюре из груш, пюре из чернослива, пюре из брокколи, пюре из цветной капусты, пюре из тыквы, пюре из кролика, пюре из индейки, каша рисовая безмолочная, обогащенная витаминами и минеральными веществами, каша рисовая безмолочная обогащенная витаминами и минеральными веществами и пребиотиками, каша гречневая безмолочная, обогащенная витаминами и минеральными веществами, каша гречневая безмолочная обогащенная витаминами и минеральными веществами и пребиотиками, сок из яблок прямого отжима, сок из яблок и груш прямого отжима, сок из яблок и слив прямого отжима, сок из яблок и черной смородины прямого отжима, пюре из кабачков. Идеальным питанием для ребенка раннего возраста является грудное молоко. Перед введением прикорма необходимо проконсультироваться с педиатром. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФрутоНяня» смотрите на индивидуальной упаковке. На правах рекламы.



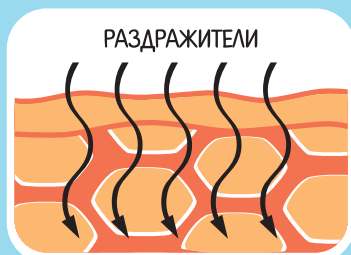
ОТСКАНИРУЙ

БАЗОВЫЙ УХОД ЗА КОЖЕЙ ДЕТЕЙ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

atopic®

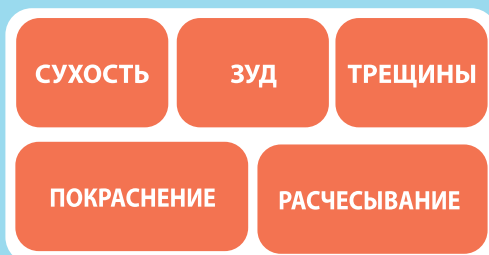
УЛУЧШАЕТ СОСТОЯНИЕ КОЖИ
И САМОЧУВСТВИЕ МАЛЫША

РЕМИССИЯ



СУХАЯ КОЖА

ОБОСТРЕНИЕ



Частота обострений во многом зависит от состояния эпидермального барьера

РАЗДРАЖЕННАЯ КОЖА

1

Кожа ребенка с АтД должна содержаться в чистоте с головы до пяток

2

Эмоленты следует применять постоянно в течение дня, чтобы кожа не была сухой ни минуты

3

На раздраженную кожу (за исключением мокнущих участков) следует наносить успокаивающие средства, снимающие зуд и раздражение

Целью наружной терапии АтД является не только купирование воспаления и зуда, но и восстановление барьерной функции кожи, а также обеспечение правильного и ежедневного ухода за кожей*.

*Клинические рекомендации для педиатров «Аллергология и иммунология», под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова и Р.М. Хаитова: Союз Педиатров России [и др.]. – 4-е изд., испр. и доп. – М.: Изд-во «ПедиатрЪ», 2018. – 492 с.

Цикл развития АтД



- Полноценный уход за кожей при atopическом дерматите
- Самые необходимые средства
- Доказанные эффективность и безопасность
- Для детей с грудного возраста

www.atopicbaby.ru



**ДЛКЛ: УГРОЖАЮЩЕЕ ЖИЗНИ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ
С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ,
ВКЛЮЧАЯ ПЕЧЕНЬ, СЕЛЕЗЕНКУ, КИШЕЧНИК, СОСУДЫ И ДР.¹**

ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕЧЕНИ? ПОДУМАЙТЕ О ДЕФИЦИТЕ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ (ДЛКЛ).



**ДЛКЛ ТРЕБУЕТ ПРОВЕДЕНИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ
И АКТИВНОГО МОНИТОРИНГА В СВЯЗИ С ВОЗМОЖНЫМ
РАЗВИТИЕМ ГУБИТЕЛЬНЫХ И НЕПРЕДСКАЗУЕМЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ^{1,2}**

Литература:

1. Bernstein DL, et al. *J Hepatol.* 2013;58:1230-43. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.014.
2. Reiner Ž, et al. *Atherosclerosis.* 2014;235:21-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.

PM-RU-2019-12-1201

А.С. Симаходский¹, Ю.В. Горелик², К.Д. Горелик², С.Л. Иванов², Ю.В. Лукашова³¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Городской детский многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Смертность детей, родившихся на ранних сроках гестации, — непреодолимый барьер или резерв снижения младенческой смертности?

Контактная информация:

Симаходский Анатолий Семёнович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом неонатологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, **e-mail:** simanat@inbox.ru**Статья поступила:** 26.05.2020, **принята к печати:** 23.10.2020

В России, как и во всем мире, признанной является проблема недоношенных детей. В статье рассматриваются вопросы уровня и структуры смертности глубоконедоношенных детей в течение 2015–2019 гг. Цель исследования — на основании изучения отчетов родовспомогательных учреждений, детских поликлиник, детских стационаров, статистических органов, результатов запросов Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС) по Санкт-Петербургу и Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) выявить значимые причинно-следственные связи высокой смертности недоношенных детей и детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Основные демографические показатели представлены объединением «Петростат», исследованы формы Росстата, предоставленные Центром анализа и прогноза здоровья матери и ребенка Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга: № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» (утверждена приказом Росстата № 591 от 27.11.2015); № 19 «Сведения о детях-инвалидах», состоящих на учете в детских поликлиниках (утверждена приказом Росстата № 866 от 27.12.2016); № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» (утверждена приказом Росстата № 723 от 05.12.2014); № 30 «Сведения о медицинской организации» (утверждена приказом Федеральной службы государственной статистики от 03.08.2018 № 483 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья»), представленную СПб ГБУЗ «Медико-информационный аналитический центр» (МИАЦ); ответы ТФОМС по Санкт-Петербургу и общественного объединения РАРЧ. Авторами проанализированы показатели рождаемости и смертности недоношенных детей с установлением группы детей с ЭНМТ. Выявлены высокие уровни смертности в первые недели жизни (22–23), преимущественно связанные с инфекционными процессами. Рост показателя невынашивания авторы связывают с широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), использование которых проводится за счет как средств обязательного медицинского страхования, так и других внебюджетных источников. Сделано предположение о возможных нарушениях показаний и противопоказаний к ВРТ, кратности проведения процедур. Отмечается сложность в оценке эффективности ВРТ вследствие недостаточной информации, предоставляемой отчетной формой № 32 Росстата. Обсуждается вопрос необходимости введения новой статистической формы, которая отражала бы сведения о проведении ВРТ, возможности оценки эффективности современных инвазивных методов лечения бесплодия и неукоснительного представления медицинскими организациями отчетов по применению указанных методов.

Ключевые слова: ранние сроки гестации, недоношенные дети, экстремально низкая масса тела, структура смертности, вспомогательные репродуктивные технологии

Для цитирования: Симаходский А.С., Горелик Ю.В., Горелик К.Д., Иванов С.Л., Лукашова Ю.В. Смертность детей, родившихся на ранних сроках гестации, — непреодолимый барьер или резерв снижения младенческой смертности? Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (5): 340–345. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2209

АКТУАЛЬНОСТЬ

Резолюцией XXI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», прошедшем в Москве 17–19 февраля 2019 г., пунктами 1.2.3. и 1.3.1. предложено включить в перечень индикаторов эффективности деятельности органов исполнительной власти показатель смертности

детей до 5 лет, а субъектам Российской Федерации — разработать программы по снижению младенческой и детской смертности [1]. Нужно полагать, что с этой целью Минздравом России 13.09.2019 выпущен приказ № 755н «О внесении изменения в приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27.12.2011

№ 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи».

В докладах ВОЗ 2018, 2019 гг., ООН 2019 г. о глобальных действиях в отношении преждевременных родов говорится примерно о 15 млн преждевременно рожденных детей, из которых более 1 млн умирают вскоре после рождения [2–4]. По данным Минздрава РФ, частота рождения детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) в России фиксируется на уровне 0,2%, с очень низкой массой тела (ОНМТ) — 0,8% [5]. Недоношенные дети умирают в 30–35 раз чаще, чем дети, родившиеся в срок. Осложнения в результате преждевременных родов являются основной причиной смерти детей в возрасте до 5 лет. Россия в 2011 г. приняла нормативы ВОЗ, согласно которым младенцев необходимо выхаживать с 22 нед при массе от 500 г и длине тела более 35 см.

Цель исследования — на основании изучения отчетов родовспомогательных учреждений, детских поликлиник, детских стационаров, статистических органов, данных Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) и Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС) выявить причинно-следственные связи высокой смертности недоношенных детей и детей с ЭНМТ. В исследование взяты данные за 2015–2019 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Основные демографические показатели представлены объединением «Петростат», исследованы формы

Росстата, предоставленные Центром анализа и прогноза здоровья матери и ребенка Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга: № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» (утверждена приказом Росстата № 591 от 27.11.2015); № 19 «Сведения о детях-инвалидах», состоящих на учете в детских поликлиниках (утверждена приказом Росстата № 866 от 27.12.2016); № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» (утверждена приказом Росстата № 723 от 05.12.2014); № 30 «Сведения о медицинской организации» (утверждена приказом Федеральной службы государственной статистики от 03.08.2018 № 483 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья»), представленную СПб ГБУЗ «Медико-информационный аналитический центр» (МИАЦ); ответы ТФОМС по Санкт-Петербургу и общественного объединения РАРЧ (президент проф. В. С. Корсак). Статистический анализ проведен с использованием методов вариационной статистики, оценкой критериев Пирсона, углового преобразования Фишера.

Исходя из складывающейся неблагоприятной демографической ситуации, нами в исследование взяты годы относительно стабильной рождаемости (2015–2016) и годы значимого снижения (2017–2019). В табл. 1 приведены основные показатели службы охраны здоровья матери и ребенка по Санкт-Петербургу.

Anatoly S. Simakhodsky¹, Yulia V. Gorelik², Konstantin D. Gorelik², Sergey L. Ivanov², Yulia V. Lukashova³

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Children's Municipal Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technology n.a. K.A. Rauhufus, Saint Petersburg, Russian Federation

Mortality of Children Born on Early Gestational Age: is it the Impassable Barrier or the Reserve for Reducing the Infants Mortality?

The problem of premature infants is well recognized in Russia and all over the world. The article discusses the mortality level and structure of extremely premature infant during 2015–2019. The aim of the study was to identify significant cause-effect relations for high mortality of premature infants and infants with extremely low body weight (ELBW) according to reports from obstetric departments, pediatric outpatient clinics, children's hospitals, statistical agencies, queries results from Territorial Compulsory Medical Insurance Fund (TCMIF) in Saint Petersburg and Russian Association of Human Reproduction (RAHR). The main demographic indices are presented by the Petrostat association. Russian Federal State Statistics Service (Rosstat) forms provided by the Center for Analysis and Prediction of Maternal and Child Health of the Saint Petersburg Health care Committee (No. 32 "Information on medical care for pregnant women, women in labour and new mothers" (approved by order of Rosstat No. 591 of 27.11.2015); No. 19 "Information on children with disabilities" registered in children's clinics (approved by order of Rosstat No. 866 of 27.12.2016); No. 14 "Information on the activities of medical facilities units providing inpatient medical care" (approved by order of Rosstat No. 723 of 05.12.2014); No. 30 "Information on the medical facility" (approved by order of Rosstat No. 483 of 03.08.2018 "On the approval of statistical tools for the organization of federal statistical observation in the field of healthcare by the Ministry of Health of the Russian Federation") presented by Saint Petersburg Medical Informational and Analytical Center (MIAC)), and answers from TCMIF in Saint Petersburg and RARCH have been investigated. The authors have analyzed the fertility and mortality rates of premature infants, the group of children with ELBW has been established. High mortality levels have been revealed in the first weeks of life (22–23), they were mainly associated with infectious processes. The authors associate the premature delivery increase with the widespread implementation of assisted reproductive technology (ART). ART can be performed either via compulsory medical insurance funds, or other non-government sources. The assumption was proposed that there are possible violations of ART indications, contraindications, and the number of procedures. The ART efficacy is difficult to estimate as well due to insufficient information provided by Rosstat report form No. 32. The need of implementation of the new statistical form that will cover the data on the of ART administration, the possibility of efficacy estimation of modern invasive methods for infertility treatment and mandatory submission of reports about the use of these methods by medical facilities is discussed.

Key words: early gestational age, premature infants, extremely low body weight, mortality structure, assisted reproductive technology

For citation: Simakhodsky Anatoly S., Gorelik Yulia V., Gorelik Konstantin D., Ivanov Sergey L., Lukashova Yulia V. Mortality of Children Born on Early Gestational Age: is it the Impassable Barrier or the Reserve for Reducing the Infants Mortality? *Voprosy sovremennoy pediatrii* — Current Pediatrics. 2020; 19 (5): 340–345. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2209

Таблица 1. Показатели службы охраны здоровья матери и ребенка Санкт-Петербурга за 2015–2019 гг.
Table 1. Maternal and child health service indicators in Saint Petersburg in 2015–2019

Показатели	Годы				
	2015	2016	2017	2018	2019
Рождаемость на 1000 населения	13,6	13,8	12,5	11,9	10,1
Прирост на 1000 населения	1,7	2,7	1,1	0,8	0,01
Показатель младенческой смертности, ‰	4,4	4,4	3,8	3,7	3,6
Ранняя неонатальная смертность, ‰	1,4	1,5	1,4	1,4	1,25
Невынашивание, %	5,7	5,8	5,8	6,1	6,0
Показатель мертворождаемости на 1000	6,34	6,08	5,68	5,42	6,13

Результаты демонстрируют значимое снижение показателя рождаемости на 1000 населения и находящегося в прямой зависимости с ним показателя прироста

Рис. 1. Смертность новорожденных с ЭНМТ в зависимости от срока гестации (на 1000 родившихся в соответствующие сроки гестации)

Fig. 1. Mortality of infants with ELBW according to gestational age (per 1000 born in similar gestational age)

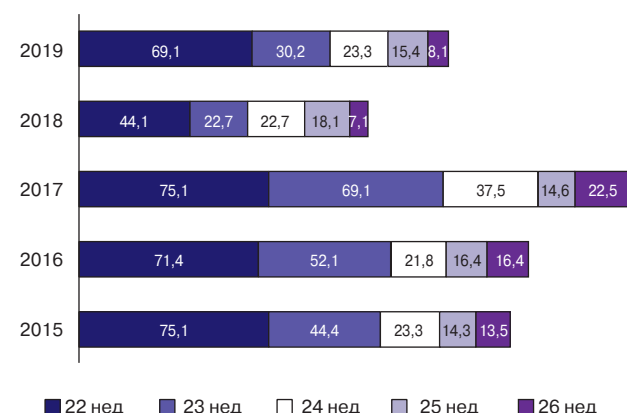
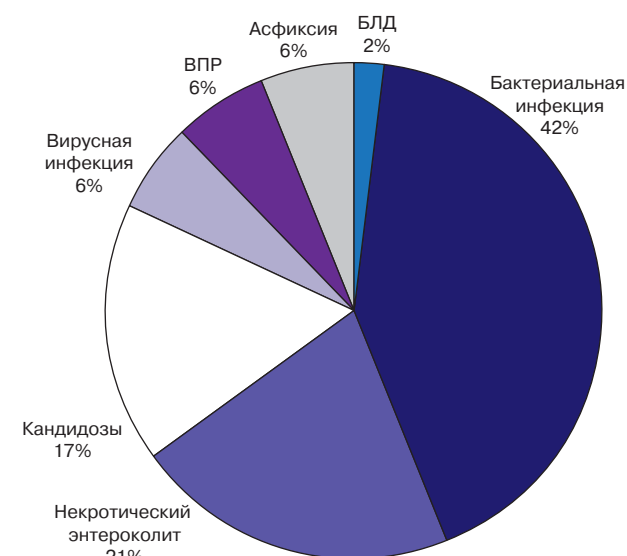


Рис. 2. Структура смертности детей с ЭНМТ за 2015–2019 гг.
Fig. 2. Mortality structure of infants with ELBW in 2015–2019



Примечание. ВПР — врожденные пороки развития, БЛД — бронхолегочная дисплазия.

Note. ВПР — congenital malformations, БЛД — bronchopulmonary dysplasia.

населения ($p < 0,01$), а также уровня младенческой, ранней неонатальной смертности и отсутствие стабильности показателя мертворождаемости, что соответствует общероссийским тенденциям [6]. При этом возникают вопросы. Снижение рождаемости должно дать рост показателя смертности, так как при малых контингентах возрастает удельный вес каждого случая смерти новорожденного и ребенка первого года жизни. Мы же встретились с значимым ростом невынашивания ($p < 0,1$), что является высоким риском прогрессирования негативных тенденций повышения заболеваемости, инвалидности и смертности. Анализ поступления глубоконедоношенных детей в отделение неонатальной реанимации СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», которое является самым крупным в городе, а стационар обладает всеми видами высокотехнологичной помощи новорожденным, показал стабилизацию числа поступивших детей с ЭНМТ с сохранением уровня летальности. В 2015 г. из 200 поступивших умерли 36, что составило 20,0%, а в 2019 соответственно 228 при летальности 19,6%. Различия незначимы, хотя при этом в 2019 г. затрачено больше ресурсов. С целью доказательства указанных выше положений нами исследована структура смертности детей с ЭНМТ в зависимости от срока гестации, результаты представлены на рис. 1.

Рисунок наглядно демонстрирует затруднения эффективного оказания медицинской помощи новорожденным на ранних сроках гестации (22–23 нед), где управление процессом ограничено глубокой физиологической незрелостью и летальность достигает 75% от числа поступивших в отделение реанимации детей ($p < 0,01$). К 25–26-й нед происходит связанная с биологическим созреванием определенная стабилизация процесса (от 22,5 до 8%), что отражено на графике летальности и соответствует данным по другим субъектам Российской Федерации [7]. Вместе с тем практически во всех гестационных группах динамические ряды показывают позитивную динамику, что свидетельствует об эффективности оказания медицинской помощи. Структура летальности серьезным образом отличается от других возрастных групп преобладанием гнойно-септических процессов, вызванных вирусно-бактериальной и грибковой флорой, даже с использованием всех видов специализированной высокотехнологичной помощи (введение сурфактанта, высокочастотная ИВЛ, церебральная гипотермия, раннее проведение резекции при некротическом энтероколите и др., табл. 2).

Указанные группы заболеваний составляют до 90% случаев. Приоритетные места занимают сепсис, внутриамниотическое инфицирование, генерализованный кандидоз и некротический энтероколит. Соотношение этих групп представлено на рис. 2.

Таблица 2. Структура смертности детей, родившихся с ЭНМТ (2015–2019 гг.)**Table 2.** Mortality structure of infants with ELBW (2015–2019)

Показатели	Годы					Итого
	2015	2016	2017	2018	2019	
Число пролеченных больных, абс.	200	190	196	228	214	1028
Число умерших, абс.	36	42	46	47	42	213
Сепсис, абс.	5	13	11	12	10	51
Внутриамниотическая инфекция, абс.	8	4	8	13	5	38
Асфиксия в родах, абс.	1	3	1	3	3	11
Генерализованный кандидоз, абс.	5	9	4	10	8	36
Врожденная цитомегаловирусная инфекция, абс.	–	–	2	–	7	9
Врожденная герпетическая инфекция, абс.	3	–	2	–	–	4
Некротический энтероколит, абс.	8	11	17	7	1	44
Врожденные пороки развития, абс.	3	2	1	2	5	13
Бронхолегочная дисплазия, абс.	3	–	–	–	2	5

Абсолютное преобладание инфекционных факторов среди причин смерти над всеми остальными ($p < 0,001$) говорит не только об ареактивности глубоко недоношенных детей, роли инфекции в невынашивании, достигающей на ранних сроках 94,4% [8], но и, вероятно, о высокой восприимчивости к различным медицинским манипуляциям (интубационным, катетеризационным, внутрисосудистым и т.д.), которые могут служить входными воротами инфекции.

Итак, последовательно рассмотрены вопросы влияния роста числа преждевременно рожденных детей на показатели младенческой смертности, особенно за счет детей с ЭНМТ. Однако это также касается заболеваемости и инвалидности. Так, медиана (Me) заболеваемости новорожденных детей с ЭНМТ за исследуемый период составила 2742,4 заболеваний на 1000, у детей с ЭНМТ в 7 раз меньше (388,1), что указывает на весьма значимые различия ($p < 0,001$). По сравнению с 2014 г. увеличилось число детей-инвалидов младшей возрастной группы (0–4 года) — с 2595 человек до 2664 в 2018 г., а общее количество (0–17 лет) — с 14 027 до 17 143 [9]. Это соответствует ранее опубликованным исследованиям [10–12].

Подводя итоги данной части исследования, мы можем констатировать доказанные факты: рост невынашива-

ния, высокую летальность детей с ЭНМТ, особенно в первые 2 нед жизни, преобладание генерализованных форм инфекций и очень высокую заболеваемость недоношенных до 1000 г, диагностируемую при рождении, что соответствует данным других авторов [13, 14].

Широкое внедрение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) направлено на снижение демографических потерь и предоставление семьям возможности иметь собственного ребенка. Согласно нормативным документам, при отборе кандидатов на ВРТ необходимо учитывать возраст, состояние здоровья женщины и кратность проведения процедур ВРТ, что соответствует приказу Минздрава РФ от 30.08.2012 № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Вместе с тем полученные данные из ТФОМС (табл. 3), СПб ГБУЗ «Медицинский информационный центр» (табл. 4) и РАРЧ (табл. 5) трудно совместить. Фонд получает отчеты от медицинских организаций, прошедших отбор на проведение ВРТ за счет средств бюджета, СПб ГБУЗ МИАЦ — форму № 30, а РАРЧ — отчеты от клиник различных форм собственности, но желающих участвовать в работе ассоциации.

Таблица 3. Динамика реализации заказа на выполнение ВРТ за счет средств ОМС**Table 3.** Progress of the implementation of ART from Compulsory Health Insurance resources

Показатели	Годы			
	2016	2017	2018	2019
Число участников (МО)	22	21	22	22
Число циклов	2522	4418	3813	4678
Сумма, тыс. руб.	318 204, 3	623 092, 9	539 696, 6	689 350,0

Таблица 4. ВРТ в Санкт-Петербурге (по данным формы № 30)**Table 4.** ART in Saint Petersburg (according to Form № 30)

Показатели	Годы			
	2016	2017	2018	2019
Число циклов	4025	3857	4158	4604
Наступившие беременности, абс.	1420	1176	1449	1620
Процент от выполненных циклов	35,3	30,5	34,8	35,1

Таблица 5. Динамика выполнения процедур ВРТ учреждениями различных форм собственности (по данным РАРЧ)
Table 5. Progress of the implementation of ART procedures by institutions with various forms of ownership (according to RAHR)

Показатели	Годы		
	2015	2016	2017
Число клиник в отчете	15	19	19
Число проведенных циклов в ЛПУ независимо от форм собственности, абс.	17 102	19 977	22 437
Число наступивших беременностей	5727 33,5%	6292 31,5%	7273 32,4%
Число наступивших родов	4094 71,5%	4368 69,4%	4774 65,6%
Число невынашиваний	1466 25,6%	1148 18,2%	1173 16,1%

Из представленных данных следует отметить:

- увеличение числа процедур ВРТ (за счет средств как бюджета, так и внебюджетных источников);
- практически сопоставимый уровень наступления беременности;
- высокий процент невынашивания при использовании ВРТ.

По нашему мнению, указанные обстоятельства обусловили рост невынашивания в городе и незначительный рост ранней неонатальной смертности недоношенных. Наряду с этим обнаружены существенные недостатки в статистике, требующие как контроля заполнения, так и пересмотра статистической формы № 32, проверки качества отбора пациентов на ВРТ с учетом показаний и противопоказаний, кратности проведения процедуры ВРТ. Можно с уверенностью говорить о соблюдении медицинскими организациями требований нормативных документов при выполнении госзадания, т.к. в противном случае будет отказано в оплате, но при выполнении за счет внебюджетных источников такой уверенности нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование позволило установить наличие отрицательных демографических тенденций, связанных со снижением рождаемости и прироста населения, что соответствует общероссийским тенденциям. Вместе с тем в Санкт-Петербурге новорожденным оказывается адекватная медицинская помощь, о чем свидетельствуют стабильно низкие после 2012 г. [15] уровни ранней неонатальной и младенческой смертности. Выявлен рост невынашивания, коррелирующий ($p < 0,01$) с нарастанием использования ВРТ. Обратная корреляция обнаружена между увеличением массы тела новорожденного, а значит, и срока гестации к рождению, и уровнем смертности — с нарастанием массы тела снижается смертность ($p < 0,01$), что ранее уже отмечалось [8, 14].

В структуре смертности детей с ЭНМТ преобладают гнойно-септические и инфекционные заболевания ($p < 0,01$), что требует более тщательной пренатальной диагностики внутриутробных инфекций и соблюдения правил асептики и антисептики при оказании недоношенным медицинской помощи. Это подтверждается значимым снижением смертности от врожденных пороков развития, пренатальная диагностика и хирургическое лечение которых вышли на достаточно высокий уровень. Определенные сложности представили вопросы изучения реализации ВРТ, которые следует признать прорывным достижением медико-биологических исследований. На наш взгляд, только данные, представленные ТФОМС Санкт-Петербурга, соответствуют действительности, т.к. носят больше финансовый характер

и подтверждают реализацию бюджетных ассигнований. Отчеты общественной организации (РАРЧ) формируются добровольным порядком, поэтому отсутствуют совпадения в количествах выполненных циклов и учреждений, имеющих допуски к проведению ВРТ. Достоверными можно признать показатели наступления беременности, родов и невынашивания, что и включено в разработку. К сожалению, сведения, полученные из формы № 30, также дают лишь ограниченную информацию. По нашему мнению, данный раздел медицинской помощи требует организационного усиления по двум направлениям:

- 1) строгости статистического учета с обязательным предоставлением медицинскими организациями различной формы собственности сведений по статформе № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам»;
- 2) модернизации, если это возможно, самой формы № 32 с включением сведений о женщинах, направленных на ВРТ (состояние здоровья, кратность циклов, методика ВРТ). По нашему мнению, это в значительной степени улучшит результаты лечения бесплодия и позволит более рационально использовать ресурсы здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Однозначно ответить на вопрос, поставленный в названии работы, в настоящее время не представляется возможным, но проведенные исследования подтвердили предположения о наличии нереализованного в полной мере потенциала дальнейшего снижения и реструктуризации младенческой смертности в Санкт-Петербурге. Наша уверенность является залогом дальнейших исследований.

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

А. С. Симаходский

<https://orcid.org/0000-0002-4766-116X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. По итогам работы XXI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — 18(3). — С. 219–220. [Po itogam raboty XXI Kongressa pediatrov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem "Aktual'nye problemy pediatrii". *Current Pediatrics = Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2019;18(3):219–220. (In Russ).]
2. Доклад ООН: Показатели выживаемости матерей и детей: пресс-релиз. — ВОЗ: Нью-Йорк; Женева; 19 сентября 2019. [More women and children survive today than ever before — UN report: News release. WHO: New York; Geneva; 19 September 2019. (In Russ).] Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/19-09-2019-more-women-and-children-survive-today-than-ever-before-un-report>. Ссылка активна на 02.01.2020.
3. Преждевременные роды: информационный бюллетень ВОЗ. 19 февраля 2018. [Preterm birth. WHO Fact sheet., 19 February 2018. (In Russ).] Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Ссылка активна на 01.11.2019.
4. Пустотина О.А., Остроменский В.В. Инфекционный фактор в генезе невынашивания беременности // *Эффективная фармакотерапия*. — 2019. — Т. 15. — № 13. — С. 26–33. [Pustotina O.A. Infectious factor in the miscarriage genesis. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(13):26–33. (In Russ).] doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-13-26-33.
5. Воронцова В. В России смертность среди недоношенных детей заметно снизилась // *News.ru*. — 08.07.2019. [Vorontsova V.V. Rossii smertnost' sredi nedonoshennykh detei zametno snizilas. *News.ru*. 08.07.2019. (In Russ).] Доступно по: <https://news.ru/russia/nedonoshennye-deti-problemy>. Ссылка активна на 01.11.2019.
6. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. Состояние здоровья детей современной России. — 2-е изд., доп. — М., 2020. — 112 с. [Baranov A.A., Al'bitskii V.Yu., Namazova-Baranova L.S., Terletskaya R.N. *Sostoyanie zdorov'ya detei sovremennoi Rossii*. 2nd ed., revised. M., 2020. 112 p. (In Russ).]
7. Боронина И.В., Неретина А.Ф., Попова И.Н. Динамика выживаемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в Воронежской области с 2008 по 2012 г. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2015. — Т. 60. — № 1. — С. 27–31. [Boronina IV, Neretina AF, Popova IN. Survival trends for very low and extremely low birth weight infants in the Voronezh Region in 2008 to 2012. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015;60(1):27–31. (In Russ).]
8. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. The Partnership for Maternal, Newborn, and Child Health. 2 May 2020. Available online: https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en. Accessed on November 01, 2019.
9. Никифоров О.Н., Горохов С.М., Дмитриева Л.В. и др. *Здравоохранение, образование, культура в Санкт-Петербурге в 2018 году: статистический сборник / Петростат*. — СПб., 2019. — 80 с. [Nikiforov ON, Gorokhov SM, Dmitrieva LV, et al. *Zdravookhraneniye, obrazovaniye, kul'tura v Sankt-Peterburge v 2018 godu: statisticheskii sbornik. Petrostat*. St. Petersburg, 2019. 80 p. (In Russ).]
10. Лукашева Ю.В., Симаходский А.С., Образцова В.М. Вспомогательные репродуктивные технологии и динамика развития детей, рожденных на ранних сроках гестации: «за» и «против» (обзор литературы) // *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. — 2018. — № 3–4. — С. 29–35. [Lukasheva YuV, Simakhodsky AS, Obraztsova VM. Assisted reproductive technologies and the dynamics of the development of children born in the early stages of gestation: "pro" and "con" (literature review). *Obstetrics and Gynaecology of St. Petersburg*. 2018;(3–4):29–35.
11. Потехина Е.С., Михайлюк Е.В. К вопросу о смертности новорожденных с экстремально низкой массой тела // *Международный студенческий научный вестник*. — 2017. — № 5. [Potekhina ES, Mikhailyuk EV. K voprosu o smertnosti novorozhdennykh s ekstremal'no nizkoi massoi tela. *Mezhdunarodnyi studentcheskii nauchnyi vestnik*. 2017;(5). (In Russ).] Доступно по: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=17361>. Ссылка активна на 01.11.2019.
12. Симаходский А.С., Севостьянова Л.Д., Горелик Ю.В., Лукашова Ю.В. Медико-социальные аспекты формирования инвалидности детей младшей возрастной группы в Санкт-Петербурге за 2008–2017 годы // *Профилактическая и клиническая медицина*. — 2019. — № 3(72). — С. 27–32. [Simakhodskij AS, Sevastianova LD, Gorelik UV, Lukashova UV. Medical and social aspects of disability development of children of a younger age groups in Saint Petersburg during 2008–2017. *Preventive and Clinical Medicine*. 2019;(3(72)):27–32. (In Russ).]
13. Буштырев В.А. Стратегия снижения неонатальной заболеваемости и смертности недоношенных и новорожденных детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2017. [Bushtyrev VA. *Strategiya snizheniya neonatal'noi zaboлеваemosti i smertnosti nedonoshennykh i novorozhdennykh detei*. [abstract of dissertation]. Moscow, 2017 (In Russ).] Доступно по: <https://www.disserscat.com/content/strategiya-snizheniya-neonatalnoi-zaboлеваemosti-i-smertnosti-nedonoshennykh-i-novorozhdenny>. Ссылка активна на: 18.11.2019.
14. Романова Т.А., Гавришова Н.Н., Гольцова Т.В., Подсвиорова Е.В. Анализ смертности детей с экстремально низкой массой тела // *Мать и дитя в Кузбассе*. — 2014. — № 4(59). — С. 51–53. [Romanova TA, Gavrishova NN, Goltsova LV, Podsvirova EV. The analysis children s with extreme low weight body. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2014;(4(59)):51–53. (In Russ).]
15. Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. Младенческая смертность в Российской Федерации в условиях новых требований к регистрации рождения // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2016. — Т. 24. — № 6. — С. 340–345. [Albitskii VYu, Terletskaya RN. The infant mortality in the Russian Federation in conditions of new requirements to birth registration. *Problems of social hygiene, public health and the history of medicine*. 2016;24(6):340–345. (In Russ).] doi: 10.18821/0869-866-2016-24-6-340-345.

В.А. Аксёнова^{1, 2}, Н.И. Клевно^{1, 2}, А.В. Казаков^{1, 2}, Д.А. Кудлай^{2, 5}, Т.А. Севостьянова^{3, 4},
Е.К. Дементьева¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом, Москва, Российская Федерация

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁵ АО «Генериум», Москва, Российская Федерация

Превентивное противотуберкулезное лечение снижает риск развития локальных форм туберкулеза у детей, получающих иммуносупрессивную терапию: ретроспективное когортное исследование

Контактная информация:

Аксёнова Валентина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая детско-подростковым отделом НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний

Адрес: 127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2, тел.: +7 (495) 681-92-36, e-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Статья поступила: 08.08.2020, принята к печати: 23.10.2020

Обоснование. Длительная иммуносупрессивная терапия детей (в т.ч. генно-инженерными биологическими препаратами, ГИБП) ассоциирована с высоким риском развития локального туберкулеза. **Цель исследования** — изучить эффективность превентивного противотуберкулезного лечения детей с высоким риском развития туберкулеза на фоне иммуносупрессивной терапии. **Методы.** В исследование включали детей в возрасте от 0 до 17 лет, получавших иммуносупрессивную терапию по поводу аутоиммунного заболевания и направленных на консультацию к фтизиатру. Оценивали частоту развития туберкулеза через 1 год в группах, получивших превентивную противотуберкулезную терапию (изониазид и пиразинамид в течение от 3 до 6 мес) в связи с высоким риском развития туберкулеза (контакт с больным туберкулезом и/или сомнительные или положительные результаты теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)) или не получивших такой терапии (отсутствие показаний для превентивного лечения, отказ родителей). Источник данных об исходах исследования — медицинская документация. **Результаты.** Из 279 детей, включенных в исследование, превентивное противотуберкулезное лечение было проведено в 167 (60%) случаях, 112 детей не получили такого лечения (5 пациентов из-за отказа родителей, 107 — из-за отсутствия показаний для получения профилактического лечения). В группе превентивного лечения заболевание туберкулезом через 1 год было выявлено у 1 (0,6%) ребенка, в группе без превентивного лечения — у 14 (12,5%) детей ($p < 0,001$). Из числа заболевших туберкулез внутригрудных лимфатических узлов был диагностирован у 4 (27%) пациентов, первичный туберкулезный комплекс — у 3 (20%), очаговый туберкулез — у 7 (46%), диссеминированный туберкулез — у 1 (7%). **Заключение.** Превентивное противотуберкулезное лечение снижает риск развития туберкулеза у детей, получающих иммуносупрессивные препараты, в т.ч. ГИБП.

