

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1727-5776

ISSN 2500-3089 (Online)

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Научные редакторы

Макинтош Д., проф.;

Петтоэлло-Мантовани М., проф.;

Эйгенманн Ф., д.м.н., проф.

Ответственный редактор

Маргиева Т.В., к.м.н.

Секретариат редакции

Куличенко Т.В., д.м.н.,

Вишнёва Е.А., д.м.н.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Сухачева Е.Л.

Отдел рекламы

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 650-03-48

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 81, корп. 1

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

E-mail: pedpharm@spr-journal.ru

www.spr-journal.ru

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

Редакционный совет

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

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

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

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

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

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

Константиноулос А. (Афины, Греция), проф.

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

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

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

Макарова С.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н.

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

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

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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

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

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

Саввина Н.В. (Якутск), д.м.н., проф.

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

Смирнова Г.И. (Москва), д.м.н., проф.

Сомех Э. (Холон, Израиль), проф.

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

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Чюлю-Кокуграш Ф. (Стамбул, Турция)

Эрих Й. (Ганновер, Германия)

Янг Я. (Пекин, Китай), д.м.н., проф.

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

117335, г. Москва,

ул. Вавилова, д. 81, корп. 1

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



Журнал «Педиатрическая фармакология» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 11.03.2002 г. Перерегистрирован 15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ № ФС77-22767. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответствен-

ность, установленную действующим законодательством РФ.

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель» 119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48.

Тел.: +7 (499) 737-78-04.

Тираж 3000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»

Для физических лиц – 18100

Для юридических лиц – 18101

Подписной индекс в каталоге «Почта России» – П4902

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 16/ № 2/ 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

- 66 Л.С. Намазова-Баранова

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, Е.А. Вишнёва, А.А. Алексеева, В.Г. Калугина, Л.Р. Селимзянова
- 67 **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С КРАПИВНИЦЕЙ**
- А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Сергеева, О.В. Чумакова, С.С. Паунова, Н.З. Зокиров, О.В. Комарова, Т.В. Маргиева, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе, Е.Н. Цыгина, О.И. Зробок, Т.В. Вашурин, И.Н. Лупан, М.Ю. Каган, А.Н. Цыгин
- 85 **ПЕТЛЕВЫЕ ТУБУЛОПАТИИ: СИНДРОМ БАРТТЕРА**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- И.А. Беляева, Е.П. Бомбардинова, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва, П.Е. Садчиков
- 91 **ДИЗОНТОГЕНИИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ АТОПИИ**

В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

- Ю.Г. Левина, А.А. Алексеева, К.Е. Эфендиева, Е.А. Вишнёва, Л.С. Намазова-Баранова
- 97 **КОРРЕКЦИЯ ДИСБИОЗА КОЖИ КАК НЕОТЪЕМЛЕМАЯ СОСТАВНАЯ ЧАСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**
- А.А. Баранов, А.В. Плакида, Л.С. Намазова-Баранова, М.А. Семёнов, О.В. Илюшина, Е.В. Гурецкий, М.В. Федосеенко, А.В. Рудакова
- 101 **АНАЛИЗ ЭКОНОМИЧЕСКОГО И СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКОГО БРЕМЕНИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВПЧ В РОССИИ**

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Е.Н. Гринько
- 111 **ПОДГОТОВКА ВРАЧЕЙ-ПЕДИАТРОВ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ**

СТРАНИЦА ДЕТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ

- В.А. Вишнякова, Т.В. Прикота
- 116 **РЕАЛИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННОГО ПОДХОДА В РАБОТЕ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ**

ПРЕСС-РЕЛИЗ

- 119 **ОРФАННЫЕ БОЛЕЗНИ — РЕДКИЕ, НО ВАЖНЫЕ!**

Pediatric Pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

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

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

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

Deputy editors-in-chief

Saygitov R.T., MD, PhD

Research editors

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

Associate Editor

Margieva T.V., MD

Secretaries-general

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

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Sukhacheva E.L.

Advertising department

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

Correspondence address

81 Vavilova Street, block 1,
117335, Moscow, Russian Federation
Phone: +7 (499) 132-02-07,
+7 (916) 650-07-42
pedpharm@spr-journal.ru
www.spr-journal.ru

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

Editorial board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ehrich J. (Hannover, Germany), prof.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Murashkin N.N. (Moscow), PhD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Somekh E. (Holon, Israel), professor

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

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

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

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

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

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

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

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLG
81 Vavilova Street, block 1,
117335, Moscow, Russian Federation
Phone: +7 (499) 132-02-07,
+7 (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

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

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

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

Circulation 3000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»
For natural persons – 18100
For juridical persons – 18101
Subscription indices are in catalogue
«Pochta Rossii» П4902

PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2019 volume 16 № 2

CONTENT

	EDITOR'S NOTE
66	Leyla S. Namazova-Baranova
	CLINICAL RECOMMENDATIONS
	Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Rakhim M. Khaitov, Nataliya I. Ilina, Elena A. Vishneva, Anna A. Alekseeva, Vera G. Kalugina, Liliya R. Selimzyanova
67	MODERN APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF URTICARIA IN CHILDREN
	Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Tatyana V. Sergeeva, Olga V. Chumakova, Svetlana S. Paunova, Nurali Z. Zokirov, Olga V. Komarova, Tea V. Margieva, Vladimir K. Tatochenko, Maya D. Bakradze, Elena N. Tsygina, Olga I. Zrobok, Tatiana V. Vashurina, Irina N. Lupan, Mikhail Yu. Kagan, Alexey N. Tsygin
85	LOOP TUBULOPATHIES: BARTTER'S SYNDROME
	LITERATURE REVIEW
	Irina A. Belyaeva, Elena P. Bombardirova, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Pavel E. Sadchikov
91	GUT MICROBIOTA DYSNTOGENIYA IN INFANTS AS A FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF ATOPY
	TO THE PEDIATRICIAN PRACTISE
	Yuliya G. Levina, Anna A. Alekseeva, Kamilla E. Efendiyeva, Elena A. Vishneva, Leyla S. Namazova-Baranova
97	CORRECTION OF THE SKIN MICROBIOME DYSBIOSIS AS AN INTEGRAL PART OF CAUSATIVE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS
	Alexander A. Baranov, Alexander V. Plakida, Leyla S. Namazova-Baranova, Mikhail A. Semenov, Olga V. Ilyushina, Yevgeniy V. Guretskiy, Marina V. Fedoseenko, Alla V. Rudakova
101	ANALYSIS OF THE ECONOMIC AND SOCIO-DEMOGRAPHIC BURDEN OF HPV-ASSOCIATED DISEASES AND THE COST-EFFECTIVENESS OF HPV VACCINATION IN RUSSIA
	SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE
	Elena N. Grinko
111	MODERN APPROACH TO TRAINING OF PEDIATRICIANS
	PAGE FOR CHILD HEALTH NURSE
	Valentina A. Vishnyakova, Tatyana V. Prikota
116	IMPLEMENTATION OF A PATIENT-FOCUSED APPROACH IN THE WORK OF PRIMARY CARE PEDIATRIC NURSES OF MEDICAL ORGANIZATIONS OF THE TRANS-BAIKAL TERRITORY
	PRESS RELEASE
119	ORPHAN DISEASES — RARE BUT IMPORTANT!



Уважаемые читатели!

Педиатры Национального научно-практического центра здоровья детей и Союз педиатров России подготовили для вас книгу полезных советов на каждый день о детях в возрасте от 0 до 18 лет.

В первой части вас ждут ответы на вопросы:

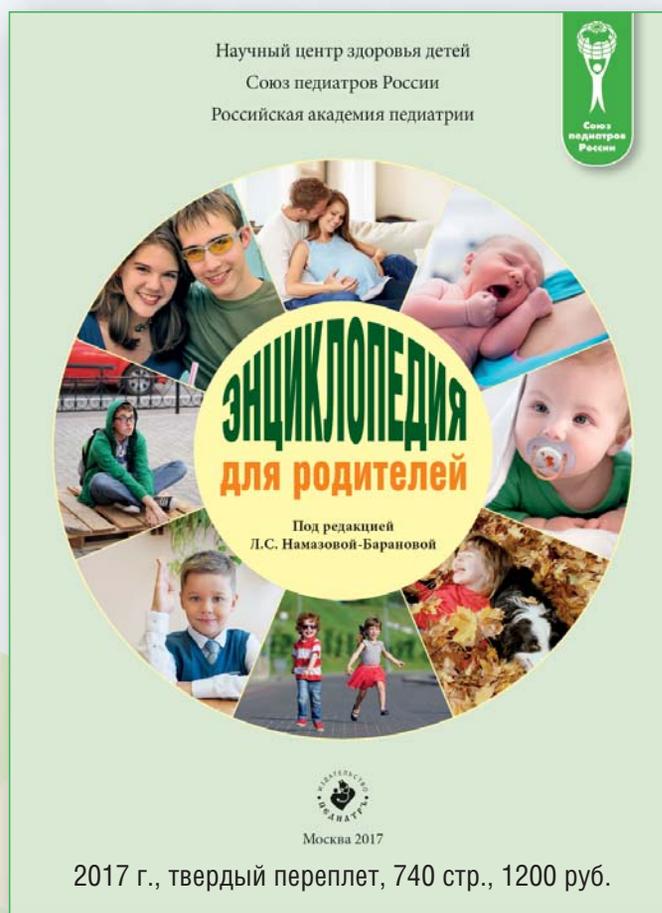
- Как правильно кормить ребенка?
 - Как выбрать подгузник?
 - Почему малыш плачет?
 - В чем причина плохой успеваемости в школе?
 - Вредные привычки, общение в социальных сетях, первая влюбленность...
- Вторая часть издания посвящена проблемам здоровья.
- Что могут означать те или иные симптомы?
 - Когда нужно срочно идти к врачу?

В энциклопедии также предусмотрены советы по оказанию первой помощи до обращения к врачу, изложены юридические и социальные аспекты «надлежащего родительства».

Книгу можно приобрести на сайте:

<http://www.spr-journal.ru/sc5/shop/entsiklopediya-dlya-roditeley/>

По Москве возможна доставка курьером.





Дорогие друзья, коллеги!

Традиционно после окончания нашего ежегодного февральского конгресса Союза педиатров России еще несколько месяцев мы продолжаем обсуждать темы, которые поднимались на его заседаниях и вызвали неподдельный интерес у аудитории. Поэтому совершенно логичной выглядит подборка статей, подготовленных в этот номер, ведь она как раз и отражает тематику прошедшего мероприятия.

Вакцинация в современном мире подробно рассматривалась на впервые организованной в дни конгресса I Национальной ассамблее «Защищенное поколение». И обсуждение актуальности и своевременности включения в Национальный календарь профилактических прививок специфической иммунопрофилактики папилломавирусной инфекции привлекло к себе наибольшее внимание участников. В этом номере мы публикуем полную версию новых данных об экономической эффективности вакцинации против ВПЧ, представленных А.В. Плакидой лишь в тезисном виде на упомянутом заседании (читайте статью «Анализ экономического и социально-демографического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний и экономической эффективности вакцинации против ВПЧ в России» на с. 101).

Отдельное подробное обсуждение системы подготовки медицинских кадров в современном мире, организованное на конгрессе с участием профильных департаментов Минздрава РФ, побудило опубликовать две статьи с рассуждениями авторов на упомянутую тему (статьи Е.Н. Гринько «Подготовка врачей-педиатров в современных условиях» на с. 111 и В.А. Вишняковой, Т.В. Прикоты «Реализация пациентоориентированного подхода в работе детских медицинских сестер первичного звена медицинских организаций Забайкальского края» на с. 116).

Строгое следование повседневной клинической практике, порядкам, протоколам и стандартам, без преувеличения, было лейтмотивом практически всех заседаний февральского конгресса.

Не обойдите вниманием новые клинические рекомендации, опубликованные в этом номере, — «Современные подходы к ведению детей с крапивницей» на с. 67 и «Петлевые тубулопатии: синдром Барттера» на с. 85.

Микробиом человека как основа здоровья или нарушение микробиома в развитии болезни — это как тезис о том, что «новое — всего лишь забытое старое». Новые факты о дизонтогении микробиоты кишечника новорожденных и о корреляции дисбиоза кожи у детей с АтД читайте на с. 91.

Прекрасное обсуждение всего, что прозвучало на VIII Евразийском форуме по редким болезням, состоявшемуся в рамках конгресса, изложено в материале Н.Д. Вашакмадзе «Орфанные болезни — редкие, но важные!» на с. 119.

Как видите, вам многое удалось послушать в дни конгресса, многое узнать или о многом поспорить... Но самое главное, что конгресс — это лишь отдельное звено длинной цепи непростого процесса под названием «Непрерывное медицинское образование», который осуществляет наша уникальная профессиональная ассоциация «Союз педиатров России», не только организуя блестящие форумы, но и издавая журналы! В том числе и свежий номер журнала «Педиатрическая фармакология», который вы сейчас держите в руках: это плод дружной и сплоченной работы всех нас, российских детских врачей, направленный на достижение одной общей цели — повышение качества оказываемой нашим пациентам медицинской помощи!

Вперед, дорогие коллеги, только вперед!

**С уважением,
главный редактор журнала, академик РАН, профессор,
заслуженный деятель науки РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии
педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
главный научный сотрудник ЦКБ РАН,
советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации,
Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA)
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

Dear friends, colleagues!

Traditionally, for several months following our annual February congress of the Union of Pediatricians of Russia, we continue to discuss topics that were raised at its sessions and caused genuine interest among the audience. The collection of articles prepared for this issue looks perfectly reasonable, because it reflects the topics of the last event.