Ключевые слова: туберкулез, проба Манту, аллерген туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест), аутоиммунные системные заболевания, ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Аксёнова В.А., Клевно Н.И., Казаков А.В., Кудлай Д.А., Севостьянова Т.А., Дементьева Е.К. Превентивное противотуберкулезное лечение снижает риск развития локальных форм туберкулеза у детей, получающих иммуносупрессивную терапию: ретроспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (5): 346–351. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2210

ОБОСНОВАНИЕ

В современных условиях туберкулез рассматривается как одна из глобальных проблем мирового здравоохранения [1, 2]. По результатам международных

отчетов, более 30% мирового населения инфицировано микобактериями туберкулеза [3]. Известно также, что у инфицированных людей вероятность заболевания туберкулезом достигает 5–10% [2]. Более 10%

всех новых случаев заболевания (в разных странах от 3 до 25%) или более 1 млн случаев в год регистрируют у детей в возрасте до 15 лет [1]. С высоким риском развития локального туберкулеза у детей ассоциированы неспецифические хронические заболевания бронхолегочной системы [4], первичные и вторичные иммунодефициты [5], ревматические болезни [6, 7], а также длительная (более месяца) цитостатическая и иммуносупрессивная терапия [8], в т.ч. терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [4, 9, 10]. Основными методами выявления туберкулеза у детей в группах высокого риска по этому заболеванию, как и в общей популяции, являются массовая туберкулинодиагностика и рентгенологическое исследование. В России для иммунодиагностики туберкулеза у детей используют рекомбинантный туберкулезный аллерген (с 2010 г. — для скрининга детей из групп риска, состоящих на учете у фтизиатра [11, 12]), который содержит два специфических для *Mycobacterium tuberculosis* антигена (ESAT6-CFP10) [13, 14].

Эффективность превентивного противотуберкулезного лечения детей, получающих иммуносупрессивную терапию, изучалась в нескольких исследованиях, выполненных в странах с относительно низкой заболеваемостью туберкулезом, а также с низкой частотой туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и отсутствием обязательной вакцинации BCG [15, 16]. В этих исследованиях было показано, что

превентивное лечение детей с применением противотуберкулезных препаратов было достаточно эффективно для предотвращения заболевания туберкулезом. Однако, учитывая отсутствие политики всеобщей вакцинации BCG в странах, где проводились исследования [17], определенные подходы к превентивному лечению не в полной мере подходят для применения в нашей стране. Например, превентивное лечение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) с использованием только изониазида и у детей в возрасте до 5 лет, хотя и рекомендовано ВОЗ [3], в нашей стране не применяется (у детей с ЛТИ независимо от возраста и при наличии дополнительных факторов риска применяют два препарата) [18]. Также неизученной остается эффективность превентивного лечения в группах риска, определенных с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР).

Цель исследования

Изучить эффективность превентивного противотуберкулезного лечения детей с высоким риском развития туберкулеза на фоне иммуносупрессивной терапии.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование, выполненное в соответствии с государственным заданием Минздрава России (№ АААА-А18-118072390023-4) [19].

Valentina A. Aksenova^{1, 2}, Nadezda I. Klevno^{1, 2}, Alexey V. Kazakov^{1, 2}, Dmitry A. Kudlay^{2, 5}, Tatyana A. Sevostyanova^{3, 4}, Elena K. Dementyeva¹

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

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

³ Moscow City Scientific-Practical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ JSC "Generium", Moscow, Russian Federation

Preventive Tuberculosis Services Reduces the Risk of Local Forms of Tuberculosis Development in Children on Immunosuppressive Therapy: Retrospective Cohort Study

Background. Long-term immunosuppressive therapy in children (including genetically engineered biologic drugs, GEBD) is associated with a high risk of local tuberculosis (TB) development. **Objective.** The aim of the study was to examine efficacy of tuberculosis services in children with high risk of developing tuberculosis associated with immunosuppressive therapy. **Methods.** The study included children at the age from 0 to 17 years on immunosuppressive therapy due to autoimmune disease and who were referred to phthisiatrician consultation. The incidence of TB was estimated one year after in groups receiving preventive TB services (isoniazid and pyrazinamide for 3–6 months) due to the high risk of TB development (contact with TB patients and/or controversial or positive test results with tubercular recombinant allergen) or not receiving such therapy (no indications for preventive treatment, parents' refusal). The source of any data was medical documentation. **Results.** Preventive tuberculosis service was performed in 167 (60%) out of 279 children included in the study, 112 children did not receive such treatment (5 cases — parents' refusal, 107 cases — lack of indications for preventive treatment). TB was detected in 1 (0.6%) child after one year in the preventive treatment group, and in 14 (12.5%) children ($p < 0.001$) in the group without preventive treatment. Thoracic lymph nodes tuberculosis was diagnosed in 4 (27%) patients among all who has developed TB, tuberculous primary complex — in 3 (20%) patients, focal tuberculosis in 7 (46%) patients, disseminated tuberculosis in 1 (7%) patient. **Conclusion.** Preventive tuberculosis service reduces the risk of tuberculosis in children on administration of immunosuppressive drugs, including GEBD.

Key words: tuberculosis, tuberculin test, tubercular recombinant allergen (DST), systemic autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, genetically engineered biologic drugs

For citation: Aksenova Valentina A., Klevno Nadezda I., Kazakov Alexey V., Kudlay Dmitry A., Sevostyanova Tatyana A., Dementyeva Elena K. Preventive Tuberculosis Services Reduces the Risk of Local Forms of Tuberculosis Development in Children on Immunosuppressive Therapy: Retrospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (5): 346–351. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2210

Условия проведения и период исследования

В исследование включали данные детей, находившихся под медицинским наблюдением в детско-подростковом отделении Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава России (г. Москва), детском консультационно-диагностическом отделении Городского клинико-диагностического центра Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом (г. Москва) и в отделениях ревматологии, гастроэнтерологии и дерматологии НМИЦ здоровья детей Минздрава России (г. Москва). Период включения в исследование — с января 2017 по декабрь 2018 г. Период отслеживания исходов — с июля 2017 по декабрь 2019 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

Дети в возрасте от 0 до 17 лет, получавшие иммуносупрессивную терапию (глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты или ГИБП) по поводу основного заболевания (аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, хроническая почечная недостаточность, после трансплантации почек) и направленные на консультацию к фтизиатру. В исследование были включены пациенты, срок наблюдения за которыми после консультации фтизиатра составил не менее 1 года.

Данные о критериях включения извлекали из медицинской документации (при нахождении ребенка в стационаре — история болезни стационарного больного ф. № 003, в случаях амбулаторных пациентов — выписка из истории болезни и амбулаторной карты больного ф. № 081).

Критерии невключения

Не запланированы.

Целевой показатель исследования

Доля больных туберкулезом любой локализации за 1 год от начала наблюдения в группах, получивших (согласно рекомендации фтизиатра) превентивную противотуберкулезную терапию (2 противотуберкулезных препарата, изониазид и пиразинамид, на срок от 3 до 6 мес) в связи с высоким риском развития туберкулеза (контакт с больным туберкулезом и/или сомнительные или положительные результаты теста с АТР) или не получивших такой терапии (отсутствие показаний для превентивного лечения, отказ родителей).

Данные о развитии туберкулеза извлекали из медицинской документации (история болезни стационарного больного, выписка из истории болезни и амбулаторной карты больного). Согласно рекомендациям [20], эффективность превентивной противотуберкулезной терапии в рамках рутинной клинической практики оценивали у всех пациентов 2 раза в год по результатам иммунологических проб (проба Манту с 2 ТЕ, тест с АТР), по показаниям проводили рентгенологическое исследование (обзорная рентгенография и/или компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК)). Диагноз туберкулеза устанавливали на основании заключения фтизиатра.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Частота событий по основному показателю исследования представлена с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Сравнение частотных показателей в независимых группах выполнено с применением критерия Пирсона χ^2 .

Этическая экспертиза

План исследования с этическим комитетом не согласовывали. Родители (законные представители) давали информированное добровольное согласие на использование результатов обследования в медицинских, научных и образовательных целях с сохранением врачебной тайны.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В исследование были включены данные обо всех детях ($n = 279$), получавших иммуносупрессивную терапию по поводу аутоиммунного заболевания в учреждениях, включенных в исследование, и направленных на консультацию фтизиатра. Из них 167 получили превентивную противотуберкулезную терапию, остальные 112 не получили такого лечения (5 пациентов из-за отказа родителей, 107 пациентов — из-за отсутствия показаний для превентивного лечения).

Характеристики групп исследования

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту пациентов (см. табл.). Большинство детей в группах страдали от ювенильного ревматоидного артрита. Кроме того, в обеих группах были дети с узловой эритемой, распространенным псориазом, системной красной волчанкой, системной склеродермией, болезнью Крона, с хронической болезнью почек и хронической почечной недостаточностью, а также дети, получающие терапию по поводу злокачественных новообразований. В группе детей, получавших превентивную противотуберкулезную терапию, был один пациент после трансплантации почки, а в группе без терапии — один пациент с неспецифическим язвенным колитом. Согласно результатам иммунологического исследования, у большинства пациентов зафиксирован положительный результат пробы Манту (чаще в группе детей, получивших в последующем превентивную противотуберкулезную терапию). Случаи ЛТИ установлены только в группе превентивного лечения (см. табл.).

Основные результаты исследования

Из 112 детей, не получивших превентивного лечения, за год от начала наблюдения заболели туберкулезом 14 (12,5%) детей, 95% ДИ (7,2–20,4), из 167 детей, получавших профилактическое лечение, заболевание туберкулезом было выявлено лишь у 1 (0,6%) ребенка, 95% ДИ (0,03–3,8) ($p < 0,001$). Из числа заболев-

Таблица. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table. Characteristics of patients included in the study

Показатели	ППТ (+), n = 167	ППТ (-), n = 112	p
Пол (мужской), абс. (%)	69 (41,3)	45 (40,2)	0,850
Возраст > 7 лет, абс. (%)	115 (68,9)	75 (67,0)	0,739
Основное заболевание, абс. (%)			
Ювенильный ревматоидный артрит	152 (91,0)	100 (89,3)	0,750 (df = 8)
Узловатая эритема, псориаз	1 (0,6)	1 (0,9)	
Неспецифический язвенный колит	0	1 (0,9)	
Системная красная волчанка	4 (2,4)	1 (0,9)	
Системная склеродермия	1 (0,6)	1 (0,9)	
Болезнь Крона	6 (3,6)	3 (2,7)	
ХПН	1 (0,6)	1 (0,9)	
После трансплантации	1 (0,6)	0	
Злокачественные новообразования	1 (0,6)	4 (3,6)	
Иммуносупрессивная терапия, абс. (%)			
ГКС	14 (8,4)	15 (13,4)	0,133 (df = 2)
ГИБП	55 (32,9)	26 (23,2)	
Другие иммунодепрессанты	98 (58,7)	71 (63,4)	
Ответ на иммунологические пробы, абс. (%)			
Инфицирование МБТ (+ проба Манту)	160 (95,8)	99 (88,4%)	0,019
ЛТИ (АТР+)	20 (12,0)	0	0,001
Проба с АТР не проводилась	40 (24,0)	27 (24,1)	0,977

Примечание. (+)/(-) — пациенты, получавшие или не получавшие превентивную противотуберкулезную терапию (ППТ). ХПН — хроническая почечная недостаточность, ГКС — глюкокортикостероиды, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, МБТ — *M. tuberculosis*, ЛТИ — латентная туберкулезная инфекция, АТР — аллерген туберкулезный рекомбинантный.

Note. (+)/(-) — patient on or without preventive tuberculosis service (ППТ). ХПН — chronic kidney disease, ГКС — glucocorticosteroids, ГИБП — genetically engineered biologic drugs, МБТ — *M. tuberculosis*, ЛТИ — latent tuberculosis infection, АТР — tubercular recombinant allergen.

ших туберкулез внутригрудных лимфатических узлов был диагностирован у 4 (27%) пациентов, первичный туберкулезный комплекс — у 3 (20%), очаговый туберкулез — у 7 (46%), диссеминированный туберкулез — у 1 пациента (7%).

Среди пациентов, у которых развился туберкулез, большинство (10 из 15) получали ГИБП: ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (адалимумаб, инфликсимаб; $n = 5$) и моноклональные антитела к рецепторам интерлейкинов (тоцилизумаб, канакинумаб; $n = 5$). Пациент из группы превентивного противотуберкулезного лечения с установленным туберкулезом ранее получал ингибитор фактора некроза опухоли альфа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

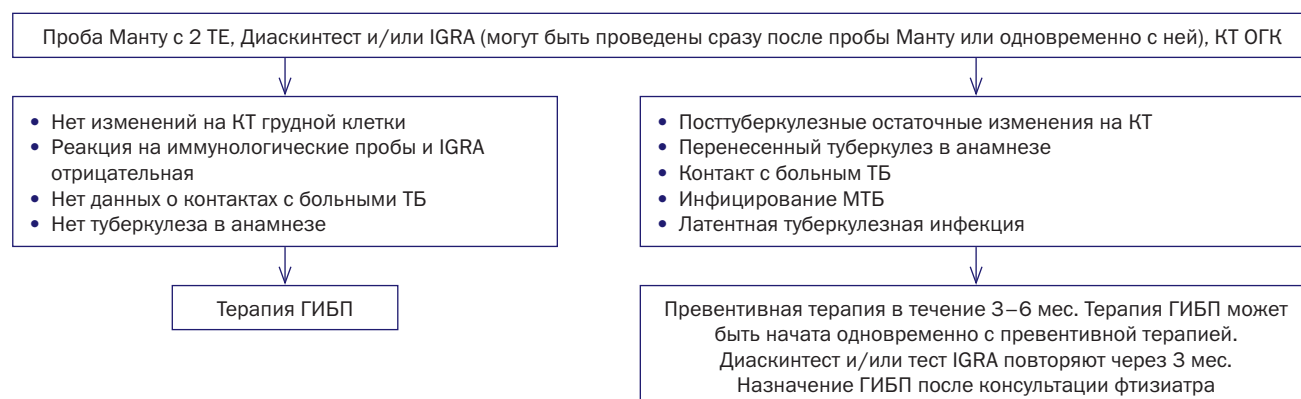
В течение 1 года превентивной противотуберкулезной терапии детей, получающих иммуносупрессивную терапию, случаи туберкулеза диагностируются достаточно редко (< 1%). В то же время отмечена высокая частота случаев туберкулеза среди детей на иммуносупрессивной терапии, исходно не имевших показаний для превентивной терапии. Большинство пациентов, у которых развился туберкулез, получали на момент начала исследования ГИБП.

Ограничения исследования

На результат исследования могло повлиять сокрытие пациентами факта неполучения назначенного превентивного противотуберкулезного лечения. Дети, находившиеся на лечении в стационарах по поводу аутоиммунного заболевания, могли быть не отнесены к группе высокого риска развития туберкулеза и не направлены к фтизиатру по причине отсутствия необходимой информации, например ввиду невозможности выполнить иммунологическое исследование (противопоказание при наличии увеита), недостаточно полном сборе анамнеза (не указан контакт с больным туберкулезом). Также в качестве ограничения стоит указать отсутствие (невозможность) рандомизации при разделении на группы, что позволило бы свести к минимуму систематическую ошибку и предвзятость исследователей.

В сформированной нами выборке отмечен достаточно высокий уровень инфицированности *M. tuberculosis* (93%), а также наличие латентной туберкулезной инфекции у 7% детей. Между тем, по данным ВОЗ, инфицировано лишь около 30% мирового населения [3]. Кроме того, следует отметить недостаточно высокий охват данной категории детей иммунологическими исследованиями с применением АТР и отсутствие назначения профилак-

Рис. Алгоритм действий врача по результатам скрининга на латентный туберкулез перед началом терапии ГИБП
Fig. Action plan for doctors according to results of screening on latent tuberculosis before GEBD administration



Примечание. КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, ТБ — туберкулез, МБТ — микобактерия туберкулеза, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

Источник: Аксёнова В.А. и соавт., 2020.

Note. КТ ОГК — thoracic computer tomography, ТБ — tuberculosis, МБТ — M. tuberculosis, ГИБП — genetically engineered biologic drugs. Source: Aksenova V.A. et al., 2020.

ческого противотуберкулезного лечения детям, которым оно было показано.

Интерпретация результатов исследования

Многими исследователями отмечается высокая вероятность развития инфекционных заболеваний, в частности туберкулеза, у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию ингибиторами фактора некроза опухоли альфа при лечении ревматоидных заболеваний [9]. В некоторых исследованиях показано, что риск развития туберкулеза у детей ниже, чем у взрослых. Например, J. Calzada-Hernández и соавт. отмечают лишь 9 описанных случаев развития туберкулеза у детей, получающих терапию ГИБП [15]. Профилактическое противотуберкулезное лечение у детей, получающих ГИБП, чаще всего рекомендуется при наличии латентной туберкулезной инфекции, в частности при наличии положительного результата IGRA (interferon gamma release assay) [15]. Но, к сожалению, такой подход не всегда позволяет предотвратить развитие активного туберкулеза.

Рекомендуемая кратность проведения обследования и длительность превентивного противотуберкулезного лечения определяются Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей [18], а также «Протоколом ведения пациентов с ювенильным артритом» [20]. Для учета факторов риска развития туберкулеза нами предложен алгоритм действий врача по результатам скрининга на латентный туберкулез перед началом терапии ГИБП, который включает не только проведение пробы Манту с 2 ТЕ, но и пробу с АТР, а также обязательное проведение КТ ОГК для исключения туберкулезного поражения внутригрудных лимфатических узлов и легких (см. рис.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных условиях в связи с появлением новых высокоэффективных лекарственных препаратов (ГИБП),

которые широко применяются при лечении пациентов с ревматическими заболеваниями и другой патологией, требующей назначения иммуносупрессивной терапии, следует выделить новую группу риска по заболеванию туберкулезом. В этой связи в отношении данной категории больных особое внимание должно быть уделено надлежащему скринингу латентной туберкулезной инфекции и последующему систематическому диспансерному наблюдению с проведением превентивной противотуберкулезной терапии. Такой комплексный подход необходим для снижения риска развития туберкулеза у детей с хроническими (главным образом аутоиммунными) заболеваниями.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANSING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Д. А. Кудлай является сотрудником АО «Генериум».

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

CONFLICT OF INTERESTS

Dmitry A. Kudlay is the employee of Generium.

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

ORCID

В. А. Аксёнова

<https://orcid.org/0000-0001-8555-6291>

А. В. Казаков

<https://orcid.org/0000-0003-2367-545X>

Д. А. Кудлай

<https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. — Т. 95 — № 6. — С. 9–21. [Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov SE, Sterlikov SA. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(6):9–21. (In Russ).] doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21.
2. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом. Всемирная организация здравоохранения; 2019. [Global tuberculosis report. World Health Organization; 2019. (In Russ).] Доступно по: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2019_ExecutiveSummary_ru.pdf. Ссылка активна на 14.12.2020.
3. Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции. Всемирная организация здравоохранения; 2020. [Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization; 2020. (In Russ).] Доступно по: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf>. Ссылка активна на 14.12.2020.
4. Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(1):19–27. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.023.
5. Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Манина В.В. и др. Возможности различных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // *Туберкулез и болезни легких*. — 2016. — Т. 94. — № 8. — С. 14–22. [Starshinova AA, Panteleev AM, Manina VV, et al. Opportunities of various immunological tests in diagnostics of tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(8):14–22.] doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-8-14-22.
6. Санталова Г.В., Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Бадаева Д.С., Бородулин Б.Е., Гасилина Е.С. Ревматические заболевания и туберкулезная инфекция у детей и взрослых // *Туберкулез и болезни легких*. — 2019. — Т. 97. — № 2. — С. 50–55. [Santalova GV, Borodulina EA, Kudlay DA, et al. Rheumatic diseases and tuberculosis infection in children and adults. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(2):50–55. (In Russ).] doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-50-55.
7. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогоцкая Л.В. и др. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // *Туберкулез и болезни легких*. — 2011. — Т. 88. — № 6. — С. 42–50. [Borisov SE, Lukina GV, Glogotskaya LV, et al. Tuberculosis infection screening and monitoring in rheumatic patients receiving gene engineering biologicals. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;88(6):42–50. (In Russ).]
8. Badley E., Tennant A. Impact of disablement due to rheumatic disorders in British population: estimate of severity and prevalence from the calderdale rheumatic disablement survey. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(1):6–13. doi: 10.1136/ard.52.1.6.
9. Singh JA., Cameron C., Noorbaloochi S., et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015; 86(9990):258–265. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61704-9.
10. Keyser FD. Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective. *Curr Rheumatol Rev*. 2011;7(1):77–87. doi: 10.2174/157339711794474620.
11. Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, et al. Regular screening of children for TB in the Russian Federation. In: *Best practices in child and adolescent tuberculosis care*. World Health Organization; 2018. pp. 60–61.
12. Слогоцкая Л. В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологического теста в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. // *Туберкулез и болезни легких*. — 2019. — Т. 97. — № 11. — С. 46–59. [Slogotskaya LV, Sinitsyn MV, Kudlay DA. Potentialities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(11):46–58. (In Russ).] doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58.
13. Киселёв В. И., Барановский П. М., Рудых И. В. и др. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза // *Проблемы туберкулеза*. — 2009. — Т. 86. — № 2. — С. 116. [Kiselev V.I., Baranovsky P.M., Rudykh I.V., et al. Clinical trials of the new skin test diaskintest for the diagnosis of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2009;86(2):116 (In Russ).]
14. Slogotskaya LV, Litvinov V, Kudlay DA, et al. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *European Respiratory Journal*. 2012;40(S56):416.
15. Calzada-Hernández J, Anton-López J, Bou-Torrent R, et al. Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNFα drugs: a cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:54. doi: 10.1186/s12969-015-0054-4.
16. Kilic O, Kasapcopur O, Camcioglu Y, et al. Is it safe to use anti-TNF-α agents for tuberculosis in children suffering with chronic rheumatic disease? *Rheumatol Int*. 2012;32(9):2675–2679. doi: 10.1007/s00296-011-2030-8.
17. A database of global BCG vaccination policies and practices. In: *The BCG World Atlas*. 3rd Ed. 2020. Available online: <http://www.bcgatlas.org>. Accessed on December 14, 2020.
18. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. — М.; 2015. — 45 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoi tuberkuleznoi infektsii u detei. М.; 2015. 45 p. (In Russ).]
19. Разработка комплексной программы профилактических и лечебных мероприятий у детей из групп высокого риска по заболеванию туберкулезом с иммунокомпрометирующими заболеваниями и из очагов с МЛУ/ШЛУ МБ туберкулеза: сведения о начинаемой научно-исследовательской работе № АААА-А18-118072390023-4 // Единая государственная информационная система учета научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения. — 23.07.2018. [Razrabotka kompleksnoi programmy profilakticheskikh i lechebnykh meropriyatiy u detei iz grupp vysokogo riska po zabolevaniyu tuberkulezom s immunokompromentiruyushchimi zabolevaniyami i iz ochagov s MLU/ShLU MB tuberkuleza: svedeniya o nachinaemoi nauchno-issledovatel'skoi rabote № АААА-А18-118072390023-4 In: *Edinaya gosudarstvennaya informatsionnaya sistema ucheta nauchno-issledovatel'skikh, opytно-konstruktor'skikh i tekhnologicheskikh rabot grazhdanskogo naznacheniya*. July 23, 2018. (In Russ).] Доступно по: <https://www.rosnid.ru/nioktr/ZOCW004Q9E4L2PTUOHDDHRBA>. Ссылка активна на 14.12.2020.
20. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 1. — С. 37–56. [Baranov AA, Alekseeva EI, Bzarova TM, et al. Management protocol for patients with juvenile arthritis. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2013;12(1):37–56. (In Russ).]

В.Е. Мухин¹, Л.Л. Панкратьева², О.И. Милева³, М.Н. Ярцев⁴, Н.Н. Володин²¹ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Москва, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва, Москва, Российская Федерация³ Городская клиническая больница № 24, Москва, Российская Федерация⁴ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

Абсолютная нейтропения и развитие инфекций в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных: одномоментное исследование

Контактная информация:

Мухин Владимир Евгеньевич, ведущий аналитик отдела анализа и прогнозирования медико-биологических рисков здоровью ФГБУ ЦСП ФМБА России

Адрес: 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (495) 540-61-74 (доб. 1122), e-mail: muhinldmr@gmail.com

Статья поступила: 20.09.2020, принята к печати: 23.10.2020

Обоснование. В раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных отмечается высокий риск развития нейтропении и инфекций. Связь этих событий требует дополнительного изучения. **Цель исследования** — изучить частоту случаев абсолютной нейтропении и инфекционных осложнений у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде с оценкой фенотипических и функциональных особенностей нейтрофилов пуповинной крови. **Методы.** В исследование включали недоношенных новорожденных (гестационный возраст 25–36 нед) с оценкой по шкале APGAR < 8 баллов на 1-й и 5-й мин жизни. Анализировали частоту случаев абсолютной нейтропении (хотя бы однократно < $1,5 \times 10^9/\text{л}$) и инфекционных осложнений (локализованные инфекции бактериальной этиологии, ранний неонатальный сепсис) в первые 14 сут жизни. Дополнительно у недоношенных ($n = 102$) и доношенных новорожденных ($n = 30$) методом проточной цитофлуориметрии определяли экспрессию нейтрофилами пуповинной крови CD64, CD16, CD32, с использованием FITC-меченых *Escherichia coli* — их фагоцитарную активность, путем стимуляции нейтрофилов *E. coli* в присутствии 5 мМ дигидрородамина 123 — индекс стимуляции (отношение средней интенсивности флуоресценции, MFI, активированных нейтрофилов в стимулированных образцах и отрицательных контролях, образцы без *E. coli*). **Результаты.** В группе недоношенных новорожденных эпизоды абсолютной нейтропении в первые 14 сут жизни зафиксированы в 17 случаях, инфекционные осложнения — у 87 детей (у 24 — сепсис). Частота инфекционных осложнений у недоношенных не ассоциировалась с частотой эпизодов абсолютной нейтропении. Нейтрофилы пуповинной крови недоношенных новорожденных отличались более высокой экспрессией CD64 и, напротив, более низкой экспрессией CD16, низкой фагоцитарной активностью и величиной индекса стимуляции (во всех случаях $p < 0,001$). **Заключение.** Абсолютная нейтропения в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных не ассоциирована с высоким риском бактериальных инфекций. Вместе с тем нейтрофилы пуповинной крови недоношенных новорожденных отличаются более низкой функциональной активностью.

Ключевые слова: абсолютная нейтропения, недоношенные, бактериальные инфекции, ранний неонатальный период, фагоцитоз, Fc-гамма рецепторы, кислородный взрыв

Для цитирования: Мухин В.Е., Панкратьева Л.Л., Милева О.И., Ярцев М.Н., Володин Н.Н. Абсолютная нейтропения и развитие инфекций в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных: одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (5): 352–358. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2211

ОБОСНОВАНИЕ

Генерализованные инфекции и сепсис остаются основными причинами инвалидизации и смерти новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии [1, 2]. Проблема сепсиса в педиатрии усугубляется тем, что данные, полученные на взрослой популяции больных, нельзя экстраполировать на педиатрическую практику. Это обусловлено особенностями иммунологической реактивности новорожденных, связанными с адаптацией к внеутробному образу жизни [3]. Одна из таких особенностей — количественные и функциональные характеристики нейтрофилов крови. Известно, например, что неонатальные нейтрофилы адаптированы к внутриутробным условиям — это позволяет

избегать развития нежелательных провоспалительных реакций [4]. Кроме того, естественное подавление функций нейтрофилов необходимо для создания здорового микробиома в послеродовом периоде [5], что, однако, может препятствовать развитию достаточного ответа на патогенные микроорганизмы [6, 7]. Изучение характеристик нейтрофилов новорожденного с учетом гестационного возраста может иметь решающее значение в установлении подходов к улучшению терапии неонатальных инфекций [8].

Неонатальная нейтропения является часто выявляемым отклонением: хотя бы один эпизод снижения общего количества нейтрофилов наблюдается, по разным оценкам, у 15–58% недоношенных новорожденных

[9, 10]. Эпизоды абсолютной нейтропении (< 1500 клеток/мкл) регистрируют примерно у 8–10% новорожденных, поступающих в отделение интенсивной терапии [11]. Хотя существуют варианты врожденного генетически обусловленного нарушения созревания нейтрофилов [12], в большинстве случаев неонатальная нейтропения является вторичной [13]. В ряде исследований было показано, что длительная и выраженная нейтропения у новорожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) выступает фактором риска развития сепсиса и ассоциированной с ним смерти [14, 15]. Позже были опубликованы результаты, согласно которым эта взаимосвязь не была подтверждена [8]. Связь хронической нейтропении, в т.ч. возникшей на фоне химиотерапии, с высоким риском развития инфекции была показана и на примере детей более старшего возраста [16].

Накопление новых экспериментальных данных и эволюция лабораторных методов за последние 50 лет позволили существенно расширить знания о физиологии нейтрофилов. В частности, установлено, что нейтрофилы экспрессируют Fc-gamma рецепторы для IgG, которые способствуют поглощению опсонизированных антителами патогенов и запускают активацию нейтрофилов при перекрестном связывании нескольких рецепторов [17]. Семейство Fc-рецепторов включает Fc-gamma RI (CD64), RII (CD32) и RIII (CD16), каждый из которых способен модулировать иммунный ответ посредством взаимодействия с клетками иммунной системы и высвобождения цитокинов [17]. Известно также, что нейтрофилы необходимы для функционирования В- и Т-клеток, презентации антигена и регенерации тканей [18]. Различия в лабораторных методах оценки характеристик нейтрофилов новорожденных, а также медико-социальные, демографические и генетические особенности новорожденных могут

затруднить сравнение полученных ранее данных и привести к потенциально противоречивым результатам [19].

Цель исследования

Изучить частоту случаев абсолютной нейтропении и инфекционных осложнений у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде с оценкой фенотипических и функциональных особенностей нейтрофилов пуповинной крови.

МЕТОДЫ

Некоторые результаты настоящего исследования были опубликованы ранее и освещали особенности экспрессии Fc-gamma рецепторов нейтрофилов у доношенных ($n = 10$) и недоношенных ($n = 38$) новорожденных и возможности ее модуляции *ex vivo* [20].

Дизайн исследования

Исследование было проведено в два этапа. На первом этапе изучали частоту случаев абсолютной нейтропении и инфекционных осложнений у недоношенных новорожденных в общий (первые 14 сут жизни) период времени. На втором этапе сравнивали фенотипические и функциональные характеристики нейтрофилов пуповинной крови у недоношенных и доношенных новорожденных. В обоих случаях исследование выполнено по схеме одномоментного исследования.

Условия проведения исследования

В исследование включали новорожденных, родившихся в родильном доме Городской больницы № 24, филиал № 2 (г. Москва) в период с ноября 2015 по сентябрь 2018 г. Наблюдение детей осуществляли в реанимационном отделении этого же стационара.

Vladimir E. Mukhin¹, Lyudmila L. Pankratyeva², Olga I. Mileva³, Mikhael N. Yartsev⁴, Nikolay N. Volodin²

¹ Centre for Strategic Planning, Moscow, Russian Federation

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

³ City Clinical Hospital № 24, Moscow, Russian Federation

⁴ State Scientific Center «Institute of Immunology», Moscow, Russian Federation

Absolute Neutropenia and Infection Development in Premature Infants in Early Neonatal Period: Cross-Sectional Study

Background. Premature infants have high risk of developing of neutropenia and infections in the early neonatal period. The correlation of these events requires further studies. **Objective.** The aim of the study was to investigate the frequency of absolute neutropenia and infectious complications cases in premature infants in the early neonatal period with estimation of phenotypical and functional features of cord blood neutrophils. **Methods.** The study included premature infants (gestational age 25–36 weeks) with APGAR score < 8 on the 1st and 5th minutes of life. The frequency of absolute neutropenia (at least once < $1.5 \times 10^9/l$) and infectious complications (localized infections of bacterial etiology, early neonatal sepsis) cases in the first 14 day of life was analysed. Additionally, we have determined the expression of CD64, CD16, CD32 by cord blood neutrophils in premature ($n = 102$) and mature infants ($n = 30$) via method of flow cytofluorometry. We have used FITC labeled *Escherichia coli* to estimate their phagocytic activity, and stimulation of *E. coli* neutrophils in the presence of 5 mM of dihydrorhodamine 123 to estimate their stimulation index (ratio of mean fluorescent intensity (MFI) of activated neutrophils in stimulated samples and in negative controls, *E. coli* free samples). **Results.** The episodes of absolute neutropenia in the first 14 days of life were recorded in 17 cases, infectious complications — in 87 children (in 24 cases — sepsis) in the group of premature infants. The frequency of infectious complications in premature children did not correlate with the frequency of absolute neutropenia episodes. Cord blood neutrophils in premature infants had higher CD64 expression and, on the contrary, lower CD16 expression, as well as low phagocytic activity and stimulation index value (in all cases $p < 0.001$). **Conclusion.** Absolute neutropenia in premature infants in early neonatal period does not correlate with high risk of bacterial infections. However, cord blood neutrophils in premature infants had lower functional activity.

Key words: absolute neutropenia, premature, bacterial infections, early neonatal period, phagocytosis, Fc-gamma receptors, respiratory burst

For citation: Mukhin Vladimir E., Pankratyeva Lyudmila L., Mileva Olga I., Yartsev Mikhael N., Volodin Nikolay N. Absolute Neutropenia and Infection Development in Premature Infants in Early Neonatal Period: Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (5): 352–358. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2211

Критерии соответствия

Критерии включения (группа недоношенных новорожденных): роды через естественные родовые пути, гестационный возраст 25–36 нед, оценка по шкале APGAR < 8 баллов на 1-й и 5-й мин жизни.

Критерии включения (группа доношенных новорожденных): одноплодная доношенная беременность (гестационный возраст $\geq$ 37 нед), роды через естественные родовые пути, оценка по шкале APGAR $\geq$ 8 баллов на 1-й и 5-й мин жизни.

Критерии не включения (для всех новорожденных): генетические заболевания и врожденные пороки развития у детей, аутоиммунное заболевание у матери.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Анализировали частоту случаев абсолютной нейтропении и инфекционных осложнений у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде. Случаями абсолютной нейтропении признавали снижение числа нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$, зафиксированное хотя бы однократно в первые 14 сут жизни. Инфекционные осложнения регистрировали также в первые 14 сут жизни. В их числе отмечали развитие случаев локализованных инфекций бактериальной этиологии (пневмония, некротизирующий энтероколит, инфекция мочевыводящих путей, гнойный менингит, омфалит и флебит пупочной вены) и раннего неонатального сепсиса (сочетание очага бактериальной инфекции с полиорганной недостаточностью и синдромом системной воспалительной реакции, согласно рекомендациям РАСПМ [21]).

Дополнительные показатели исследования

Уровень экспрессии нейтрофилами пуповинной крови CD64, CD32 и CD16, доля фагоцитирующих нейтрофилов пуповинной крови и интенсивность кислородного взрыва нейтрофилов пуповинной крови у недоношенных и доношенных новорожденных.

Методы измерения целевых показателей

Взятие периферической венозной крови у недоношенных новорожденных для определения количества нейтрофилов выполняли в отделении реанимации первого и второго этапа выхаживания. Взятие крови осуществляли из венозного катетера каждые 1–2 сут в микропробирки Microtainer (BD, США) с 1 мг ЭДТА. Объем пробы периферической крови составлял не более 500 мкл. Абсолютное число нейтрофилов в образцах периферической крови новорожденных определяли с помощью автоматического 5-DIFF гематологического анализатора (Sysmex, Япония).

Фенотипические (Fc- γ рецепторы CD64, CD16, CD32) и функциональные характеристики (фагоцитарная активность, кислородный взрыв) нейтрофилов определяли в образцах пуповинной крови, взятых в родильном зале до отделения последа пункционным методом в стерильные вакуумные пробирки Vacutainer (BD, США) с гепарином (15 МЕ/мл). Объем образцов пуповинной крови составлял не менее 6 мл. Определение экспрессии Fc- γ рецепторов осуществляли с помощью многоцветной проточной цитофлуориметрии на анализаторе Navios (Beckman Coulter, США) в соответствии с протоколами производителя. В качестве красителей использовали конъюгированные с флуоресцентными метками антитела против CD64, CD16, CD32 и соответствующие им изотипические контроли (Beckman Coulter, США) для исключения аутофлуоресценции образцов. Для гейтирования нейтрофилов, в т.ч. с целью исключения моноцитов при оценке

фагоцитоза и респираторного взрыва, определяли экспрессию CD45, CD14 и CD11b. Для каждого образца крови регистрировали не менее 30 тыс. клеток. Анализ данных проводили с помощью программного обеспечения Kaluza (Beckman Coulter, США).

Фагоцитарную активность нейтрофилов пуповинной крови определяли с помощью проточной цитометрии с использованием FITC-меченых *Escherichia coli* IngoFlowEx Kit (EXBIO Praha, Чешская Республика). Для этого в образцы цельной пуповинной крови объемом 50 мкл добавляли 10 мкл суспензии флуоресцентно меченых *E. coli* и инкубировали при 37 °C на водяной бане в течение 10 мин. Затем осуществляли лизис эритроцитов добавлением 2 мл фиксирующего/лизирующего реагента и инкубацией при комнатной температуре (20 °C) в течение 20 мин. Сразу после осуществляли цитометрический анализ. Одновременно с каждой реакцией проводили контроль посредством анализа образцов без добавления *E. coli* для различения фагоцитирующих и нефагоцитирующих клеток.

Количественную оценку кислородного взрыва *in vitro* проводили с использованием набора реагентов FagoFlowEx Kit (EXBIO Praha, Чешская Республика). Для этого осуществляли стимуляцию нейтрофилов в образцах цельной пуповинной крови объемом 50 мкл путем добавления 10 мкл суспензии *E. coli*, после чего образцы инкубировали с 5 mM дигидрорадамином 123 (DHR123) в течение 20 мин при 37 °C на водяной бане. В процессе окисления DHR123 образуется флуоресцентный родамин 123, который регистрируется проточным цитометром Navios (Beckman Coulter, США). Результаты оценивали путем расчета индекса стимуляции (ИС): отношение средней интенсивности флуоресценции активированных гранулоцитов в стимулированных образцах и отрицательных контролей (образцы без стимуляции *E. coli*).

Оценка фенотипа и функциональных характеристик нейтрофилов выполнялась не позднее 8 ч после взятия биоматериала в лаборатории НМИЦ им. Дмитрия Рогачёва. Хранение и транспортировку образцов осуществляли при комнатной температуре (18–25 °C) с сохранением холодовой цепи.

Анализ в подгруппах

Фенотипические и функциональные особенности нейтрофилов периферической крови были изучены в подгруппах, сформированных на основе гестационного возраста недоношенных новорожденных, у детей, рожденных в возрасте 25–31 и 32–36 нед.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России (протокол № 119 от 28.09.2015).

Статистические процедуры

Расчет размера выборки

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 9.1 (StatSoft Inc., США). Описание количественных признаков выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение независимых выборок по количественным показателям проведено с использованием *U*-теста Манна–Уитни, по качественным (бинарным) признакам — с помощью

двухстороннего точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В исследование были включены 102 недоношенных и 30 доношенных новорожденных. Общая характеристика новорожденных представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования

В течение 14 сут хотя бы один эпизод абсолютной нейтропении был обнаружен у 17 из 102 (17%) недоношенных новорожденных. У 7 (41%) недоношенных новорожденных абсолютная нейтропения была обнаружена уже в первые сутки жизни, у 11 (65%) — в первые 3 сут. После первой недели жизни абсолютная нейтропения была обнаружена у 4 (24%) детей (см. рис.). Продолжительность периода абсолютной нейтропении (последовательное выявление у новорожденного абсолютного числа нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$) варьировала от 1 до 7 сут.

Дети с абсолютной нейтропенией имели более низкие показатели массы тела при рождении и оценки по шкале APGAR на 1-й мин жизни, чем новорожденные без абсолютной нейтропении. Кроме того, во время беременности у недоношенных новорожденных с абсолютной нейтропенией чаще устанавливали синдром задержки роста плода (табл. 2). Вместе с тем при сравнении групп недо-

ношенных детей в зависимости от факта развития абсолютной нейтропении не выявлено различий по частоте таких патологических состояний течения беременности, как гестоз, инфекции (острые респираторные инфекции, обострение хронических очагов инфекций, урогенитальные инфекции), маловодие, многоводие и угроза прерывания беременности. Частота основных интранатальных характеристик (характер околоплодных вод, длительность безводного промежутка) в сравниваемых группах была сопоставимой.

Частота случаев инфекционных осложнений (локальные бактериальные инфекции, ранний неонатальный сепсис) в группе недоношенных новорожденных с эпизодами абсолютной нейтропении в первые 14 сут жизни не отличалась от таковой в группе недоношенных без нейтропении (табл. 3). Не было обнаружено связи абсолютной нейтропении и с риском летального исхода недоношенных новорожденных в первые 28 сут жизни.

Дополнительные результаты исследования

У недоношенных новорожденных в сравнении с доношенными отмечена более высокая экспрессия нейтрофилами пуповинной крови CD64 и, напротив, низкая экспрессия CD16, а также более низкие значения показателей, отражающих функциональные свойства нейтрофилов (фагоцитарная активность, интенсивность кислородного взрыва) (табл. 4).

Таблица 1. Характеристики включенных в исследование групп недоношенных и доношенных новорожденных

Table 1. Characteristics of premature and mature infants' groups included to the study

Показатели	Недоношенные новорожденные, $n = 102$	Доношенные новорожденные, $n = 30$
Пол ребенка (мужской), абс. (%)	50 (49)	14 (47)
Гестационный возраст, нед <i>min-max</i>	31 (28; 33) 25–36	39 (38; 39) 38–41
Масса тела, г <i>min-max</i>	1410 (1130; 1720) 690–2670	3395 (3230; 3667) 2430–3910
APGAR на 1-й мин, баллы <i>min-max</i>	6 (5; 6) 4–7	8 (8; 8) 8–8
APGAR на 5-й мин, баллы <i>min-max</i>	7 (7; 7) 6–7	9 (9; 9) 8–9

Рис. Возраст обнаружения первого эпизода абсолютной нейтропении у недоношенных новорожденных

Fig. The age of first episode of absolute neutropenia in premature infants

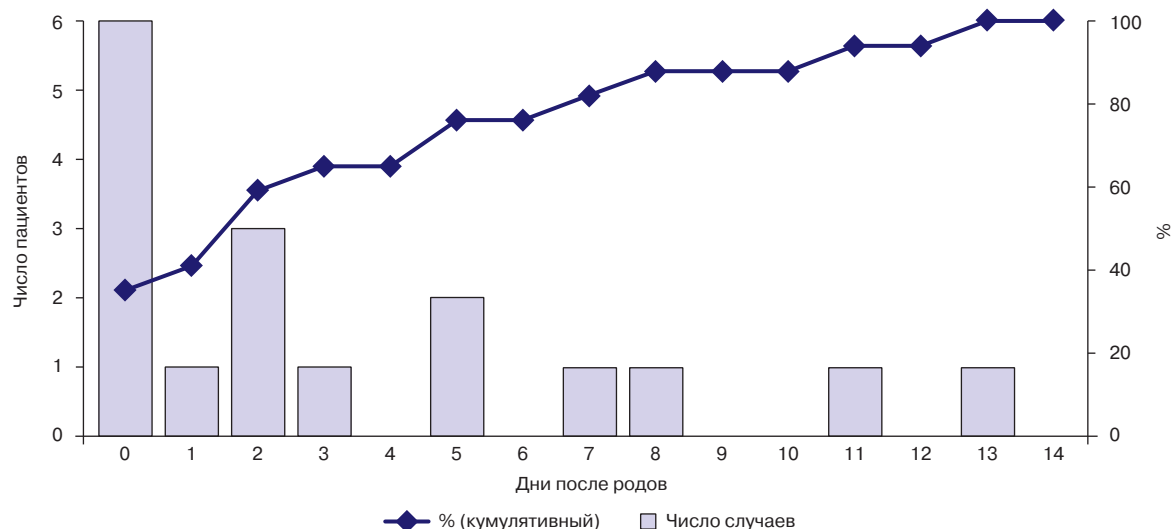


Таблица 2. Сравнительная характеристика недоношенных новорожденных в зависимости от развития абсолютной нейтропении
Table 2. Comparative analysis of premature infants according to absolute neutropenia development

Параметр	АН(–), n = 85	АН(+), n = 17	p
Пол ребенка (мужской), абс. (%)	39 (46)	11 (65)	0,189
Масса при рождении, г	1420 (1180; 1760)	1150 (910; 1670)	0,028
Гестационный возраст, нед	31 (29; 33)	29 (28; 31)	0,309
APGAR на 1-й мин жизни, баллы	6 (5; 7)	6 (5; 6)	0,047
APGAR на 5-й мин жизни, баллы	7 (7; 7)	7 (6; 7)	0,252
Синдром задержки роста плода, абс. (%)	9 (11)	7 (41)	0,005
У матери во время беременности, абс. (%)			
• преэклампсия	18 (21)	5 (29)	0,526
• ОРИ	22 (26)	6 (35)	0,552
• обострение хронических инфекций	63 (74)	13 (76)	0,999
• урогенитальные инфекции	38 (45)	10 (59)	0,303
• угроза прерывания	70 (82)	15 (88)	0,730
Длительный безводный промежуток (> 12 ч), абс. (%)	31 (36)	4 (24)	0,406
Воды мекониального характера, абс. (%)	19 (22)	5 (29)	0,539

Примечание. АН(–)/(+) — недоношенные новорожденные без/с абсолютной нейтропенией в первые 14 сут жизни (хотя бы один эпизод). ОРИ — острые респираторные инфекции.
Note. АН(–)/(+) — premature infants without/with absolute neutropenia in first 14 days of life (at least once). ОРИ — acute respiratory infections.

Таблица 3. Риск развития инфекционных осложнений и летального исхода у недоношенных новорожденных с абсолютной нейтропенией
Table 3. Risk of infectious complications and lethal outcome development in premature infants with absolute neutropenia

Показатели	АН(–), n = 85	АН(+), n = 17	p
Локализованные инфекции, абс. (%)	53 (62)	10 (59)	0,999
Сепсис, абс. (%)	19 (22)	5 (29)	0,756
Летальность, абс. (%)	9 (11)	2 (12)	0,999

Примечание. АН(–)/(+) — недоношенные новорожденные без/с абсолютной нейтропенией в первые 14 сут жизни (хотя бы один эпизод).
Note. АН(–)/(+) — premature infants without/with absolute neutropenia in first 14 days of life (at least once).

Таблица 4. Фенотипические и функциональные характеристики нейтрофилов пуповинной крови недоношенных и доношенных новорожденных
Table 4. Phenotypical and functional features of cord blood neutrophils of premature and mature infants

Показатели	Недоношенные новорожденные, n = 102	Доношенные новорожденные, n = 30	p
CD64, MFI	6,8 (5,25; 9,9)	4,45 (3,0; 5,5)	0,001
CD32, MFI	11,2 (7,8; 13,3)	10,0 (7,1; 14,6)	0,950
CD16, MFI	78,6 (70,9; 98,7)	109,4 (89,4; 126,1)	0,001
Фагоцитирующие нейтрофилы, %	81,9 (74,5; 86,8)	92,5 (85,5; 94,9)	0,001
Индекс стимуляции	15,3 (11,5; 23,4)	34,8 (29,9; 48,3)	0,001

Примечание. MFI — значение интенсивности флуоресценции. Индекс стимуляции — сравнительная характеристика интенсивности кислородного взрыва, рассчитывается как отношение MFI нейтрофилов, стимулированных *E. coli*, к MFI нейтрофилов отрицательного контроля (без стимуляции *E. coli*).
Note. MFI — mean fluorescent intensity. Stimulation index — comparative analysis of respiratory burst intensity (calculated as ratio of MFI of neutrophils stimulated by *E. coli*), to MFI of neutrophils of negative control (without *E. coli* stimulation).

Анализ в подгруппах

У недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 25–31 нед выявлены относительно низкий уровень экспрессии нейтрофилами пуповинной крови CD16 и более низкие значения индекса стимуляции (характеристика величины кислородного взрыва) (табл. 5). Статистически значимых различий по другим показателям обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Частота случаев инфекционных осложнений в группе недоношенных новорожденных с эпизодами абсолютной нейтропении в первые 14 сут жизни не отличалась от таковой в группе недоношенных без нейтропении. Не было обнаружено связи абсолютной нейтропении и с риском летального исхода недоношенных новорожденных.

Таблица 5. Фенотипические и функциональные характеристики нейтрофилов пуповинной крови недоношенных новорожденных с разным гестационным возрастом

Table 5. Phenotypical and functional features of cord blood neutrophils of premature infants with different gestational age

Показатели	Гестационный возраст		p
	25–31 нед, n = 58	32–36 нед, n = 44	
CD64, MFI	7,4 (5,2; 10,7)	6,65 (5,2; 9,6)	0,537
CD32, MFI	11,6 (8,6; 13,2)	10,1 (6,35; 13,5)	0,381
CD16, MFI	75,7 (69,1; 88,7)	90,8 (73,3; 114,9)	0,046
Фагоцитирующие нейтрофилы, %	79,3 (70,2; 83,4)	81,5 (78,1; 85,9)	0,135
Индекс стимуляции	11,3 (10,7; 13,4)	23,90 (19,7; 31,1)	0,001

Примечание. MFI — значение интенсивности флуоресценции. Индекс стимуляции — сравнительная характеристика интенсивности кислородного взрыва, рассчитывается как отношение MFI нейтрофилов, стимулированных *E. coli*, к MFI нейтрофилов отрицательного контроля (без стимуляции *E. coli*).

Note. MFI — mean fluorescent intensity. Stimulation index — comparative analysis of respiratory burst intensity (calculated as ratio of MFI of neutrophils stimulated by *E. coli*, to MFI of neutrophils of negative control (without *E. coli* stimulation)).

Ограничения исследования

Прямое сравнение риска развития инфекционных осложнений и летального исхода у недоношенных новорожденных без поправки на вмешивающиеся факторы не дает полного представления об ассоциации абсолютной нейтропении с исходами.

Следует учитывать, что нейтрофилы проявляют чувствительность к различным изменениям внешней среды (в т.ч. к факторам, обусловленным взятием образцов крови, их хранением и транспортировкой в лабораторию), которые способны приводить к их спонтанной активации и искажению полученных результатов исследований.

Интерпретация результатов исследования

Известно, что у недоношенных новорожденных, в особенности с ОНМТ и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), чаще наблюдается уменьшение абсолютного числа нейтрофилов < 1500/мкл по сравнению с доношенными новорожденными [10]. Кроме того, данные группы недоношенных новорожденных характеризуются повышенным риском развития неонатального сепсиса и некротического энтероколита [10]. Предпринимались неоднократные попытки определить, являются ли случаи нейтропении у недоношенных новорожденных клинически значимыми, однако имеющиеся опубликованные данные о связи снижения числа нейтрофилов с рисками развития сепсиса и уровнем смертности противоречивы [8, 14, 15].

В нашем исследовании показано, что абсолютная нейтропения у недоношенных новорожденных встречается одинаково часто вне зависимости от наличия либо отсутствия инфекционной патологии, а показатель летальности у недоношенных новорожденных с эпизодами абсолютной нейтропении в раннем неонатальном периоде не отличается от такового у новорожденных без абсолютной нейтропении по данным клинического анализа крови. Это позволяет предположить, что большая частота развития инфекционных осложнений у недоношенных новорожденных может быть связана не с количеством циркулирующих нейтрофилов, а с фенотипическими и функциональными особенностями этих клеток.

Результаты ограниченного числа исследований свидетельствуют о том, что нейтрофилы недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ не обладают функциональной активностью в той же степени, что и у доношенных новорожденных и взрослых [22, 23]. Данная дисфункция объяснялась физиологической незрелостью компонентов иммунной системы [24]. Однако функциональная недостаточность нейтрофи-

лов недоношенных может быть объяснена необходимостью поддержания иммунологической толерантности плода.

Нами показана сниженная фагоцитарная активность нейтрофилов у недоношенных новорожденных в сравнении с доношенными новорожденными. Интенсивность кислородного взрыва также снижена, причем у недоношенных с меньшим гестационным возрастом данная недостаточность выражена сильнее. Учитывая результаты оценки экспрессии Fc-gamma R на поверхности нейтрофилов новорожденных различного гестационного возраста, можно сделать предположение, что у недоношенных новорожденных за опсонофагоцитарные реакции отвечает Fc-gamma RIII (CD16) (а не Fc-gamma RI, как у взрослых [25]), так как повышение экспрессии CD16 на поверхности гранулоцитов приводит к стимуляции фагоцитоза. Также было выявлено, что у недоношенных детей экспрессия Fc-gamma RI (CD64) значительно повышена при рождении (по сравнению с доношенными новорожденными).

В проведенном нами исследовании анализ в подгруппах недоношенных с разным гестационным возрастом показал сопоставимые результаты фагоцитарной активности нейтрофилов. Ввиду выявленного значительного различия в интенсивности кислородного взрыва нейтрофилов между этими подгруппами можно предположить, что основное различие между нейтрофилами разной степени недоношенности заключается в эффективности внутриклеточных бактерицидных реакций после фагоцитоза.

Таким образом, именно функциональные особенности нейтрофилов недоношенных новорожденных могут predispose к развитию инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде. Дальнейшее изучение фенотипических и функциональных особенностей нейтрофилов новорожденного с учетом гестационного возраста и особенностей течения беременности может иметь решающее значение в установлении подходов к улучшению терапии неонатальных инфекций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Абсолютная нейтропения у недоношенных новорожденных в первые 14 сут жизни не ассоциирована с повышением риска развития неонатальных инфекций и наступления летального исхода. Показана сниженная способность нейтрофилов пуповинной крови недоношенных новорожденных к фагоцитозу и кислородному взрыву. При этом недостаток функциональной активности нейтрофилов может быть обусловлен особенностями экспрессии ими Fc-gamma рецепторов. Дальнейшее изучение точных механизмов становления иммунной системы плода

и недоношенного новорожденного послужит базой для более глубокого понимания патогенетических основ заболеваний перинатального периода и позволит разработать дифференцированный подход к профилактике тяжелых осложнений заболеваний перинатального периода.

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/SCOPUS AUTHOR ID

В. Е. Мухин

<https://orcid.org/0000-0001-8973-7890>

Л. Л. Панкратьева

<https://orcid.org/0000-0002-1339-4155>

О. Г. Милева

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56175448800>

М. Н. Ярцев

<https://orcid.org/0000-0003-0952-2801>

Н. Н. Володин

<https://orcid.org/0000-0002-2667-8229>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Chow S, Chow R, Popovic M, et al. A Selected Review of the Mortality Rates of Neonatal Intensive Care Units. *Front Public Health*. 2015;3:225. doi: 10.3389/fpubh.2015.00225.
- Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):223–230. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
- Yu JC, Khodadadi H, Malik A, et al. Innate Immunity of Neonates and Infants. *Front Immunol*. 2018;9:1759. doi: 10.3389/fimmu.2018.01759.
- Lawrence SM, Corriden R, Nizet V. Age-Appropriate Functions and Dysfunctions of the Neonatal Neutrophil. *Front Pediatr*. 2017;5:23. doi: 10.3389/fped.2017.00023.
- Lajqi T, Pöschl J, Frommhold D, Hudalla H. The Role of Microbiota in Neutrophil Regulation and Adaptation in Newborns. *Front Immunol*. 2020;11:568685. doi: 10.3389/fimmu.2020.568685.
- Rodriguez J, Jordan S, Mutic A, Thul T. The Neonatal Microbiome: Implications for Neonatal Intensive Care Unit Nurses. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2017;42(6):332–337. doi: 10.1097/NMC.0000000000000375.
- Ge Y, Gong M, Colliou N, et al. Neonatal intestinal immune regulation by the commensal bacterium, P. UF1. *Mucosal Immunol*. 2019;12(2):434–444. doi: 10.1038/s41385-018-0125-1.
- Teng RJ, Wu TJ, Garrison R. Early neutropenia is not associated with an increased rate of nosocomial infection in very low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2009; 29(3):219–224. doi: 10.1038/jp.2008.202.
- Nittala S, Subbarao GC, Maheshwari A. Evaluation of neutropenia and neutrophilia in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(Suppl 5):100–103. doi: 10.3109/14767058.2012.715468.
- Christensen RD, Yoder BA, Baer VL, Snow GL. Early-onset neutropenia in small-for-gestational-age infants. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1259–e1267. doi: 10.1542/peds.2015-1638.
- Akhil M, Christensen RD. Neutropenia in the neonatal intensive care unit. *NeoReviews*. 2004;5(10):e431–e443. doi: 10.1542/neo.5-10-e431.
- Link DC, Kunter G, Kasai Y, et al. Distinct patterns of mutations occurring in de novo AML versus AML arising in the setting of severe congenital neutropenia. *Blood*. 2007;110(5):1648–1655. doi: 10.1182/blood-2007-03-081216.
- Maheshwari A. Neutropenia in the newborn. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(1):43–49. doi: 10.1097/MOH.000000000000010.
- Christensen RD, Colhoun DA, Rimszo LM. A practical approach to evaluating and treating neutropenia in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2000; 27(3):577–601. doi: 10.1016/s0095-5108(05)70040-3.
- Manzoni P, Farina D, Monetti C. Early-onset neutropenia is a risk factor for Candida colonization in very low-birth-weight neonates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57(1):77–83. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.10.018.
- Володин Н.Н., Румянцев А.Г., Щербина А.Ю. Применение рекомбинантных гранулоцитарных колониестимулирующих факторов у новорожденных. Показания и клинические рекомендации // *Вопросы практической педиатрии*. — 2012. — Т. 7. — № 4. — С. 44–49. [Volodin NN, Rumyantsev AG, Shcherbina AYU. The use of recombinant granulocytic colony-stimulating factors in the neonate. Indications and clinical recommendations. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Issues of Practical Pediatrics*. 2012;7(4):44–49. (In Russ).]
- Wang Y, Jönsson F. Expression, Role, and Regulation of Neutrophil Fcγ Receptors. *Front Immunol*. 2019;10:1958. doi: 10.3389/fimmu.2019.01958.
- Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA. The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:181–218. doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-164023.
- Le Lann L, Jouve PE, Alarcón-Riquelme M, et al. Standardization procedure for flow cytometry data harmonization in prospective multicenter studies. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–8. doi: 10.1038/s41598-020-68468-3.
- Мухин В.Е., Праулова Д.А., Панкратьева Л.Л., Милева О.И., Румянцев А.Г., Володин Н.Н. Экспрессия Fc-γ рецепторов нейтрофилов у недоношенных детей различного гестационного возраста // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 3. — С. 273–278. [Mukhin VE, Praulova DA, Pankratyeva LL, et al. Expression of Fc-Gamma Receptors of Neutrophils in Preterm Infants of Different Gestational Age. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016;15(3):273–278. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1565.
- Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володиной. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 848 с. [Neonatologiya: natsional'noe rukovodstvo. Volodin NN, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 848 p. (In Russ).]
- Ulrichs F, Speer CP. Neutrophil function in preterm and term infants. *Neoreviews*. 2004;5:e417–e429. doi: 10.1016/j.trsl.2017.08.003.
- Raymond SL, Mathias BJ, Murphy TJ, et al. Neutrophil chemotaxis and transcriptomics in term and preterm neonates. *Transl Res*. 2017;190:4–15. doi: 10.1016/j.trsl.2017.08.003.
- Melville JM, Moss TJM. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci*. 2013;7:79. doi: 10.3389/fnins.2013.00079.
- Rivas-Fuentes S, García-García E, Nieto-Castañeda G, Rosales C. Fcγ receptors exhibit different phagocytosis potential in human neutrophils. *Cell Immunol*. 2010; 263(1):114–121. doi: 10.1016/j.cellimm.2010.03.006.

Л.Я. Идрис¹, М.А. Чундокова¹, А.Н. Смирнов², Е.Л. Туманова¹, Н.С. Корчагина¹, М.А. Голованёв¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова, Москва, Российская Федерация

Билатеральная светлоклеточная акантома грудных желез у мальчика 13 лет: клинический случай

Контактная информация:

Чундокова Мадина Арсеновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (499) 254-01-72, e-mail: cmadina@yandex.ru

Статья поступила: 12.09.2020, принята к печати: 23.10.2020

Обоснование. Акантома Дегоса — редкая доброкачественная опухоль. Типичными признаками заболевания являются локализация на нижних конечностях, на животе и в области передней грудной стенки у пациентов среднего и пожилого возраста (50–70 лет). Описан только один случай светлоклеточной акантомы у пациента 26 лет с atopическим дерматитом и экземой в области ареол. **Описание клинического случая.** В возрасте 11 лет у ребенка (мальчик) появились покраснение и отек в области правой грудной железы. Учитывая отягощенный аллергологический анамнез (атопический дерматит), данное образование было расценено как экзема области ареолы, назначена антигистаминная терапия. Через 3 мес аналогичное образование появилось в области левой грудной железы, терапия не менялась. Периодически из образований появлялись кровянисто-гнойные выделения. Ребенок был проконсультирован по месту жительства дерматологом, эндокринологом и хирургом, поставлен диагноз «Хронический гнойный мастит». Консервативная терапия — без положительной динамики. При госпитализации в возрасте 13 лет обнаружены четко выраженные билатеральные изменения ареол. Образования красного цвета, с неровной поверхностью, отмечается отделяемое желтого цвета, гиперемия вокруг ареолы справа. Размеры образований 2,0×3,0 см слева и 3,0×3,5 см справа. В материале, полученном при биопсии, обнаружена светлоклеточная акантома. Назначено консервативное лечение с использованием пероральных и системных глюкокортикостероидов с положительной динамикой уже на 3-и сут после начала терапии. **Заключение.** Наличие экземы в области соска в сочетании с сукровичным отделяемым требует исключения светлоклеточной акантомы. Показана эффективность консервативной терапии светлоклеточной акантомы с применением глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: доброкачественное образование, дети, клинический случай, светлоклеточная акантома, акантома Дегоса, экзема

Для цитирования: Идрис Л.Я., Чундокова М.А., Смирнов А.Н., Туманова Е.Л., Корчагина Н.С., Голованёв М.А. Билатеральная светлоклеточная акантома грудных желез у мальчика 13 лет: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (5): 359–363. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2213

Lamiya Ya. Idris¹, Madina A. Chundokova¹, Alexey N. Smirnov², Elena L. Tumanova¹, Natalia S. Korchagina¹, Maxim A. Golovaney¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Children's City Clinical Hospital n.a. N.F. Filatov, Moscow, Russian Federation

Bilateral Pale Cell Acanthoma of Mammary Glands in 13 Years Old Boy: Clinical Case

Background. Degos acanthoma is rare benign tumor. Typical signs of this disease are localization on the lower limbs, abdomen and anterior chest in middle-aged and elderly patients (50–70 years old). The only one clinical case of pale cell acanthoma with the atopical dermatitis, and eczema in the area of areoles in the 26 years old patient was described. **Clinical Case Description.** The boy had redness and swelling in the area of the right mammary gland at the age of 11 years. This mass lesion was regarded as the eczema of the areola region due to burdened allergic history (atopic dermatitis), thus, antihistamine therapy was prescribed. Similar lesion has appeared in the area of the left areola 3 months later, the same therapy was used. Sanio-purulent discharge was occasionally noted from the lesions. The child was consulted by dermatologist, endocrinologist and surgeon at the place of residence, and diagnosed with chronic purulent mastitis. Conservative therapy had no positive dynamics. Bilateral changes in areoles were revealed during hospitalization at the age of 13 years. There were red lesions with non-homogenous surface, yellow discharge, hyperemia around the right areola. The lesion sizes were 2.0×3.0 cm on the left and 3.0×3.5 cm on the right side. Biopsy has revealed pale cell acanthoma. Conservative treatment with oral and systemic glucocorticosteroids was prescribed, positive dynamics was obtained for 3 days after the therapy initiation. **Conclusion.** The presence of eczema in the area of the nipple associated with sanio-serous discharge requires the differential diagnosis with pale cell acanthoma. The conservative therapy (with glucocorticosteroids) efficacy for pale cell acanthoma is shown.

Key words: benign tumor, children, clinical case, pale cell acanthoma, Degos acanthoma, eczema

For citation: Idris Lamiya Ya., Chundokova Madina A., Smirnov Alexey N., Tumanova Elena L., Korchagina Natalia S., Golovaney Maxim A. Bilateral Pale Cell Acanthoma of Mammary Glands in 13 Years Old Boy: Clinical Case. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2020; 19 (5): 359–363. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2213

ОБОСНОВАНИЕ

Светлоклеточная акантома была впервые описана R. Degos и соавт. в 1962 г. [1]. Это редкая доброкачественная опухоль эпидермального происхождения с характерными клиническими и гистологическими признаками. Обычно это единичные красные или коричневые папулы, блестящие узелки или куполообразные бляшки размером 2–20 мм с коркой или чешуйчатой поверхностью, источающие прозрачную желтую жидкость или кровь [1]. Опухоль локализуется преимущественно на нижних конечностях у пациентов среднего и пожилого возраста (50–70 лет) [1], на животе и в области передней грудной клетки [1], более редкие локализации — сосок/ареола, нижняя губа, палец стопы, кисти, половые органы, пупок, кожа головы [1]. О светлоклеточной акантоме в области соска/ареолы у 23-летней корейской девушки, страдающей atopическим дерматитом, впервые сообщили в 1999 г. [2]. До 2012 г. светлоклеточная акантома была зарегистрирована только у девушек [3, 4, 5]. Однако в 2012 г. впервые описан случай акантомы Дегоса у молодого человека 26 лет с atopическим дерматитом и экземой в области ареол [5]. Описания случаев акантомы Дегоса в области ареол у мальчиков ранее не публиковались. Распространенность заболевания не зависит от пола или расовой принадлежности [6].

Этиопатогенез светлоклеточной акантомы до конца не определен. Обсуждают две гипотезы: акантома Дегоса — доброкачественное эпидермальное новообразование или острый воспалительный дерматоз [4]. При дерматоскопии обнаруживается характерная картина: точечные кровеносные сосуды, расположенные змееобразно («жемчужное ожерелье») [7, 8]. Однако достоверный диагноз может быть установлен только на основании результатов биопсии. При морфологическом исследовании обнаруживается четко выраженный псориазоподобный акантоз с бледными кератиноцитами (светлые клетки), с высокой внутриклеточной гликогеновой нагрузкой, положительной ШИК-реакцией, нейтрофильным экзцитозом, расширенными кровеносными сосудами дермы [9]. Дифференциальную диагностику светлоклеточной акантомы проводят с псориазом, пиогенной гранулемой, дерматофибромой, кератомой, эккринной поромой, четко выраженной гидраденомой, актиническим кератозом, болезнью Боуэна, базальноклеточной и спиноцеллюлярной карциномой, меланотической меланомой [10].