Global trends in vaccination were discussed in detail at the first National Assembly the «Protected Generation», which was organized for the first time during the Congress. The discussion of the relevance and timeliness of the inclusion in the National Immunization Calendar of specific immunoprophylaxis of human papillomavirus infection has attracted the most attention of the participants. In this issue, we publish the complete version of a new manuscript on the cost-effectiveness of HPV vaccination presented at the Congress as an abstract by A. Plakida (read the article «Analysis of the Economic and Socio-Demographic Burden of HPV-Related Diseases and Cost-Effectiveness of HPV Vaccination in Russia» on p. 101).

A separate detailed discussion about the modern approach to health care personnel training organized at the Congress with the participation of relevant departments of the Ministry of Health of the Russian Federation, prompted us to publish two articles with the authors' reasoning on this topic (by E.N. Grinko «Modern approach to training of pediatricians» on p. 111 and by V.A. Vishnyakova, T.V. Prikota «Implementation of a patient-focused approach in the work of primary care pediatric nurses of medical organizations of the Trans-Baikal Territory» on p. 116).

Without exaggeration, strict adherence to clinical practice guidelines, protocols and standards was the leitmotif of practically all sessions of the February Congress. Do not overlook the new clinical guidelines published in this issue — «Modern approaches to the management of urticaria in children» on p. 67 and «Loop tubulopathies: Bartter's syndrome» on p. 85.

The statements «Human microbiome as the foundation of health» or «the microbiome role in the development of the disease» perfectly reflect the fact that «new is actually well-forgotten old». New facts about skin microbiome dysbiosis and its correlation with atopic dermatitis in children are presented on p. 91.

A great discussion of all topics presented at the VIII Eurasian Forum on Rare Diseases, held during the Congress, is presented in the paper by N.D. Vashakmadze «Orphan diseases — rare but important!» on p. 119.

As you can see, during the Congress you managed to hear a lot, learn a lot and argue a lot... But most importantly, the Congress is just a part of a complex process called Continuing Medical Education, which is carried out by our unique professional association - the Union of Pediatricians of Russia. The Union successfully organizes excellent meetings as well as publishes journals including Pediatric Pharmacology, the latest issue of which you are currently holding in your hands. It is the result of the friendly and cohesive work of all of us, Russian pediatricians, aimed at achieving one common goal — improving the quality of medical care provided to our patients!

Forward, dear colleagues, only forward!

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

DOI: 10.15690/pf.v16i2.2003

А.А. Баранов¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Р.М. Хаитов³, Н.И. Ильина³,
Е.А. Вишнёва^{1, 2, 4}, А.А. Алексеева¹, В.Г. Калугина¹, Л.Р. Селимзянова^{4, 5}

¹ Центральная клиническая больница Российской академии наук,
Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

³ Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России,
Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Современные подходы к ведению детей с крапивницей

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 27.03.2019 г., принята к печати: 14.05.2019 г.

Авторами представлены основные положения актуальных клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям с крапивницей. Рассматриваются особенности эпидемиологии, этиологии и патогенеза. Подробно освещаются этапы дифференциально-диагностического поиска. Для пациентов детского возраста приведены основанные на доказательной базе рекомендации по лечению и предложена ступенчатая схема терапии. Дано четкое разъяснение к проведению анализа эффективности терапии и оценки степени активности заболевания.

Ключевые слова: крапивница, аллергические болезни, диагностика, лечение, клинические рекомендации, дети.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Вишнёва Е.А., Алексеева А.А., Калугина В.Г., Селимзянова Л.Р. Современные подходы к ведению детей с крапивницей. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (2): 67–84. doi: 10.15690/pf.v16i2.2003)

ВВЕДЕНИЕ

Крапивница остается актуальной проблемой в педиатрической практике.

Наибольшую сложность представляет ведение пациентов с хронической крапивницей, так как имеются

ограничения по использованию терапии у детей. Вопросы диагностики крапивницы также представляют затруднения: от гипердиагностики при острых ее формах до недооцененности уртикарных высыпаний в дебюте тяжелых системных заболеваний, о чем будет подробно изложено.

Alexander A. Baranov¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Rakhim M. Khaitov³, Nataliya I. Il'ina³,
Elena A. Vishneva^{1, 2, 4}, Anna A. Alekseeva¹, Vera G. Kalugina¹, Liliya R. Selimzyanova^{4, 5}

¹ Central Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russian Federation

³ State Scientific Center «Institute of Immunology» FMBA Russia, Moscow Russian Federation

⁴ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow Russian Federation

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Modern approaches to the management of urticaria in children

The authors presented the main provisions of the current clinical guidelines for the treatment of children with urticaria. The specifics of disease epidemiology, etiology and pathogenesis are described. The steps of differential diagnosis are highlighted. For pediatric patients, treatment recommendations are provided based on the principles of evidence and a step-by-step therapy is suggested. A clear explanation is given on how to conduct an analysis of the effectiveness of therapy and assess the degree of disease activity.

Key words: urticaria, allergic diseases, diagnosis, treatment, clinical guidelines, children.

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Khaitov Rakhim M., Il'ina Nataliya I., Vishneva Elena A., Alekseeva Anna A., Kalugina Vera G., Selimzyanova Liliya R. Modern approaches to the management of urticaria in children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (2): 67–84. doi: 10.15690/pf.v16i2.2003)

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Определение

Крапивница (от лат. *Urtica* — крапива) — заболевание, характеризующееся развитием волдырей и/или ангиоотеков.

Состояния, при которых волдыри являются непосредственно симптомом (кожные тесты; аутовоспалительные синдромы — заболевания, вызванные мутациями в протеинкодирующих генах, играющих ведущую роль в регуляции воспалительного ответа; анафилаксия, наследственный ангиоотек и др.), не являются крапивницей.

Этиология и патогенез

Основным патогенетическим механизмом при крапивнице является дегрануляция тучных клеток.

Существует множество факторов, способных стать причинными в развитии крапивницы. Среди наиболее часто встречающихся причин у детей выделяют следующие:

- пищевые продукты (орехи, яйцо, рыба, томаты, моллюски, клубника и др.) и пищевые добавки (сульфиты, салицилаты, красители);
- лекарственные средства: препараты пенициллинового ряда, цефалоспорины, салицилаты, опиаты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), барбитураты, амфетамины, атропин, инсулин, иммуномодуляторы и рентгеноконтрастные средства;
- кровь и препараты на ее основе;
- укусы и ужаления (пчел, ос, пауков, блох и др.);
- физические факторы, такие как тепло, холод, солнце, физические нагрузки;
- психогенные факторы.

Указанные выше факторы в случае хронической спонтанной крапивницы могут стать провоцирующими, т.е. приводить к обострению заболевания.

Учитывая небольшое количество доказательств, а также значительную вариабельность распространенности инфекционных агентов, вероятность причастности

какого-либо патогена к возникновению крапивницы или ее обострению (например, *Helicobacter pylori*, гельминты, простейшие и т.д.) следует оценивать индивидуально.

В случае системных заболеваний крапивница расценивается как симптом основного заболевания:

- системные заболевания соединительной ткани: системная красная волчанка, ювенильный ревматоидный артрит, дерматомиозит, ревматическая лихорадка и др.;
- воспалительные болезни кишечника: болезнь Крона, язвенный колит;
- смешанные формы: болезнь Бехчета;
- тиреоидиты;
- периодический синдром, ассоциированный с рецептором 1 фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor receptor 1 associated periodic syndrome, TRAPS);
- криопиринассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin associated periodic syndrome, CAPS).

CAPS характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования, выделяют:

- 1) семейный холодовой аутовоспалительный синдром (Familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS);
 - 2) синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells syndrome, MWS);
 - 3) хронический неврологический кожный и суставной синдром (Chronic neurologic cutaneous and articular syndrome; Neonatal onset multisystem inflammatory disease, CINCA/NOMID) — мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста;
- Основные причинные факторы развития крапивницы представлены в табл. 1.

Патогенетически выделяют иммунные (I–V типы реакций), неиммунные, аутоиммунные и смешанные механизмы развития крапивницы. I тип иммунных реакций (иммуноглобулин E-опосредованный, IgE) характерен для острой аллергической крапивницы и встречается чаще, чем типы II и III. Ряд исследователей предполагает, что

Таблица 1. Причинные факторы крапивницы

Table 1. Causative factors of urticaria

Вид крапивницы	Причинный фактор
Аллергическая	Пищевые продукты, лекарственные средства, аэроаллергены, яд насекомых, контактные аллергены и др.
Токсическая	Насекомые, растения (например, крапива), обитатели моря (например, медузы)
Псевдоаллергическая	НПВП (например, аспирин), антибиотики, опиоиды, рентгеноконтрастные вещества, пищевые добавки
Физическая	Механический стимул (дермографизм, давление, вибрация и т.д.) Термический стимул (холод, тепло) Холинергический стимул (физическая нагрузка, стресс) Другие (вода, солнечный свет и др.)
Идиопатическая	Без выявленной причины
Аутоиммунная	Аутоантитела к рецептору иммуноглобулина класса E (на тучных клетках и базофилах) или IgE
Связанная с сопутствующими заболеваниями ¹	Паразитарная, бактериальная, грибковая, вирусная инфекции; онкологические заболевания и др.
Связанная с аутоиммунными заболеваниями ¹	Системные заболевания соединительной ткани; воспалительные заболевания кишечника; синдромы CAPS, TRAPS
Связанная с дефицитом или ингибированием фермента ¹	Дефицит C1-ингибитора эстеразы (наследственный, приобретенный ангионевротический отек), прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Примечание. ¹ — в данном случае крапивницу следует расценивать как симптом основного заболевания. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Note. ¹ — in this case, the urticaria should be regarded as a symptom of the underlying disease. NSAIDs — nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

некоторые формы хронической крапивницы протекают по IV типу реакций с выделением интерлейкинов (interleukin, IL) 3 и 5, которые активируют дегрануляцию тучных клеток и участвуют в привлечении эозинофилов. Иммунные реакции II типа предположительно играют роль в патогенезе холинергической и дермографической крапивницы. III тип реакции, или цитотоксический, лежит в основе некоторых видов физической крапивницы, IV тип — в основе крапивницы, обусловленной сопутствующими заболеваниями (при вирусных и бактериальных инфекциях — туберкулезе, сифилисе, бруцеллезе, туляремии).

Воздействие физических стимулов и псевдоаллергенов может обуславливать неиммунные или смешанные варианты заболевания.

Механизм развития крапивницы при воздействии физических факторов (физическое напряжение, тепло) связан, главным образом, с изменением состояния нейроиммунной регуляции, что опосредуется повышенной активностью нейропептидов или неспособностью к их быстрой и своевременной инактивации, а также повышением образования ацетилхолина и/или снижением активности холинэстеразы, что вызывает определенные сосудистые реакции, характерные для крапивницы. При холодовой крапивнице основная роль в возникновении заболевания отводится факторам активации комплемента и криоглобулинам, образующимся из нормальных белков организма только при условии снижения температуры окружающей среды.

Ангиоотек/волдырь обусловлен активацией эндотелиальных молекул адгезии, нейропептидов, факторов роста и возникновением смешанного воспалительного периваскулярного инфильтрата различной интенсивности, состоящего из нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, макрофагов и Т-клеток, однако не сопровождающегося некрозом сосудистой стенки, который, в свою очередь, характерен для уртикарного васкулита. Даже в непораженной коже пациентов с хронической идиопатической (спонтанной) крапивницей выявляются активация молекул адгезии, инфильтрация эозинофилами и нарушение экспрессии цитокинов, а также некоторое увеличение числа тучных клеток. Таким образом, сложная природа патогенеза крапивницы не ограничивается лишь высвобождением гистамина из тучных клеток кожи. Следует отметить, что некоторые из перечисленных изменений также могут встречаться при самых разных воспалительных состояниях и поэтому не являются специфическими или диагностическими.

Необходимо помнить, что у одного пациента может отмечаться два и более видов крапивницы одновременно [1–9].

Эпидемиология

Распространенность крапивницы среди детского населения составляет 2,1–6,7% [10], при этом острая крапивница у детей встречается чаще, чем у взрослых. Так, у детей младшего возраста в подавляющем большинстве отмечается острая крапивница, в возрасте от 2 до 12 лет — острые и хронические формы крапивницы с преобладанием острых форм [11]. По данным ряда исследований выявлено, что порядка 15–25% населения перенесли хотя бы один эпизод крапивницы [4–7]. В пубертатном периоде преобладают хронические формы крапивниц. Хроническая крапивница у детей в общей популяции в среднем составляет лишь 0,1–3% [12]. Следует учесть, что до настоящего времени истин-

ная распространенность крапивницы и различных ее вариантов остается неизученной [13].

Более чем у половины детей с острой крапивницей выявляются и другие аллергические заболевания (аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит, лекарственная аллергия) [12].

Кодирование по МКБ-10

Крапивница (L50):

L50.0 Аллергическая крапивница

L50.1 Идиопатическая крапивница

L50.2 Крапивница, вызванная воздействием низкой или высокой температуры

L50.3 Дермографическая крапивница

L50.4 Вибрационная крапивница

L50.5 Холинергическая крапивница

L50.6 Контактная крапивница

L50.8 Другая крапивница

L50.9 Крапивница неуточненная

Примеры формулировки диагноза

- Хроническая идиопатическая крапивница, обострение.
- Острая аллергическая крапивница. Пищевая аллергия.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно современным представлениям (Согласительный документ по определению, классификации, диагностике и лечению крапивницы EAACI/GA²LEN/EDF/WAO¹, Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria [9]), крапивница классифицируется:

1) по продолжительности проявлений:

- острая крапивница — спонтанное возникновение волдырей и/или ангиоотечков на протяжении временного периода менее 6 нед;
- хроническая крапивница — спонтанное возникновение волдырей и/или ангиоотечков на протяжении временного периода более 6 нед;

2) по подтипам (табл. 2), при этом у одного больного может быть два и более подтипов крапивницы.