Были предложены различные способы лечения акантомы Дегоса. Хирургическое иссечение и криодеструкция в настоящее время признаны наиболее эффективными методами [11]. Однако в результате такого лечения часто

остаются шрамы, что приводит к нарушению психологического состояния больного [12]. Лекарственная терапия включает местные глюкокортикостероиды. Некоторые авторы сообщают об использовании для лечения светлоклеточной акантомы кальципотриола с хорошим ответом [13].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик, возраст 13 лет, госпитализирован в отделение гнойной хирургии Детской городской клинической больницы (ДГКБ) с жалобами на наличие образований в области обеих ареол, которые появились около двух лет назад. Поражения вызывали у ребенка дискомфорт, отмечались постоянный зуд, усиливающийся в ночное время, болезненность и отделяемое желтого цвета в большом количестве. По месту жительства был поставлен диагноз «Хронический гнойный мастит», назначено лечение (повязки с левомеколем), без эффекта.

Физикальная диагностика

При поступлении в ДГКБ состояние ребенка расценено как средней степени тяжести. Не лихорадит. В области локтевых и коленных сгибов, сгибательных поверхностей голеностопных и лучезапястных суставов, на задней поверхности шеи, в заушных областях отмечаются высыпания в стадии разрешения (шелушение с участками гиперпигментации). Ребенок тревожен. Эмоционально лабилен, замкнут. Стигмы дисэмбриогенеза. Телосложение астеническое. Лицо симметричное. Зрачки OS = OD, фотореакция содружественная. Девиации языка нет. Мышечный тонус — D = S. Координация не нарушена.

Status localis

При осмотре грудных желез выявлены четко выраженные билатеральные изменения ареол (рис. 1). Образования красного цвета, с неровной поверхностью, отмечается отделяемое желтого цвета, гиперемия вокруг ареолы справа. Размеры образований 2,0×3,0 см слева и 3,0×3,5 см справа.

Предварительный диагноз

Мастит?

Результаты инструментальных исследований и консультации (приведены в порядке выполнения в стационаре)

Ультразвуковое исследование грудных желез: размер ткани правой грудной железы 23×9 мм, неоднородной структуры, сниженной эхогенности, без полостей, при

Рис. 1. Мальчик, возраст 13 лет. Вид грудных желез при поступлении

Fig. 1. The boy, 13 years old. Mammary glands at admission



Примечание. А — правая грудная железа, Б — общий вид, В — левая грудная железа.
Источник: Идрис Л.Я. и соавт., 2020.

Note. A — right mammary gland, Б — general appearance, В — left mammary gland.
Source: Idris L.Ya. et al., 2020.

цветовом доплеровском картировании (ЦДК) кровотока усилен, окружающая кожа утолщена; кожа в области соска утолщена до 3 мм, отечна, с усилением кровотока при ЦДК. Размер ткани левой грудной железы 25×8 мм, неоднородной структуры, сниженной экзогенности, без полостей, при ЦДК кровотока усилен, окружающая кожа утолщена; кожа в области соска утолщена до 3 мм, отечна, с усилением кровотока при ЦДК.

Консультация онколога: рабдомиосаркома? Рекомендовано проведение компьютерной томографии с целью оценки состояния регионарных лимфоузлов и исключения отдаленных метастазов, а также пункционной биопсии.

КТ органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Множественности, уплотнения, обызвествления, гиперплазии внутригрудных лимфатических узлов не отмечено. Костно-деструктивных изменений не обнаружено. Отмечается увеличение размеров грудных желез справа 25×17×10 мм, слева 20×15×14 мм, контрастирование без особенностей. Кожа вокруг сосков отечна, утолщена до 3,5 мм, повышенного контрастирования. Очаговых и инфильтративных изменений не определяется. Лимфатические узлы средостения не изменены. Костно-деструктивных изменений не визуализируется.

Билатеральная биопсия области ареол (рис. 2): выраженный акантоз эпидермиса с анастомозированием неравномерно удлинненных эпидермальных гребней. В шиповатом слое эпидермиса — очаги спонгиоза. Вокруг полнокровных сосудов дермы умеренная гистиолимфоцитарная инфильтрация с примесью эозинофильных гранулоцитов. Отмечается экзоцитоз единичных

эозинофилов в эпидермис. При ШИК-реакции окрашивается цитоплазма эпителиоцитов, клеток воспалительного инфильтрата.

Консультация невролога: на момент осмотра в сознании, активных жалоб не предъявляет. Тревожен. Эмоционально лабилен, замкнут. Стигмы дисэмбриогенеза. Телосложение астеническое. Кожный покров сухой. В области правой и левой ареол образования красного цвета 2,5×3,5 см, скудное отделяемое желтоватого цвета. Лицо симметричное.

Клинический диагноз

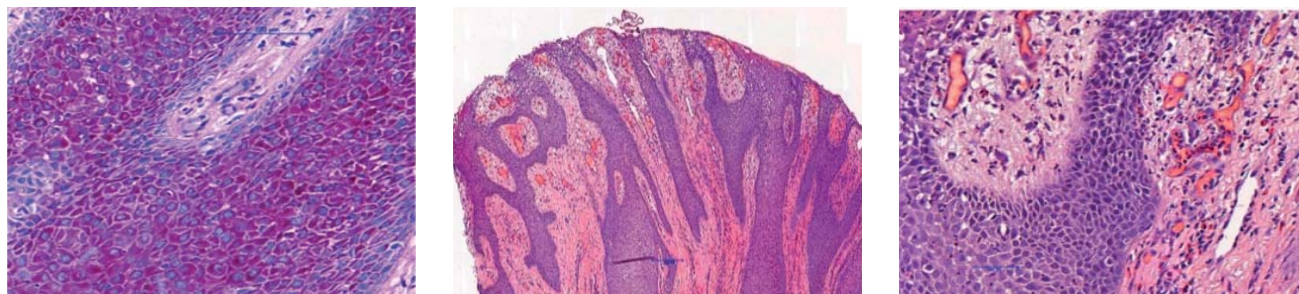
Учитывая данные анамнеза (жалобы, давность заболевания, отсутствие положительной динамики от проведенного консервативного лечения), объективного и физикального осмотра (поведение, внешний вид ребенка, грудных желез), проведенного инструментального обследования (биопсия образований — светлоклеточная акантома), выставлен диагноз: «Светлоклеточная акантома. Астеноневротический синдром резидуально-органического генеза».

Динамика и исходы

В процессе обследования и уточнения диагноза местно применяли повязки с мазью левомеколь. С целью уменьшения интенсивности зуда в области грудных желез назначена антигистаминная терапия: хлоропирамин 12,5 мг 2 раза/сут. За время нахождения и обследования в стационаре состояние ребенка ухудшилось (рис. 3). В области ареол отмечались сильные расчесы и раны, объем экссудата из области ареол составлял около 30–40 мл/сут.

Рис. 2. Мальчик, возраст 13 лет. Результат билатеральной биопсии области ареолы справа

Fig. 2. The boy, 13 years old. Results of bilateral biopsy from right areola



Источник: Идрис Л.Я. и соавт., 2020.

Source: Idris L.Ya. et al., 2020.

Рис. 3. Мальчик, возраст 13 лет. Состояние грудных желез в динамике (6-е сут госпитализации)

Fig. 3. The boy, 13 years old. Dynamics of mammary glands condition (6th day of hospitalization)



Примечание. А — правая грудная железа, Б — общий вид, В — левая грудная железа.

Источник: Идрис Л.Я. и соавт., 2020.

Note. А — right mammary gland, Б — general appearance, В — left mammary gland.

Source: Idris L.Ya. et al., 2020.

Рис. 4. Мальчик, возраст 13 лет. Состояние грудных желез на 3-и сут после начала применения аппликаций с метилпреднизолона ацепонатом 0,1%

Fig. 4. The boy, 13 years old. Mammary glands on the 3rd day after initiation of treatment with 0.1% methylprednisolone aceponate



Примечание. А — правая грудная железа, Б — левая грудная железа.

Источник: Идрис Л.Я. и соавт., 2020.

Note. A — right mammary gland, Б — left mammary gland.

Source: Idris L.Ya. et al., 2020.

После получения результата биопсии в качестве лечения назначены аппликации метилпреднизолона ацепоната 0,1% на область грудных желез. На 3-и сут от начала лечения отмечена положительная динамика (рис. 4). Объем профузного отделяемого составил 5 мл/сут. К терапии добавлен системный глюкокортикостероид метилпреднизолон перорально в дозировке 8 мг 1 раз/сут.

На 5-е сут после начала применения системного глюкокортикостероида выделения из области грудных желез прекратились, отек и инфильтрат в области ареол резко уменьшились (рис. 5). Жалобы на зуд и дискомфорт исчезли. Ребенок выписан домой на поддерживающей терапии: метилпреднизолон 8 мг 1 раз/сут с постепенным уменьшением разовой дозировки на 2 мг/сут каждые 2 нед до 4 мг/сут и ежедневные повязки с мазью метилпреднизолона ацепонат 0,1% на область ареол на месяц до повторного осмотра.

Прогноз

Согласно опубликованным данным, регресс образования отмечается через год после назначения консервативной терапии — аппликаций мазей с глюкокортикостероидом и перорального приема системных глюкокортикостероидов [12–14]. J. Garcia-Gavin и соавт. сообщили об одном случае, когда несколько светлоклеточных акантом спонтанно регрессировали в течение года [15].

Временная шкала (рис. 6)

Рис. 6. Мальчик, 13 лет, хронология течения болезни, ключевые события и прогноз

Fig. 6. The boy, 13 years old, clinical course, key events and prognosis

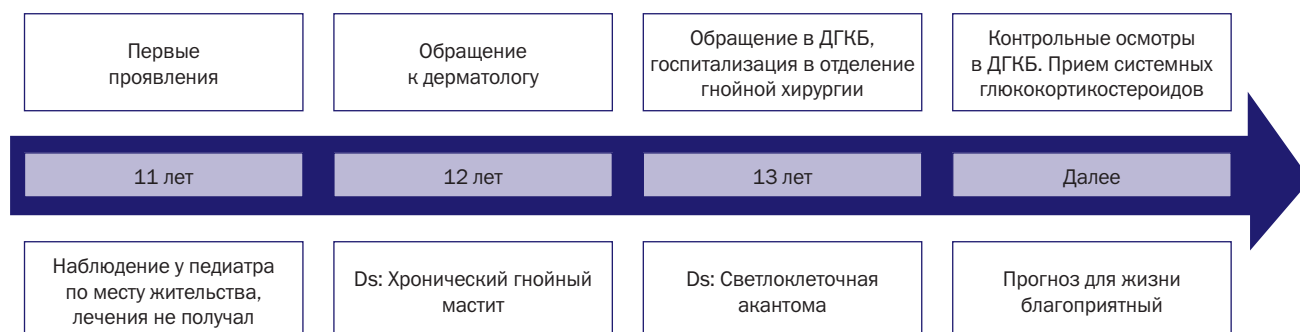
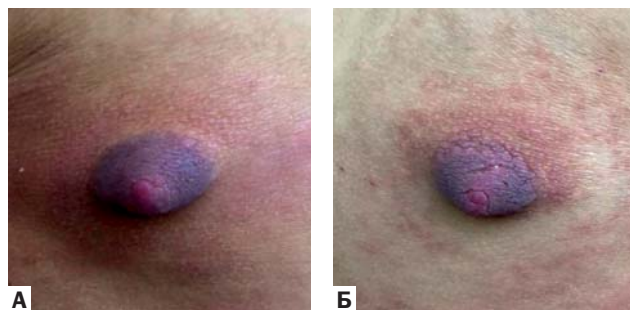


Рис. 5. Мальчик, возраст 13 лет. Состояние грудных желез на 5-е сут после начала применения системного глюкокортикостероида

Fig. 5. The boy, 13 years old. Mammary glands on the 5th day after initiation of treatment with systemic glucocorticosteroid



Примечание. А — правая грудная железа, Б — левая грудная железа.

Источник: Идрис Л.Я. и соавт., 2020.

Note. A — right mammary gland, Б — left mammary gland.

Source: Idris L.Ya. et al., 2020.

ОБСУЖДЕНИЕ

Акантома Дегоса — редкая патология, которая, по одним данным, является доброкачественным образованием, по другим — относится к воспалительным заболеваниям кожи. Чаще встречается у людей среднего и пожилого возраста с преимущественной локализацией на конечностях и животе. Локализация акантомы в области ареолы встречается крайне редко.

В статье представлено описание заболевания у 13-летнего мальчика с локализацией в области грудных желез. Приведенный случай из практики показывает, что перечисленные выше характеристики привели к трудностям диагностики и к неправильному лечению. В описанном нами случае ребенок имел только два из вышеперечисленных диагностических критериев акантомы (изменения ареол и геморрагическое отделяемое) и ряд нехарактерных признаков (возраст пациента, локализация образования, длительность заболевания), которые не сразу позволили клинически расценить это заболевание как акантому Дегоса. Дифференциальная диагностика проводилась в первую очередь с хроническим воспалительным процессом (гнойный мастит на фоне постоянного инфицирования во время расчесов), кожными заболеваниями (экзема соска, папиллома), злокачественными образованиями (рак Педжета, рабдомиосаркома). Для исключения всех вышеперечисленных состояний пациенту были проведены необходимые диагностические мероприятия, в частности УЗИ области грудных желез, КТ органов

грудной клетки, биопсия образований. Последнее играет ключевую роль в диагностике светлоклеточной акантомы.

Только биопсия и морфологическое исследование позволили провести дифференциальную диагностику и назначить адекватную терапию. Существуют три способа лечения данного заболевания, основным из которых является хирургический метод, которому посвящено большое число публикаций, показывающих неплохой клинический результат в виде отсутствия рецидива после иссечения образований. Однако у этого метода есть существенный недостаток. По данным исследований, у многих пациентов отмечается нарушение психологического состояния из-за деформирующих грудную железу послеоперационных рубцов. Именно поэтому консервативное лечение с местным и системным применением глюкокортикостероидов является разумной альтернативой, хоть и с меньшим опытом применения [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Светлоклеточная акантома должна рассматриваться при дифференциальной диагностике в числе заболеваний, сопровождающихся изменениями в области ареол грудных желез, мокнутием, зудом. Представленное описание клинического случая показывает хороший результат консервативного лечения с применением глюкокортикостероидов местно и системно (перорально). После начала лечения положительная динамика заболевания отмечена достаточно быстро — через 3 сут.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Согласие родителей пациента на публикацию клинического случая не получали. Представленные в настоя-

щей статье сведения обезличены, идентифицирующая информация удалена.

INFORMED CONSENT

Patient's parents did not sign the consent on publication of clinical case. All data in this article was depersonalized, identifying information was deleted.

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

Л. Я. Идрис

<https://orcid.org/0000-0002-4902-7939>

М. А. Чундокова

<https://orcid.org/0000-0001-5562-8397>

Н. С. Корчагина

<https://orcid.org/0000-0001-5562-8397>

Е. Л. Туманова

<https://orcid.org/0000-0003-1149-4061>

М. А. Голованёв

<https://orcid.org/0000-0002-5512-9894>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Degos R, Delort J, Civatte J, Poiars Baptista A. Epidermal tumor with an unusual appearance: Clear cell acanthoma. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)*. 1962;89:361–371.
2. Kim D-H, Kim C-W, Kang S-J, Kim T-Y. A case of clear cell acanthoma presenting as nipple eczema. *Br J Dermatol*. 1999;141(5):950–951. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.03191.x.
3. Um SH, Oh CW. Three cases of clear cell acanthoma on nipple and areola. *Korean J Dermatol*. 2003;41(1):85–88.
4. Park SY, Jung JY, Na JI, et al. A case of polypoid clear cell acanthoma on the nipple. *Ann Dermatol*. 2010;22(3):337–340. doi: 10.5021/ad.2010.22.3.337.
5. Nazzaro G, Coggi A, Gianotti R. A 26-year-old man with an eczematous lesion on the nipple. *Arch Dermatol*. 2012;148(5):641–646. doi: 10.1001/archderm.148.5.641-b.
6. Brownstein MH, Fernando S, Shapiro L. Clear cell acanthoma: clinicopathologic analysis of 37 new cases. *Am J Clin Pathol*. 1973;59(3):306–311. doi: 10.1093/ajcp/59.3.306.
7. Cunha DG, Kassuga-Roisman LEBP, Silveira LKCB, Macedo FC. Dermoscopic features of clear cell acanthoma. *An Bras Dermatol*. 2018;93(3):449–450. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186977.
8. Lyons G, Chamberlain AJ, Kelly JW. Dermoscopic features of clear cell acanthoma: five new cases and a review of existing published cases. *Australas J Dermatol*. 2015;56(3):20611. doi: 10.1111/ajd.12206.
9. Pătrașcu V, Geoloaica L, Ciurea RN. Clear Cell Acanthoma with Atypical Location — Case Report and Literature Review. *Curr Health Sci J*. 2018;44(4):397–400. doi: 10.12865/CHSJ.44.04.13.
10. Breer WA. Asymptomatic papule on the lower leg. Clear-cell acanthoma. *Arch Dermatol*. 1993;129(11):1506–1510. doi: 10.1001/archderm.1993.01680320143020.
11. Benedetto CJ, Athalye L. Clear Cell Acanthoma In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
12. González-Guerra E, Rodríguez JR, Casado AF, et al. Bilateral clear cell acanthoma of the areola and nipple: good response to topical corticosteroids. *Bran An Bras Dermatol*. 2017;92(5 Suppl 1):27–29. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175683.
13. Scanni G, Pellacani G. Topical calcipotriol as a new therapeutic option for the treatment of clear cell acanthoma. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):803–805. doi: 10.1590/abd1806-4841.20143079.
14. Kuo K-L, Lo C-S, Lee L, et al. Clear cell acanthoma (CCA)-like lesions of the nipple/areola: A clinicopathological study of 12 cases supporting a nonneoplastic eczematous disease. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(3):749–755. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.032.
15. Garcia-Gavin J, Gonzalez-Vilas D, Montero I, et al. Disseminated eruptive clear cell acanthoma with spontaneous regression. Further evidence of an inflammatory origin? *Am J Dermatopathol*. 2011;33(6):599–602. doi: 10.1097/DAD.0b013e3181f078e0.

DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i5.2212>Т.К. Кручина^{1, 2}, К.В. Бручиков², Г.А. Новик¹¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Опыт применения препарата идурсульфаза бета у ребенка с мукополисахаридозом II типа: клинический случай

Контактная информация:

Кручина Татьяна Кимовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, e-mail: tkruchina@gmail.com

Статья поступила: 15.09.2020, принята к печати: 23.10.2020

Обоснование. Мукополисахаридоз II типа (МПС II, синдром Хантера) — это редкая наследственная лизосомная болезнь накопления, связанная с дефицитом фермента идуронат-2-сульфатазы. Пациенты с МПС II нуждаются в пожизненной ферментозаместительной терапии (ФЗТ), восполняющей дефицит эндогенного фермента. В Российской Федерации для этих целей разрешены и рекомендованы два препарата — идурсульфаза и идурсульфаза бета. Вместе с тем известно, что ФЗТ сопряжена с риском развития реакций гиперчувствительности. **Описание клинического случая.** У пациента мужского пола с тяжелой формой МПС II в возрасте 2,5 лет была инициирована ФЗТ, назначен препарат идурсульфаза в дозировке 0,5 мг/кг один раз в неделю. Периодически отмечались реакции гиперчувствительности (крапивница, повышение температуры), в связи с чем проводилась премедикация антигистаминными препаратами и антипиретиками. С 8 лет побочные эффекты ФЗТ участились и усилились без стойкого улучшения на фоне назначения глюкокортикостероидов и снижения скорости инфузии до 8–16 мл/ч. Было проведено переключение пациента на препарат идурсульфаза бета с хорошим клиническим эффектом: достигнут контроль и основного заболевания, и развития аллергических реакций. **Заключение.** Наличие двух препаратов для ФЗТ пациентов с МПС II расширяет возможности лечения. При возникновении аллергических реакций на препарат идурсульфаза переключение на препарат идурсульфаза бета снижает риск возникновения осложнений ФЗТ при достаточном контроле течения МПС II.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, ферментозаместительная терапия, идурсульфаза бета, дети, клинический случай

Для цитирования: Кручина Т.К., Бручиков К.В., Новик Г.А. Опыт применения препарата идурсульфаза бета у ребенка с мукополисахаридозом II типа: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (5): 364–370. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2212

364

Tatiana K. Kruchina^{1, 2}, Konstantin V. Bruchikov², Gennady A. Novik¹¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation² Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russian Federation

Experience of Idursulfase Beta Administration in the Child with Mucopolysaccharidosis Type II: Clinical Case

Background. Mucopolysaccharidosis type II (MPS II, Hunter syndrome) is a rare hereditary lysosomal storage disease associated with iduronate-2-sulfatase deficiency. Patients with MPS II require life-long enzyme replacement therapy (ERT) to replace the deficiency of endogenous enzyme. There are two medications — idursulfase and idursulfase beta — that are licensed and recommended for these patients in Russian Federation. However, it is well known that ERT can cause hypersensitivity reactions development. **Clinical Case Description.** The ERT (idursulfase in the dose of 0.5 mg/kg once per week) onset in the male patient with severe MPS II was at the age of 2.5 years. Hypersensitivity reactions (urticaria, fever) were noted incidentally, thus, the premedication with antihistamines and antipyretics was performed. The ERT side effects has aggravated at the age of 8 years despite the glucocorticosteroids admission and infusion rate reduction up to 8–16 ml/h. That is why we have changed the medication on idursulfase beta with major clinical response: we have achieved control on both disease itself and hypersensitivity reactions. **Conclusion.** The availability of two ERT medications for patients with MPS II expands treatment opportunities. In case of any allergic reactions due to idursulfase, the change on idursulfase beta reduces the risk of any ERT complications with sufficient control of MPS II course.

Key words: mucopolysaccharidosis, enzyme replacement therapy, idursulfase beta, children, clinical case

For citation: Kruchina Tatiana K., Bruchikov Konstantin V., Novik Gennady A. Experience of Idursulfase Beta Administration in the Child with Mucopolysaccharidosis Type II: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (5): 364–370. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2212

ОБОСНОВАНИЕ

Первое клиническое описание мукополисахаридоза II типа (МПС II, синдром Хантера) было представлено более 100 лет назад — в 1917 г. канадский врач Charles Hunter описал историю болезни двух братьев, 8 и 10 лет, с характерными для данного заболевания фенотипическими проявлениями [1]. После длительного периода изучения были установлены причины развития МПС II, разработаны подходы к патогенетическому лечению, основой которого в настоящее время является пожизненная ферментозаместительная терапия (ФЗТ) [2–4].

МПС II — это наследственная лизосомная болезнь накопления с X-сцепленным рецессивным типом наследования, которая характеризуется дефицитом или отсутствием лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы (I2S) в результате мутации в гене *IDS* [2]. МПС II относится к редким (орфанным) заболеваниям и встречается с популяционной частотой 1:140 000–1:170 000 живых новорожденных мальчиков [5, 6]. В 2019 г. в Российской Федерации было официально зарегистрировано 133 больных МПС II, из них 80% составляли дети [7]. В Северо-Западном федеральном округе МПС II является самой частой лизосомной болезнью накопления [8].

Дефицит фермента I2S приводит к накоплению гликозаминогликанов (ГАГ), преимущественно гепарансульфата и дерматансульфата, в лизосомах клеток различных типов, что проявляется мультисистемным поражением с широким спектром клинических признаков (лицевой дисморфизм, тугоподвижность суставов, макроглоссия, обструкция дыхательных путей, гепатоспленомегалия, психоневрологические нарушения и др.). Для тяжелой формы МПС II характерна манифестация заболевания в возрасте 12–18 мес, выраженное поражение центральной нервной системы, быстрое прогрессирование заболевания, ранняя инвалидизация и смертность, в большинстве случаев от сердечно-легочной недостаточности в возрасте 8–18 лет [2, 3].

Цель ФЗТ очевидна — восполнить дефицит фермента I2S. Как результат, ФЗТ устраняет или замедляет многие соматические проявления болезни, повышает качество жизни и снижает риск наступления преждевременной смерти [9]. В странах Евросоюза с 2007 г., а в России с 2008 г. для лечения пациентов с МПС II применяют рекомбинантный фермент — препарат идурсульфазы (Элапраза, Shire Human Genetic Therapies, США), безопасность и эффективность которого продемонстрированы в ряде клинических исследований [10, 11]. С 2018 г. в России для лечения пациентов с МПС II доступен еще один препарат для ФЗТ — идурсульфаза бета (Хантераз, Green Cross Corporation, Республика Корея), который не уступает в безопасности и эффективности идурсульфазе [12, 13]. Более того, ФЗТ препаратом идурсульфазы бета имеет определенные экономические преимущества [14]. Идурсульфаза и идурсульфаза бета включены в стандарт оказания специализированной медицинской помощи детям с МПС II [15], а также в клинические рекомендации [2]. С 2019 г. МПС II входит в перечень высокочастотных нозологий, проведение ФЗТ финансируется за счет средств федерального бюджета. Оба рекомбинантных фермента имеют 100% идентичные аминокислотные последовательности, происходящие от гена *IDS* человека. Однако синтез ферментов осуществляют с использованием различных клеточных линий, отличаются также способ

культивации (бессывороточная среда для идурсульфазы бета, сывороточная — для идурсульфазы), доля формил-глицина в молекуле фермента (79 и 68% соответственно), коэффициент поглощения (5,1 и 6,5 соответственно), паттерны гликозилирования [16, 17].

Идурсульфаза и идурсульфаза бета выпускаются в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий (2 мг/мл, по 3 мл во флаконе), вводятся в дозировке 0,5 мг/кг один раз в неделю. Необходимое количество препарата осторожно разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl. Внутривенную инфузию начинают со скорости 8 мл/ч в течение первых 15 мин со ступенчатым повышением скорости введения каждые 15 мин на 8 мл/ч до 40 мл/ч. Пациентам может потребоваться удлинение времени инфузии и/или приостановка введения препарата из-за развития нежелательных реакций [10–12], наиболее частыми из которых являются реакции гиперчувствительности [10–12], которые обычно купируются путем замедления скорости инфузии и проведения премедикации антигистаминными препаратами и/или антипиретиками (парацетамол или ибупрофен). Однако в ряде случаев побочные эффекты ФЗТ не поддаются контролю и могут значительно осложнять лечение [18]. В связи с этим целесообразным представляется переключение с одного препарата для ФЗТ на другой [18].

Ниже представлен опыт проведения ФЗТ у 10-летнего мальчика с тяжелой формой МПС II с выраженными аллергическими реакциями на препарат идурсульфаза, что потребовало смены ферментного препарата. Это первое описание опыта переключения пациента с препарата идурсульфаза на препарат идурсульфаза бета в Российской Федерации.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик П., 10 лет. В возрасте 1 года 4 мес ребенок был обследован в детской городской больнице по поводу нарушений сна (плохо засыпал, часто просыпался, мог не спать ночью). По данным медицинской документации, в возрасте 1 года 4 мес масса тела составляла 14 кг, рост — 81 см. Обращали на себя внимание большая голова гидроцефальной формы (окружность — 53 см), укорочение шеи, деформация грудной клетки, увеличение живота, экзофтальм, макроглоссия. Была увеличена печень (+2 см). Выслушивался систолический шум на верхушке сердца.

Из анамнеза: ребенок от молодых родителей (возраст матери — 26 лет, отца — 25 лет), от первой беременности, протекавшей на фоне острой респираторной инфекции в I триместре и анемии легкой степени, срочных родов. Преждевременное излитие околоплодных вод (безводный период 10 ч). При рождении масса тела 3810 г, длина — 52 см, окружность головы — 36 см, окружность груди — 35 см. Оценка по шкале APGAR 7/7 баллов. После рождения наблюдался с диагнозом «Церебральная ишемия 2-й ст. Гемолитическая болезнь новорожденного, конфликт по ABO-системе, желтушная форма, легкое течение. Установочная мышечная кривошея. Дисплазия тазобедренных суставов. Врожденный стридор. Гидроцеле справа». Наследственность: троюродный брат матери ребенка умер в возрасте 12 лет от тяжелого недифференцированного «хромосомного заболевания».

Рис. 1. Пациент П. Внешний вид в возрасте 1 года 7 мес и 10 лет
Fig. 1. Patient P. General appearance at the age of 1 year 7 months and 10 years



Рис. 2. Пациент П. Черты лица в возрасте 4 мес, 2 и 10 лет
Fig. 2. Patient P. Facial features at the age of 4 months, 2 years and 10 years



Ребенку было проведено инструментальное обследование. По данным *УЗИ органов брюшной полости*: печень увеличена (косой вертикальный размер — 95 см), воротная вена — 5,5 мм, селезенка не увеличена. Данные *рентгенологического исследования*: череп долихоцефалической формы, ключицы асимметричны, левая значительно изогнута. Увеличен тимус. Легкие без очаговых и инфильтративных изменений. Сердце увеличено за счет левого желудочка. На боковом снимке Th₁₂–L₄ в положении кифоза. Диспластически увеличены и выступают закругленно кпереди нижние части тел L_{1–5}, особенно L₂. Несколько сужены тела подвздошных костей. *ЭЭГ*: диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга с запаздыванием формирования возрастного биоритма, выраженной ирритацией стволовых структур; без отчетливых очаговых и пароксизмальных изменений. *МРТ головного мозга*: диффузная корковая субатрофия и лейкопатия. *Осмотр офтальмолога*: застойные диски зрительного нерва. *Осмотр хирурга*: пупочная грыжа. *Осмотр ЛОР-врача*: аденоиды 2-й ст.

Предварительный диагноз

По фенотипическим признакам и данным инструментального обследования был заподозрен мукополисахаридоз.

Динамика и исходы

Для подтверждения диагноза пробы мочи и крови были отправлены в лабораторию наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова (Москва). Получены следующие результаты: повышенная экскреция гепарансульфата и дерматансульфата с мочой (качественный анализ на ГАГ), концентрация ГАГ составила 97,6 мг/ммоль креатинина (возрастная норма — до 25 мг/ммоль креатинина [19]), активность идуронат-2-сульфатазы — 0,12 нмоль/4 ч/мл (норма 297–705 нмоль/4 ч/мл), секвенирование гена *IDS* выявило у ребенка в экзоне 3 вариант *delT248*. Мать ребенка также является носителем данного варианта гена *IDS*. В результате в возрасте 1 год 6 мес мальчику был поставлен диагноз «Мукополисахаридоз II типа (болезнь Хантера)». Внешний вид мальчика в этом возрасте (характерные для МПС II макроцефалия, короткая шея, увеличение живота, приплюснутый короткий нос, приоткрытый рот, макрогlossия) представлен на рис. 1. ФЗТ была начата только через год после верификации диагноза из-за проблем регионального финансирования дорогостоящего лечения. В возрасте 7 лет у ребенка был выявлен двусторонний туннельный синдром, выполнены операции: рассечение поперечной связки запястья слева, а через год — резекция поперечной связки запястья, тенолиз сухожилий сгибателей, невролиз срединного нерва справа. В возрасте 8 лет проведена аденомотомия.

Наблюдалось неуклонное прогрессирование заболевания, характерное для тяжелой формы МПС II с выраженными психоневрологическими нарушениями. В возрасте 10 лет мальчик имеет рост 128 см (ниже среднего), вес — 32 кг, характерный для МПС II фенотип: короткая малоподвижная шея, макроцефалия (окружность головы — 58 см), огрубление черт лица (рис. 1, 2), высокий лоб, широкие густые брови, короткий нос с приплюснутой переносицей, гипертелоризм, жесткие волосы, макрогlossия, приоткрытый рот, редкие зубы, готическое небо, килевидная деформация грудной клетки, широкие кисти в полусогнутом положении с ограниченным сгибанием пальцев, пупочная грыжа, ограничение подвижности крупных и мелких суставов. Ходит на полусогнутых ногах. Не говорит. Любит смотреть мультфильмы, рассматривать картинки в книгах, греться на солнце, может выразить недовольство. Все тянет в рот, скрипит зубами. У ребенка имеются помутнение роговицы, секреторный отит, хронический ринит, двусторонняя тугоухость, комбинированные контрактуры суставов верхних и нижних конечностей, стеноз краниовертебрального сочленения, ротационный подвывих С₁. По данным эхокардиографического исследования выявлена умеренная гипертрофия миокарда (толщина задней стенки левого желудочка — 10,2 мм, толщина межжелудочковой перегородки — 8,3 мм), утолщение створок митрального и аортального клапанов, аортальная и митральная недостаточность 2-й ст. В покое и при нагрузке, которую выполняет ребенок, клинических признаков сердечной недостаточности нет.

Ферментозаместительная терапия

ФЗТ начата в возрасте 2,5 лет препаратом идурсульфаза в стандартной дозе 0,5 мг/кг 1 раз в неде-

лю. Во время 4-й инфузии препарата возникла сыпь по типу крапивницы, в дальнейшем с целью предупреждения возникновения такой реакции проводилась премедикация антигистаминными препаратами перорально. В возрасте 3 лет 2 мес для проведения ФЗТ ребенку имплантирован венозный порт, но через 2,5 года его пришлось удалить из-за инфицирования (в посеве крови *Staphylococcus capitis*, спорноносная палочка; проведено 2 курса антибактериальной терапии). Последующие введения препарата проводились через периферический катетер. С учетом отсутствия аллергических реакций в течение двух лет с возраста 4,5 лет препарат идурсульфаз вводится без премедикации. В возрасте 6,5 лет после инфузии в течение часа вновь отмечались проявления острой крапивницы, купированные в/м введением преднизолона 2 мл (60 мг) и хлоропирамина 2% 1 мл (20 мг). Возобновлена премедикация антигистаминными препаратами, однако крапивница продолжала периодически появляться. При возникновении высыпаний во время инфузии проводилась ее остановка, осуществлялось в/в введение хлоропирамина и преднизолона. С возраста 8 лет 10 мес зарегистрировано неоднократное появление распространенной крапивницы (высыпания на руках, туловище, шее, лице) за 20–40 мин до конца введения препарата (рис. 3). Отмечалась заторможенность, слабость, сонливость. Перед каждой инфузией проводилась премедикация (хлоропирамин 20 мг в/в), дополнительно вечером накануне инфузии ребенок получал 1 таблетку (25 мг) хлоропирамина *per os*. Скорость введения идурсульфазы была снижена до 8–16 мл/ч. Учитывая продолжающиеся аллергические реакции, в премедикацию был добавлен преднизолон — без отчетливого эффекта, кроме того, на введение глюкокортикостероидов периодически отмечались нежелательные реакции в виде эритемы и психических нарушений (возбуждение, агрессия). На фоне ФЗТ происходило дальнейшее прогрессирование заболевания: нарастание мышечной слабости, затруднение походки, частые риниты, бронхолегочные инфекции, отрицательная динамика со стороны нервной системы (снижение интеллекта, психические расстройства, нарушение сна, персеверативное жевание). Нормализованное содержание ГАГ в моче (взятое накануне введения препарата) — 15 мг/ммоль креатинина (возрастная норма — до 13 мг/ммоль). Данные биохимического анализа крови: общий IgE — 358 МЕд/мл (норма — до 52 МЕд/мл), АЛТ — 67 Ед/л (норма 0–55 Ед/л), АСТ 73 Ед/л (норма 5–34 Ед/л), ЛДГ — 202 Ед/л (норма — 125–220 Ед/л). По результатам теста на дегрануляцию тучных клеток подтверждена сенсibilизация к препарату идурсульфаз.

С учетом необходимости ФЗТ по жизненным показаниям и наличия неконтролируемых нежелательных явлений на введение препарата идурсульфаз согласно имеющимся стандартам оказания медицинской помощи детям с МПС II типа в качестве препарата для ФЗТ была применена идурсульфаз бета. Смена препарата для ФЗТ выполнена после получения письменного информированного добровольного согласия матери ребенка и с одобрения врачебной комиссии.

С возраста 9 лет 8 мес ребенку проводится в/в введение препарата идурсульфаз бета в дозе 0,5 мг/кг (18 мг) 1 раз в неделю. Первые три инфузии препарата идур-

Рис. 3. Пациент П. Появление распространенной крапивницы во время введения препарата идурсульфаз с максимальной скоростью 16 мл/ч

Fig. 3. Patient P. Generalized urticaria on idursulfase admission at maximum infusion rate of 16 ml/h



сульфаз бета выполнены с максимальной скоростью 16 мл/ч, последующие две инфузии — с максимальной скоростью 24 мл/ч, затем восемь инфузий выполнены с максимальной скоростью 32 мл/ч без аллергических и других побочных реакций; последующие две инфузии — с максимальной скоростью 40 мл/ч. В конце последней инфузии из перечисленных появилась гиперемия в виде небольших округлых розовых пятен в области локтевых сгибов — в месте инъекции и с противоположной стороны. Кожный покров очистился через 2 ч без дополнительной терапии.

В дальнейшей инфузии препарата идурсульфаз бета проводили с максимальной скоростью 24 мл/ч без реакций гиперчувствительности. Продолжали премедикацию антигистаминными препаратами (хлоропирамин в/в 20 мг). Через 3 мес после начала введения препарата идурсульфаз бета проведено контрольное исследование содержания ГАГ в моче (взятое накануне введения препарата) — 12 мг/ммоль креатинина. ФЗТ по результатам снижения ГАГ признана эффективной. Данные биохимического анализа крови: АЛТ — 29 Ед/л, АСТ — 27 Ед/л, ЛДГ — 190 Ед/л.

Прогноз

Прогноз неблагоприятный. Наиболее частой причиной смерти пациентов с МПС II являются сердечные и респираторные осложнения [3]. В настоящее время у ребенка нет сердечно-легочной недостаточности, угрожающей жизни. На фоне лечения препаратом идурсульфаз бета отмечается некоторое улучшение состояния ребенка — удалось добиться контроля развития аллергических реакций, улучшилось носовое дыхание, нет приступов кашля, ребенок стал более активным, не нарастают костно-суставные изменения.

Временная шкала (рис. 4)

Рис. 4. Пациент П. Хронология течения болезни, ключевые события диагностики и назначения ферментозаместительной терапии
Fig. 4. Patient P: clinical course, key events of diagnostics and ERT admission



Примечание. МПС — мукополисахаридоз, ФЗТ — ферментозаместительная терапия.
 Note. МПС — mucopolysaccharidosis, ФЗТ — enzyme replacement therapy.

ОБСУЖДЕНИЕ

ФЗТ пациентов с МПС II пока остается единственным доступным патогенетическим методом лечения, доказавшим свою эффективность и относительную безопасность [10, 13, 19]. Заместительная терапия включает применение экзогенных ферментов, полученных генно-инженерным путем, восполняющих эндогенный дефицит фермента с восстановлением гидролиза накопленных в клетке ГАГ. На поверхности клеточных мембран имеются маннозо-6-фосфатные рецепторы, которые связывают и переносят фермент внутрь клетки [20]. Вместе с тем из-за большой молекулярной массы фермент не может преодолеть гематоэнцефалический барьер. Именно поэтому психоневрологическая симптоматика у пациентов с МПС II, как и в описанном нами случае, даже на фоне ФЗТ продолжает нарастать. Еще одним ограничением ФЗТ являются нежелательные реакции на введение экзогенного фермента, в т.ч. реакции гиперчувствительности. У половины пациентов с МПС II, которые получали препарат идурсульфаза, были выявлены IgG к ферментному препарату [11]. При этом не отмечалось снижения объема форсированного выдоха и результатов теста шестиминутной ходьбы, не увеличивались размеры печени и селезенки [9, 11]. Вместе с тем показано, что у пациентов со стойким (определяемым при повторных исследованиях) носительством данных антител отмечались более высокие уровень ГАГ в моче и частота развития инфузионных осложнений [9, 11, 21].

Обычно у пациентов, получающих ФЗТ, аллергические реакции удается предотвратить премедикацией и снижением скорости инфузии [10, 11]. Однако в случае пациента П., описанного нами выше, такого результата добиться не удалось. При этом удлинение времени инфузии, назначение больших доз антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов создает дополнительные проблемы. В частности, длительные инфузии тяжело переносятся пациентом, а если на этом фоне продолжают возникать аллергические осложнения, то это отрицательно сказывается на психологическом и соматическом статусе ребенка, формирует негативное отношение к терапии у родителей. Переключение пациента П. с препарата идурсульфаза на препарат идурсульфаза бета позволило устранить нежелательные инфузионные реакции (крапивницу), сократить длительность инфузий и улучшить общее состояние ребенка за счет снятия аллергического компонента (уменьшение слизистых выделений из носа, улучшение носового дыхания, устранение кашля), минимизировать потребность в антигистаминных препаратах

и избежать побочных эффектов глюкокортикостероидов при сохранении эффективности ФЗТ.

Появление у ребенка острой реакции в виде крапивницы на фоне неоднократного введения идурсульфаза можно объяснить либо истинной сенсибилизацией и развитием реакции гиперчувствительности немедленного типа [21, 22], либо анафилактоидной реакцией [22]. IgE-ассоциированные реакции с поражением кожи по типу крапивницы при повторных введениях фермента могут при следующем введении вызвать и более тяжелые реакции с развитием анафилаксии [22]. Так, в исследовании J. Kim и соавт. [22] было показано, что у 8,8% пациентов с МПС II, получающих идурсульфузу, развивается анафилаксия на препарат, опосредуемая IgE-антителами. При развитии аллергии на лекарственный препарат можно прибегнуть к его отмене и переводу на другой препарат с аналогичным механизмом действия. В случае ФЗТ при необходимости дальнейшего использования препарата, вызывающего аллергическую реакцию, возможно проведение десенситизации с этим препаратом [23]. На наш взгляд, перспективным методом для уменьшения выраженности аллергической реакции, связанной с ФЗТ, является использование моноклональных анти-IgE-антител. В частности, приводятся описания случаев положительного результата от использования омализумаба (гуманизированное моноклональное антитело против IgE) у больных с аллергией на препараты инсулина [24–26].

Иммуногенность рекомбинантного фермента зависит от иммунного статуса пациента, длительности ФЗТ, происхождения клеточной линии-производителя, технологий культивирования клеток, очистки и посттрансляционной модификации рекомбинантного белка [18]. Результаты ряда исследований демонстрируют меньшую иммуногенность идурсульфаза бета по сравнению с идурсульфазой, что связывают с рядом причин, перечисленных выше [16, 18].

Идурсульфаза бета — это гликопротеин из 525 аминокислот с молекулярной массой около 78 кДа, содержащий 8 аспарагин-связанных участков гликозилирования, занятых сложными олигосахаридными структурами. Идурсульфаза и идурсульфаза бета имеют абсолютно идентичные аминокислотные последовательности, полученные из гена *IDS* человека. Оба препарата представляют собой рекомбинантный фермент, который гидролизует сложные 2-сульфатные эфиры терминальных сульфатных остатков идуроната из ГАГ (дерматансульфата и гепарансульфата) в лизосомах клеток различных типов. Идурсульфаза и идурсульфаза бета имеют различные клеточные линии продукта, паттерны глико-

зилирования и способы культивации [16]. Клеточная линия-продуцент идурсульфазы (НТ-1080) была создана из ткани, взятой при биопсии фибросаркомы 35-летнего мужчины. Источником клеточной линии идурсульфазы бета являются рекомбинантные клетки яичников китайских хомячков (CHO-DG44). При производстве биотехнологических препаратов важным показателем является профиль гликозилирования. Линия НТ-1080 имеет высокую межсерийную вариабельность по данному показателю по сравнению с линией CHO, что может влиять на иммуногенность фермента. В процессе производства идурсульфазы в составе среды для культивирования продуцента используется бычья сыворотка, которая содержит посторонние белки. При производстве белков на линии CHO не требуется использования сыворотки, поэтому препараты, произведенные на этой линии, имеют меньший риск развития аллергических осложнений. По результатам экспериментального исследования, в крови мышей после введения идурсульфазы уровень антител против терапевтического белка значимо выше, чем после введения идурсульфазы бета [16].

ФЗТ считается эффективной, если приводит к улучшению состояния пациента или хотя бы предотвращает быстрое прогрессирование заболевания. Одним из критериев эффективности ФЗТ у пациентов с МПС II является уровень ГАГ в моче. У пациента П., описанного нами выше, перед последним введением препарата идурсульфаза уровень нормализованного содержания ГАГ в моче составлял 15 мг/ммоль креатинина (возрастная норма — менее 13 мг/ммоль), а через 3 мес после переключения ФЗТ перед очередным введением препарата идурсульфаза бета — 12 мг/ммоль креатинина. На фоне применения идурсульфазы бета печень и селезенка не увеличились, отмечалась нормализация активности печеночных ферментов, наблюдалась стабилизация сердечно-легочных и костно-суставных проявлений. Крайне важно учитывать, что эффективность и безопасность препарата идурсульфаза бета оценивали у ребенка с тяжелой формой МПС II, с неуклонным прогрессированием заболевания, после длительного периода устойчивых аллергических реакций на введение препарата идурсульфаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети с МПС II типа нуждаются в пожизненной заместительной терапии. В России для этих целей разрешены два препарата — идурсульфаза и идурсульфаза бета, что отражено в национальных рекомендациях и стандартах оказания медицинской помощи детям с данным заболеванием. Оба рекомбинантных фермента имеют одинаковый аминокислотный состав, но дифференцируются

по ряду важных признаков, связанных с особенностями производства препаратов. ФЗТ сопряжена с возможными осложнениями. В ряде экспериментальных (животные модели) и клинических исследований показана меньшая иммуногенность идурсульфазы бета в сравнении с идурсульфазой. В представленном клиническом наблюдении смена препарата ФЗТ — назначение препарата идурсульфаза бета ребенку с МПС II из-за устойчивых аллергических реакций на введение препарата идурсульфаза — позволила оптимизировать лечение без потери его эффективности. Подобная тактика переключения ФЗТ может быть полезна при неконтролируемых нежелательных реакциях в ответ на введение препарата или при его неэффективности.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и изображений (в т.ч. лица) ребенка в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 11.09.2020).

INFORMED CONSENT

The child's mother signed written voluntary informed consent on publication of clinical case description and child photos (face included) in medical journal (on-line version included) (signed on 11.09.2020).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Т. К. Кручина — чтение лекций для компаний Санофи, Нанолек.

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

CONFLICT OF INTERESTS

Tatiana K. Kruchina — lecturing for Sanofi, Nanolek companies.

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

ORCID

Т. К. Кручина

<https://orcid.org/0000-0002-6865-0136>

Г. А. Новик

<https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hunter C. A Rare Disease in Two Brothers. *Proc R Soc Med*. 1917;10(Sect Study Dis Child):104–116.
2. *Мукополисахаридоз тип II: клинические рекомендации / Ассоциация медицинских генетиков; Союз педиатров России.* — 2019. — 60 с. [*Mukopolisakharidoz tip II: klinicheskie rekomendatsii. Assotsiatsiya meditsinskikh genetikov; Soyuz pediatrov Rossii*. 2019. 60 p. (In Russ).]
3. *Мукополисахаридоз II типа у детей: клинические рекомендации / Союз педиатров России.* — 2016. — 31 с. [*Muko-*

- polisakharidoz II tipa u detei: klinicheskie rekomendatsii. Soyuz pediatrov Rossii*. 2016. 31 p. (In Russ).]
4. Burton BK, Jegu V, Mikl J, Jones SA. Survival in idursulfase-treated and untreated patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(6):867–874. doi: 10.1007/s10545-017-0075-x.
5. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A*. 2003; 123A(3):310–313. doi: 10.1002/ajmg.a.20314.

6. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(6):1011–1017. doi: 10.1007/s10545-005-0112-z.
7. Шевченко Р. Впервые в России собраны и обобщены все данные по орфанным заболеваниям // *Медвестник*. — 25.02.2019. [Shevchenko R. Vpervye v Rossii sobrany i obobshcheny vse dannye po orfannym zabolevaniyam. *Medvestnik*. 25.02.2019. (In Russ).] Доступно по: <https://medvestnik.ru/content/news/Vpervye-v-Rossii-sobrany-i-obobshcheny-vse-dannye-po-orfannym-zabolevaniyam.html>. Ссылка активна на 01.12.2020.
8. Бучинская Н.В., Чикова И.А., Исупова Е.А. и др. Современные подходы к терапии мукополисахаридозов у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 3. — С. 35–43. [Buchinskaya NV, Chikova IA, Isupova YeA, et al. Modern Approaches to Therapy for Children with Mucopolysaccharidosis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2014;13(3):35–43. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i3.1026.
9. Muenzer J, Jones SA, Tytki-Szymanska A, et al. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):82. doi: 10.1186/s13023-017-0635-z.
10. Muenzer J, Guzsavas-Calikoglu M, McCandless SE, et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab*. 2007;90(3):329–337. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.09.001.
11. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med*. 2006;8(8):465–473. doi: 10.109701.gim.0000232477.37660.fb.
12. Sohn YB, Cho SY, Park SW, et al. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:42. doi: 10.1186/1750-1172-8-42.
13. Sohn YB, Cho SY, Lee J, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6 years with Hunter syndrome. *Mol Genet Metab*. 2015;114(2):156–160. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.08.009.
14. Куликов А.Ю., Костина Е.Ю. Фармакоэкономическая оценка препаратов, используемых при ферментной заместительной терапии в лечении мукополисахаридоза II типа // *Фармакоэкономика: теория и практика*. — 2019. — Т. 7. — № 2. — С. 10–15. [Kulikov AYU, Kostina EO. Pharmacoeconomic evaluation of drugs used in enzyme replacement therapy in the treatment of mucopolysaccharidosis type II. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2019;7(2):10–15. (In Russ).] doi: 10.30809/phe.2.2019.2.
15. Приказ Минздрава России от 29 декабря 2018 г. N 951н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при мукополисахаридозе II типа (диагностика и инициация ферментной заместительной терапии)». [Prikaz Minzdrava Rossii ot 29 dekabrya 2018 g. N 951n “Ob utverzhdenii standarta spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi detyam pri mukopolisakharidoze II tipa (diagnostika i initsiatsiya fermentnoi zamestitel’noi terapii)”. (In Russ).]
16. Kim C, Seo J, Chung Y, et al. Comparative study of idursulfase beta and idursulfase in vitro and in vivo. *J Hum Genet*. 2017;62(2):167–174. doi: 10.1038/jhg.2016.133.
17. Chung YK, Sohn YB, Sohn JM, et al. A biochemical and physicochemical comparison of two recombinant enzymes used for enzyme replacement therapies of hunter syndrome. *Glycoconj*. 2014;31:309–315. doi: 10.1007/s10719-014-9523-0.
18. Ngu LH, Ong Peitee W, Leong HY, Chew HB. Case report of treatment experience with idursulfase beta (Hunterase) in an adolescent patient with MPS II. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;12:28–32. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.05.002.
19. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С. и др. Эффективность и безопасность ферментозаместительной терапии у детей с мукополисахаридозами I, II и VI типов: одноцентровое когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 1. — С. 76–84. [Osipova LA, Kuzenkova LM, Namazova-Baranova LS, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy in children with mucopolysaccharidosis type I, II and VI: a single-center cohort study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018;17(1):76–84. (In Russ).] doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1858.
20. Desnick RJ, Schuchman EH. Enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: lessons from 20 years of experience and remaining challenges. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:307–335. doi: 10.1146/annurev-genom-090711-163739.
21. Barbier AJ, Bielefeld B, Whiteman DA, et al. The relationship between anti-idursulfase antibody status and safety and efficacy outcomes in attenuated mucopolysaccharidosis II patients aged 5 years and older treated with intravenous idursulfase. *Mol Genet Metab*. 2013;110(3):303–310. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.08.002.
22. Kim J, Park MR, Kim DS, et al. IgE-mediated anaphylaxis and allergic reactions to idursulfase in patients with Hunter syndrome. *Allergy*. 2013;68(6):796–802. doi: 10.1111/all.12155.
23. Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, et al. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy*. 2008;63(2):148–155. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01567.x.
24. Yong PF, Malik R, Arif S, et al. Rituximab and omalizumab in severe, refractory insulin allergy. *N Engl J Med*. 2009;360(10):1045–1047. doi: 10.1056/NEJMc0808282.
25. Cavelti-Weder C, Muggli B, Keller C, et al. Successful use of omalizumab in an inadequately controlled type 2 diabetic patient with severe insulin allergy. *Diabetes Care*. 2012;35(6):e41. doi: 10.2337/dc12-0115.
26. Mishra S, Connors L, Tugwell B. Role of omalizumab in insulin hypersensitivity: a case report and review of the literature. *Diabet Med*. 2018;35(5):663. doi: 10.1111/dme.13591.

А.А. Камалова¹, Д.О. Тимофеева¹, А.Р. Шакирова²¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация² Детская республиканская клиническая больница, Казань, Российская Федерация

Современные аспекты диагностики целиакии у детей

Контактная информация:

Камалова Аэлита Асхатовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Казанского ГМУ

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: +7 (843) 237-30-37, e-mail: aelitakamalova@gmail.com

Статья поступила: 28.07.2020, принята к печати: 23.10.2020

Целиакия — это иммуноопосредованное системное расстройство, вызываемое глютен у лиц с генетической предрасположенностью. Целиакию характеризует наличие широкого спектра клинических проявлений — как гастроэнтерологических, так и внекишечных, что усложняет диагностику. В связи с этим целиакия часто остается недиагностированной. В 2020 г. ESPGHAN опубликовал обновленные клинические рекомендации с уточненными алгоритмами диагностики целиакии. На первом этапе тестирования детей предлагается определять антитела к тканевой трансглутаминазе (TGA-IgA) и общий IgA в условиях обычного содержания глютенсодержащих продуктов в рационе. В случае повышения концентрации TGA-IgA ≥ 10 норм верхнего предела референсного значения и наличия антител к эндомизию (EMA-IgA) во второй сыворотке диагноз целиакии может быть установлен без проведения биопсии тонкой кишки. В таких случаях ESPGHAN не рекомендует проводить дополнительное генетическое тестирование для подтверждения целиакии, поскольку оно не повышает достоверность диагноза. Тесты на антитела класса G или A к нативному глиадину не являются специфичными и не рекомендуются к использованию для диагностики целиакии.

Ключевые слова: целиакия, дети, диагностика, ESPGHAN, рекомендации**Для цитирования:** Камалова А.А., Тимофеева Д.О., Шакирова А.Р. Современные аспекты диагностики целиакии у детей. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (5): 371–378. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2217

АКТУАЛЬНОСТЬ

Целиакия — это иммуноопосредованное системное расстройство, вызываемое глютен и другими родственными белками злаковых (проламины) у лиц с генетической предрасположенностью к заболеванию. Целиакию характеризует широкий спектр клинических проявлений, обнаружение специфических антител, гаплотипы HLA-DQ2 и HLA-DQ8, а также энтеропатия [1]. При целиакии пептиды глютена активируют Т-лимфоциты, приводящие к выработке ряда цитокинов, которые, в свою очередь, способствуют самоподдерживающемуся воспалению [2]. Этот процесс приводит к повреждению слизистой оболочки тонкой кишки, а также к поражению других органов.

Как результат, клиническая картина целиакии отличается многообразием, возникновением как гастроэнтерологических, так и внекишечных симптомов [3]. Клинический полиморфизм и случаи бессимптомного течения болезни усложняют диагностику, поэтому целиакия часто остается недиагностированной. Вследствие этого длительно нелеченная целиакия ассоциирована с повышенным риском развития аденокарциномы тонкой кишки [4], нарушения роста вследствие мальабсорбции [5] и остеопороза [6], а впоследствии — патологических переломов [6].

Диагностика целиакии основывается на анализе клинической картины, анамнестических данных, результатов серологических и молекулярно-генетичес-

Aelita A. Kamalova¹, Daria O. Timofeeva¹, Almazia R. Shakirova²¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation² Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

Modern Aspects of Celiac Disease Diagnosis in Children

Celiac disease is an immune-mediated systemic disorder caused by gluten in people with genetic predisposition. Celiac disease is characterized by wide range of clinical manifestations (both gastroenterological and extraintestinal), that can complicate the diagnosis. Thus, celiac disease often remains undiagnosed. ESPGHAN has published updated clinical guidelines with adjusted coeliac disease diagnosis algorithms in 2020. It is proposed to determine antibodies to tissue transglutaminase (TGA-IgA) and total IgA within normal content of gluten-containing products in the diet on the first stage of children screening. The diagnosis of celiac disease can be established without small intestine biopsy in case of increased levels of TGA-IgA ≥ 10 of upper limit of normal and presence of antibodies to endomysium (EMA-IgA) in secondary serum. In such cases, ESPGHAN does not recommend any additional genetic testing to confirm celiac disease as it does not increase the reliability of the diagnosis. Antigen tests on class G or A antibodies against native gliadin are not specific and are not recommended for use in the diagnosis of celiac disease.

Key words: celiac disease, children, diagnosis, ESPGHAN, guidelines**For citation:** Kamalova Aelita A., Timofeeva Daria O., Shakirova Almazia R. Modern Aspects of Celiac Disease Diagnosis in Children. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2020; 19 (5): 371–378. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2217

ких тестов и морфологического исследования биоптата слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Вместе с тем в настоящее время не существует «золотого стандарта» диагностики целиакии. В 2012 г. эксперты Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; ESPGHAN) в клинических рекомендациях впервые предложили в отдельных случаях ставить диагноз целиакии на основе высоких значений серологических маркеров без морфологического подтверждения — исследования биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (так называемая «диагностика без биопсии») [1]. Диагноз в таких случаях мог быть установлен при выполнении всех перечисленных условий:

- наличие клинических проявлений целиакии (особенно синдрома мальабсорбции);
- повышение уровня IgA к тканевой трансглутаминазе 2-го типа (TGA-IgA) более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей референсных значений;
- обнаружение IgA к эндомизию (EMA-IgA) в отдельной пробе крови;
- обнаружение HLA-DQ2 или DQ8.

Данная рекомендация была основана на результатах ретроспективных исследований, в которых атрофическая энтеропатия при морфологическом исследовании (типы 2 и 3 по классификации Marsh) была ассоциирована с высоким уровнем серологических маркеров целиакии [1, 7]. Позже были опубликованы рекомендации по диагностике целиакии у взрослых, где подход без биопсии не был представлен [8]. Тем не менее в ходе недавно завершившегося проспективного исследования группа ученых ProCeDE получила данные, поддерживающие возможность постановки диагноза целиакии без морфологического исследования [9, 10].

Эксперты ESPGHAN в своих рекомендациях подчеркивали важность понимания родителями сути диагноза и готовность поддерживать соблюдение ребенком безглютеновой диеты. Отмечалось также, что постановка диагноза целиакии и последующее наблюдение должны осуществляться опытным гастроэнтерологом [10].

ПОКАЗАНИЯ К СКРИНИНГУ НА ЦЕЛИАКИЮ

В клинической картине целиакии нет характерного симптома, который бы встречался у всех пациентов без исключения. Как правило, целиакия проявляет себя в детском возрасте с началом употребления глютена в пищу, однако отсроченное введение глютеносодержащих продуктов не изменяет абсолютный риск развития заболевания [11]. Наиболее типичным проявлением целиакии у детей является синдром мальабсорбции с развитием хронической диареи и состояний, связанных с нарушением всасывания, — задержки роста и отставания в физическом развитии. У 2–8% детей целиакия может быть основной причиной низких показателей роста даже при отсутствии гастроинтестинальных симптомов [12]. Менее специфичны для целиакии симптомы, соответствующие синдрому раздраженного кишечника (СРК) с диареей — жидкий стул (тип 6–7 по Бристольской шкале) > 25% дефекаций и твердый стул (тип 1–2 по Бристольской шкале) < 25% дефекаций, железодефицитная анемия (ЖДА), хронические запоры и специфические дефекты эмали. Показано, в частности, что лишь около 5% пациентов с СРК-подобными симптомами имеют целиакию [13]. ЖДА является типичным осложнением мальабсорбции

при целиакии, и в когорте ProCeDE была диагностирована у 17% детей [9]. Тем не менее латентный дефицит железа может появляться даже до морфологического изменения ворсин [14]. Дефекты зубной эмали обнаруживаются у 48% пациентов с целиакией [15].

По мнению экспертов ESPGHAN, наличие у пациента неспецифичных гастроинтестинальных жалоб должно являться пусковым фактором для диагностического поиска целиакии [1, 10]. Кишечные проявления целиакии характеризуются постоянной или интермиттирующей диареей, хроническими запорами, резистентными к лечению, хронической абдоминальной болью, метеоризмом, рецидивирующей тошнотой и рвотой. Клинические симптомы целиакии имеют тенденцию к постепенному появлению [3].

Диагностику целиакии рекомендуется проводить и пациентам с такими внекишечными проявлениями, как потеря массы тела, отсутствие прибавок в весе, задержка роста и полового развития, аменорея, нейропатии, артриты, повышение печеночных трансаминаз, сниженная минерализация костей, рецидивирующий афтозный стоматит, нарушение развития эмали, герпетиформный дерматит [10].

Описан также ряд ассоциированных с целиакией состояний, при наличии которых пациенты должны быть отнесены к группе риска по данной патологии с целью скрининга. Чаще всего целиакия взаимосвязана с аутоиммунными заболеваниями (сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный холангит), хромосомными аномалиями (синдром Дауна, Шерешевского–Тернера, синдром Вильямса) и селективным дефицитом IgA [16]. Кроме того, скрининг на целиакию рекомендовано проводить близким родственникам пациентов (1-я линия родства) с подтвержденной целиакией [10].

Таким образом, согласно современным международным [1, 10] и российским рекомендациям [3], скрининг на целиакию необходимо проводить трем группам: с гастроинтестинальными симптомами, внекишечными проявлениями и лицам, относящимся к группе риска.

СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЦЕЛИАКИИ

Первым этапом лабораторной диагностики целиакии является исследование сыворотки крови на специфические маркеры заболевания: антитела к тканевой трансглутаминазе (TGA), эндомизию (EMA) и деамидированным пептидам глиаина (DGP). В метаанализе ESPGHAN было показано, что тест на TGA-IgA характеризуется большей специфичностью, а тест на EMA-IgA — большей чувствительностью (специфичность тестов 0,957 и 0,827, чувствительность — 0,936 и 0,987 соответственно) [10]. В связи с этим ESPGHAN рекомендует в первую очередь проводить исследование на TGA-IgA, чтобы исключить тех людей, у кого точно нет данного заболевания. Относительно низкая чувствительность теста на TGA-IgA связана с тем, что повышенные значения этого маркера могут быть выявлены при ряде состояний, не сопряженных с целиакией: инфекционно-воспалительных процессах (например, вызванных вирусом Эпштейна–Барр), опухолях, повреждениях миокарда, патологиях печени, псориазе и других аутоиммунных заболеваниях [17, 18]. В этих случаях авторы статей сообщили об исчезновении у пациентов TGA-IgA на фоне продолжающегося употребления глютеносодержащих продуктов через 12 мес, а в одном клиническом кейсе — через 42 мес [17, 18].

Диагностическая ценность тестов на указанные выше антитела зависит от возраста пациента, генетической предрасположенности к целиакии, наличия дефицита IgA, стадии заболевания и количества употребляемого в пищу глютена [1]. Эти факторы влияют на окончательную интерпретацию тестов и могут быть причиной ложноотрицательных результатов. Именно поэтому к первому этапу диагностики ESPGHAN рекомендует добавить определение общего IgA, а все тесты на специфические маркеры заболевания проводить в период обычного употребления глютеносодержащих продуктов [10]. При сборе анамнеза до сдачи анализа крови на антитела необходимо уточнить рацион пациента (присутствие в нем глютена или соблюдение безглютеновой диеты). Детям раннего возраста имеет смысл проводить серологическое исследование только после введения прикорма, включающего глютеносодержащие продукты, поскольку глютен является внешним триггером возникновения целиакии.

Интерпретация результатов теста

Согласно предложенному ESPGHAN в 2020 г. современному алгоритму (рис. 1, 2), при нормальной (соответствующей возрасту) концентрации общего IgA и отрицательном тесте на TGA-IgA диагноз целиакии исключается [10]. При нормальной концентрации общего IgA и высоком уровне TGA-IgA рекомендуется провести определение EMA-IgA. При положительном тесте на EMA-IgA (качественный тест) диагноз целиакии считается более вероятным (прогностичность положительного результата 99,75%).

Для пациентов с низкой концентрацией ($< 0,2$ г/л) общего IgA выводы о наличии целиакии следует делать по результатам определения специфических IgG (рис. 3, 4). В этом случае определяют как минимум один из видов антител: TGA-IgG, DGP-IgG или EMA-IgG. При первоначальном скрининге не рекомендуется определение антител (IgG и IgA) к EMA, DGP или антигладдиновым антител AGA.

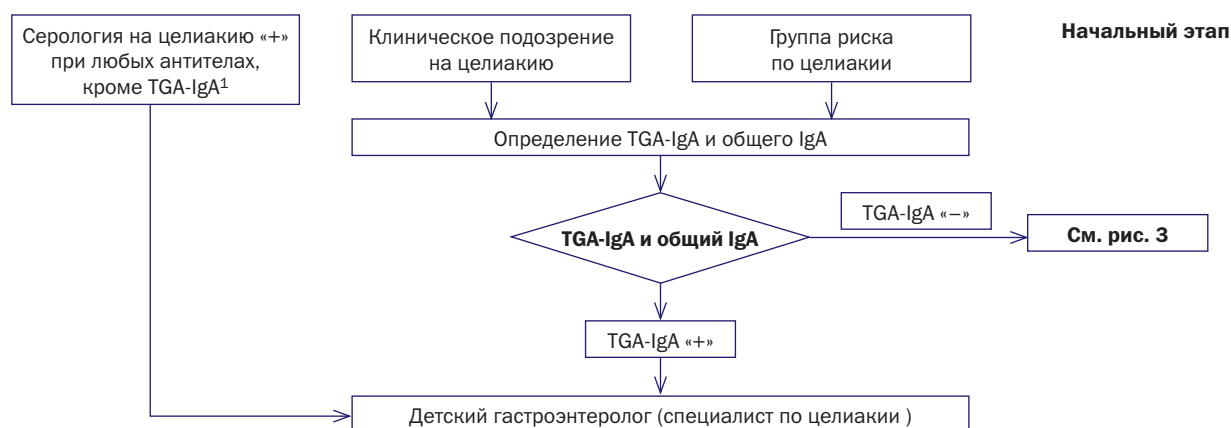
Необходимо отметить, что отрицательные результаты теста на TGA-IgA в крови могут быть получены при герпетиформном дерматите, эксудативной энтеропатии,

в период проведения иммуносупрессивной терапии, после снижения потребления глютена или у детей в возрасте до 2 лет [1, 7, 19]. Вместе с тем, учитывая высокую прогностичность положительного результата серологических тестов ($> 95\%$), повышение TGA-IgA ≥ 10 норм верхнего предела референсного значения и положительный тест на EMA-IgA в отдельной пробе крови снижают риск ложноположительных результатов [9, 10]. Как следствие, диагноз целиакии может быть установлен без биопсии тонкой кишки [9, 10]. Обоснованием такой рекомендации является ассоциация между тяжестью атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и концентрацией TGA-IgA у детей [1, 7]. Однако эксперты ESPGHAN подчеркивают, что не рекомендуется отказываться от биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в случае дефицита общего IgA и предположения о наличии целиакии по высокому уровню TGA-IgG [10, 20]. Диагностика без биопсии снижает нагрузку на организм ребенка и позволяет избежать рисков, связанных с осложнениями от проведения инвазивной эндоскопии и анестезии и, кроме того, способствует экономии средств системы здравоохранения [9]. Важным условием для выбора диагностики без биопсии остается обсуждение с пациентом и/или родителями пациента возможности постановки диагноза без проведения дополнительных инвазивных методов исследования, получение их согласия на такой вариант и формирование комплаентного поведения в плане соблюдения безглютеновой диеты.