Такие заболевания, как пигментная крапивница (кожный мастоцитоз), уртикарный васкулит, аутовоспалительные синдромы (например, криопиринассоциированный периодический синдром), а также ангиоотеки, не связанные с медиаторами тучных клеток (например, ангиоотеки, связанные с брадикинином), в настоящее время не рассматриваются как подтипы крапивницы вследствие кардинального отличия патофизиологических механизмов (табл. 3) [9].

ДИАГНОСТИКА

Анамнестические данные — основной инструмент в диагностике крапивницы. Если не выявлены причины хронической крапивницы, ее считают идиопатической.

Жалобы и анамнез

- Рекомендовано тщательно собрать полный анамнез [4–9] (*сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств C*).

1 EAACI (от European Academy of Allergology and Clinical Immunology) — Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии; GA²LEN (от Global Allergy and Asthma European Network) — Глобальная Европейская сеть по астме и аллергии; EDF (от European Dermatology Forum) — Европейский дерматологический форум; WAO (от World Allergy Organization) — Всемирная организация здравоохранения.

Таблица 2. Европейская классификация подтипов крапивницы (проявляющейся в виде волдырей и/или ангиоотеков) [9]

Table 2. European classification of urticaria subtypes (manifested in the form of wheals and / or angioedema) [9]

Хроническая идиопатическая (спонтанная) крапивница	Индукцируемая крапивница
Появление волдырей и/или ангиоотеков в период от 6 нед и более вследствие известных [#] и неизвестных причин	Симптоматический дермографизм* Холодовая крапивница** Замедленная крапивница от давления*** Солнечная крапивница Тепловая крапивница**** Вибрационный ангиоотек Холинергическая крапивница Контактная крапивница Аквагенная крапивница

Примечание. # — например, аутореактивность, т.е. наличие аутоантител, активирующих базофилы. Формы, так же известные как: * — дермографическая крапивница, ** — холодная контактная крапивница, *** — крапивница от давления, **** — тепловая контактная крапивница.

Note. # — for example, autoreactivity, i.e. the presence of autoantibodies that activate basophils. Forms, also known as: * — dermatographic urticaria, ** — cold contact urticaria, *** — pressure urticaria, **** — heat contact urticaria.

Таблица 3. Заболевания, исторически имеющие отношение к крапивнице, а также синдромы, сопровождающиеся волдырями/ангиоотеком

Table 3. Diseases historically related to urticaria, as well as blistering / angioedema syndromes

Пигментная крапивница (кожный мастоцитоз)
Уртикарный васкулит
Семейная холодовая крапивница (васкулит)
Негистаминергический ангиоотек (например, наследственный ангионевротический отек)
Анафилаксия, индуцируемая физической нагрузкой
Криопиринассоциированные синдромы (уртикарные высыпания, рецидивирующая лихорадка, артралгия или артрит, воспаление глаз, слабость, головные боли), такие как семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла–Уэллса (крапивница-глухота-амилоидоз), мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID)
Синдром Шницлера (рецидивирующие уртикарные высыпания, моноклональная гаммапатия, рецидивирующая лихорадка, боли в мышцах и костях, артралгии, артриты, лимфаденопатия)
Синдром Глейча (эпизодический ангиоотек с эозинофилией)
Синдром Уэллса (гранулематозный дерматит с эозинофилией)
Буллезный пемфигоид (пребуллезная стадия)

Комментарий. При сборе анамнеза при крапивнице следует ориентироваться на вопросы, представленные в Приложении Г1. Правильно и полно собранный анамнез и оценка клинических проявлений позволяют составить дальнейший план обследования и четкий алгоритм дифференциальной диагностики, минимизируя вероятность гипердиагностики и неправильной интерпретации полученных данных.

- При наличии сопутствующих аллергических заболеваний рекомендуется тщательно собрать аллергологический анамнез для выявления возможной связи крапивницы с аллергией [4–9, 12] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).

Комментарий. Вопросы для определения аллергического характера крапивницы представлены в Приложении Г2.

- Как для острой, так и для хронической крапивницы рекомендовано проведение оценки степени тяжести (активности) заболевания [4–9, 12] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).

Комментарий. Для оценки степени тяжести крапивницы используется балльная шкала «Индекс активности крапивницы 7» (Urticaria Activity Score, UAS 7, Приложение Г3), которая представляет собой суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом или его представителями каждые 24 ч за 7 последовательных дней [8, 9]. Сумма баллов за сутки — от 0 до 6, за неделю — максимум 42 балла. Эта балльная оценка активности не может быть использована для оценки активности физической крапивницы и изолированных ангиоотеков.

Физикальное обследование

Крапивница — диагноз, прежде всего, клинический; каждый пациент с крапивницей должен пройти полное физикальное обследование [4–9, 12] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).

Характерными симптомами при крапивнице являются преходящие эритематозные волдыри (уртикарнии) розового или красного цвета, часто сопровождаемые зудом (рис. 1), размером от нескольких миллиметров или сантиметров (до 10 см в диаметре — гигантские уртикарнии),

Рис. 1. Острая крапивница [14]

Fig. 1. Acute urticaria [14]



Таблица 4. Характерные признаки волдыря и ангиоотека

Table 4. Characteristic features of wheal and angioedema

Признак	Волдырь (уртикария)	Ангиоотек
<i>Патоморфологическая картина</i>		
Локализация	Сосочковый слой дермы, эпидермис	Ретикулярный слой дермы
Расширение сосудов	Значительное	Часто значительное
Отек	Незначительный	Значительный подкожный/подслизистый
Периваскулярный инфильтрат	Состоит из нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, Т-лимфоцитов	Небольшой или отсутствует
<i>Клиническая картина</i>		
Локализация	Кожа	Кожа и слизистые оболочки
Длительность	<24 ч	24–48 ч (иногда до 72 ч)
Цвет элемента	Красный	Розовый или бесцветный
Зуд	Почти всегда, иногда с ощущением жжения	Не всегда
Боль, напряжение	Редко	Часто

четко ограниченные и возвышающиеся над поверхностью кожи (табл. 4), пропадающие при надавливании.

Локализация волдырей может быть любой, за исключением слизистых оболочек, поражение которых более характерно для ангионевротического отека, развивающегося в 50% случаев крапивницы.

Зуд может отмечаться на свободных от высыпаний участках кожи, обычно усиливается к вечеру.

Лабораторная диагностика

- Рутинное обследование для выявления причин заболевания всех пациентов с однократным эпизодом острой спонтанной крапивницы не рекомендуется (табл. 5) [8, 9] (*сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С*).

Комментарий. В случаях подозрения на IgE-опосредованную крапивницу, обусловленную пищевой аллергией, или крапивницу, вызванную нестероидными противовоспалительными средствами, а также другими выявленными факторами, следует рассмотреть назначение аллергообследования и провести образовательную беседу с пациентом с целью исключения повторных эпизодов.

Таблица 5. Рекомендуемые диагностические тесты у пациентов со спонтанной крапивницей

Table 5. Recommended diagnostic tests for patients with spontaneous urticaria

Подтип	Обязательное диагностическое обследование	Расширенное диагностическое обследование
Острая идиопатическая (спонтанная)	В большинстве случаев не показано	В большинстве случаев не показано
Хроническая идиопатическая (спонтанная)	Клинический анализ крови, С-реактивный белок (СРБ)	<p>Определение уровней:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тиреоглобулина, тиреопероксидазы, тиреоидных гормонов, антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину • триптазы • антинуклеарных антител • С3/С4 компонентов комплемента • белковых фракций • D-димера. <p>Аллергообследование (кожные тесты или определение специфических иммуноглобулинов класса E (IgE) и/или диагностическая элиминационная диета).</p> <p>Тесты для исключения физической крапивницы.</p> <p>Биопсия кожи.</p> <p>Исключение/подтверждение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • инфекционных заболеваний (а также наличия <i>Helicobacter pylori</i>) • паразитарной инвазии. <p>Тест с аутологичной сывороткой</p>

- В случае хронической спонтанной крапивницы рекомендуется ограниченный спектр обязательного обследования (см. табл. 5). Обследование при хронической крапивнице показано для выявления причины заболевания [8, 9] (*сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С*).

- Определение уровня общего IgE при крапивнице в большинстве случаев малоинформативно и не должно использоваться как скрининговый метод диагностики крапивницы [4, 5, 8] (*сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С*).

- Рекомендовано сокращение объема обследования при клинически значимых находках и в случае положительного ответа на терапию [4, 5, 8, 9] (*сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С*).

Комментарий. Следует учесть тот факт, что диагностические тесты (как для подтверждения индуцированной формы, так и аутоиммунной) ограничены к проведению у детей вследствие отсутствия стандартизованных подходов к оценке результатов в детской практике.

Диагностические тесты для выявления физической крапивницы, за исключением дермографической, не

стандартизованы для проведения у детей (Приложение Г6). Условия проведения тестов должны быть определены врачом-аллергологом с учетом возраста ребенка и его психофизиологических особенностей. При индуцируемой крапивнице тест проводят до выявления порога провоцирующего фактора. Для исключения ложноотрицательных результатов тестирования целесообразно отменить антигистаминные лекарственные средства за 48 ч до их проведения.

Для диагностики хронической крапивницы можно использовать тест с аутологичной сывороткой (условия проведения аналогичны кожному тестированию с аллергенами).

Иная диагностика

- Рекомендовано проведение консультации аллерголога-иммунолога всем пациентам [4, 5, 8] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).
- Рекомендовано проведение консультации дерматовенеролога для верификации элементов сыпи, проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями кожи, биопсии кожи [4, 5, 8] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).

По показаниям при подозрении на соответствующие патологии или для их исключения рекомендовано проведение консультаций ревматолога, онколога, паразитолога, эндокринолога, гастроэнтеролога, невролога, психиатра, гематолога, пульмонолога [4, 5, 8] (сила рекомендаций 1; уровень достоверности доказательств С).

Дифференциальная диагностика

- Рекомендована дифференциальная диагностика с заболеваниями, сопровождающимися волдырями и/или ангиоотеком по алгоритму (Приложение Г4) [9] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С).

Комментарий. Дифференциальная диагностика крапивницы у детей часто бывает затруднительна. Ниже приводятся некоторые особенности течения крапивницы.

Боль и жжение не являются типичными симптомами при крапивнице, однако могут присутствовать при выраженной клинической картине, когда имеет место интенсивный отек мягких тканей, периваскулярный инфильтрат в местах уртикарных элементов. В таких случаях высыпания могут, напротив, не отличаться красным или розовым оттенком, а иметь более бледный цвет за счет сдавления сосудов дермы.

Принято считать, что при классическом течении элементы крапивницы не оставляют после себя гиперпигментации, однако в ряде случаев приходится сталкиваться с «отцветанием» подобных элементов, что по внешнему виду напоминает кровоподтеки (рис. 2). В силу значительного расширения сосудов уртикарных элементов может происходить их разрыв, что и приводит к подобного рода явлением.

Однако при обнаружении каких-либо признаков гиперпигментации следует провести дополнительный дифференциальный поиск.

Так, гиперпигментация при уртикарном васкулите (рис. 3) чаще отмечается на голених. Также характерным симптомом васкулита является пурпура, иногда пальпируемая в местах наибольшего сдавления, особенно на стопах (рис. 4). Ключевые вопросы для подтверждения/исключения васкулита у пациентов представлены в Приложении Г5.

Рис. 2. Острая крапивница с «отцветанием» [14]

Fig. 2. Acute urticaria pigmentosa [14]



Рис. 3. Уртикарный васкулит у мальчика 9 лет с фебрильной лихорадкой в течение 2 нед, артралгиями, лейкоцитозом, повышением С-реактивного белка, гипергаммаглобулинемией. Папулезные, уртикарные элементы сыпи сохраняются более суток, местами сыпь в виде линейных «расчесов»

Fig. 3. Urticarial vasculitis in a 9-year-old boy with febrile fever for 2 weeks, arthralgia, leukocytosis, elevated C-reactive protein, hypergammaglobulinemia. Papules and urticarial rash persist for more than a day, in some places rash is presented as linear scratches



Рис. 4. Васкулит [14]: пальпируемая пурпура на стопах

Fig. 4. Vasculitis [14]: palpable purpura on the feet



Исключения аутовоспалительных синдромов требует сыпь уртикарного и пятнисто-папулезного характера, отмечаемая с рождения (рис. 5–7).

В ряде случаев при острой крапивнице имеет место отек мягких тканей вокруг суставов, появление которого обусловлено наличием вокруг сустава выраженных уртикарных сливных элементов. При этом могут отмечаться болезненность мягких тканей при пальпации без ограничения объема пассивных движений. Вместе с тем, редко, но встречаются островоспалительные изменения суставов при крапивнице. Однако этот симптом в обязательном порядке требует исключения системного заболевания.

Следует помнить, что на фоне острой инфекции могут возникать характерная для конкретного заболевания экзантема, а также острая крапивница, триггером которой могут быть лекарства, гомеопатические препараты или средства народной медицины на растительной основе.

ЕЧНО-экзантема. Характеризуется эритематозной пятнистой или пятнисто-папулезной сыпью, исчезающей

Рис. 5. Поражение кожи при CINCA/NOMID синдроме: уртикарные высыпания на лице, местами сливные, отмечаемые с рождения

Fig. 5. Skin lesions in CINCA / NOMID syndrome: urticarial skin rash on the face, sometimes with merging lesions, presented at birth



Рис. 6. Поражение кожи при CINCA/NOMID синдроме: уртикарные высыпания на конечностях, местами сливные, отмечаемые с рождения

Fig. 6. Skin lesions in CINCA / NOMID syndrome: urticarial skin rash on the limbs, sometimes with merging lesions, presented at birth



Рис. 7. Поражение кожи при CINCA/NOMID синдроме: уртикарные высыпания на туловище, конечностях

Fig. 7. Skin lesions in CINCA / NOMID syndrome: urticarial skin rash on the body, on the limbs



Рис. 8. ЕЧНО-экзантема

Fig. 8. ECHO-exanthem



при надавливании, не сопровождающейся зудом (рис. 8). Появляется, как правило, после 3 или 6 сут лихорадки, начинаясь с кожи в области шеи и вокруг ушей, постепенно распространяясь по всему телу. По-видимому, отсутствие ярких катаральных явлений и появление высыпаний при купировании лихорадки заставляет думать некоторых врачей об аллергической этиологии сыпи.

Парвовирусная инфекция. При этом инфекционном заболевании отмечается пятнистая, пятнисто-папулезная, «кружевная» эритематозная сыпь, не сопровождающаяся зудом, распространяющаяся на лицо, конечности и туловище. Отличительный признак — симптом «нашлепанных щек» (рис. 9).

Лекарственная экзантема. Многие лекарственные препараты (табл. 6) способствуют развитию так называемой лекарственной экзантемы.

В педиатрической практике наиболее часто врач имеет дело с «результатом» лечения некоторых заболеваний, чаще — вирусных инфекций антибактериальными препаратами. Точный учет времени появления высыпаний при сборе анамнеза — основа дифференциальной диагностики лекарственной экзантемы: высыпания появляются, как правило, на 6–10-й день от начала терапии, а иногда и гораздо позже — на 3–4-й нед (в случае приема карбамазепина) [12]. Наиболее часто



Рис. 9. Ребенок с парвовирусной инфекцией: симптом «нашлепанных» щек

Fig. 9. A child with a parvovirus infection: slapped cheek syndrome

Таблица 6. Этиологические факторы лекарственной экзантемы [8]

Table 6. Etiological factors of drug-induced exanthema [8]

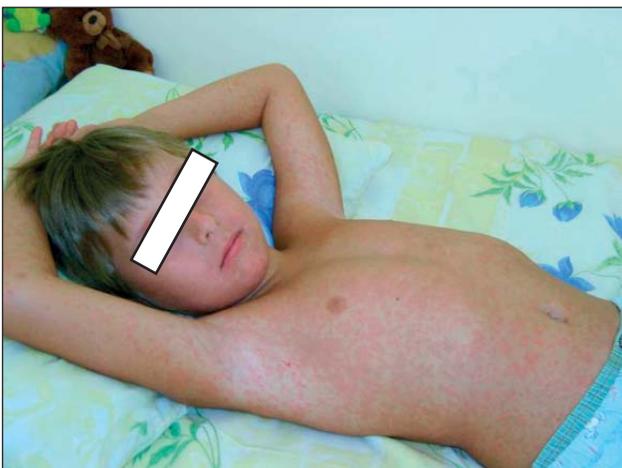
Группа препаратов	Препараты (примеры)
Антибиотики и препараты химиотерапии	Ампициллин, амоксициллин, цефалоспорины, ко-тримоксазол, налидиксовая кислота, блеомицин
Противосудорожные препараты и нейролептики	Карбамазепин, хлорпромазин, фенитоин
Нестероидные противовоспалительные препараты	Напроксен, пироксикам
Другие лекарства	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, пеницилламин, препараты золота

лекарственную экзантему у детей можно наблюдать при инфекционном мононуклеозе, в терапии которого необоснованно используются аминопенициллины (рис. 10). При инфекции вируса герпеса 6-го типа наблюдаются тяжелые реакции гиперчувствительности на карбамазепин, что носит название DRESS-синдром (drug rash + eosinophilia + systemic symptoms, лекарственная сыпь + эозинофилия + системные симптомы).

Ниже приведены заболевания, требующие дифференциальной диагностики с крапивницей при помощи

Рис. 10. Лекарственная экзантема на амоксициллин

Fig. 10. Amoxicillin-induced exanthema



специфических методов диагностики и консультации соответствующих специалистов (ревматолога, дерматовенеролога, аллерголога-иммунолога, пульмонолога, гематолога, онколога):

- лекарственная экзантема;
- наследственный ангиоотек;
- семейная холодовая крапивница;
- уртикарный васкулит;
- пигментная крапивница/мастоцитоз;
- системная красная волчанка;
- дерматомиозит;
- смешанные заболевания соединительной ткани;
- ювенильный идиопатический артрит;
- аутовоспалительный синдром (семейная средиземноморская лихорадка, CAPS, TRAPS, гипер-IgD-синдром);
- гранулематоз Вегенера;
- синдром Чарджа–Стросса;
- узелковый полиартериит;
- злокачественные новообразования.

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение

Лечение крапивницы включает:

- 1) идентификацию и элиминацию (исключение воздействия) возможных причинно-значимых факторов;
- 2) фармакотерапию, направленную на предотвращение дегрануляции и/или воздействия медиаторов тучных клеток.

Основной принцип лечения — применение лекарственных средств в минимально необходимом объеме.

Согласно международному консенсусу, подходы к терапии крапивницы у детей аналогичны таковым у взрослых, однако, учитывая небольшой объем доказательной базы по лечению детей с данной патологией, должны применяться с осторожностью [9].

Лечение крапивницы можно разделить на несколько ступеней (Приложение Г7) [9].

- В качестве препаратов первой линии рекомендовано использовать неседативные антигистаминные средства II поколения — H_1 -АГ [4, 5, 7–9] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А).

Комментарий:

- дезлоратадин: у детей с 6 мес до 1 года — по 1 мг (2 мл сиропа), с 1 года до 5 лет — по 1,25 мг (2,5 мл), с 6 до 11 лет — по 2,5 мг (5 мл) 1 раз/сут в форме сиропа, старше 12 лет — по 5 мг (1 таблетка или 10 мл сиропа) 1 раз/сут;
- левоцетиризин: детям в возрасте от 2 до 6 лет — 2,5 мг/сут в форме капель, детям старше 6 лет — в суточной дозе 5 мг (1 таблетка);
- лоратадин^{Ж, ВК} применяют у детей старше 2 лет: детям с массой тела менее 30 кг — по 5 мг 1 раз/сут, детям с массой тела более 30 кг — по 10 мг 1 раз/сут;
- рупатадина фумарат применяют у детей старше 12 лет: рекомендуемая доза — 10 мг 1 раз/сут;
- фексофенадин: у детей 6–12 лет — по 30 мг 1 раз/сут, старше 12 лет — по 120–180 мг 1 раз/сут;
- цетиризин^{Ж, ВК}: детям в возрасте от 6 до 12 мес — по 2,5 мг 1 раз в день, детям от 1 года до 6 лет — по 2,5 мг 2 раза в день или 5 мг 1 раз в день в виде капель, детям старше 6 лет — по 10 мг (1 таблетка) однократно или по 5 мг 2 раза в день.
- При отсутствии особых показаний у детей с крапивницей не рекомендовано применение седативных антигистаминных препаратов I поколения [3, 4, 6, 7, 10, 15] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А).

Комментарий. Детям в возрасте до 6 мес, учитывая отсутствие зарегистрированных к применению H_1 -АГ II поколения, кратким курсом может быть назначен диметиден (режим дозирования: пациентам от 1 мес до 1 года — по 3–10 капель на прием 3 раза/сут).

Необходимо помнить, что антигистаминные препараты 1-го поколения лишь на 30% блокируют H_1 -рецепторы, обладают выраженным нежелательным седативным эффектом, так как из-за высокой чувствительности к липидам легко проникают через гематоэнцефалический барьер и вызывают блокаду гистаминовых рецепторов 1-го типа и мускариновых рецепторов центральной нервной системы. Использование данных препаратов может усиливать вялость и сонливость, ухудшает концентрацию внимания; их длительное и регулярное применение может ухудшать когнитивные функции. К тому же из-за М-холинолитического (атропиноподобного) действия эти препараты не рекомендуется назначать детям при наличии у них наряду с крапивницей таких заболеваний, как бронхиальная астма или аллергический ринит.

- При сохранении симптомов более 2–4 нед или ранее, если симптомы нестерпимы для пациента, дозу антигистаминного препарата II поколения H_1 -АГ рекомендуется увеличить в 2 раза (вторая линия терапии) [9] (сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С).

Комментарий. Согласно международному консенсусу, для взрослых пациентов с крапивницей в данной ситуации рекомендуется повышение дозы H_1 -АГ II поколения в 2–4 раза. У детей в связи с недостаточностью доказательной базы следует придерживаться такой тактики лечения с осторожностью: для пациентов детского возраста решение об увеличении дозы H_1 -АГ II поколения следует принимать индивидуально и по решению врачебной комиссии, с одобрения Локального независимого этического комитета медицинской организации (при его наличии).

- Не рекомендовано одновременное применение нескольких H_1 -АГ [9] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А).
- При хронической идиопатической крапивнице, в случае если симптомы сохраняются более 2–4 нед на фоне лечения H_1 -АГ II в увеличенной дозе (или ранее, если симптомы нестерпимы), рекомендуется перейти к 3-й линии терапии, которая предусматривает добавление к H_1 -АГ II поколения омализумаба [9] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А).

Комментарий. Применение омализумаба при хронической идиопатической крапивнице обусловлено его высокой эффективностью и безопасностью. Пациентам в возрасте 12 лет и старше с хронической идиопатической крапивницей, резистентной к терапии антигистаминными препаратами, рекомендуется назначать омализумаб в дозировке 300 мг/4 нед подкожно. Максимальный эффект достигается через 12 нед лечения, длительность курса зависит от достигнутого эффекта.

- При неадекватном контроле симптомов на фоне терапии H_1 -АГ II и омализумабом (если симптомы сохраняются в течение 6 мес или ранее, если симптомы нестерпимы, либо в отсутствии омализумаба) возможно назначение циклоспорина А в дополнение к H_1 -АГ II [9] (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А).

Комментарий. Диапазон начальной дозы — 2,5–5 мг/кг в сутки в 2 приема. Если начальная доза 2,5 мг/кг в сутки не позволяет достичь удовлетворительного

ответа в течение 2 нед, суточную дозу увеличивают до максимальной — 5 мг/кг. После достижения удовлетворительного ответа дозу постепенно снижают и, если возможно, препарат отменяют. При возникновении рецидива проводят повторный курс. Несмотря на то, что 8-недельного курса лечения может быть достаточно, было показано, что терапия продолжительностью до 1 года эффективна и хорошо переносится. Назначается при условии обязательного мониторинга концентрации мочевины, магния, креатинина сыворотки крови и артериального давления.

Согласно Инструкции к препарату, в показаниях к применению отсутствует крапивница, однако данное лекарственное средство включено в международные рекомендации [9]. Кроме того, согласно инструкции, циклоспорин А не разрешен к применению у детей, поэтому его назначение осуществляют по решению врачебной комиссии медицинской организации с одобрения Локального этического комитета медицинской организации (при его наличии) после подписания информированного согласия родителями/законными представителями и ребенком в возрасте старше 14 лет.

- При тяжелом течении крапивницы, распространенном уртикарном поражении, особенно в сочетании с ангионевротическим отеком, для купирования острых проявлений рекомендовано назначение кратковременного курса системных глюкокортикостероидов на любой ступени терапии [4, 5, 8, 9] (сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С).

Комментарий. В случае тяжелого течения крапивницы, при развитии ангионевротического отека возможно назначение преднизолона по 1–2 мг/кг в сутки (не более 50 мг/сут) обычно длительностью 3–7 сут. Постепенной отмены глюкокортикостероидов при коротком курсе терапии не требуется.

- При развитии симптомов острой сердечно-сосудистой недостаточности рекомендовано незамедлительное введение эпинефрина [4, 5, 8, 9].

Комментарий. При развитии симптомов острой сердечно-сосудистой недостаточности необходимо введение эпинефрина (подкожно или внутримышечно по 10 мкг/кг, максимально — до 0,3 мг), при необходимости введения этих доз повторяют через каждые 15 мин (до 3 раз).

- В качестве альтернативной терапии в индивидуальных случаях возможно назначение препаратов, используемых в клинической практике, но не имеющих достаточной доказательной базы (Приложение Г8) [4, 5, 8, 9] (сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С).

Комментарий. Монтелукаст назначают детям с 2 до 5 лет в дозе 4 мг/сут, от 6 до 14 лет — 5 мг/сут, старше 15 лет — 10 мг/сут.

Согласно Инструкции, в показаниях к применению препарата отсутствует крапивница, однако данное лекарственное средство включено в международные рекомендации [9], в связи с чем назначение его осуществляется по решению врачебной комиссии медицинской организации с одобрения Локального этического комитета медицинской организации (при его наличии) после подписания информированного согласия родителями/законными представителями и ребенком в возрасте старше 14 лет.

- В случае выраженного интенсивного зуда, влияющего на активность и сон, рекомендовано назначение анксиолитической терапии: гидроксизин по 1–2 мг/кг, разделенных на несколько приемов, на

несколько (3–5) дней [4, 5, 8] (*сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С*).

- Не рекомендовано рутинное назначение топических глюкокортикостероидов [9] (*сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С*).

Комментарий. Топические глюкокортикостероиды, как правило, неэффективны при крапивнице, в связи с чем их, а также другие местные препараты следует назначать только по решению врача-аллерголога.