У детей с повышением титра TGA-IgA < 10 норм верхнего предела референсного значения следует продолжить диагностический поиск во избежание установления ошибочного диагноза целиакии. Вторым этапом в таких случаях является проведение биопсии с последующим морфологическим изучением участков слизистой оболочки тонкой кишки (обычно двенадцатиперстной кишки). Если концентрация TGA-IgA повышена < 3 норм верхнего предела референсного значения, то возможен ложноположительный результат [17, 18]. Для дифференциальной диагностики проводят определение EMA-IgA. Если результат теста на EMA-IgA положительный, то необходимо под-

Рис. 1. Алгоритм диагностики целиакии у лиц с нормальным уровнем IgA на начальном этапе (адаптировано из [10])

Fig. 1. Diagnosis algorithm of celiac disease in people with normal IgA level on the onset stage (adapted from [10])



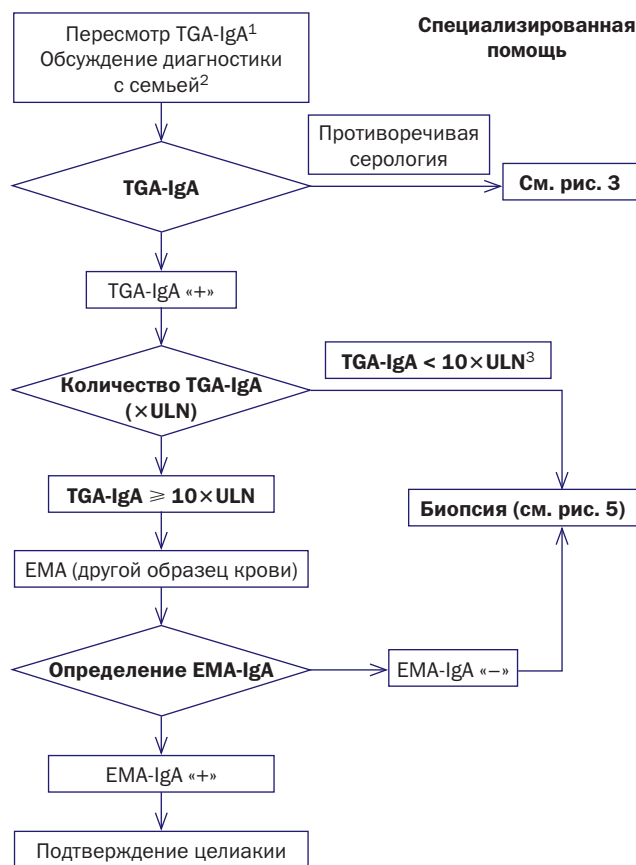
Примечание. Начальный этап диагностики целиакии осуществляет врач-педиатр. ¹ Включая экспресс-тесты (ПОСТ) и тест на деамидированные пептиды глина (DGP).

Источник: Husby S. и соавт., 2020.

Note. Celiac disease diagnosis onset is performed by pediatrician. ¹ Including rapid tests (POCT) and test on deamidized gliadin peptides (DGP). Source: Husby S. et al., 2020.

Рис. 2. Алгоритм диагностики целиакии у лиц с нормальным уровнем IgA на этапе специализированной помощи (адаптировано из [10])

Fig. 2. Diagnosis algorithm of celiac disease in people with normal IgA level on the secondary care stage (adapted from [10])



Примечание. Диагностика целиакии на этапе специализированной помощи осуществляется врачом-гастроэнтерологом. ¹ Проверить значения и повторить тест в случае сомнительного или пограничного результата. Нет необходимости в повторном тестировании, если оно выполнено с помощью утвержденного анализа с калибровочной кривой. Провести тестирование с помощью стандартного теста на TGA-IgA, если положительный экспресс-тест и TGA не были измерены количественно. ² Сообщить, что диагноз «целиакия», подтвержденный биопсией или без нее, указывает на необходимость соблюдения пожизненной безглютеновой диеты и что для повторной оценки после начала диеты потребуются длительное повторное воздействие глютена с помощью серии дальнейших исследований. ³ Если титр TGA-IgA является погранично положительным, необходимо уточнить достаточность потребления глютена и рассмотреть повторное тестирование TGA-IgA и EMA. ULN (upper limit of normal) — верхний предел референсных значений.

Источник: Husby S. и соавт., 2020.

Note. Celiac disease diagnosis on the secondary care stage is performed by gastroenterologist. ¹ Check values and repeat the test in case of controversial or borderline results. There is no need to repeat the test if it is performed using the approved calibration curve analysis. Standard TGA-IgA test should be carried out, if the positive rapid test and TGA have not been quantified. ² To report that «celiac disease» confirmed by or without biopsy indicates the need to keep lifelong gluten-free diet and to indicate that re-evaluation after the diet onset will require prolonged repeated exposure of gluten through series of further studies. ³ If TGA-IgA titer is borderline positive, it is necessary to clarify the adequacy of gluten intake and consider repeated testing of TGA-IgA and EMA. ULN — upper limit of normal. Source: Husby S. et al., 2020.

твердить/исключить диагноз целиакии с помощью биопсии тонкой кишки с гистологическим исследованием. При отрицательном результате и отсутствии клинической симптоматики пациента наблюдают и ведут на обычной глютеносодержащей диете, а через 3–6 мес повторяют серологическое тестирование [1]. Детям в возрасте до 2 лет определение антител к DGP может быть выбрано в качестве дополнительного теста в случае отрицательных результатов на другие специфические антитела (TGA-IgA и EMA-IgA) при наличии клинических симптомов, которые позволяют заподозрить целиакию [19]. Если же все исследования на антитела отрицательные и исключены все возможные факторы, способные оказать влияние на результат, то диагноз «целиакия» маловероятен, второй этап диагностики данного заболевания не проводится, однако продолжается диагностический поиск причины клинических проявлений.

Тесты на IgG или IgA к нативному глиадину не являются специфичными и не рекомендуются для диагностики целиакии. Из-за крайне низкой чувствительности антител любого класса (IgG, IgA) в образцах фекалий их обнаружение нецелесообразно (чувствительность фекальных антител к TGA составляет 10%) [1].

Для ускорения процесса диагностики заболевания были разработаны высокочувствительные и специфические качественные экспресс-тесты (point-of-care tests; POCT), оба показателя > 93%, определяющие TGA-IgA в капиллярной крови в течение 10 мин [1]. Современные РОСТ учитывают также и количество общего IgA. Однако на данный момент РОСТ не должны заменять лабораторное тестирование или служить основанием для постановки окончательного диагноза, так как диагностическая ценность РОСТ зависит от интерпретации результатов подготовленным персоналом, проводящим тест [21]. Использование РОСТ для массового скрининга нецелесообразно [22].

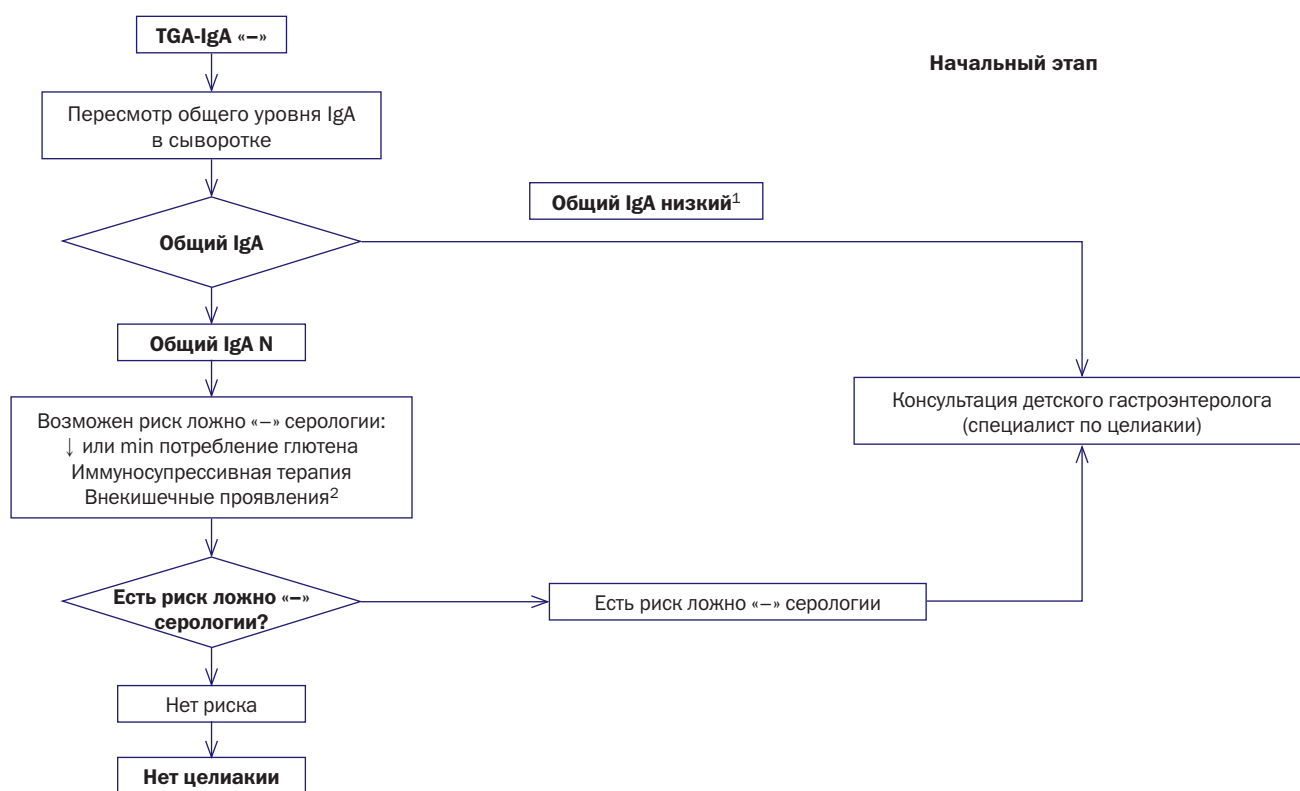
МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОПАТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОНКОЙ КИШКИ

На втором этапе диагностики целиакии показано проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с последующим морфологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки (рис. 5). Гистологические признаки энтеропатии при целиакии не являются патномоничными и могут быть обнаружены при энтеропатиях другой этиологии — при аллергии к белкам коровьего молока или соевому белку, лямблиозе, тропическом спру, иммунодефицитах. Следовательно, биопсия также не может быть признана «золотым стандартом» диагностики целиакии.

Разнообразные гистологические изменения при целиакии характеризуются различной степенью атрофии ворсинок, гиперплазией крипт, изменением соотношения ворсинка/крипта, увеличением количества межэпителиальных лимфоцитов, лимфоплазмочитарной инфильтрацией собственной пластинки [1, 3]. Соотношение ворсинка/крипта < 2:1 является признаком атрофии ворсин слизистой оболочки.

В настоящее время для патоморфологической диагностики используется классификация степеней энтеропатии по M. N. Marsh (1992) [3], в соответствии с которой выделяют 3 типа повреждений: Marsh 1 — инфильтративный, Marsh 2 — гиперпластический, Marsh 3 — деструктивный. Чаще всего при целиакии диагности-

Рис. 3. Алгоритм диагностики целиакии у лиц с дефицитом IgA на начальном этапе (адаптировано из [10])
Fig. 3. Diagnosis algorithm of celiac disease in people with IgA deficiency on the onset stage (adapted from [10])



Примечание. Начальный этап диагностики целиакии осуществляет врач-педиатр. ¹ Низкий для возраста (норма у детей в возрасте 5–9 мес — 0,08–0,8 г/л; 9–12 мес — 0,15–0,9 г/л; 12–24 мес — 0,15–1,1 г/л; 24 мес – 3 года — 0,18–1,5 г/л) или < 0,2 г/л у детей старше 3 лет. ² Например, герпетиформный дерматит, при котором результат серологического исследования в 5% случаев может быть отрицательным [7].

Источник: Husby S. и соавт., 2020.

Note. Celiac disease diagnosis onset is performed by pediatrician. ¹ Low for age (normal ranges in children at the age of 5–9 months — 0.08–0.8 g/l; 9–12 months — 0.15–0.9 g/l; 12–24 months — 0.15–1.1 g/l; 24 months – 3 years — 0.18–1.5 g/l) or < 0.2 g/l in children over 3 years old. ² For example, dermatitis herpetiformis when serology result may be negative in 5% of cases [7].

Source: Husby S. et al., 2020.

руется повреждение слизистой оболочки типа Marsh 2 и Marsh 3. По данным литературы, минимальные поражения, характерные для Marsh 1, недостаточны для подтверждения диагноза и лишь в 10% связаны с целиакией [23]. Тем не менее, при Marsh 1 более вероятно развитие заболевания, чем у лиц с нормальной архитектурой слизистой оболочки [23]. Дополнительное иммуногистохимическое исследование с подсчетом количества CD3+ на поверхности Т-лимфоцитов, Т-клеточных рецепторов и CD25+ Т-клеток собственной пластинки слизистой оболочки повышает вероятность целиакии при минимальных повреждениях [23].

Учитывая неоднородность изменений слизистой оболочки и неравномерность их распространения, для выполнения качественного морфологического исследования в ходе ЭГДС ESPGHAN рекомендует производить забор как минимум 4 биоптатов из нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки и 1 биоптата из луковицы [10, 24]. Однако стоит заметить, что для корректной интерпретации микроскопической картины слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки важны правильный забор материала при биопсии и качество биоптата, которое зависит от правильной ориентации гистологического материала [25]. Нормальные крипты в адекватно ориентированном биоптате располагаются

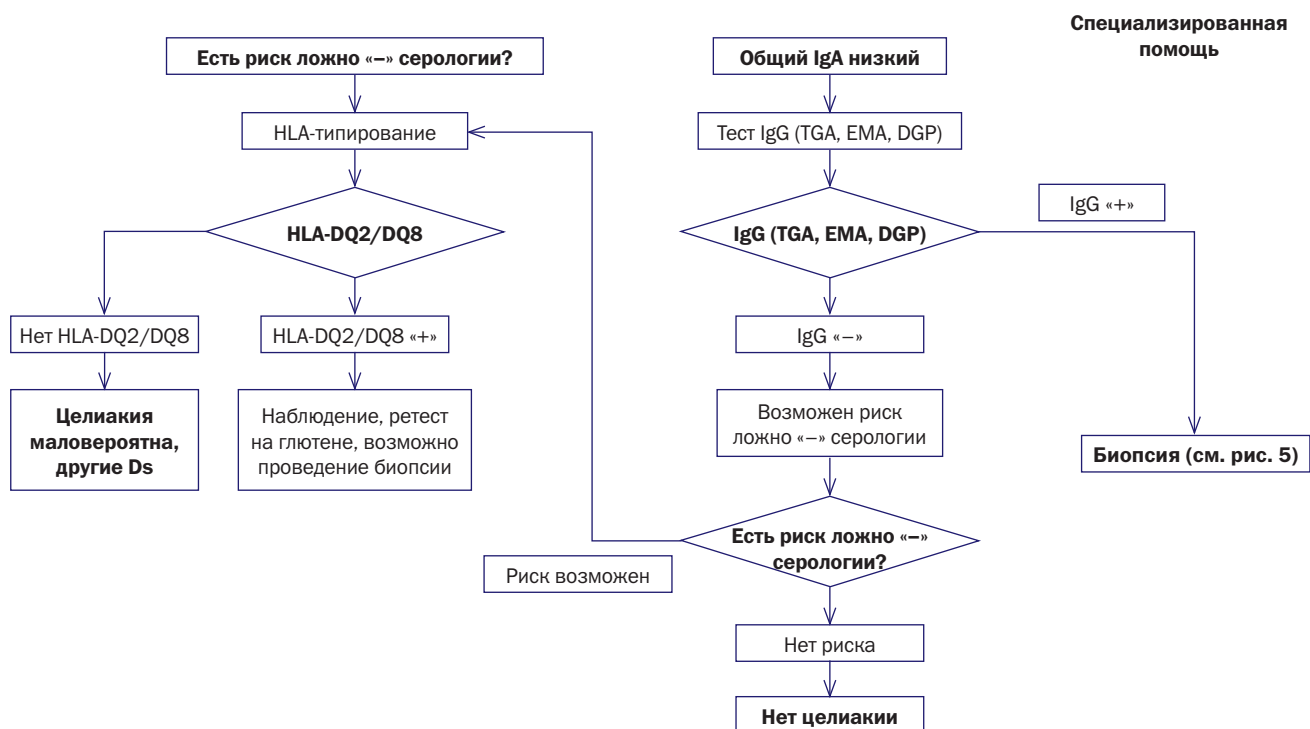
параллельно друг другу. Ошибки в ориентации биоптата могут произвести ложное впечатление искажения или сокращения крипт.

HLA-ТЕСТИРОВАНИЕ

Молекулярно-генетическое исследование на характерные для целиакии гаплотипы HLA-DQ2/DQ8, по мнению ESPGHAN, является полезным скрининговым методом исследования для исключения целиакии у лиц из групп риска или у пациентов, которые начали придерживаться безглютеновой диеты еще до проведения диагностических тестов [10, 26]. Однако диагностическая ценность метода для лиц некоторых групп риска, например у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, из-за высокой доли положительных результатов типирования остается сомнительной и требует дальнейшего изучения.

Основная роль HLA-DQ-типирования в диагностике целиакии заключается в исключении заболевания и необходимости последующего тестирования на антитела у таких людей. Кроме того, типирование HLA-DQ2/DQ8 мы рекомендуем проводить для уточнения диагноза у пациентов с легкими инфильтративными изменениями в биоптатах тонкой кишки и характерной для целиакии клиникой, но при отрицательных тестах на специфические антитела.

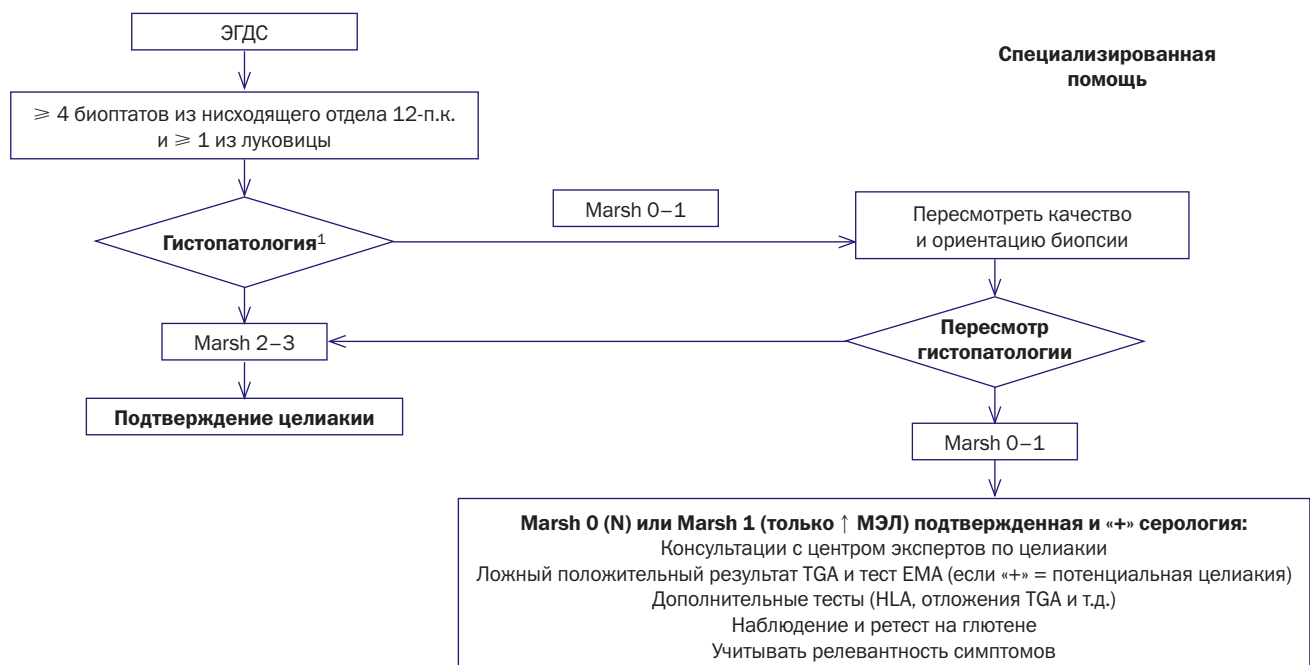
Рис. 4. Алгоритм диагностики целиакии у лиц с дефицитом IgA на этапе специализированной помощи (адаптировано из [10])
Fig. 4. Diagnosis algorithm of celiac disease in people with IgA deficiency on the secondary care stage (adapted from [10])



Примечание. Диагностика целиакии на этапе специализированной помощи осуществляется врачом-гастроэнтерологом.
 Источник: Husby S. и соавт., 2020.

Note. Celiac disease diagnosis on the secondary care stage is performed by gastroenterologist.
 Source: Husby S. et al., 2020.

Рис. 5. Алгоритм диагностики целиакии на этапе эзофагогастродуоденоскопии с последующей биопсией (адаптировано из [10])
Fig. 5. Diagnosis algorithm of celiac disease on the stage of esophagogastroduodenoscopy with further biopsy (adapted from [10])



Примечание. ¹ Пороговое значение для МЭЛ (межэпителиальных лимфоцитов) > 25 клеток/100 энтероцитов.

Источник: Husby S. и соавт., 2020.

Note. ¹ Cut-off value for МЭЛ (intra-epithelial lymphocytes) is > 25 cells/100 enterocytes.

Source: Husby S. et al., 2020.

По результатам метаанализа ESPGHAN 2012 г., молекулярно-генетическое исследование при целиакии обладает высокой чувствительностью (медиана 96%), но низкой специфичностью (медиана 54%) [1]. Тем самым наличие гаплотипов HLA-DQ2/DQ8 само по себе не является основанием для установления диагноза целиакии, поскольку заболевание развивается лишь у небольшой части носителей данных гаплотипов [1]. Однако их отсутствие практически полностью исключает диагноз целиакии. Низкая специфичность и высокая стоимость генотипирования существенно ограничивают широкое применение этого метода.

Если у лиц из групп риска были обнаружены гаплотипы DQ2 или DQ8, то следующим этапом диагностики должно стать определение общего IgA и TGA-IgA в сыворотке крови. Если TGA-IgA отрицателен, а дефицит IgA исключен, то диагноз целиакии маловероятен. Однако болезнь может манифестировать позже, поэтому серологическое исследование рекомендуется повторять регулярно каждые 2–3 года [1].

В случаях постановки диагноза без проведения биопсии (повышение TGA-IgA ≥ 10 норм и положительный тест на EMA-IgA) ESPGHAN не рекомендует проводить дополнительное генетическое тестирование для подтверждения целиакии [10]. В таких случаях HLA-типирование не повышает достоверность диагноза. В частности, в исследовании с участием 399 пациентов с высоким титром TGA-IgA (≥ 10 норм верхнего предела нормального значения) и положительным тестом на EMA-IgA специфические для целиакии гаплотипы DQ2 или DQ8 были обнаружены у всех больных [9].

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЕ

Значительно различающиеся в динамике результаты теста на TGA-IgA и EMA-IgA могут свидетельствовать о снижении количества и частоты употребления глютена. Однако предположения о восстановлении слизистой оболочки тонкой кишки на основании этих данных ошибочны [27]. Метаанализ продемонстрировал снижение чувствительности тестов на TGA-IgA и EMA-IgA до 0,50 (95% доверительный интервал 0,41–0,60) и 0,45 (0,34–0,57) соответственно с началом безглютеновой диеты [28]. У части пациентов были отрицательные серологические тесты даже при стойком повреждении слизистой оболочки [28]. Мы предполагаем, что периодическое употребление глютеносодержащих продуктов (возможно, скрытый глютен), ранние гистологические изменения в ответ на попадание в организм проламинов и более поздние серологические проявления могут объяснить ложноотрицательные тесты. В условиях отсутствия более чувствительных и неинвазивных биомаркеров рекомендации по ежегодному мониторингу титра TGA-IgA и EMA-IgA сохраняются [10, 29].

По нашему мнению, повторная биопсия двенадцатиперстной кишки является единственным объективным тестом для оценки восстановления слизистой оболочки у детей и взрослых с целиакией. Однако ее рутинное применение ограничено инвазивностью исследования, риском развития осложнений, высокой стоимостью. Необходимо подчеркнуть, что при сохранении жалоб и отсутствии улучшения состояния проведение повторной биопсии не подвергается сомнению [1].

Мы убеждены в том, что пациенты нуждаются в постоянной обратной связи со стороны опытного диетолога

относительно потребления глютена, так как диетическое консультирование и тщательный пересмотр диеты являются мерами эффективности их самоконтроля. В настоящее время потребление скрытого глютена (продуктов, в состав которых в небольшом количестве добавляются злаковые в виде красителей, стабилизаторов или консервантов, — колбасных изделий, консервов, мороженого, соусов, некоторых лекарственных препаратов, пробиотиков и др.) обычно остается незамеченным до тех пор, пока не будет проведена повторная биопсия. Для пациентов с целиакией остается актуальным поиск достоверного предиктора состояния слизистой оболочки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трудности диагностики целиакии можно частично компенсировать ее выявлением в раннем возрасте. Педиатр может заподозрить целиакию и назначить серологические тесты первой линии — определение общего IgA и TGA-IgA. Дети с положительным тестом на специфические антитела должны быть направлены к детскому гастроэнтерологу для последующего подтверждения или исключения диагноза. При этом не следует до завершения диагностического процесса назначать безглютеновую диету. Ее преждевременное введение только осложнит дальнейшую диагностику. Диагноз целиакии может быть установлен без проведения биопсии тонкой кишки в случае повышения TGA-IgA ≥ 10 норм верхнего предела референсного значения и при обнаружении антител к эндомизину (EMA-IgA) в отдельной пробе крови. В таких случаях, согласно обновленным клиническим рекомендациям ESPGHAN, не следует проводить дополнительное генетическое тестирование для подтверждения целиакии, поскольку оно не повышает достоверность диагноза. Тесты на определение антител класса G или A к нативному глиадину не являются специфичными и не рекомендуются к использованию в качестве диагностики целиакии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

А. А. Камалова — получение гонораров за чтение лекций от АО «ПРОГРЕСС».

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

CONFLICT OF INTERESTS

Aelita A. Kamalova — receiving fees for lecturing from “PROGRESS”.

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

ORCID

А. А. Камалова

<https://orcid.org/0000-0002-2957-680X>

Д. О. Тимофеева

<https://orcid.org/0000-0001-8494-2828>

А. Р. Шакирова

<https://orcid.org/0000-0001-9975-3632>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136–160. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
2. Kaur N, Bhadada SK, Minz RW, et al. Interplay between Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Implications in Treatment. *Dig Dis.* 2018;36(6):399–408. doi: 10.1159/000488670.
3. Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Потапов А.С. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией. — 2015. — 22 с. [Borovik TE, Zakharova IN, Potapov AS, et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s tseliakiei.* 2015. 22 p. (In Russ).]
4. Emilsson L, Semrad C, Lebowitz B, et al. Risk of Small Bowel Adenocarcinoma, Adenomas, and Carcinoids in a Nationwide Cohort of Individuals With Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2020;159(5):1686–1694.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.007.
5. Saari A, Harju S, Mäkitie O, et al. Systematic Growth Monitoring for the Early Detection of Celiac Disease in Children. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):e1525. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.25.
6. Björck S, Brundin C, Karlsson M, Agardh D. Reduced Bone Mineral Density in Children With Screening-detected Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(5):526–532. doi: 10.1097/MPG.0000000000001568.
7. Dahlbom I, Korponay-Szabó IR, Kovács JB, et al. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(2):140–146. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181a81384.
8. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014;63:1210–1228. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306578.
9. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, et al. Accuracy of Tests for Antibodies Against Tissue-transglutaminase in Diagnosis of Celiac Disease, Without Biopsy. *Gastroenterology.* 2017;153(4):924–935. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.002.
10. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141–156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497.
11. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1295–1303. doi: 10.1056/NEJMoa1400697.
12. Van Rijn JCW, Grote FK, Oostdijk W, Wit JM. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child.* 2004;89:882–883. doi: 10.1136/adc.2004.057851.
13. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2017. — Т. 27. — № 5. — С. 76–93. [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Baranskaya EK, et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(5):76–93. (In Russ).] doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
14. Repo M, Lindfors K, Mäki M, et al. Anemia and Iron Deficiency in Children With Potential Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):56–62. doi: 10.1097/MPG.0000000000001234.
15. Bramanti E, Cicciù M, Matakana G, et al. Clinical Evaluation of Specific Oral Manifestations in Pediatric Patients with Ascertained versus Potential Coeliac Disease: A Cross-Sectional Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:934159. doi: 10.1155/2014/934159.
16. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Дзедисова Ф.С. Целиакия и ассоциированные заболевания // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2014. — Т. 59. — № 3. — С. 44–49. [Zakharova IN, Dmitrieva YuA, Dzebisova FS. Celiac disease and associated diseases. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics.* 2014;59(3):44–49. (In Russ).]
17. Ferrara F, Quaglia S, Caputo I, et al. Anti-transglutaminase antibodies in non-coeliac children suffering from infectious diseases. *Clin Exp Immunol.* 2010;159(2):217–223. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04054.x.
18. De Leo L, Quaglia S, Ziberna F, et al. Serum anti-tissue transglutaminase antibodies detected during febrile illness may not be produced by the intestinal mucosa. *J Pediatr.* 2015;166(3):761–763. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.005.
19. Barbato M, Maiella G, Di Camillo C, et al. The anti-deamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhoea. *Dig Liver Dis.* 2011;43(6):465–469. doi: 10.1016/j.dld.2010.12.006.
20. López RV, Cid CM, García GR, et al. Influence of the 2012 European Guidelines in Diagnosis and Follow-up of Coeliac Children With Selective IgA Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(1):59–63. doi: 10.1097/MPG.0000000000002634.
21. Costa S, Astarita L, Ben-Hariz M, et al. A point-of-care test for facing the burden of undiagnosed celiac disease in the Mediterranean area: a pragmatic design study. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:219. doi: 10.1186/s12876-014-0219-5.
22. Baraba Dekanić K, Butorac Ahel I, Ružman L, et al. Is There a Role of Using a Rapid Finger Prick Antibody Test in Screening for Celiac Disease in Children? *Gastroenterol Res Pract.* 2019;2019:4504679. doi: 10.1155/2019/4504679.
23. Tosco A, Maglio M, Paparo F, et al. Discriminant Score for Celiac Disease Based on Immunohistochemical Analysis of Duodenal Biopsies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(5):621–625. doi: 10.1097/MPG.0000000000000675.
24. Ofei S, Boyle B, Ediger T, Hill I. Adherence to Endoscopy Biopsy Guidelines for Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(4):440–444. doi: 10.1097/MPG.0000000000000834.
25. Осипенко М.Ф., Шрайнер Е.В. Сложности постановки диагноза целиакии // *Медицинский совет.* — № 14. — 2016. — С. 45–47. [Osipenko MF, Shreiner EV Difficulties in Establishment of Celiac Syndrome Diagnosis. *Medical Council = Meditsinskiy sovet.* 2016;(14):45-47. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2016-14-45-47.
26. Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci.* 2012;19(1):88. doi: 10.1186/1423-0127-19-88.
27. Leonard MM, Weir DC, DeGroot M, et al. Value of IgA tTG in Predicting Mucosal Recovery in Children With Celiac Disease on a Gluten-Free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):286–291. doi: 10.1097/MPG.0000000000001460.
28. Silvester JA, Kurada S, Szajczer A, et al. Tests for Serum Transglutaminase and Endomysial Antibodies Do Not Detect Most Patients With Celiac Disease and Persistent Villous Atrophy on Gluten-free Diets: a Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(3):689–701.e1. doi:10.1053/j.gastro.2017.05.015.
29. Snyder J, Butzner JD, DeFelice AR, et al. Evidence-Informed Expert Recommendations for the Management of Celiac Disease in Children. *Pediatrics.* 2016;138(3):e20153147. doi: 10.1542/peds.2015-3147.

П.Г. Габай, С.А. Дронова

ООО «Факультет Медицинского Права», Москва, Российская Федерация

Допуск в образовательные организации при отказе от вакцинации¹

Контактная информация:

Габай Полина Георгиевна, адвокат, учредитель ООО «Факультет Медицинского Права», старший преподаватель кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, журналист, член СЖР

Адрес: 125252, Москва, ул. Алабяна, д. 13, к. 1, e-mail: polina.gabay@kormed.ru

Статья поступила: 31.08.2020, принята к печати: 23.10.2020

На основе действующего нормативно-правового регулирования в исследуемой сфере и материалов судебной практики в статье рассматриваются аспекты допустимости отказа от профилактических прививок и последствия такого отказа в контексте разрешения посещения учащимися образовательных организаций, а также аспекты допустимости разобщения привитых и непривитых детей в образовательных организациях. Выработаны рекомендации по совершенствованию российского законодательства в рассматриваемой сфере. Анализируется возможность допуска в образовательные организации детей, в отношении которых не проводилась туберкулинодиагностика. Рассматривается вопрос допустимости требований представления медицинской документации о состоянии здоровья ребенка для зачисления в школу. Комментируются существующие на настоящий момент инициативы по изменению законодательства в области иммунопрофилактики.

Ключевые слова: отказ от вакцинации, право на образование, инфекционные заболевания, туберкулинодиагностика

Для цитирования: Габай П.Г., Дронова С.А. Допуск в образовательные организации при отказе от вакцинации. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (5): 379–385. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2214

379

Отказаться можно...

В первую очередь необходимо прокомментировать положения ч. 1 ст. 5 Федерального закона от 17.09.1998 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (далее — ФЗ № 157), в соответствии с которыми **граждане** при осуществлении иммунопрофилактики **имеют право на отказ от профилактических прививок**. Такой отказ должен быть оформлен в письменной форме. Профилактические прививки проводятся при наличии информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство, соответственно, **отказ** от такого медицинского **вмешательства в отношении несовершеннолетнего** в возрасте до 15 лет (или больного нар-

команией несовершеннолетнего в возрасте до 16 лет) **оформляет один из его родителей либо иной законный представитель**. Форма согласия на проведение профилактических прививок детям или отказа от них рекомендована Приказом Минздравсоцразвития РФ от 26.01.2009 № 19н «О рекомендуемом образце добровольного информированного согласия на проведение профилактических прививок детям или отказа от них» (зарегистрировано в Минюсте РФ 28.04.2009 № 13846). В подписываемом документе указывается ФИО родителя, ФИО и год рождения ребенка, название прививки, дата, ставится подпись; о разъяснении всех вопросов, связанных с проведением профилактических прививок, расписывается также врач.

Polina G. Gabay, Sophia A. Dronova

LLC "Faculty of Medical Law", Moscow, Russian Federation

Admission to Educational Organizations in Case of Refusal to Vaccinate

The aspects of the refusal to perform preventive vaccination and its outcomes in the frame of admission to educational organizations, as well as aspects of separation of vaccinated children from non-vaccinated ones are considered in this article according to the current legal regulation for this topic and to the litigation practice materials. Recommendations on Russian legislation improvement in the area of interest have been developed. The possibility of children (without performed tuberculin sensitivity test) admission to educational organizations is analyzed. The admissibility of the requirements for medical data provision on the child's health state at his admission to school is being considered. The current change initiatives on the legislation in the field of preventive immunization are discussed.