- Рекомендовано рассмотреть вопрос об эрадикации инфекционных агентов и инвазий, лечении хронического воспалительного процесса в случае исключения других возможных причин крапивницы и наличия вероятности связи инфекций и инвазий с крапивницей [3, 4, 7, 10] (*сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С*).

Комментарий. К настоящему времени недостаточно доказательств эффективности эрадикации инфекционных возбудителей, в т.ч. *Helicobacter pylori*, у пациентов с хронической крапивницей, однако, по данным ряда исследователей, вирусы, бактерии, грибы и паразиты могут являться этиологическими факторами крапивницы [16–18].

Хирургическое лечение

Не требуется.

Режим и диета

- Рекомендуется соблюдение гипоаллергенной диеты с исключением предполагаемых (анамнестически или подтвержденных лабораторно) и облигатных аллергенов, пищевых добавок, натуральных салицилатов, неидентифицированных ароматических субстанций в продуктах и напитках [4, 5, 8, 9] (*сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств С*).

Комментарий. Исключение из рациона пищевого аллергена приводит к улучшению через 24–48 ч. При псевдоаллергической реакции улучшение на фоне гипоаллергенной диеты наступает через 2–3 нед. Диета может быть эффективна и при хронической крапивнице: по результатам некоторых исследований показана эффективность элиминации псевдоаллергенов и продуктов питания, содержащих гистаминолибераторы (ферментированные сыры, квашеная капуста, вяленая ветчина и говяжьи сосиски, свиная печень, консервированный тунец, консервированная копченая селедочная икра, маринованная сельдь, шпинат, томаты; сыры рокфор, камамбер, бри, чеддер; шоколад, бобы какао и др.).

Строгую элиминационную диету отменяют в случае ее неэффективности в течение 1–2 мес [19, 20].

- Рекомендовано исключить употребление лекарственного/ых препарата/ов, предположительно вызвавшего крапивницу [9] (*сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств А*).

Комментарий. У пациентов с крапивницей рекомендуется замена принимаемых препаратов со свойствами гистаминолибераторов на ЛС других классов: следует исключить прием ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов (у больных с доказанной непереносимостью НПВП, у остальных пациентов с крапивницей — в период обострения заболевания).

- Рекомендовано дозировать физическую нагрузку и уменьшить влияние стрессовых факторов [4, 5, 8, 9] (*сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С*).

Комментарий. Рекомендация может оказать благоприятное воздействие на пациентов с холинергической крапивницей [21, 22]. В случае замедленной крапивницы от давления и дермографической крапивницы следует отказаться от тесной одежды, переноса тяжестей, избегать длительных пеших походов и т.п.

- Рекомендуется избегать условий, при которых возникает переохлаждение: слишком легкая одежда, употребление холодных напитков, пищи, длительное пребывание на холоде [4, 5, 8, 9] (*сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С*).
- При солнечной крапивнице рекомендуется избегать прямого воздействия солнца, ношения открытой одежды, отказаться от отдыха в регионах с высокой инсоляцией, использовать солнцезащитные средства [4, 5, 8, 9] (*сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С*).

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Обычно не требуется.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Уменьшение частоты и продолжительности обострений аллергической крапивницы достигается с помощью наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств, а также элиминацией аллергенов и соблюдением диеты.

При физической или иной индуцируемой крапивнице рекомендации охранительного режима помогают снизить риск развития обострений и возникновения новых элементов.

Ведение пациентов

Эпизод острой крапивницы без дальнейшего рецидивирования обычно не требует углубленного обследования; детей наблюдает в амбулаторно-поликлинических условиях врач-педиатр, по показаниям проводятся консультации специалистов.

Детей с хронической крапивницей наблюдает в амбулаторных условиях врач-аллерголог-иммунолог (либо дерматолог, кратность — 1 раз в 3–6 мес вне обострения). Комплексное обследование с динамическим контролем состояния, консультации других специалистов по показаниям проводятся детям 1 раз в 6–12 мес в зависимости от степени тяжести и характера течения процесса — по показаниям амбулаторно / в дневном стационаре.

Показания к госпитализации

1. Тяжелые формы острой крапивницы и ангионевротический отек в области гортани с риском асфиксии.
2. Крапивница, сопровождающая анафилаксию.
3. Тяжелые формы обострения хронической крапивницы и ангионевротический отек, торпидные к амбулаторному лечению.

Длительность стационарного этапа оказания медицинской помощи детям при крапивнице (в том числе в условиях дневного пребывания) зависит от степени тяжести состояния пациента, нозологической формы крапивницы, скорости и степени достижения клинического эффекта терапии и может составлять в среднем от 7 до 14 койко-дней.

Каждый врач должен информировать родителей о характере заболевания и всех рисках, связанных с обострением состояния, обеспечить индивидуальным

Таблица 7. Организационно-технические условия оказания медицинской помощи**Table 7.** Organizational and technical aspects of medical care

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Возрастная группа	Дети
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая, неотложная, экстренная
Фаза заболевания, другие характеристики (при наличии)	Нет

Таблица 8. Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при крапивнице, ангионевротическом отеке (коды по МКБ-10: L50; T78.3) (Приказ Минздрава России от 10.05.2017 № 203н)**Table 8.** Criteria for the quality of specialized medical care for adults and children with urticaria, angioedema (codes according to МКБ-10: L50; T78.3) (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 10.05.2017 № 203н)

№ п/п	Критерий качества	Сила рекомендации	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнена терапия антигистаминными препаратами и/или препаратами группы системных глюкокортикостероидов и/или препаратами группы иммунодепрессантов (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	1	A
2	Выполнен осмотр врачом аллергологом-иммунологом и/или дерматовенерологом при повторных эпизодах крапивницы и/или ангионевротического отека	1	C
3	Достигнуто исчезновение или уменьшение площади и выраженности высыпаний	2	C

планом и памяткой с четко разработанным кратким алгоритмом действий. Крайне важно обучить родителей, родственников, учителей и, при возможности, ребенка, правильной тактике действий, особенно в случае риска развития жизнеугрожающего состояния.

Целесообразным является введение в практику «паспорта аллергика» с указанием краткой информации о возможных реакциях и способах их купирования, а также проведение коллективных обучающих занятий в рамках аллергошколы.

В случае хронической или рецидивирующей крапивницы рекомендовано использовать Индекс активности крапивницы 7 (UAS7) для оценки течения болезни, контроля симптомов и эффективности терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ/СИНДРОМА

Исходы и прогноз

В целом прогноз при крапивнице благоприятный. У большинства пациентов клинические проявления со временем уменьшаются.

Однако крапивница у детей всегда требует пристального внимания, и любому врачу следует помнить следующее:

- при острой крапивнице, сопровождающей анафилактическую реакцию, отсутствие медицинской помощи и промедление в ее оказании может оказаться фатальным;
- при холодовой крапивнице после купания в холодной воде пациент может погибнуть вследствие системных проявлений (падение артериального давления, удушье);
- отек гортани без оказания помощи фатален;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kay AB, Ying S, Ardelean E, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):505–511. doi: 10.1111/bjd.12991.

- для хронической крапивницы характерно волнообразное течение без прогрессирующего ухудшения;
- острая спонтанная крапивница в большинстве случаев остается единственным эпизодом в жизни пациента.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (табл. 7, 8)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

ORCID

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.А. Вишнёва

<http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

А.А. Алексеева

<http://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

В.Г. Калугина

<https://orcid.org/0000-0002-3781-866>

Л. Р. Селимзянова

<http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

2. Greaves MW. Chronic urticaria. *NEngl J Med*. 1995;332(26):1767–1772. doi: 10.1056/nejm199506293322608.

3. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med*. 2002;346(3):175–179. doi: 10.1056/nejmcp011186.

4. Аллергия у детей: от теории — к практике. Сер. Современная педиатрия: от теории — к практике. / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России; 2010–2011. — 668 с. [Allergiya u detej: ot teorii — k praktike. Series: Sovremennaja pediatrija: ot teorii — k praktike. Ed by LS Namazova-Baranova. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2010–2011. 668 p. (In Russ).]
5. Аллергология и иммунология (Клинические рекомендации для педиатров). / Под ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. 3-е изд., испр. и доп. — М.: Союз педиатров России, 2011. 256 с. [Allergologija i immunologija dlja pediatrov (Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov). Ed by AA Baranov, RM Haitov. 3th ed. revised and updated. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. 256 p. (In Russ).]
6. Колхир П.В. Крапивница и ангиоотек. — М.: Практическая медицина; 2012. — 364 с. [Kolkhir PV. Krapivnitsa i angiootek. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2012. 364 p. (In Russ).]
7. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Middleton's allergy: Principles and practice. 7th ed, Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, et al (Eds), Mosby, St. Louis 2009. 1205 p.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы [интернет]. — М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; 2015. — 34 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu krapivnitsy [Internet]. Moscow: Rossijskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov; 2015. 34 p. (In Russ).] Доступно по: http://expodata.info/wp-content/uploads/2016/02/11_Federalnye-klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-i-lecheniyu-krapivnitsy.pdf. Ссылка активна на 12.12.2018.
9. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397.
10. Pite H, Wedi B, Borrego LM, et al. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(5):500–508. doi: 10.2340/00015555-1573.
11. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, et al. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(2):102–108. doi: 10.1111/j.0736-8046.2004.21202.x.
12. Петер Г. Хегер. *Детская дерматология*. — М.: Издательство Панфилова / Бином. Лаборатория знаний; 2013. — 634 с. [Peter G. Kheger. *Detskaya dermatologiya*. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova / Binom. Laboratoriya znaniy; 2013. 634 p. (In Russ).]
13. Maxim E, Aksut C, Tsoi D, Dellavalle R. Global burden of urticaria: insights from the 2016 global burden of disease study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):567–569. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.026.
14. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадце М.Д. *Лихорадочные синдромы у детей*. — М.: Союз педиатров России; 2011. — 208 с. [Baranov AA, Tatochenko VK, Bakradze MD. *Likhoradochnye sindromy u detej*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. 208 p. (In Russ).]
15. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010;65(4):459–466. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x.
16. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, et al. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites — a systematic review. *Allergy*. 2016;71(3):308–332. doi: 10.1111/all.12818.
17. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, et al. Association between urticaria and virus infections: a systematic review. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(1):18–22. doi: 10.2500/aap.2016.37.3915.
18. Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. Urticaria and bacterial infections. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(4):295–302. doi: 10.2500/aap.2014.35.3764.
19. Akoglu G, Atakan N, Cakir B, et al. Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(4):257–262. doi: 10.1007/s00403-011-1203-3.
20. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, et al. A popular myth — low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria — fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(4):650–655. doi: 10.1111/jdv.13966.
21. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(4):344–348 e341. doi: 10.1016/j.anai.2016.01.016.
22. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias — the EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780–802. doi: 10.1111/all.12884.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А1. Состав рабочей группы

Баранов А.А., акад. РАН, д.м.н., профессор, почетный председатель Исполкома Союза педиатров России

Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН, д.м.н., профессор, председатель Исполкома Союза педиатров России

Хаитов Р.М., акад. РАН, президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ)

Ильина Н.И., профессор, д.м.н., первый вице-президент, генеральный директор РААКИ

Вишнёва Е.А., к.м.н., член Союза педиатров России

Алексеева А.А., к.м.н., член Союза педиатров России

Калугина В.Г., член Союза педиатров России

Селимзянова Л.Р., к.м.н., член Союза педиатров России

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска — 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.**Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs)**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Таблица A2. Схема для оценки уровня рекомендаций

Table A2. Scheme for assessing the level of recommendations

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1A Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
1B Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев
1C Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых прежде всего просили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (аллергологов-иммунологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых прежде всего просили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (1–2) на основании соответствующих уровней доказательств (A–C) и индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций (табл. A2).

Таблица А2. Схема для оценки уровня рекомендаций (Окончание)

Table A2. Scheme for assessing the level of recommendations (End)

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

Приложение А3. Связанные документы

Порядок оказания медицинской помощи

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи».
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 07.11.2012 № 606н «Об утверждении Порядка оказания медицинской

помощи населению по профилю «аллергология и иммунология»».

Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при крапивнице, ангионевротическом отеке (коды по МКБ-10: L50; T78.3)

1. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»

Приложение Г1. Основные вопросы при сборе анамнеза при крапивнице

1. Описание элементов пациентом/представителями пациента. Основная жалоба — зуд или жжение кожи в месте образования волдыря
2. Наличие и/или отсутствие ангиоотек и их локализация
3. Начало заболевания, длительность данного эпизода крапивницы (более или менее 6 нед)
4. «Продолжительность жизни» одного элемента (от нескольких минут до нескольких часов, но не более 24 ч). При острой крапивнице уртикарии исчезают быстрее (в течение нескольких часов)
5. Цикличность появления элементов (время суток, день менструального цикла)
6. Наличие вторичных изменений: следует уточнить, исчезает элемент бесследно или оставляет пигментацию, сосудистый рисунок, шелушение
7. Эффективность H ₁ -антигистаминных лекарственных средств: следует оценить предшествующее лечение
8. Наличие атопических заболеваний, крапивницы или уртикарного дермографизма в личном и семейном анамнезе
9. Связь обострения с приемом ацетилсалициловой кислоты и/или прочих нестероидных противовоспалительных либо других лекарственных препаратов
10. Наличие физических стимулов обострения крапивницы (механические, термические; физическая нагрузка)

11. Выявление предшествующих или настоящих хронических или острых заболеваний, перенесенных хирургических вмешательств, переливания крови и ее компонентов, выезда в регионы с высоким риском заражения инфекционными или паразитарными заболеваниями, посещение мест общественного питания
12. Связь обострений с приемом пищи
13. Увлечения ребенка (рисование и т.п.)
14. Результаты ранее проведенного обследования
15. Продолжительность и периодичность заболевания
16. Психосоматические и психиатрические расстройства
17. Наличие стресса, стрессовых факторов
18. Наличие заболеваний и состояний, ассоциированных с хронической крапивницей*: — вирусные инфекции (например, гепатит А и В); — паразитарные инвазии; — грибковые поражения (например, кандидоз); — хронические воспалительные поражения пищеварительной системы (гастрит, ассоциированный с <i>Helicobacter pylori</i> , гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, холецистит); — аутоиммунные заболевания (системные заболевания соединительной ткани, воспалительные заболевания кишечника, CAPS и TRAPS синдромы; аутоиммунный тиреоидит); — паранеоплазия

Примечание. * — в данном случае крапивница не является непосредственно заболеванием, и ее следует расценивать как симптом основного заболевания.

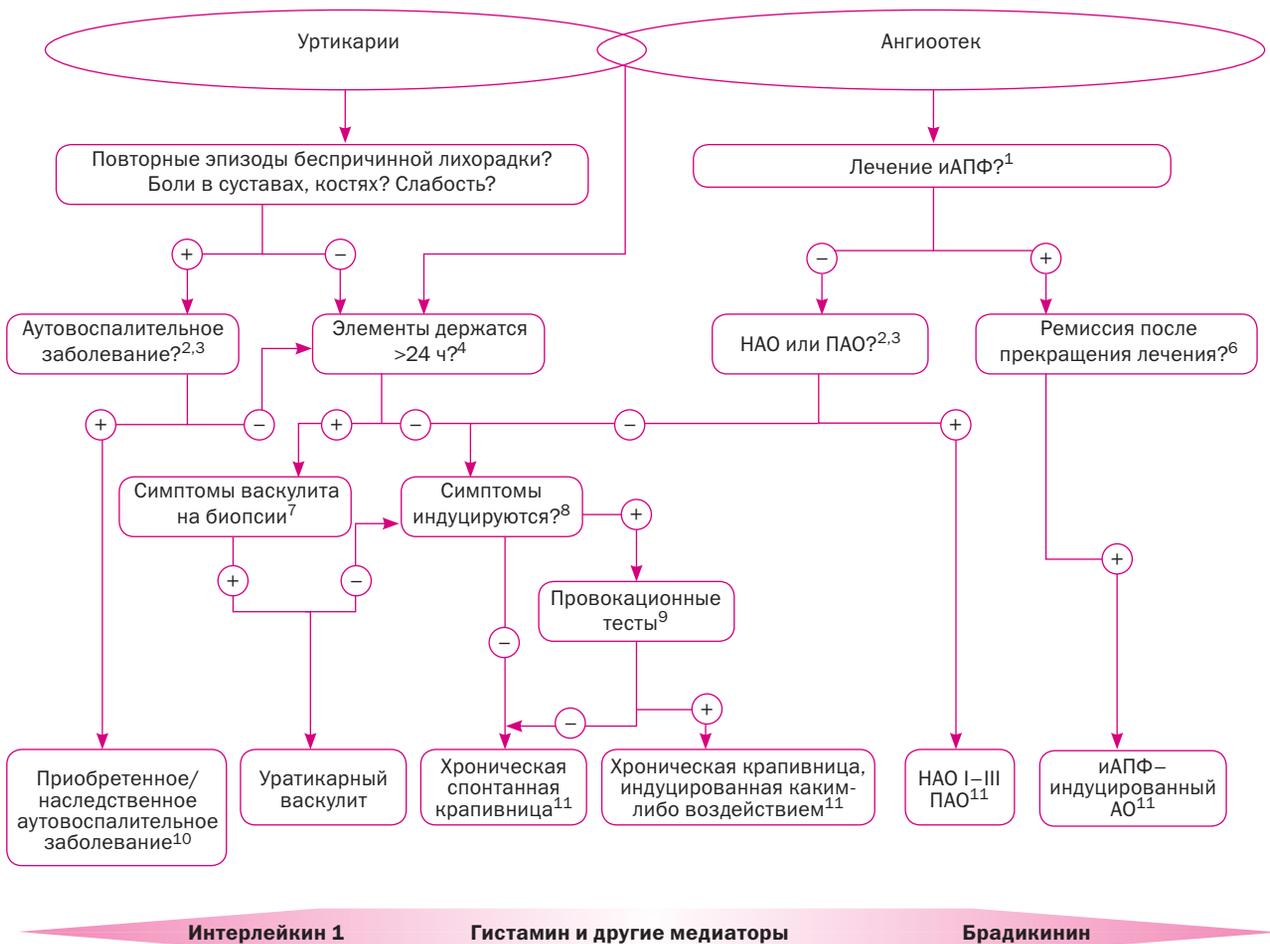
Приложение Г2. Вопросы для определения аллергического характера крапивницы

1. Как быстро появляются симптомы крапивницы после контакта с причинным аллергеном?
2. Есть ли связь между симптомами, употреблением пищевых продуктов, физической нагрузкой?
3. Появляются ли симптомы только после контакта с аллергеном, к которому у пациента есть гиперчувствительность (шерсть кошки и других животных, пыльца растений и т.д.)?
4. Могут ли симптомы быть вызваны лекарственными препаратами, которые принимает пациент (ацетилсалициловая кислота / НПВП / антибиотики)?
5. Связано ли возникновение крапивницы с ужалением/укусами насекомых?

Приложение Г3. Оценка активности крапивницы в баллах для определения степени тяжести ее течения по шкале UAS7

Степень	Количество волдырей	Кожный зуд
0	Отсутствуют	Отсутствуют
1	Малое (< 20 волдырей за 24 ч)	Слабый (имеется, но не беспокоит)
2	Умеренное (20–50 волдырей за 24 ч)	Умеренный (беспокоит, но не оказывает существенного влияния на повседневную деятельность или сон)
3	Большое (> 50 волдырей за 24 ч или большая поверхность, состоящая из волдырей)	Сильный (выраженный зуд, значительно влияет на повседневную деятельность и/или сон)

Приложение Г4. Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся наличием волдырей и/или ангиоотек
[9, адаптировано]



Примечание. НАО/ПАО — наследственный/приобретенный ангионевротический отек, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

1 — наряду с ингибиторами АПФ антагонисты рецепторов к ангиотензину II также могут вызывать ангиоотеки, хотя и реже, чем иАПФ;

2 — следует тщательно собрать семейный анамнез, уточнить возраст дебюта заболевания;

3 — определить уровень маркеров воспаления (СРБ, СОЭ), нейтрофильные инфильтраты при биопсии кожи, провести поиск мутаций генов на предмет врожденных периодических синдромов, сопровождающихся периодической лихорадкой (CAPS), если имеются веские подозрения;

4 — следует уточнить, как долго сохраняется отдельный элемент крапивницы;

5 — определить уровень C4-, C1-ингибиторов и их функцию, дополнительно — тесты на антитела к C1q- и C1-ингибитору при подозрении на приобретенный ангионевротический отек; провести поиск мутаций, если вышеперечисленные тесты в пределах нормы, но клиническая картина у пациента соответствует наследственному ангионевротическому отеку;

6 — если через 6 мес после отмены иАПФ не наступила ремиссия — исследуйте C1-ингибитор;

7 — имеются ли в биоптате пораженного участка кожи повреждения мелких сосудов сосочкового и ретикулярного слоев дермы и/или фибриноидные отложения периваскулярной и интерстициальной локализации, позволяющие предполагать уртикарный васкулит?

8 — следует уточнить, появляются ли уртикарии при физическом воздействии (тепло, холод, вибрация, давление, инсоляция и т.д.);

9 — рассмотреть проведение провокационного тестирования у пациента с предположительной индуцированной крапивницей (Приложение Г6) [22];

10 — приобретенные аутовоспалительные синдромы, включая синдром Шницлера, системный ювенильный идиопатический артрит, врожденные криопиринассоциированные синдромы (CAPS): семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла–Уэлса, мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID), гораздо реже — гипер-IgD-синдром; периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена-рецептора TNF (TRAPS);

11 — иногда возникновение рецидивирующего ангиоотека не связано ни с тучными клетками, ни с брадикинином: патогенетические механизмы остаются неизвестными, что классифицируется как «идиопатический ангиоотек».

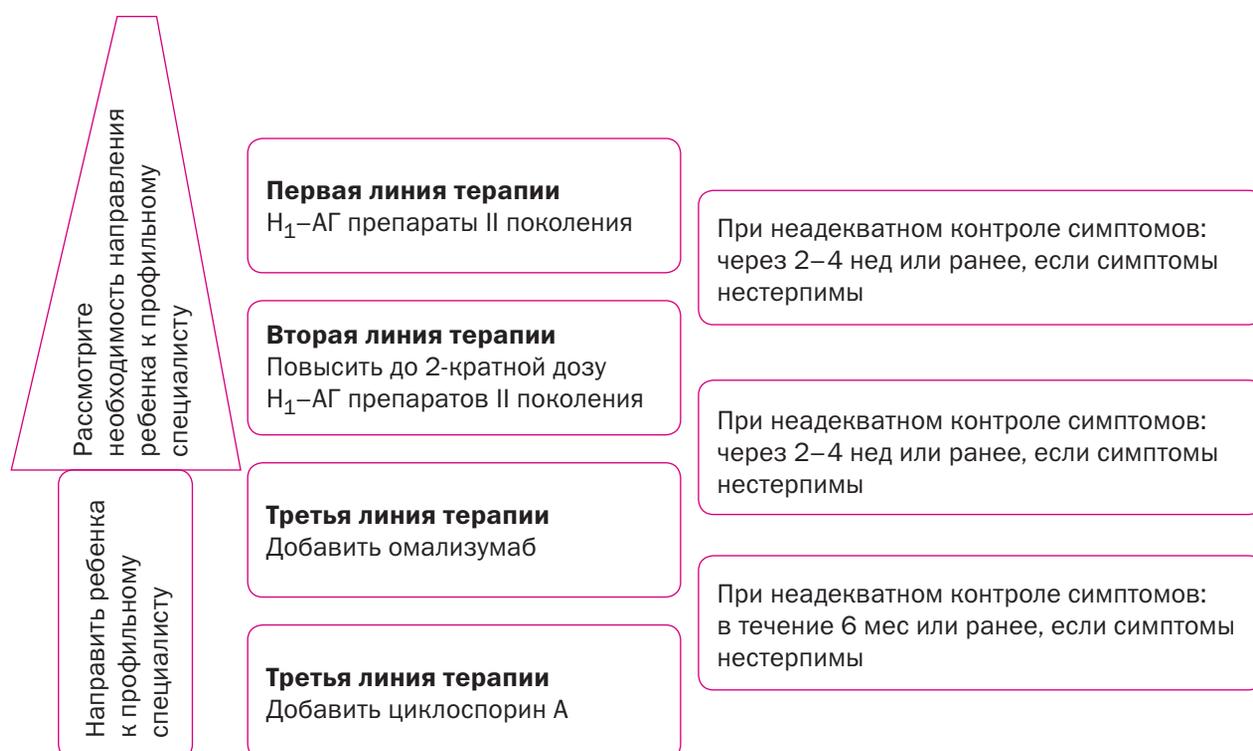
Приложение Г5. Ключевые вопросы для подтверждения/исключения васкулита у пациентов

Уртикарии существуют более 24 ч?
Для высыпаний более характерны жжение и боль, чем зуд?
Остаются ли на коже резидуальные геморрагии, пурпура, гиперемия?
Есть ли у пациента другие симптомы заболевания, например повышение температуры, артралгия, недомогание?

Приложение Г6. Диагностические тесты при физической и других типах крапивницы [9, адаптировано]

Тип	Подтип	Обязательное диагностическое обследование	Расширенное диагностическое обследование
Физическая крапивница	Холодовая контактная	Апликация кубика льда в область предплечья на 2–5 мин. Выполнение физических упражнений в течение 5 мин на холоде (4°C) для диагностики холодовой холинергической крапивницы. Пребывание в холодной комнате без одежды в течение 5–7 мин для диагностики системной холодовой крапивницы. При сопутствующем дермографизме нужно провести модифицированный тест: погрузить предплечье в холодную воду на 2–5 мин	Клинический анализ крови, СРБ, криопротейны
	Замедленная крапивница от давления	Тест с давлением	Не показано
	Тепловая контактная	Тепловой провокационный тест	Не показано
	Солнечная крапивница	Ультрафиолет и видимый свет разной длины волны	Исключить другие фотодерматозы, в т.ч. фотосенсибилизацию на фоне приема некоторых антибиотиков (например, ципрофлоксацина, доксициклина), фитопрепаратов, содержащих зверобой
	Дермографическая крапивница	Вызвать дермографизм	Клинический анализ крови, СРБ
Другие типы	Аквагенная крапивница	Приложить влажную ткань, смоченную водой температуры тела, на 10–20 мин	Не показано
	Холинергическая крапивница	Физическая нагрузка и горячая ванна (40–45°C) на 10–20 мин	Не показано
	Контактная крапивница	Патч- или прик-тесты	Не показано
	Анафилаксия/ крапивница, провоцируемая физической нагрузкой	Физическая нагрузка с/без пищевых продуктов в зависимости от данных анамнеза	Не показано

Приложение Г7. Ступени лечения крапивницы [9]



Комментарий. При тяжелом обострении короткий курс системных глюкокортикостероидов (3–7 дней, максимум 10 дней) может быть проведен на любой ступени терапии.