Key words: refusal to vaccinate, right to education, infectious diseases, tuberculin sensitivity test

For citation: Gabay Polina G., Dronova Sophia A. Admission to Educational Organizations in Case of Refusal to Vaccinate. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2020; 19 (5): 379–385. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2214

¹ Статья впервые опубликована на официальном сайте ООО «Факультет Медицинского Права» (<https://kormed.ru/baza-znaniy/nashi-analiticheskie-zaklyucheniya/dopusk-v-obrazovatelnye-organizatsii-pri-otkaze-ot-vaktsinatsii/>). Публикуется повторно с разрешения правообладателя.

¹ First published on the official website of LLC «Faculty of Medical Law» (<https://kormed.ru/baza-znaniy/nashi-analiticheskie-zaklyucheniya/dopusk-v-obrazovatelnye-organizatsii-pri-otkaze-ot-vaktsinatsii/>). Re-published with permission of the copyright holder.

...но нужно помнить о последствиях

Необходимо понимать, что отсутствие профилактических прививок в соответствии с положениями ФЗ № 157 влечет определенные последствия:

- **запрет на выезд** в страны, пребывание в которых в соответствии с международными медико-санитарными правилами либо международными договорами требует конкретных профилактических прививок (например, международные медико-санитарные правила устанавливают, что условием въезда в государство может стать документ, подтверждающий вакцинацию против желтой лихорадки);
- **временный отказ в приеме граждан в образовательные организации и оздоровительные учреждения** в случае возникновения массовых инфекционных заболеваний или при угрозе возникновения эпидемий (именно эта группа последствий будет подробно анализироваться далее);
- отказ в приеме граждан на работы или отстранение граждан от работ, выполнение которых связано с высоким риском заражения инфекционными заболеваниями.

Однако, как видно из приведенных положений, абсолютный отказ в приеме в образовательные организации по причине отсутствия профилактических прививок недопустим: **оформить ребенка в детский сад, школу при отсутствии прививок можно**. Что касается временного отказа, закон устанавливает обязательное требование: он возможен только в случае возникновения массовых инфекционных заболеваний или при угрозе возникновения эпидемий. При этом ни заведующий детским садом, ни директор школы на оценивание эпидемиологической ситуации не уполномочены. Вопросы определения критериев массовости инфекционных заболеваний и наличия угрозы их возникновения находятся в ведении органов и учреждений, осуществляющих федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, на основании данных эпидситуации. Ограничительные мероприятия (карантин) в случае угрозы возникновения и распространения инфекционных заболеваний вводятся решением Правительства РФ или органа исполнительной власти субъекта, органа местного самоуправления. Поэтому если массовые инфекционные заболевания или угроза эпидемии на территории конкретного региона не зарегистрированы, отказ в приеме ребенка в образовательное учреждение по причине отсутствия прививок не является законным.

Представляется, что способом такой «регистрации» служат акты Главного государственного санитарного врача РФ или субъекта РФ по эпидситуации в отношении конкретного инфекционного заболевания. Так, Главный государственный санитарный врач РФ в Постановлении от 08.02.2011 № 12 «О дополнительных мероприятиях по реализации «Программы ликвидации кори на территории Российской Федерации» отметил осложнение ситуации по кори в некоторых регионах страны и указал на необходимость проведения субъектами РФ углубленного анализа фактического состояния иммунизации детей и взрослых против кори, корректировки при необходимости планов профилактических прививок, проведения информационно-разъяснительной работы с населением по вопросам профилактики кори.

Конкретные меры по предотвращению распространения заболевания на практике устанавливают регионы: например, Постановлением Главного государственного санитарного врача по Московской области от 25.05.2017 № 5 «О проведении дополнительных санитарно-противоэпидемических мероприятий против кори

на территории Московской области в 2017 году» на основании показателей заболеваемости констатировано **осложнение эпидемической ситуации** по данной инфекции. С целью предупреждения ее дальнейшего распространения Главный государственный санитарный врач **рекомендовал** министру образования области временный **отказ в приеме на работу или отстранение от работы сотрудников во всех образовательных учреждениях** в возрасте до 55 лет, не привитых против кори и не болевших корью, а при выявлении случая кори в образовательном учреждении — **отстранение не привитых и не болевших корью детей и подростков** от посещения учреждения сроком на 21 день.

Позиция суда

Такие выводы подтверждают в большинстве своем материалы судебной практики. Апелляционным определением Московского областного суда от 29.01.2014 по делу № 33-1117/14 установлено, что на основании выданного горбольницей **медицинского заключения о временном отстранении ребенка от посещения детского сада** из-за отсутствия прививки против кори заведующая детским садом не допустила ребенка к занятиям. Основанием такого медзаключения стало Постановление Главного санитарного врача МО № 2 от 27.05.2013 «О проведении дополнительных санитарно-противоэпидемических мероприятий против кори на территории Московской области», которым **эпидемическая ситуация по заболеваемости корью** в Московской области **была расценена как неблагополучная**, и с целью предупреждения ее дальнейшего распространения министру образования Московской области было предложено обеспечить временный отказ в приеме в дошкольные образовательные учреждения детей, не привитых против кори и не болевших данной инфекцией.

Московский областной суд согласился с выводами суда первой инстанции о законности решения дошкольного учреждения:

«По смыслу законодательных норм граждане в добровольном порядке обладают правом отказа от проведения профилактических прививок в отношении своих детей. Принудительных мер к применению профилактических прививок законом не предусмотрено. Исключение из общих правил составляют случаи возникновения массовых инфекционных заболеваний или угрозы возникновения эпидемий.

В дело представлены решения соответствующих компетентных служб Московской области о том, что на территории Московской области сложилась неблагополучная ситуация по заболеваемости корью, и с целью предотвращения ее дальнейшего распространения указанными службами, в т.ч. и больницей, были приняты соответствующие меры для предупреждения распространения указанной инфекции.

Таким образом, указанные выше обстоятельства дают основания полагать о законности обжалуемого медицинского заключения, поскольку городской больницей было исполнено предписание Главного государственного санитарного врача по Московской области, что не противоречит приведенным нормам федеральных законов и не нарушает права родителя ребенка.

При этом оспариваемое медицинское заключение имело временный характер и было направлено на создание безопасных условий для жизни и здоровья не только для непривитого ребенка, но и для всех воспитанников дошкольного учреждения». (Цитата из апелляционного определения.)

Отказ в приеме или отстранение от посещения?

Необходимо обратить внимание на формулировку пункта ФЗ № 157, предусматривающего временный **отказ в приеме** граждан в образовательные организации и оздоровительные учреждения в случае возникновения массовых инфекционных заболеваний или при угрозе возникновения эпидемий, потенциально создающую проблемы правоприменения. В случае буквального толкования нормы получается, что допустим только **отказ в приеме, но не отстранение от посещения уже принятых детей**. Такая норма создает необоснованное различие в статусе несовершеннолетних, возникает закономерный вопрос: почему непривитые воспитанники, зачисленные в образовательное учреждение, могут продолжать посещать сад, в то время как дети, которые только собираются туда идти, обязаны ждать, когда эпидемиологическая обстановка нормализуется? Очевидно, требуется внесение изменений в законодательство, и с учетом требований санитарно-эпидемиологической безопасности более правильным представляется положение о временном отказе в приеме и временном отстранении от посещения детьми образовательных организаций и оздоровительных учреждений в случае возникновения массовых инфекционных заболеваний или при угрозе их возникновения.

Более того, на практике в регионах действуют одинаковые правила для детей, зачисленных в детский сад, и тех, кому прием еще предстоит. Как следует из апелляционного определения Московского областного суда от 19.02.2014 по делу № 33-3996/2014, в соответствии с разъяснениями Главного государственного санитарного врача по Московской области, издавшего Постановление «О проведении дополнительных санитарно-противоэпидемических мероприятий против кори на территории Московской области», пункт, предусматривающий временный отказ в приеме в дошкольные образовательные учреждения детей, не привитых против кори и не болевших данной инфекцией, **касается как вновь поступающих детей, так и неиммунных детей** (не имеющих прививок против кори и не переболевших корью ранее), **уже посещающих детские образовательные учреждения**.

Когда возможно разобщение привитых и непривитых детей?

Санитарными правилами предусматривается **изоляция непривитых детей**: в соответствии с Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28.07.2011 № 107 «Об утверждении СП 3.1.2951-11 «Профилактика полиомиелита» (зарегистрировано в Минюсте РФ 24.11.2011 № 22378) в дошкольных организациях и общеобразовательных учреждениях **детей, не имеющих сведений об иммунизации против полиомиелита, не привитых против полиомиелита или получивших менее 3 доз полиомиелитной вакцины, разобщают с детьми**, привитыми полиомиелитной пероральной вакциной, **на срок 60 дней**.

Разобщение непривитых и привитых детей предполагает нахождение их в разных местах одного учреждения: запрет непривитым детям посещать детский сад или школу, перевод их на дистанционное обучение санитарными правилами не предусмотрен. Однако, как показывает анализ судебных решений, на практике образовательные организации отправляют детей на «эпидемиологические каникулы». Так, в апелляционном определении Санкт-Петербургского городского суда от 17.08.2017 № 33-16182/2017 было установлено, что руководство детского сада направило родителям **уведомление о вре-**

менном отстранении ребенка от посещения детского сада со ссылкой на отсутствие в учреждении условий для изолирования, разобщения ребенка, т.к. в группах раннего и смежного возраста находятся привитые полиомиелитной пероральной вакциной дети. Суд первой инстанции и апелляционный суд поддержали такое решение дошкольного учреждения:

«Установленный порядок по ограждению на определенный срок вакцинированных от невакцинированных детей направлен на защиту жизни и здоровья населения, позволяет соблюсти баланс интересов как лиц, решивших провести вакцинацию в целях защиты от угрозы возникновения и распространения эпидемии, так и лиц, воспользовавшихся предоставленным законом правом и отказавшихся от профилактической прививки. Таким образом, отказывая в удовлетворении заявления, суд первой инстанции правильно исходил из того, что временное отстранение ребенка от посещения детского дошкольного учреждения не может являться нарушением конституционных прав ребенка на получение дошкольного образования, родители были своевременно проинформированы о сохранении за дочерью места в группе до представления справки о вакцинации, в связи с чем действия заведующей по временному отстранению от посещения дошкольного учреждения основаны на законе». (Цитата из апелляционного определения.)

Необходимо отметить, что судебная практика по данному вопросу является противоречивой. Более справедливой по отношению к родителям и ребенку и правильной с точки зрения соблюдения конституционного права на образование и законодательства об образовании представляется позиция, выраженная Московским городским судом в апелляционном определении от 28.03.2019 по делу № 33-9763/2019. По обстоятельствам дела школа перевела не привитого от полиомиелита ребенка в специально созданную группу кратковременного пребывания для воспитанников, не имеющих сведений об иммунизации против полиомиелита, не привитых против полиомиелита или получивших менее 3 доз полиомиелитной вакцины. Мать ребенка полагала такой перевод незаконным и нарушающим ее права. Суд, определив, что действия образовательного учреждения правомерны, указал следующее:

«Закон, наделяя родителей правом отказаться от профилактического вакцинирования детей, возлагает на образовательные организации обязанность обеспечить возможность реализации родителями данного права, что является частью деятельности дошкольного учреждения по охране здоровья его воспитанников. Администрация школы, действуя в соответствии с требованиями закона, обязана была принять меры к разобщению привитых и не привитых против полиомиелита детей. Отсутствие в законе норм, регламентирующих порядок и способы разобщения привитых и непривитых детей в поствакцинальный период, возлагает на образовательную организацию обязанность создать такие условия получения воспитанниками дошкольного образования, при которых вакцинированные и не вакцинированные от полиомиелита дети были бы ограничены друг от друга на установленный законом срок, при этом **их доступ к получению дошкольного образования не был бы ограничен**. Непринятие администрацией дошкольного учреждения мер по разобщению вакцинированных и невакцинированных детей является нарушением санитарных норм и возлагает на образовательное учреждение ответственность за вред, который может быть причинен здоровью его воспитанников вследствие отсутствия

ограждения друг от друга привитых и непривитых детей в поствакцинальный период. Школой не были допущены нарушения конституционного права ребенка на охрану здоровья и получение общедоступного дошкольного образования, поскольку предлагаемая данными дошкольными учреждениями образовательная программа полностью соответствует программе, по которой занимаются дети в дошкольной группе, а сама группа, в которую произведен перевод ребенка, соответствует его возрасту и состоянию здоровья». (Цитата из апелляционного определения.)

Противопоказания к вакцинации: абсолютные и временные

Вынужденный отказ от вакцинации возможен по медицинским показаниям. **Профилактические прививки проводятся гражданам, не имеющим медицинских противопоказаний.** Перечень таких противопоказаний утвержден Главным государственным санитарным врачом в 2002 г. (МУ 3.3.1.1095-02.3.3.1. Вакцинопрофилактика. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. Методические указания).

Временные противопоказания для всех прививок (в части, касающейся вакцинации детей):

- острые инфекционные и неинфекционные заболевания (вакцинация возможна через 2–4 нед после выздоровления или в период ремиссии);
- обострение хронических заболеваний (вакцинация возможна в период полной или максимально достижимой ремиссии);
- менингококковый менингит и другие острые тяжелые заболевания нервной системы (прививают через более длительные интервалы (до 6 мес от начала болезни)).

Временные противопоказания для определенных прививок (в части, касающейся вакцинации детей):

- иммунодефицитные состояния, связанные со злокачественными заболеваниями лимфоидной системы или иммуносупрессией (вакцинация живыми вакцинами возможна после наступления ремиссии);
- положительный ВИЧ-статус матери (детям полиомиелитную пероральную вакцину следует заменить на инактивированную; введение противотуберкулезной вакцины возможно после достижения ребенком возраста полутора лет);
- недоношенность (противотуберкулезная вакцина вводится до выписки из отделения второго этапа выхаживания);
- прогрессирующие заболевания нервной системы (прививка от коклюша проводится вместе с противосудорожной терапией).

Абсолютные противопоказания для определенных прививок (в части, касающейся вакцинации детей):

- сильные реакции на введение предыдущей дозы той же вакцины (температура тела выше 40 градусов, отек в месте введения вакцины свыше 8 см в диаметре);
- поствакцинальные осложнения на введение предыдущей дозы той же вакцины (анафилактический шок, энцефалит и т.д.);
- келоидные рубцы (не проводится противотуберкулезная ревакцинация);

- тяжелые аллергические реакции на аминокликозиды (не проводятся прививки от кори, краснухи и паротита);
- аллергические реакции на дрожжевые продукты (не проводится прививка от гепатита В).

В частности, противопоказанием для вакцинации любыми живыми вакцинами является первичное иммунодефицитное состояние ввиду повышенного риска осложнений при использовании живых вакцин. Состоянием первичного иммунодефицита является в т.ч. тромбоцитопения. Детей с таким состоянием необходимо обследовать иммунологически и при выявлении иммунодефицита **заменить живую вакцину на инактивированную.** Инактивированные вакцины детям со всеми формами иммунодефицита вводят как обычно, в случае слабывраженного иммунного ответа вводят дополнительную дозу вакцины.

С прививками разобрались, а что насчет реакции Манту?

В соответствии с Приказом Минпросвещения России от 15.05.2020 № 236 «Об утверждении Порядка приема на обучение по образовательным программам дошкольного образования» (зарегистрировано в Минюсте России 17.06.2020 № 58681) для приема в дошкольную образовательную организацию **родители ребенка предъявляют медицинское заключение.** Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 15.05.2013 № 26 «Об утверждении СанПиН 2.4.1.3049-13 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию и организации режима работы дошкольных образовательных организаций» (зарегистрировано в Минюсте России 29.05.2013 № 28564) введены требования к приему детей в детские сады: **медзаключение обязательно** представлять для приема детей, **впервые поступающих в дошкольные образовательные организации.** Поэтому при переводе ребенка из одного детского сада в другой снова получать медкарту не требуется: она передается вместе с личным делом воспитанника.

«Допуском» в дошкольную образовательную организацию служит **медицинская карта ребенка для образовательных учреждений (форма 026/у-2000).** Медкарта содержит:

- общие сведения о ребенке;
- анамнестические сведения;
- сведения о диспансерном наблюдении;
- сведения об обязательных лечебно-профилактических мероприятиях;
- сведения об иммунопрофилактических мероприятиях;
- данные плановых профилактических медицинских осмотров;
- результаты врачебной профессиональной консультации;
- рекомендации по занятиям спортом, бальными или спортивными танцами (в секциях);
- сведения о подготовке юношей к военной службе;
- данные текущего медицинского наблюдения;
- данные скрининг-программы.

Раздел иммунопрофилактических мероприятий включает в себя **результаты на реакцию Манту** — основной метод иммунологического тестирования ребенка на туберкулез. На случай если родители не желают делать ребенку реакцию Манту (хотя она не является прививкой), существует порядок, предусмотренный Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 22.10.2013 № 60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза» (зарегистрировано в Минюсте России

06.05.2014 № 32182). Так, дети, туберкулинодиагностика которым не проводилась, **допускаются** в детскую организацию **при наличии заключения врача-фтизиатра об отсутствии заболевания**. Дети, направленные на консультацию в противотуберкулезный диспансер, родители которых не представили в течение 1 мес с момента постановки пробы Манту заключение фтизиатра об отсутствии заболевания туберкулезом, не допускаются в детские организации. В случае если врач-фтизиатр придет к выводу о том, что ребенок здоров, он делает соответствующую запись в справке 026/у, и ребенок допускается в детскую организацию.

Альтернативные методы туберкулинодиагностики

Как указано в Письме Минздрава России от 08.04.2019 № 15-2/927-07 «По вопросу порядка приема в образовательные организации детей, не прошедших туберкулинодиагностику», в случае отказа от проведения тестов тактика обследования определяется врачом-фтизиатром индивидуально в каждом конкретном случае, в т.ч. путем применения альтернативного теста для выявления туберкулеза — диагностического теста T-SPOT.TB, который может быть проведен в случае отказа родителей от туберкулинодиагностики. С учетом принципа добровольности получения противотуберкулезной помощи, при отсутствии контакта с туберкулезным больным родители вправе отказаться от туберкулинодиагностики, что в соответствии с действующим законодательством не ограничивает права ребенка на посещение образовательного учреждения при условии представления заключения врача-фтизиатра об отсутствии у ребенка туберкулеза.

Некоторые родители, несмотря на строго определенное требование о представлении заключения врача-фтизиатра для допуска в образовательную организацию, все же ищут способы «обойти» это требование в суде. Однако судебная практика по этому вопросу вполне однозначна и поддерживает публичный интерес — эпидемиологическую безопасность населения. Верховный Суд РФ в решении от 17.02.2015 № АКПИ14-1454 отметил следующее:

«В соответствии со ст. 10 Федерального закона от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» граждане обязаны заботиться о здоровье, гигиеническом воспитании и об обучении своих детей и не осуществлять действия, влекущие за собой нарушение прав других граждан на охрану здоровья и благоприятную среду обитания.

Требование о допуске детей, туберкулинодиагностика которым не проводилась, в детскую организацию **при наличии заключения врача-фтизиатра об отсутствии заболевания направлено на предупреждение возникновения, распространения туберкулеза**, а также соблюдение прав других граждан на охрану здоровья и благоприятную среду обитания». (Цитата из решения.)

Медицинские работники поясняют необходимость посещения врача-фтизиатра: дети, которым туберкулинодиагностика не проводилась, не могут быть допущены в детскую организацию без соответствующего заключения, поскольку **признаки заболевания туберкулезом невозможно выявить визуально** при отсутствии пробы Манту (апелляционное определение Смоленского областного суда от 07.07.2015 по делу № 33-2405/2015).

Родители должны понимать, что в случае если ребенок не был обследован на туберкулезную инфекцию, он **будет зачислен в образовательную** организацию с последующим выбором форм и методов образовательного

процесса, **исключающих посещение** необследованным ребенком здорового детского коллектива. Выбор форм и методов образовательного процесса является компетенцией образовательной организации, ответственность возлагается на руководителя образовательной организации. Такое положение установлено Письмом Минздрава России от 07.04.2017 № 15-2/10/2-2343 «О направлении клинических рекомендаций «Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях». При отказе от иммунодиагностики (любого иного метода, позволяющего исключить заболевание туберкулезом) врач-фтизиатр определяет возможность выдачи справки или медицинского заключения об отсутствии активной формы туберкулеза. **Решение вопроса о допуске ребенка в образовательную организацию не входит в компетенцию врача-фтизиатра.**

Медицинские работники вправе отказать в выдаче медицинской документации, подтверждающей отсутствие туберкулеза, а отказать в допуске ребенка к посещению может сама образовательная организация по причине отсутствия справки 026/у, поскольку, как было рассмотрено ранее, в соответствии с Приказом Минпросвещения России от 15.05.2020 № 236 «Об утверждении Порядка приема на обучение по образовательным программам дошкольного образования» (зарегистрировано в Минюсте России 17.06.2020 № 58681) медицинское заключение является обязательным документом для представления.

Позиция суда

В 2019 г. клинические рекомендации «Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях» стали предметом оспаривания в Верховном Суде РФ. Родители в обоснование своих требований указывали, что положение о недопуске в детские организации по причине отсутствия заключения врача-фтизиатра незаконно ограничивает права их несовершеннолетних детей на получение образования и наносит вред их психическому здоровью. Нарушение своих прав родители усмотрели в том, что в результате применения оспариваемых положений клинических рекомендаций их несовершеннолетние дети, туберкулинодиагностика которым не проводилась, обучаются в общеобразовательном учреждении в изоляции от других детей. В апелляционном определении от 25.07.2019 № АПЛ19-248 Апелляционная коллегия Верховного Суда РФ, оставив жалобу родителей без удовлетворения, отметила следующее:

«В организациях отдыха и оздоровления детей, дошкольных и других образовательных организациях независимо от организационно-правовых форм должны осуществляться меры по профилактике заболеваний, сохранению и укреплению здоровья обучающихся и воспитанников, в т.ч. меры по организации их питания, и выполняться требования санитарного законодательства. Согласно п. 3 ст. 39 Федерального закона от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», соблюдение санитарных правил является обязательным для граждан, индивидуальных предпринимателей и юридических лиц.

В соответствии со ст. 28 Федерального закона от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» к компетенции образовательной организации относится создание необходимых условий для охраны и укрепления здоровья. Образовательная организация **обязана создавать безопасные условия обучения,**

воспитания обучающихся, пристрастия и ухода за обучающимися, их содержания в соответствии с установленными нормами, обеспечивающими жизнь и здоровье обучающихся. С целью обеспечения права ребенка на образование предусмотрены различные формы получения образования и формы обучения как в организациях, осуществляющих образовательную деятельность, так и вне организаций, осуществляющих образовательную деятельность (в форме семейного образования и самообразования). (Цитата из апелляционного определения.)

Обоснован ли отказ в приеме в школу без справки 026/у?

В соответствии с Приказом Минобрнауки России от 22.01.2014 № 32 «Об утверждении Порядка приема граждан на обучение по образовательным программам начального общего, основного общего и среднего общего образования» (зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2014 № 31800) прием граждан в образовательные организации осуществляется **по личному заявлению родителя ребенка** при предъявлении оригинала документа, удостоверяющего личность родителя. Школы могут также осуществлять прием указанного заявления в форме электронного документа.

В заявлении указываются следующие сведения:

- а) ФИО ребенка;
- б) дата и место рождения ребенка;
- в) ФИО родителей;
- г) адрес места жительства ребенка, его родителей;
- д) контактные телефоны родителей.

Для приема в школы:

- родители детей, проживающих на закрепленной территории, для зачисления ребенка в первый класс предъявляют **оригинал свидетельства о рождении ребенка** или документ, подтверждающий родство заявителя, **свидетельство о регистрации ребенка по месту жительства или по месту пребывания** на закрепленной территории или документ, содержащий сведения о регистрации ребенка по месту жительства или по месту пребывания на закрепленной территории;
- родители детей, не проживающих на закрепленной территории, дополнительно предъявляют свидетельство о рождении ребенка.

Для получения среднего общего образования представляется аттестат об основном общем образовании. Для детей с ограниченными возможностями требуется также заключение психолого-медико-педагогической комиссии.

Родители имеют право по своему усмотрению представлять другие документы. При этом **требование представления других документов в качестве основания для приема детей в образовательные организации не допускается**. Следовательно, как мы видим, **представлять справку о состоянии здоровья ребенка для зачисления в школу, согласно Приказу Минобрнауки, не нужно**.

Аналогичные положения приводят в своих актах и муниципальные образования, к полномочиям которых в соответствии со ст. 9 Федерального закона от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» относится в т.ч. организация предоставления общедоступного и бесплатного дошкольного, начального общего, основного общего, среднего общего образования. Например, Постановлением администрации муниципального образования «Городской округ Черноголовка» МО от 13.01.2017 № 23 «Об организации приема граждан в муниципальные общеобразователь-

ные организации для получения начального общего, основного общего и среднего общего образования» установлено, что **родители имеют право по своему усмотрению представлять другие документы, в том числе медицинское заключение о состоянии здоровья ребенка**.

Школы в локальных актах также следуют федеральному и муниципальному законодательству. Например, в Положении о порядке приема граждан на обучение по образовательным программам начального общего, основного общего и среднего общего образования в муниципальное автономное общеобразовательное учреждение «Средняя школа № 36 имени Гавриила Романовича Державина» (школа в Великом Новгороде) указано, что требование представления других документов в качестве основания для приема детей не допускается, а родители несовершеннолетних граждан имеют право по своему усмотрению представлять другие документы, в т.ч. медицинское заключение о состоянии здоровья гражданина.

Отказаться можно, но нужно ли?

Однако, как нам представляется, **справку 026/у, отражающую состояние здоровья ребенка, родителям все-таки целесообразно представить в школу**, поскольку при ее отсутствии могут начаться неблагоприятные последствия для самого ребенка. Ведь в справке указывается наличие у ребенка аллергических реакций, а эту информацию сотрудникам медкабинета школы необходимо знать для того, чтобы правильно подобрать лекарственный препарат, если у ребенка, например, повысилось давление или получена травма, требующая немедленного реагирования. Также справка 026/у, содержащая данные о проведенных иммунопрофилактических мероприятиях, в т.ч. о прививках, может помочь в определении группы непривитых детей, подлежащих разобщению с привитыми в случае ревакцинации от полиомиелита (правила такой изоляции подробно анализировались ранее). И, кроме того, необходимо помнить о том, что отсутствие профилактических прививок влечет за собой временный отказ в приеме граждан в образовательные организации и оздоровительные учреждения в случае возникновения массовых инфекционных заболеваний или при угрозе возникновения эпидемий. Наличие или отсутствие прививок проверяется не со слов родителей, а подтверждается медицинской документацией, поэтому **в случае неблагоприятной эпидемиологической ситуации** на территории региона, полагаем, требование руководства школы о представлении справки 026/у с данными иммунопрофилактических мероприятий или сертификата о профилактических прививках по форме № 156/у-93, утвержденного Приказом Минздрава РФ от 17.09.1993 № 220, может быть обосновано (несмотря на то что из нормативных актов это прямо не следует). Полагаем, что в качестве доказательства могут быть представлены и иные документы, свидетельствующие о проведении прививок, например прививочный сертификат.

Необходимо отметить, что необязательность представления справки 026/у, содержащей сведения в т.ч. о пробе Манту, не освобождает от соблюдения противотуберкулезного законодательства: иммунодиагностика обучающимися в школе проводится. В соответствии с Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 22.10.2013 № 60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза» **подросткам, посещающим образовательные организации, туберкулиноди-**

агностика проводится медицинскими работниками данной организации, имеющими справку-допуск, а при отсутствии медицинских кабинетов в организации — медицинскими работниками, имеющими справку-допуск, медицинской организации, на территории обслуживания которой располагается организация.

В случае подозрительных результатов пробы Манту обучающиеся направляются на консультацию к фтизиатру в специализированную противотуберкулезную медицинскую организацию. **Подростки**, направленные на консультацию в противотуберкулезный диспансер, **не представившие** руководителю организации в течение 1 мес с момента постановки пробы Манту **заключения фтизиатра об отсутствии заболевания туберкулезом, не допускаются к учебе.**

Пандемия коронавирусной инфекции внесла коррективы в правила посещения образовательных организаций: до 1 января 2021 г. в соответствии с Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 30.06.2020 № 16 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1/2.4.3598-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию и организации работы образовательных организаций и других объектов социальной инфраструктуры для детей и молодежи в условиях распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (зарегистрировано в Минюсте России 03.07.2020 № 58824) **посещение организации** детьми, перенесшими заболевание, или в случае, если ребенок был в контакте с больным COVID-19, **допускается при наличии медицинского заключения врача** об отсутствии медицинских противопоказаний.

Массив инициатив

В последнее время общество будоражат два диаметрально противоположных по содержанию аспекта. С одной стороны, идеи о блокировке «антипрививочных» сайтов, введении запрета на распространение информации с призывами к отказу от вакцинации, а также ответственности за публикацию таких обращений активно звучат в Минздраве и Роспотребнадзоре. С другой стороны, предлагается штрафовать чиновников и организации за отказ принимать ребенка без вакцинации.

«В России, как и во всем мире, наблюдается активизация антивакцинального лобби. Информация о вреде прививок распространяется через СМИ, интернет, религиозные секты и, не являясь объективной, подрывает доверие граждан к вакцинации. Необходимо внести поправки в существующее законодательство — в части требований к обследованию детей перед вакцинацией, создания единой базы данных по вакцинации, расширения списка профессий, предполагающих обязательные прививки, и санитарных требований к мигрантам», — отметили в Роспотребнадзоре.

В феврале 2020 г. в рамках парламентских слушаний было предложено ввести ответственность за распространение недостоверной информации о прививках и публичные призывы к отказу от них. В частности, с этой идеей выступил главный внештатный эпидемиолог Минздрава Н. И. Брико. Он предложил наказывать и родителей за отказ от профилактического вакцинирования детей. Кроме того, эксперт заявил о необходимости усилить ответственность врачей, распространяющих информацию о вакцинации, не соответствующую принципам доказательной медицины.

Однако пока такие предложения «живут» только в рамках парламентских и ведомственных дискуссий,

и до внесения изменений в законодательные акты дело не доходит.

В то же время в июне 2020 г. появилась информация о том, что депутаты Госдумы направили предложения для включения в новый Кодекс об административных правонарушениях, предусматривающие административное наказание для должностных лиц и организаций за нарушение законных прав родителей, а именно **права на выбор формы получения образования, ознакомление с учредительными документами образовательных организаций, а также документами, регуливающими учебный процесс, на получение информации о любых медицинских обследованиях детей и на отказ от их проведения.** Авторы инициативы предлагают штрафовать чиновников и организации: для должностных лиц предлагается ввести штрафы в сумме 10–30 тыс. руб., для юридических — 50–100 тыс. руб. В настоящий момент инициатива находится в Минюсте на рассмотрении.

Выводы:

- граждане имеют право на отказ от профилактических прививок, но такой отказ влечет определенные последствия;
- привитых и не привитых от полиомиелита детей в детских садах и школах разобщают;
- отказ от вакцинации возможен по медицинским показаниям;
- дети, которым не проводилась реакция Манту, допускаются в детский сад и школу при наличии заключения врача-фтизиатра об отсутствии заболевания;
- если такого заключения нет, ребенок будет зачислен в образовательную организацию с последующим выбором форм и методов образовательного процесса, исключающих посещение необследованным ребенком здорового детского коллектива;
- медицинское заключение является обязательным документом для поступления в детский сад, а вот в школу можно зачислиться и без него, но родителям целесообразно представить справку 026/у и в школу для соблюдения права на охрану здоровья собственного ребенка.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

П. Г. Габай является учредителем ООО «Факультет Медицинского Права», оказывающего юридические консалтинговые услуги в сфере медицинского права.

С. А. Дронова является сотрудником ООО «Факультет Медицинского Права», оказывающего юридические консалтинговые услуги в сфере медицинского права.

CONFLICT OF INTERESTS

Polina G. Gabay is the founder of LLC “Faculty of Medical Law” providing legal consulting services in the field of medical law.

Sophia A. Dronova is the employee of LLC “Faculty of Medical Law” providing legal consulting services in the field of medical law.

ORCID

П. Г. Габай

<http://orcid.org/0000-0002-0388-1304>

В.К. Таточенко

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Комментарий к статье «Допуск в образовательные организации при отказе от вакцинации», подготовленной Юридическим отделом «Факультета Медицинского Права»

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 20.10.2020, принята к печати: 23.10.2020

386

Для цитирования: Таточенко В.К. Комментарий к статье «Допуск в образовательные организации при отказе от вакцинации», подготовленной Юридическим отделом «Факультета Медицинского Права». *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (5): 386–390. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2215

Немного истории

Меры по поддержанию общественного здоровья часто сопровождалось введением ограничений и разными способами принуждения, часто очень строгими. В основном в борьбе с эпидемиями в течение многих столетий использовались ограничения мобильности населения и карантин, но не только. Личный пример публичной вариоляции императрицы Екатерины II и ее сына Павла, побудивший придворных к проведению этой процедуры, не остался единичным: в эпоху иммунопрофилактики публичная вакцинация политических лидеров и/или их детей осуществляется для поддержки таких программ, как Расширенная программа иммунизации ВОЗ, ликвидация полиомиелита, противостояния антипрививочникам [1, 2].

Создание осповакцины потребовало законодательной поддержки. Закон об обязательном оспопрививании был принят в Англии и Уэльсе в 1853 г., в Германии — в 1875 г. В США в 1905 г. Верховный суд (*Jacobson v. Massachusetts*) «подтвердил конституционность вводимого Законодательными органами штатов обязательного оспопрививания», указав, что, согласно Конституции США, граждане не имеют права быть постоянно свободными от обязательств, поскольку имеются «множественные ограничения, которые налагаются на каждого для общего блага... Мы не считаем, что этот закон нарушает какие-либо права, записанные в Конституции». Это решение принято считать во всем мире наиболее важным в области общественного здравоохранения [3], но противники вакцинации считают его «морально подпорченным прецедентом, позволяющим правительству нарушать гражданские права» [4].