Приложение Г8. Альтернативные мероприятия и препараты для лечения крапивницы*

Воздействие	Препарат/вмешательство	Показание
Диета	Диета с исключением псевдоаллергенов	Хроническая идиопатическая (спонтанная) крапивница
Иммуносупрессия	Метотрексат**	Хроническая спонтанная крапивница ± замедленная крапивница от давления
	Микофенолата мофетил**	Аутоиммунная хроническая спонтанная крапивница
Блокада лейкотриеновых рецепторов	Монтелукаст**	Хроническая спонтанная крапивница, замедленная крапивница от давления
Симптоматическое лечение кожного зуда	Гидроксизин	Острая и хроническая спонтанная крапивница

Примечание.

* — данные рекомендации имеют низкий уровень доказательной базы, однако клинический опыт показывает, что они могут быть рассмотрены в ряде ситуаций по индивидуальным показаниям [9].

** — согласно инструкции, в показаниях для применения препарата отсутствует крапивница, однако данное лекарственное средство включено в международные рекомендации [9]. В связи с этим применение препарата у детей с крапивницей возможно по решению врачебной комиссии медицинской организации с одобрения Локального этического комитета медицинской организации (при его наличии) при получении информированного согласия родителей/законных представителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

Приложение Г9. Расшифровка примечаний

...Ж — лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год (Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 № 2738-р).

...ВК — лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицин-

ского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 № 2738-р).

DOI: 10.15690/pf.v16i2.2004

А.А. Баранов¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Т.В. Сергеева³, О.В. Чумакова³, С.С. Паунова³, Н.З. Зокиров⁴, О.В. Комарова³, Т.В. Маргиева¹, В.К. Таточенко³, М.Д. Бакрадзе³, Е.Н. Цыгина³, О.И. Зробок³, Т.В. Вашурин³, И.Н. Лупан⁵, М.Ю. Каган⁶, А.Н. Цыгин³

¹ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁴ Центральная детская клиническая больница федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

⁵ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация

⁶ Областная детская клиническая больница, Оренбург, Российская Федерация

Петлевые тубулопатии: синдром Барттера

Контактная информация:

Цыгин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий нефрологическим отделением НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-04-49, e-mail: tcygin@nczd.ru

Статья поступила: 11.04.2019 г., принята к печати: 14.05.2019 г.

Авторами представлены основные положения актуальных клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям с синдромом Барттера — нарушением функции почечных канальцев (петли Генле) с развитием гипокалиемии, гипохлоремии, метаболического алкалоза и гиперренинемического гиперальдостеронизма. Рассматриваются особенности эпидемиологии, этиологии и патогенеза. Освещены вопросы дифференциальной диагностики, лечения, основанного на принципах доказательности.

Ключевые слова: тубулопатии, синдром Барттера, диагностика, лечение, клинические рекомендации, дети.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Чумакова О.В., Паунова С.С., Зокиров Н.З., Комарова О.В., Маргиева Т.В., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Цыгина Е.Н., Зробок О.И., Вашурин Т.В., Лупан И.Н., Каган М.Ю., Цыгин А.Н. Петлевые тубулопатии: синдром Барттера. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (2): 85–90. doi: 10.15690/pf.v16i2.2004)

Alexander A. Baranov¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Tatyana V. Sergeeva³, Olga V. Chumakova³, Svetlana S. Paunova³, Nurali Z. Zokirov⁴, Olga V. Komarova³, Tea V. Margieva¹, Vladimir K. Tatochenko³, Maya D. Bakradze³, Elena N. Tsygina³, Olga I. Zrobok³, Tatiana V. Vashurina³, Irina N. Lupan⁵, Mikhail Yu. Kagan⁶, Alexey N. Tsygin³

¹ Central Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁴ Central Children's Hospital of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

⁵ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

⁶ Regional Children's Hospital, Orenburg, Russian Federation

Loop tubulopathies: Bartter's syndrome

The authors provide a review of current clinical guidelines regarding medical care provided to children with Bartter's syndrome — impaired renal tubular function (loop of Henle) with the development of hypokalemia, hypochloremia, metabolic alkalosis and hyperreninemic hyperaldosteronism. The specifics of disease epidemiology, etiology and pathogenesis are described. The issues of differential diagnosis and treatment based on the principles of evidence are covered.

Key words: tubulopathies, Bartter's syndrome, diagnosis, treatment, clinical guidelines, children.

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Sergeeva Tatyana V., Chumakova Olga V., Paunova Svetlana S., Zokirov Nurali Z., Komarova Olga V., Margieva Tea V., Tatochenko Vladimir K., Bakradze Maya D., Tsygina Elena N., Zrobok Olga I., Vashurina Tatiana V., Lupan Irina N., Kagan Mikhail Yu., Tsygin Alexey N. Loop tubulopathies: Bartter's syndrome. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (2): 85–90. doi: 10.15690/pf.v16i2.2004)

ВВЕДЕНИЕ

Клинические рекомендации разработаны на основании клинического опыта авторского коллектива в диагностике, лечении и ведении детей с тубулопатиями¹.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Определение

Тубулопатии — канальцевые болезни почек, характеризующиеся различными нарушениями тубулярного транспорта электролитов, минералов, воды и органических субстанций, наследственного (первичные тубулопатии) или приобретенного (вторичные тубулопатии) характера.

По локализации транспортного дефекта различают проксимальные, петлевые и дистальные тубулопатии.

Синдром Барттера — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефектом реабсорбции натрия и хлоридов в толстом восходящем колене петли Генле, для которого характерно развитие гипокалиемии, гипохлоремии, метаболического алкалоза и гиперренинемического гиперальдостеронизма [1–4].

Этиология и патогенез

Неонатальный синдром Барттера (тип I) (OMIM 601678) — мутация гена *NKCC2* (локус SLC12A1, хромосома 15q21.1): первичный дефект натрий/калий хлоридного котранспортера (Na-K-2CL) толстого восходящего колена петли Генле.

Неонатальный синдром Барттера (тип II) (OMIM 241200) — мутация гена *ROMK* (локус KCNJ1, хромосома 11q24.3): нарушение функции канала ROMK (АТФ-чувствительный ректифицирующий калиевый канал) толстого восходящего колена петли Генле.

Классический синдром Барттера (тип III) (OMIM 607364) — мутация гена *CLCNKB* (1p36.13): дефект структуры канала CLC-Kb (почечно-специфичный хлоридный канал) толстого восходящего колена петли Генле.

Неонатальный синдром Барттера, ассоциированный с сенсоневральной тугоухостью (тип IV) (OMIM 602522) — мутация гена *BSND* (1p32.3): нарушение структуры мембраносвязанной субъединицы хлоридных каналов ClC-K (ClC-Ka, ClC-Kb).

При типе I неонатального варианта первичный дефект $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-2Cl}^-$ -котранспортера приводит к нарушению реабсорбции натрия в толстом восходящем колене петли Генле. Потеря натрия ведет к снижению внутрисосудистого объема, активации продукции ренина и альдостерона, повышению фракционной экскреции калия с последующей гипокалиемией и метаболическим алкалозом.

При типе II неонатального варианта нарушение функции канала ROMK препятствует возвращению реабсорбированного калия в просвет толстого восходящего колена петли Генле, что снижает функцию $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-2Cl}^-$ -котранспортера.

При неонатальном варианте синдрома Барттера развиваются гиперкальциурия и нефрокальциноз.

Классический вариант (тип III) сопровождается нарушением транспорта хлоридов через базолатеральную мембрану обратно в циркуляцию, что ведет к гиповолемии и последующей активации ренин-ангиотензиновой системы с развитием гипокалиемического метаболического алкалоза.

Нефрокальциноз отсутствует.

Эпидемиология

Синдром Барттера является крайне редким заболеванием. Точная частота встречаемости в России

и Соединенных Штатах Америки неизвестна; в Швеции — 1,2 случая на 1 млн человек.

Кодирование по МКБ-10

N25 Нарушения, развивающиеся в результате дисфункции почечных канальцев:

N25.8 Другие нарушения, обусловленные дисфункцией почечных канальцев.

N25.9 Нарушение функции почечных канальцев уточненное.

Примеры диагнозов

- Синдром Барттера (тип III), классический вариант. Хроническая болезнь почек, 1-я стадия.
- Синдром Барттера (тип I), неонатальный вариант. Хроническая болезнь почек, 1-я стадия.

Классификация

Различают неонатальный и классический синдром Барттера.

ДИАГНОСТИКА

Жалобы и анамнез:

- полигидрамнион/недоношенность;
- низкая масса тела при рождении;
- задержка роста;
- полиурия (с эпизодами тяжелой дегидратации)/полидипсия;
- мышечная гипотония;
- судороги.

Физикальное обследование

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, мышечной системы; подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений; аускультацию легких, сердца; пальпацию живота; учет объема выпитой жидкости, диуреза.

Характерны:

- низкий/крайне низкий рост, вес;
- мышечная гипотония;
- полиурия.

Лабораторная диагностика

Рекомендуется исследование:

- кислотно-щелочного состояния (рН крови, стандартный бикарбонат — HCO_3^- , BE);
- биохимического анализа суточной мочи (кальций);
- соотношения кальций/креатинин в разовой порции мочи (вторая утренняя порция);
- биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, кальций, магний, креатинин (*сила рекомендации 3; уровень доказательств C²*) [1, 2, 4].

Комментарий. К основным диагностическим критериям синдрома Барттера относятся гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия, метаболический алкалоз, гиперкальциурия (неонатальный вариант), нефрокальциноз (неонатальный вариант). При классическом варианте синдрома нефрокальциноз отсутствует [1, 2, 4].

Инструментальная диагностика

Для постановки классического либо неонатального синдрома Барттера рекомендуется проведение ультра-

¹ см. Приложение А1.

² Силу рекомендаций и уровень доказательств см. в Приложении А1, табл. 1, 2.

звукового исследования (УЗИ) почек с целью выявления нефрокальциноза.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз проводят с синдромом Гительмана; семейной гипомагниемией с гиперкальциурией/нефрокальцинозом; всеми случаями гипокалиемического алкалоза, обусловленного избыточным применением петлевых или тиазидных диуретиков, рвотой, кишечной потерей натрия и калия, потерей хлорида через кожу при муковисцидозе.

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение

Рекомендовано устранение дегидратации путем продолжительных инфузий изотонического раствора хлорида натрия^Ж и восполнение недостатка хлорида калия^Ж, иногда в сочетании со спиронолактоном^{Ж,ВК} [1, 2, 4] (сила рекомендации 3; уровень доказательств С).

Лечение индометацином может быть рекомендовано не ранее 4–6-й нед жизни. Обычной дозы — 0,5–1 мг/кг в день (в 3–4 приема) — как правило, достаточно для устранения гипокалиемии и метаболического алкалоза без последующего введения хлорида калия. Иногда необходимо дальнейшее повышение дозы до 2–3 мг/кг в день (сила рекомендации 3; уровень доказательств С) [1, 2, 4]. Лечение назначают пожизненно.

Комментарий. Применение препарата у детей *off label* (вне зарегистрированных в инструкции лекарственных средства показаний) осуществляется при наличии подписанного информированного согласия родителей/законных представителей (индометацин в виде таблеток официально разрешен к применению с 14-летнего возраста).

Таблица 1. Организационно-технические условия оказания медицинской помощи

Table 1. Organizational and technical aspects of medical care

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно / в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 2. Критерии качества оказания медицинской помощи

Table 2. Criteria for the quality of care

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств и убедительности рекомендаций
1	Выполнено исследование кислотно-щелочного состояния крови	D
2	Выполнено исследование биохимического анализа крови (калий, натрий, хлориды, кальций, магний, креатинин)	D
3	Выполнено исследование биохимического анализа мочи (кальций)	D
4	Выполнено ультразвуковое исследование почек	D

Примечание. D — консенсус экспертов (низкий).

Note. D — expert consensus (low).

^Ж лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р).

^{ВК} лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р).

³ см. Приложение Б.

⁴ Порядки и стандарты оказания медицинской помощи — Приложение А2.

Хирургическое лечение

Не существует.

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Не существует.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Рекомендуется генетическое консультирование родителей детей с синдромом Барттера с целью объяснения закономерностей наследования и прогнозирования рисков повторения болезни при последующих беременностях.

Ведение пациентов³

Контроль кислотно-щелочного состояния, электролитов (калий, натрий, хлориды), кальция и креатинина сыворотки — 1 раз в 2 мес (после подбора оптимальной дозы индометацина).

УЗИ почек — не менее 1 раза в год после установления диагноза неонатального синдрома Барттера.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ/СИНДРОМА

Исходы и прогноз

В большинстве случаев благоприятный. Интеллектуальное развитие не страдает. При неонатальном синдроме Барттера гиперкальциурия сохраняется, нефрокальциноз медленно прогрессирует, приводя к почечной недостаточности.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ⁴ (табл. 1, 2)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота встречаемости тубулопатий среди детского населения крайне редка, в связи с чем четкая топическая диагностика канальцевых нарушений представляет определенные трудности.

Несмотря на разнообразие тубулопатий, основу их диагностики составляет раннее выявление таких клинических симптомов, как артериальная гипертензия/гипотензия, полидипсия, полиурия, рахитоподобные изменения, с последующим исследованием и определением нарушений кислотно-щелочного состояния (метаболический ацидоз/алкалоз), натрий-калиевого и кальций-фосфорного гомеостаза.

Своевременное назначение адекватной патогенетической терапии позволяет предотвратить многие серьезные осложнения.