В России в XIX в. прививки проводились детям, поступавшим в учебные заведения, новобранцам,

поступавшим в учебные заведения, новобранцам,

Vladimir K. Tatochenko

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

Commentary on the Article “Admission to Educational Organizations in Case of Refusal to Vaccinate” Prepared by the Legal Department of the “Faculty of Medical Law”

For citation: Tatochenko Vladimir K. Commentary on the Article “Admission to Educational Organizations in Case of Refusal to Vaccinate” Prepared by the Legal Department of the “Faculty of Medical Law”. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (5): 386–390. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2215

госслужащим. 28 марта 1908 г. Государственная Дума выработала законопроект об обязательном оспопрививании, в котором, как это ни странно, подчеркивалась недопустимость принудительного проведения прививок [5].

10 апреля 1919 г. Совет Народных Комиссаров РСФСР издал Декрет «Об обязательном оспопрививании», которому подлежат:

- 1) все вновь родившиеся до истечения первого года жизни;
- 2) все поступающие в учебные заведения всех типов, приюты и интернаты;
- 3) все поступающие и поступившие в армию и флот;
- 4) рабочие и служащие во всех предприятиях и учреждениях;
- 5) все поступающие в тюрьмы и другие места заключения.

В декрете указывалось: «Лица, уклоняющиеся от обязательного оспопрививания, а равно и лица, не озаботившиеся своевременным производством обязательного оспопрививания своим несовершеннолетним детям или другим несовершеннолетним, находящимся на их попечении, <...> подлежат ответственности перед Народным Судом». Народному Комиссариату Здравоохранения было поручено срочно выработать правила и инструкцию [6].

Обязательность прививок обычно оспаривается на том основании, что это нарушает права родителей в отношении здоровья ребенка и представляет собой вмешательство государства в личную жизнь граждан. Однако Декларация прав ребенка (принята ГА ООН в 1959 г.) признает «право ребенка на здоровый рост и развитие» (Принцип 4) и то, что «ребенок должен быть защищен от всех форм небрежного отношения, жестокости и эксплуатации» (Принцип 9). В соответствии с этими принципами отказ родителей от прививок ребенку стал рассматриваться как «пренебрежение интересами ребенка» (child neglect) [7], «невыполнение минимальных требований адекватного медицинского обслуживания ребенка, которые ухудшают, в т.ч. потенциально, его здоровье в будущем» [8].

Обязательная (mandatory) вакцинация в наше время

Обязательная вакцинация — сначала против оспы, затем против инфекций, входящих в Календарь иммунопрофилактики, — введена в США, а также во Франции, Италии, Германии и ряде других стран Европы, в Бразилии, Индонезии, Австралии, ряде стран Латинской Америки и Тихоокеанского региона. Это означает, что на непривитых детей накладываются определенные ограничения, прежде всего недопуск в детские образовательные учреждения (исключение — дети с противопоказаниями к вакцинации). Помимо этого, в ряде стран и штатов США добавлены исключения по религиозным и иным подобным соображениям. В 2016 г. в США было всего 3 штата, признававшие лишь медицинские противопоказания, в других освобождаются от прививок также дети по религиозным или «философским» взглядам их родителей. В целом это касается относительно небольшой доли детей: менее 1% в детских садах 6 штатов, 1–2% — 20, 2–4% — 9 и более 4% — 11 штатов [9].

Обязательность прививок обеспечивается не только полным недопущением непривитых в детские образова-

тельные учреждения. К этим мерам относятся повышение стоимости страховки при отказе от вакцинации, а в некоторых странах — судебные преследования родителей, отказывающихся от всех прививок (во Франции — штраф €3750 и лишение свободы на 6 мес).

Рекомендательная форма вакцинации

В России Федеральный закон 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» определяет лишь права граждан при проведении вакцинации. Как справедливо указывается в комментируемой статье Юридического отдела [10], 157-ФЗ разрешает отказ от профилактических прививок и фактически не содержит абсолютного запрета на прием ребенка в образовательные организации при их отсутствии. Временный отказ возможен только в случае возникновения массовых инфекционных заболеваний или при угрозе эпидемий. В статье подробно разобраны результаты рассмотрения жалоб родителей на такие решения, которые, в общем, соответствовали Закону.

Таким образом, вакцинация в России имеет **исключительно рекомендательный** характер — родители могут свободно отказаться от гарантируемого Законом права на иммунопрофилактику, полагая, что риск осложнения вакцинации намного превосходит риск инфекционного осложнения в условиях очень низкой заболеваемости. Тем самым они, сознательно или нет, полагаются на то, что своевременные прививки остальных детей позволят предотвратить заражение их ребенка, как и эпидемии управляемых инфекций — т.е. им не придется встретить трудности с оформлением детей в ДДУ. Эта позиция этически не выдерживает критики, однако Закон оставляет мало возможностей ей препятствовать.

Норма ФЗ № 157 — о недопущении непривитого ребенка во время вспышки инфекционного заболевания — безусловно, оправдывает себя во время неблагополучия с корью ввиду ее высокой контагиозности, а также неполной невосприимчивости к кори (одна прививка в 12 мес) детей до возраста 6 лет, когда в России проводят вторую прививку. Перенос второй прививки на возраст до 2 лет, что практикуют ряд стран, с учетом рекомендательного характера вакцинации в России представляется крайне желательным. Требование иметь прививку против кори фактически закрывает вопрос о прививках против краснухи и эпидемического паротита, проводимых одновременно.

Прививка против гепатита В в первый день жизни (+ еще 2 дозы) позволила свести эту инфекцию у детей к единичным случаям, несмотря на значительный пул хронических носителей [11]. Гепатит В не дает вспышек, чтобы требовать эту прививку при поступлении в ДДУ.

Коклюшно-дифтерийно-столбнячные вакцины, будучи инаktivированными, создают иммунитет на срок 5–7 лет, эффективно защищая детей раннего возраста. Ацеллюлярные вакцины (АаКДС) столь же эффективны, что и цельноклеточные (АцКДС), но длительность иммунитета, создаваемого ими, меньше [12, 13]. Заболеваемость коклюшем растет начиная с раннего школьного возраста, во многих странах практикуются

1–2 ревакцинации (в 5–7 и 10–12 лет) препаратом с уменьшенным содержанием компонентов, что сокращает циркуляцию возбудителя и заражение младших возрастов [11]. Официальные цифры заболеваемости коклюшем в России занижены в 4–5 раз: при применении для диагностики ПЦР и современных серологических тестов уровень заболеваемости может превысить эпидемиологический порог [11]. Признание этого факта в условиях высокого риска инфицирования даже вакцинированных детей могло бы послужить основанием для недопуска в ДДУ детей без соответствующей прививки.

Пневмококковая инфекция эндемична и не дает эпидемий, так что отсутствие прививки против нее не может служить основанием к недопуску в ДДУ.

Недопуск не привитого от полиомиелита ребенка в ДДУ оправдан: наличие неиммунного ребенка среди привитых оральной полиовакциной (ОПВ) — прямая угроза его здоровью. Выделяемый привитыми вакцинный вирус при пассаже через «неиммунный» кишечник восстанавливает свою вирулентность и способность вызывать паралитическое заболевание. Такие ревертанные штаммы вакцинного вируса сейчас вызывают основную часть полиомиелита в неполностью привитых популяциях в мире [14]. Отдельные случаи зарегистрированы и в России [15]. Требование изоляции непривитых детей в образовательных учреждениях [16] трудноисполнимо, создавая к тому же отчуждение ребенка от группы.

В комментируемой статье Юридического отдела [10] подробно разбирается вопрос об отношении к реакции Манту, точнее — к отказу от ее проведения. В течение довольно длительного времени первичный туберкулез у детей раннего и дошкольного возраста считался незаразным, но сейчас уже не вызывает сомнений возможность заражения от маленьких детей, выделяющих микобактерии, чаще всего через лимфобронхиальный свищ [17]. Это оправдывает исключение туберкулеза (в т.ч. латентного) перед поступлением в ДДУ независимо от привитости BCG, которая при массивном заражении не предупреждает туберкулезное заболевание, индикатором которого в раннем возрасте служит реакция Манту. Последняя — не прививка, опасения родителей беспочвенны, выраженные реакции с отеком (20 мм и более) как раз говорят о туберкулезном инфицировании. Мифы об осложнениях реакции Манту связаны с дефектом техники — подкожным введением туберкулина.

В моей практике фтизиатра и пульмонолога я не встречал отказы родителей от реакции Манту, но адресовать вопрос о допуске такого ребенка в ДДУ фтизиатру — значит обрекать его на ряд исследований, в т.ч. более инвазивных, чем сама реакция Манту.

Насколько эффективен отказ в приеме непривитого ребенка в ДДУ

Обычный возраст приема в ДДУ — 3 года, тогда как, согласно Национальному календарю, основные прививки завершаются к возрасту 18–20 мес. В США в 2018–2019 гг. в детских садах 2 дозы MMR (возраст 19–35 мес) имели 94,7% детей, 3–4 дозы AaKDC — 94,9% [18]. Эти цифры показывают, что строгость с допуском детей в ДДУ дает результаты, хотя к этому возрасту только 58% детей получили все рекомендованные дозы

вакцин, среди остальных преобладали дети, чьи родители самостоятельно «модифицировали календарь» [19]. Тем не менее в США число детей, не получивших к возрасту 2 лет ни одной вакцины, растет; доля таких детей, рожденных в 2001 г., составила 0,3%; в 2010-м — 0,9%; в 2015 г. — 1,3%. Это значит, что в США насчитывается около 100 тыс. детей в возрасте 0–2 лет, не получивших ни одной вакцины [20].

Снижение охвата прививками, наблюдаемое во всем мире, несомненно, имеет место и в России: главный эпидемиолог Минздрава России проф. Н.И. Брико отметил, что на первом году жизни своевременно не вакцинируется каждый второй ребенок [21]. Однако сведения, представленные в отчетах Роспотребнадзора (охват АКДС к 2 годам — 96,32% в 2012 г. [22], 96,46% — в 2018 г. [23]), не соответствуют действительной ситуации: эти цифры, скорее всего, процент выполнения плана прививок субъектами Федерации. Такая ситуация имела место в 1980-е гг. перед эпидемией дифтерии: охват, по отчетам, был высоким, а фактически от дифтерии были привиты всего 51% детей в возрасте до 1 года [24]. До пандемии COVID-19 отдельные неопубликованные наблюдения указывали на значительное (возможно, на 30–35%) снижение охвата. Противоречивые указания Минздрава по прививкам на фоне пандемии (сперва «не рекомендовать», затем «решать этот вопрос на региональном уровне», затем «не прекращать плановую иммунизацию детского населения» [25–27]), вероятно, не способствовали улучшению ситуации.

Целесообразность прививки детей от COVID-19 в мировой литературе все еще обсуждается. Важно уже сейчас решить вопрос, как быть с недопуском непривитых детей в случае введения вакцинации, останется ли в силе положение 157-ФЗ в условиях существующего (в т.ч. среди врачей) массового недоверия к этому виду вакцинации.

ВОЗ в начале 2019 г. провозгласила отказ от прививок в числе 10 важнейших угроз здоровью населения мира наряду с загрязнением воздуха, ВИЧ, Эбола и др. [28]. Приверженность иммунопрофилактике — важнейший элемент здорового образа жизни, ее прежде всего должны демонстрировать лидеры. Президент В.В. Путин на заседании Совета министров недавно спросил, кто привился от гриппа. Руки подняли он сам и еще только два министра. Понятны мотивы политиков, заявляющих о том, что «вакцинация не должна быть насильственной, обязательной, о том, что решение о вакцинации каждый должен принять самостоятельно» [29]. Однако они должны выработать возможные альтернативные подходы к поддержанию высокого охвата прививками.

Возможные альтернативные меры, необходимые для повышения охвата прививками

В отсутствие обязательности прививок большой урон полноте охвата наносят антипрививочные высказывания, в первую очередь медиков. Отрицание пользы иммунопрофилактики — прямое свидетельство недостаточной квалификации врача, значительно более опасное, чем незнание симптомов какой-либо болезни или метода лечения. А отговаривать родителей от прививания их детей — нарушение долга врача и, с моей точки зрения,

граничит с должностным преступлением. К сожалению, ни на профессиональном, ни тем более на законодательном уровнях вопрос о мерах преодоления этих явлений никак не решается. Нет запрета и на антипрививочные материалы в средствах массовой информации (которые ссылаются на свободу информации).

Отказ от прививок повышает риск развития заболевания, лечение которого подчас недешево обходится государству (ОМС). В США в 2015 г. ущерб от 10 управляемых инфекций у непривитых составил \$8,95 млрд, наиболее затратны грипп (\$5,8 млрд) и пневмококковые инфекции (\$1,9 млрд). Что мешает ввести отказ от бесплатного лечения инфекции у не привитых от нее лиц?

При отказе родителей от проведения реакции Манту заключение об отсутствии туберкулеза фтизиатр может дать, лишь проведя альтернативную реакцию (TSPOT.TB — 5000 рублей) и назначив компьютерную томографию (от 2500 рублей). Почему их следует оплачивать за счет ОМС?

Предоставление социальных льгот ребенку также следует поставить в зависимость от проведения своевременной вакцинации. В Австралии были лишены пособия на детей 140 000 семей, не прививших своевременно своих детей.

Заключение

Комментируемая статья Юридического отдела наглядно показывает, что положение 157-ФЗ о недопуске непривитых детей в образовательные учреждения как бы балансирует, нося в целом рекомендательный характер отношения к иммунопрофилактике в России, но не способствуя достижению высокого охвата прививками.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Шутова Е. Цукерберг — пример умного папы // *Газета.ру*. — 02.01.2016. [Shutova E. Tsukerberg — primer umnogo papu. *Gazeta.ru*. 02.01.2016. (In Russ).]
2. WHO, UNICEF, ECDC, Rotary International, Fmtrican Council. *End of polio*. Available online: <https://www.endofpolio.org/home.html>. Accessed on December 05, 2020.
3. Gostin LO. Law, Ethics, and Public Health in the Vaccination Debates. Politics of the Measles Outbreak. *JAMA*. 2015;313(11): 1099–1100. doi: 10.1001/jama.2015.1518.
4. Fisher BL. Forced Vaccination: The Tragic Legacy of Jacobson v. Massachusetts: Newsletter. *National Vaccine Informational Center*. November 2, 2016. Available online: <https://www.nvic.org/nvic-vaccine-news/november-2016/forced-vaccination-the-tragic-legacy.aspx>. Accessed on December 05, 2020.
5. *Реальная энциклопедия практической медицины* / под ред. М.Б. Блюменау. — СПб.: Практическая Медицина; 1913. — Т. 13. — С. 578. [Real'naya entsiklopediya prakticheskoi meditsiny / Blyumenau MB, ed. St. Petersburg: Prakticheskaya Meditsina; 1913. Vol. 13. p. 578. (In Russ).]
6. Декрет СНК об обязательном оспопрививании // *Известия*. — 1919. — № 79. [Dekret SNK ob obyazatel'nom ospoprivivani. *Izvestiya*. 1919: 79. (In Russ).] Доступно по: <http://docs.historyrussia.org/ru/nodes/15560-10-aprelya-dekret-snk-ob-obyazatel'nom-ospoprivi-vanii>. Ссылка активна на 05.12.2020.
7. Raines K. Defining Vaccine Refusal As Child Neglect. *The Vaccine Reaction*. February 27, 2017. Available online: <https://thevaccinereaction.org/2017/02/defining-vaccine-refusal-as-child-neglect>. Accessed on December 05, 2020.
8. Parasidis E, Opel DJ, et al. Parental Refusal of Childhood Vaccines and Medical Neglect Laws. *Am J Publ Health*. 2017; 107(1):68–71. doi: 10.2105/AJPH.2016.303500.

При этом игнорируется повышение безопасности вакцин, резкое сокращение частоты развития серьезных осложнений вакцинации. Ситуация усугубляется неопределенностью в условиях пандемии COVID-19. Это требует от законодателя решения вопроса о статусе прививок, а в случае сохранения рекомендательного их характера должны быть указаны:

- прививки, отсутствие которых в периоде эпидемии служит поводом для отказа от приема в ДДУ и школы;
- степень ответственности родителей, в т.ч. материальной, в ситуациях, связанных с отказом от вакцинации;
- ответственность работников здравоохранения за антипрививочную деятельность и высказывания;
- ответственность СМИ за помещение лживых, непроверенных материалов о прививках.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

В.К. Таточенко

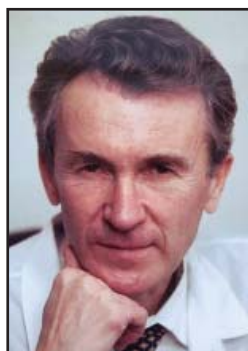
<https://orcid.org/0000-0001-8085-4513>

9. *Vaccination exemptions in the USA*. Available online: <https://yandex.ru/images/search?text=vaccination%20exemptions%20in%20the%20USA&stype=image&lr=213&source=wiz>. Accessed on December 05, 2020.
10. Допуск в образовательные организации при отказе от вакцинации / Юридический отдел «Факультета Медицинского Права» // *Факультет Медицинского Права*. — 03 августа 2020. [Dopusk v obrazovatel'nye organizatsii pri otkaze ot vaksinatitsii. Yuridicheskii otдел "Fakul'teta meditsinskogo prava". *Fakul'tet Meditsinskogo Prava*. August 03, 2020. (In Russ).] Доступно по: <https://kormed.ru/baza-znaniy/nashi-analiticheskie-zaklyucheniya/dopusk-v-obrazovatelnye-organizatsii-pri-otkaze-ot-vaksinatitsii>. Ссылка активна на 05.12.2020.
11. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. *Иммунопрофилактика-2017*. — М.: Боргес; 2017. — 266 с. [Tatochenko VK, Ozeretskovskii NA. *Immunoprofilaktika-2017*. Moscow: Borges; 2017. 266 p. (In Russ).]
12. *WHO Recommendations for Interrupted or Delayed Routine Immunization* — Summary of WHO Position Papers. March, 2017
13. Guiso N, Levy C, Romain O. Whooping cough surveillance in France in pediatric private practice in 2006–2015. *Vaccine*. 2017; 35(45):6083–6088. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.072.
14. WHO & Global Polio Eradication Initiative. *Polio endgame strategy 2019–2023: eradication, integration, certification and containment*. 2019. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329948>. Accessed on December 05, 2020.
15. Шакарян А.К., Таточенко В.К., Морозова Н.С. и др. Клиническая характеристика случаев вакциноассоциированного паралитического полиомиелита в Российской Федерации в 2006–2016 гг. // *Инфекционные болезни*. — 2019. — Т. 17. — № 1. — С. 115–123. [Shakaryan AK, Tatochenko VK, Ivanova OE,

- et al. Clinical characteristics of cases of vaccine-associated paralytic polio documented in the Russian Federation in 2006–2016. *Infectious Diseases*. 2019;17(1):115–123. (In Russ).]
16. Профилактика полиомиелита. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2951-11 (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28.07.2011 N 107). [*Profilaktika poliomiellita*. Sanitarно-epidemiologicheskie pravila SP 3.1.2951-11 (utv. postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 28.07.2011 N 107). (In Russ).]
17. *Tuberculosis (TB) in Children*. Health Encyclopedia. Rochester, NY: University of Rochester Medical Center: 2020. Available online: <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=90&contentid=P02548>. Accessed December 05, 2020.
18. Vaccination Coverage with Selected Vaccines and Exemption Rates Among Children in Kindergarten — United States, 2018–19 School Year. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(41):905–912. doi: 10.15585/mmwr.mm6841e1.
19. Hargreaves AL, Nowak G, Frew P, et al. Adherence to Timely Vaccinations in the United States. *Pediatrics*. 2020;145(3):e20190783. doi: 10.1542/peds.2019-0783.
20. Zimlich R. Pediatric Immunization. *Contemporary pediatrics*. 2018;36(1). Available online: <https://cdn.sanity.io/files/Ovv8moc6/contpeds/13d8a8d9de5414e6f07dc9a8e602131640160173.pdf>. Accessed on December 05, 2020.
21. Цит. по: Завьялова Г.В. Число заболевших коклюшем в России за год выросло на 40% // *Врачи РФ*. — 10 марта 2020. [Cyt. by: Zav'yalova GV. Chislo zabollevshikh koklyushech v Rossii za god vyroslo na 40%. *Vrachi RF*. March 10, 2020. (In Russ).]
22. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2013. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2012 godu: Gosudarstvennyi doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka; 2013. (In Russ).]
23. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2019. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2018 godu: Gosudarstvennyi doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka; 2019. (In Russ).]
24. Приказ Минздрава России от 07.10.1992 № 266 «О неотложных мерах по профилактике дифтерии». [Prikaz Minzdrava Rossii ot 07.10.1992 № 266 “O neotlozhnykh merakh po profilaktike difterii”. (In Russ).]
25. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.03.2020 № 246н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 г. № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19». [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 27.03.2020 № 246n “O vnesenii izmenenii v prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 19 marta 2020 g. № 198n “O vremennom poryadke organizatsii raboty meditsinskikh organizatsii v tselyakh realizatsii mer po profilaktike i snizheniyu riskov rasprostraneniya novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19”. (In Russ).]
26. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.04.2020 № 264н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 г. № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19». [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 02.04.2020 № 264n “O vnesenii izmenenii v prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 19 marta 2020 g. № 198n “O vremennom poryadke organizatsii raboty meditsinskikh organizatsii v tselyakh realizatsii mer po profilaktike i snizheniyu riskov rasprostraneniya novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19”. (In Russ).]
27. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.10.2020 № 1140н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 г. № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19». [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 23.10.2020 № 1140n “O vnesenii izmenenii v prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 19 marta 2020 g. № 198n “O vremennom poryadke organizatsii raboty meditsinskikh organizatsii v tselyakh realizatsii mer po profilaktike i snizheniyu riskov rasprostraneniya novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19”. (In Russ).]
28. ВОЗ назвала главные угрозы здоровью человечества // *Российская газета*. — 21.01.2019. [VOZ nazvala glavnye угрозы zdorov'yu chelovechestva. Rossiiskaya gazeta. January 21, 2019. (In Russ).]
29. Матвиенко В.И. [Устное высказывание] // ТАСС. *Врачи РФ*. — 14.10.2020. [Matvienko VI. [Ustnoe vyskazyvanie]. TASS. *Vrachi RF*. October 14, 2020. (In Russ).] Доступно по: <https://tass.ru/obschestvo/9716543>. Ссылка активна на 05.12.2020.

Запруднов Анатолий Михайлович

27.07.1939–26.06.2020



Союз педиатров России с прискорбием сообщает, что 27 июня 2020 г., не дожив одного месяца до 81 года, ушел из жизни выдающийся ученый-педиатр, один из ведущих отечественных детских гастроэнтерологов, почетный член Союза педиатров России, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Анатолий Михайлович Запруднов.

Вся его профессиональная жизнь была связана с РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Закончив ВУЗ в 1963 г., Анатолий Михайлович сделал блестящую академическую карьеру, пройдя путь от ассистента и доцента кафедры пропедевтики детских болезней под руководством члена-корреспондента РАМН проф. А. В. Мазурина до заведующего организованной им в *alma mater* кафедры педиатрии и инфекционных болезней на факультете усовершенствования врачей, которой он руководил в течение 25 лет.

У педиатров страны был неоспорим авторитет Анатолия Михайловича как ведущего специалиста в области детской гастроэнтерологии. Под его руководством опубликованы первый в нашей стране «Справочник по детской гастроэнтерологии» (1995) и монография «Желудочно-кишечные кровотечения», в которой впервые в педиатрической практике обобщен многолетний опыт urgentной

терапии этого тяжелого состояния. Им написаны популярные в медицинской и научной среде монографии «Гельминтозы у детей» (2001), «Фармакотерапия заболеваний органов пищеварения у детей» (2007), «Билиарная патология у детей» (2008), «Заболевания кишечника в детском возрасте» (2018) и др.

Под руководством профессора А.М. Запрудного защищено 8 докторских и 15 кандидатских диссертаций, опубликовано более 600 научных работ, в т.ч. 2 монографии и 5 учебников, включая учебники «Детские болезни» в двух томах и «Общий уход за детьми» для педиатрических факультетов медицинских высших учебных заведений.

Следует отметить заслуги профессора А.М. Запрудного как незаурядного организатора детского здравоохранения. Нельзя не вспомнить, что в начале 90-х годов прошлого века он входил в команду академика А.А. Баранова по организации Союза педиатров России. По его инициативе на базе Измайловской детской клинической больницы г. Москвы было открыто первое в России детское гастроэнтерологическое отделение, работавшее в тесном тандеме с Горьковским НИИ педиатрии, руководимым А.А. Барановым. Более 20 лет он являлся главным внештатным детским гастроэнтерологом и в течение 5 лет — главным педиатром Комитета здравоохранения Москвы.

В нашей памяти Анатолий Михайлович надолго останется как доброжелательный, энергичный, порядочный, верный идеалам российской педиатрии человек и специалист.

Союз педиатров России

Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

Региональные мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2020 г.

Название конференции	Дата проведения	Организаторы	Место проведения	Контакты организаторов
XIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург-2020». Посвящается 85-летию со дня рождения проф. И.М. Воронцова	28–29 февраля	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии»	26–27 марта	Региональное отделение в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблева Наталья Николаевна: kemcard@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	27 марта	Иркутское областное региональное отделение	Иркутск	Рычкова Любовь Владимировна: rychkova.nc@gmail.com
Республиканская образовательная и научно-практическая конференция «Приоритетные направления в сохранении и укреплении здоровья детей Республики Башкортостан»	9 апреля	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
Республиканская научно-практическая конференция «Избранные вопросы детской гастроэнтерологии»	16 апреля	Удмуртское республиканское региональное отделение	Ижевск	Вихарева Елена Геннадьевна: avihareva@yandex.ru
XIV Всероссийский форум «Здоровье детей. Современная стратегия профилактики и терапии ведущих заболеваний»	24–25 апреля	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	27 апреля	Региональное отделение в Республике Северная Осетия-Алания	Владикавказ	Бораева Татьяна Темирболатовна: 23510krok@mail.ru
Региональная образовательная и научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии»	17 мая	Башкирское республиканское отделение	Стерлитамак	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
VI Междисциплинарный медицинский форум «Актуальные вопросы врачебной практики. Марьямоль» (симпозиум «Современные аспекты педиатрии и неонатологии»)	6 июня	Региональное отделение в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблева Наталья Николаевна: kemcard@yandex.ru

Конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	18–19 июня	Мордовское региональное отделение	Саранск	Балыкова Лариса Александровна: larisabalykova@yandex.ru
V Всероссийский форум с международным участием «Современная педиатрия. Санкт-Петербург-Белые ночи-2020»	19–20 июня	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	I полугодие	Костромское региональное отделение Общественной организации «Союз педиатров России»	Кострома	Мавренкова Анна Николаевна: DetOtdel@mail.dzo-kostroma.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	I полугодие	Калининградское региональное отделение Общественной организации «Союз педиатров России»	Калининград	Шуляк Галина Алексеевна: sekretar_terem@mail.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	II полугодие	Курское региональное отделение	Курск	Горяинова Ирина Леонидовна: komezdrav@kursk.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	Сентябрь	Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»	Санкт-Петербург	Новик Геннадий Айзикович: ga_novik@mail.ru
XII Всероссийский форум «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения»	25–26 сентября	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
I Всероссийский форум с международным участием «Антибиотикорезистентность — актуальная проблема педиатрии XXI века»	9–10 октября	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	16–17 октября	Региональное отделение в Республике Татарстан	Казань	Мальцев Станислав Викторович: maltc@mail.ru
IV Научно-практическая конференция «Заболевания органов дыхания. Актуальные вопросы. Современные решения»	30 октября	Региональное отделение в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблева Наталья Николаевна: kemcard@yandex.ru
XV Российский форум «Здоровое питание и нутриционная поддержка: медицина, образование, инновационные технологии»	6–7 ноября	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	7 ноября	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
Республиканская образовательная научно-практическая конференция «Здоровье ребенка и современные подходы к его сохранению»	25 ноября	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
XII Всероссийская научно-практическая конференция «Аллергические и иммунопатологические заболевания — проблема XXI века»	11–12 декабря	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru



Уважаемые читатели!

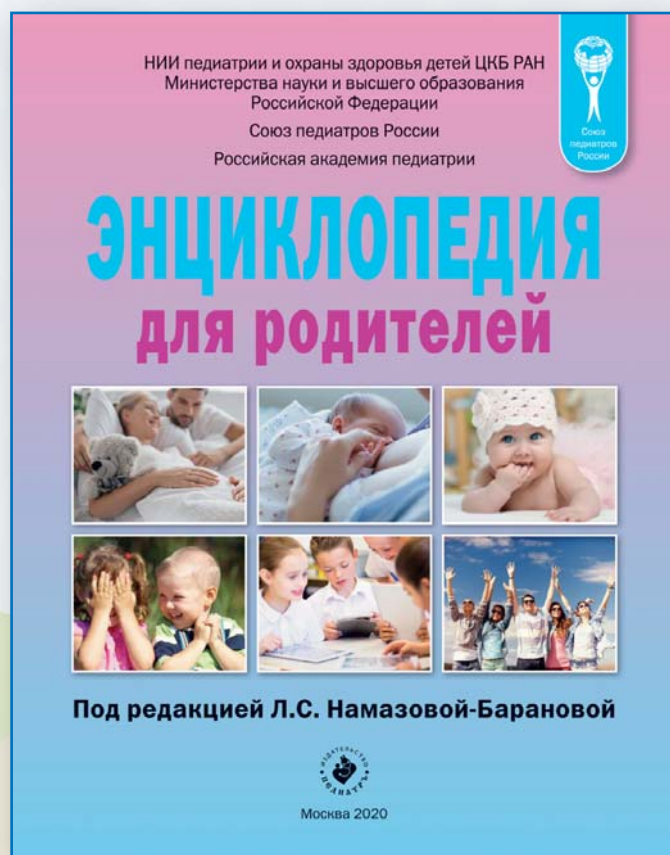
Союз педиатров России объединил ведущих практических врачей и ученых страны для написания данной энциклопедии.

В книге представлена информация для будущих мам и пап, даны рекомендации по подготовке к появлению в семье младенца, подробно освещаются советы по уходу за ребенком, рекомендации по питанию, болезням детского возраста и их лечению.

Вы научитесь определять, когда можно обойтись без помощи доктора, а когда требуется врачебная помощь. Найдете информацию о том, как помочь ребенку в неотложной ситуации и как распознать, что такая ситуация сложилась. Помимо этого, в книге изложены практические приемы психологической поддержки ребенка в трудной ситуации.

Интернет-зависимость, вредные привычки, половое воспитание — это только малая часть актуальных проблем, затронутых авторами. Энциклопедия будет полезна не только настоящим и будущим родителям, но и врачам-педиатрам, а также студентам медицинских вузов.

Книгу можно приобрести на сайте
www.spr-journal.ru





- Большой выбор медицинской литературы
- Низкие цены
- Удобная форма регистрации
- Разные варианты доставки
- Оперативная обратная связь
- Актуальные новости от Союза педиатров России

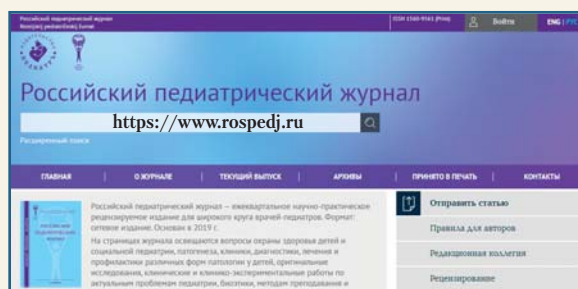
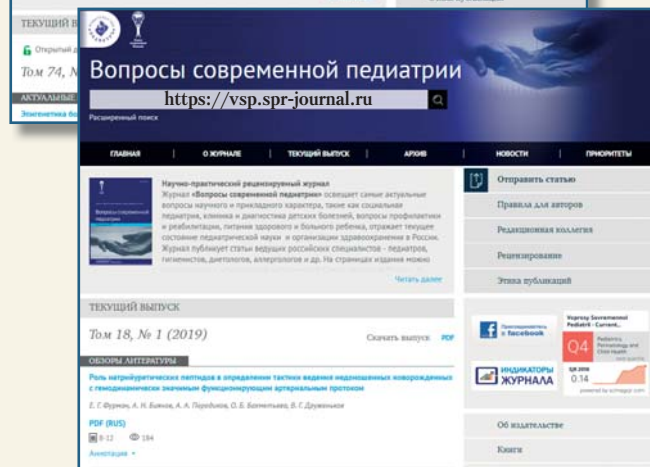
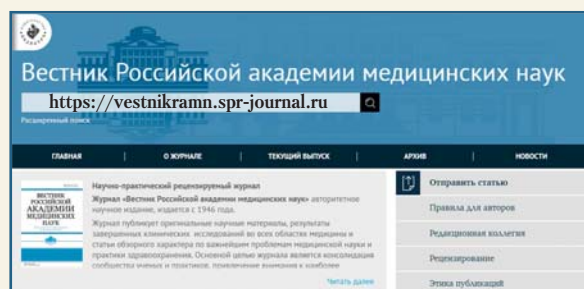
Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

Приглашаем вас посетить новые сайты журналов издательства и оценить их преимущества.

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска журнала «Вестник российской академии медицинских наук»
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Подписка на журналы последнего года выпуска (на статью, номер, год) — по ценам редакции

Преимущества для авторов журналов:

- полное соответствие сайтов журналов Издательства требованиям зарубежных реферативных баз данных (Scopus, Web of Science, PubMed и др.);
- присутствие журналов в различных базах данных, таких как РИНЦ, OCLC, WorldCat, Open Archives, iNeicon, Research Bible, Akademik Keys, Ciberleninka, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и др.;
- размещение по желанию автора дополнительных материалов к статье (видео, презентации);
- все журналы входят в Перечень ВАК



+7 (499) 132-02-07
+7 (916) 650-01-27



sales@spr-journal.ru



www.spr-journal.ru

Союз
педиатров
России



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

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



**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**