Диагностика и лечение пациентов с тубулопатиями проводится врачом-нефрологом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Детская нефрология: практическое руководство.* / Под ред. Э. Лоймана, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. — М.: Литтерра; 2010. — 400 с. [*Detskaya nefrologiya: prakticheskoe rukovodstvo.* Ed by E Lojman, AN Tsygin, AA Sarkisyan. Moscow: Litterra; 2010. 400 p. (In Russ).]
2. Fremont OT, Chan JC. Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *World J Pediatr.* 2012;8(1):25–30. doi: 10.1007/s12519-012-0333-9.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

ORCID

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Т.В. Маргиева

<http://orcid.org/0000-0002-2395-1322>

О.В. Комарова

<http://orcid.org/0000-0001-7609-0936>

Т.В. Вашурина

<http://orcid.org/0000-0002-3308-3039>

О.И. Зробок

<http://orcid.org/0000-0001-5010-0956>

Е.Н. Цыгина

<http://orcid.org/0000-0002-0336-5449>

А.Н. Цыгин

<http://orcid.org/0000-0001-6301-9313>

3. Krämer BK, Bergler T, Stoelcker B, Waldegger S. Mechanisms of disease: the kidney-specific chloride channels ClCKA and ClCKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(1):38–46. doi: 10.1038/ncpneph0689.
4. Puricelli E, Bettinelli A, Borsa N, et al. Long-term follow-up of patients with Bartter syndrome type I and II. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(9):2976–2981. doi: 10.1093/ndt/gfq119.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А1. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-детские нефрологи;
- врачи-педиатры;
- врачи общей врачебной практики (семейные врачи);
- врачи-генетики;
- врачи-эндоскописты;
- врачи-рентгенологи;
- врачи функциональной диагностики;
- студенты медицинских вузов;
- обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска — 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых прежде всего просили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых прежде всего просили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций на основании соответствующих уровней доказательств приводится при изложении текста рекомендаций (уровни достоверности и сила рекомендаций сформулированы на основании проведенного анализа; табл. 1, 2).

Таблица 1. Уровни достоверности

Table 1. Confidence levels

Уровень	Тип данных
1a	Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)
1b	Данные получены по результатам одного РКИ
2a	Доказательства получены на основе метаанализов исследований без рандомизации
2b	Хотя бы одно хорошо выполненное квазиэкспериментальное исследование
3	Хорошо выполненные неэкспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или случай-контроль
4	Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт признанного авторитета

Таблица 2. Градация качества рекомендации

Table 2. Grading quality of recommendations

Уровень	Качество доказательности	Основание рекомендаций	Расшифровка
A	Высокий	Большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при метаанализе нескольких РКИ	Реальный эффект соответствует предполагаемому
B	Умеренный	Небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных	Истинный эффект близок к предполагаемому, но есть вероятность различий
C	Низкий	Нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов	Истинный эффект может значительно отличаться от предполагаемого
D	Очень низкий	Выработка группой экспертов консенсуса по определенной проблеме	Предполагаемый эффект очень неопределенный и в большом проценте случаев может быть далек от истины

Приложение А2. Связанные документы: порядки и стандарты оказания медицинской помощи

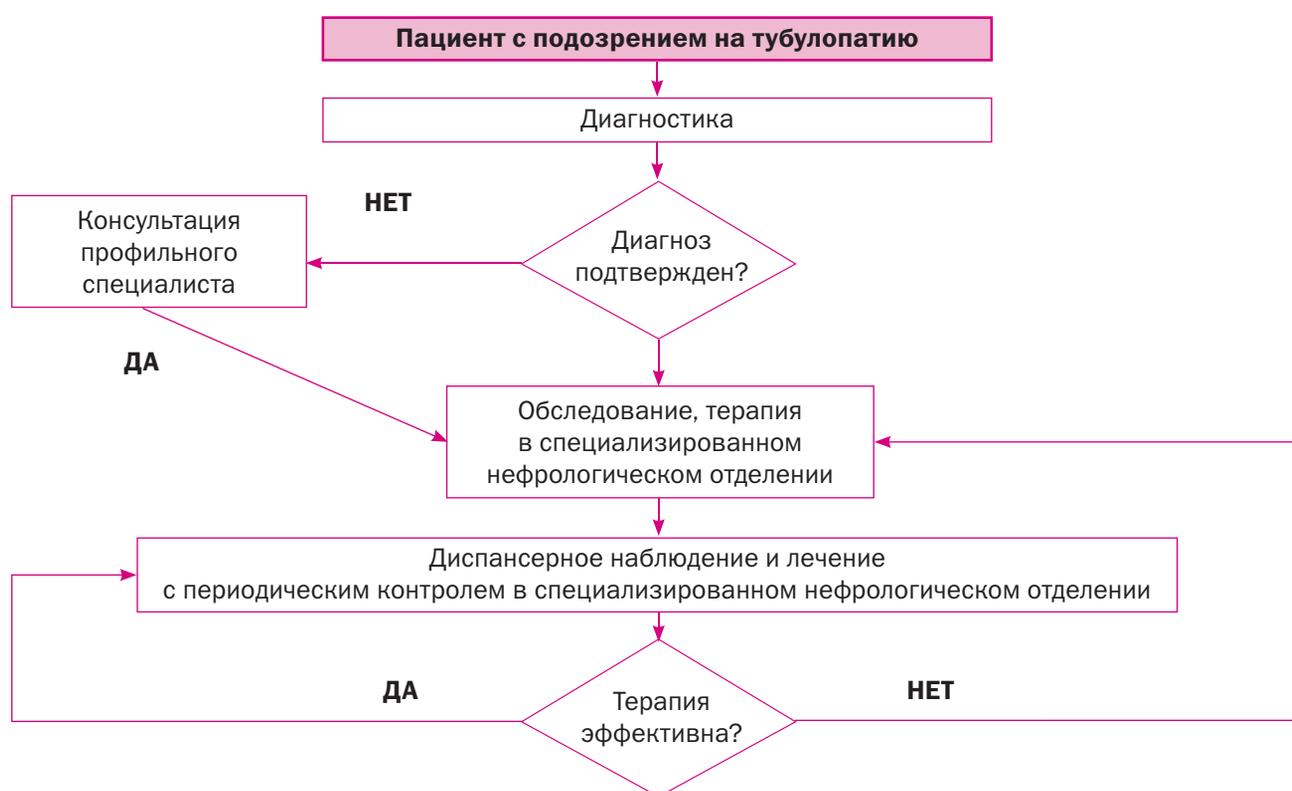
Порядки оказания медицинской помощи

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи».
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 917н «Об утверждении Порядка ока-

зания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями».

Стандарты оказания медицинской помощи

1. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 № 762н «Стандарт специализированной медицинской помощи при нарушениях, развивающихся в результате дисфункции почечных канальцев (тубулопатии)».



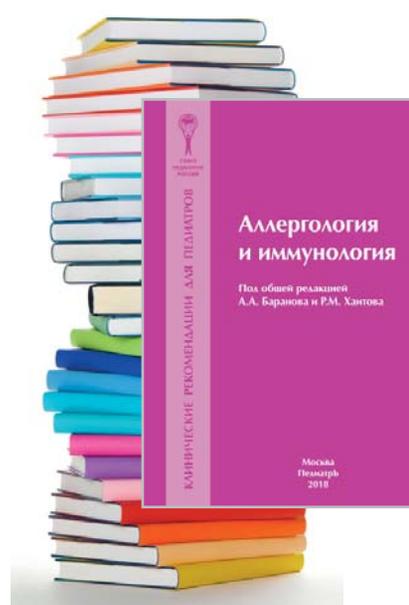
АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ. Клинические рекомендации для педиатров

Под общей редакцией Л.С. Намазовой-Барановой,
А.А. Баранова и Р.М. Хаитова

4-е изд., испр. и доп. М.: Изд-во «ПедиатрЪ», 2018. — 492 с.

Издание содержит клинические рекомендации по аллергическим болезням и патологии иммунной системы, а также вакцинации, которые подготовлены ведущими специалистами Союза педиатров России и других профессиональных ассоциаций врачей на основе принципов доказательной медицины. Рассмотрены вопросы патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы, алгоритм действия врача при неотложных аллергических состояниях. Представлены диагностические критерии основных форм иммунодефицитов и принципы их лечения. Помимо общих вопросов вакцинации, авторы акцентируют внимание на иммунопрофилактике наиболее «проблемной» категории пациентов—детей с аллергической патологией и иммунодефицитными состояниями.

Книга предназначена для практикующих врачей: педиатров, терапевтов, аллергологов, дерматологов, иммунологов; студентов медицинских вузов, а также научных сотрудников.



DOI: 10.15690/pf.v16i2.2005

И.А. Беляева^{1, 2}, Е.П. Бомбардинова³, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 4},
Е.А. Вишнёва^{1, 3, 4}, П.Е. Садчиков¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация³ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация⁴ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

Дизонтогении микробиоты кишечника у детей первых месяцев жизни как фактор формирования атопии

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, руководитель неонатологической службы «Морозовская ДГКБ ДЗМ», профессор кафедры факультетской педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, тел.: +7 (499) 236-31-21, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 23.03.2019 г., принята к печати: 14.05.2019 г.

В статье отражены современные взгляды на связь формирования микробиоты кишечника у детей первого года жизни с риском развития атопических заболеваний (атопического дерматита и бронхиальной астмы). Обсуждаются исследования генетической предрасположенности к атопии и влияния эпигенетических факторов на регуляцию экспрессии генов, ответственных за гиперпродукцию иммуноглобулинов класса E. Проанализированы характеристики микробиоты младенцев с уже развившимися атопическими заболеваниями и детей из группы риска по атопии. У детей, впоследствии сформировавших атопию, состав микробиоты кишечника при рождении характеризуется сниженным содержанием бифидобактерий и высоким — условно-патогенных микроорганизмов. Установлена триггерная роль активных метаболитов измененной микробиоты в трансформации T-регуляторных клеток. Подтверждена превентивная роль адекватного грудного вскармливания: метаанализы исследований последних лет свидетельствуют о связи продолжительности грудного вскармливания со снижением частоты бронхиальной астмы. Микробиота грудного молока способствует адекватному формированию микробиоты младенца, определяет ее разнообразие и иммуномодулирующее действие. На основе проведенных исследований могут быть разработаны методы направленной коррекции кишечной микробиоты у детей группы риска по атопии.

Ключевые слова: атопия, микробиота кишечника, грудные дети, грудное вскармливание, пробиотики.

(Для цитирования: Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., П.Е. Садчиков. Дизонтогении микробиоты кишечника у детей первых месяцев жизни как фактор формирования атопии. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (2): 91–96. doi: 10.15690/pf.v16i2.2005)

Irina A. Belyaeva^{1, 2}, Elena P. Bombardirova³, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 4},
Elena A. Vishneva^{1, 3, 4}, Pavel E. Sadchikov¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation³ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation⁴ Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Gut microbiota dysontogeniya in infants as a factor in the development of atopy

The article describes the modern views on the relationship between altered development of gut microbiota in infants and the risk of developing atopic diseases (atopic dermatitis and bronchial asthma). The studies of genetic susceptibility to atopy and the influence of epigenetic mechanisms involved in the regulation of gene expression responsible for the hyperproduction of immunoglobulin E are discussed. The characteristics of the microbiota of infants with already developed atopic diseases and children at risk of atopy are analyzed. In infants who subsequently developed atopy, the composition of gut microbiota at the birth is characterized by a reduced abundance of bifidobacteria and high content of potentially pathogenic microorganisms. The triggering role of active metabolites of altered microbiota on the differentiation of T-regulatory cells has been established. A preventive effect of optimal breastfeeding has been confirmed: meta-analyses of recent studies indicate a link between the duration of breastfeeding and a decrease in the frequency of bronchial asthma. The microbiota of breast milk contributes to the proper development of the infant's microbiota, determines its diversity and immunomodulating action. On the basis of the conducted research, methods of targeted correction of the intestinal microbiota in children with risk of atopy can be developed.

Key words: atopy, intestinal microbiota, infants, breastfeeding, probiotics.

(For citation: Belyaeva Irina A., Bombardirova Elena P., Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Sadchikov Pavel E. Gut microbiota dysontogeniya in infants as a factor in the development of atopy. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (2): 91–96. doi: 10.15690/pf.v16i2.2005)

АТОПИЧЕСКИЙ МАРШ: ОТ ГЕНЕТИКИ К ЭПИГЕНЕТИКЕ

Вторая половина XX столетия запомнится в истории человечества как время «новой глобальной эпидемии» — широкого распространения аллергических болезней. Уже к 80-м годам XX века более 20% европейского и североамериканского населения имело хотя бы эпизодические проявления аллергической реактивности [1]. За последние 30 лет, по данным Всемирной организации здравоохранения, частота хронических аллергических болезней удвоилась: во всем мире около 5% взрослого населения и 15% детского имеют верифицированный диагноз бронхиальной астмы, атопического дерматита, пищевой аллергии и/или аллергического ринита [2]. Особую тревогу вызывает так называемый атопический марш — закономерное нарастание тяжести аллергической болезни с возрастом: от минимальных проявлений алергодерматоза к сформировавшейся бронхиальной астме [3].

Как известно, атопия — это генетически обусловленная предрасположенность к повышенному образованию реагиновых антител (IgE), что является основным патогенетическим механизмом развития серьезных аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, атопической экземы). В настоящее время полногеномные исследования выявили более 500 генов-кандидатов, связанных с реализацией атопии [4]. Предполагают, что прогрессирующий рост распространенности аллергических заболеваний во многом связан с нарастающим экологическим и климатическим неблагополучием, приводящим к дисбалансу эпигенетических факторов, регулирующих пенетрантность и экспрессию генов-кандидатов [5]. Возможно, с неблагоприятными факторами внешней среды связано также и значительное «омоложение» атопических заболеваний — манифестация их в более раннем возрасте, чем 20–30 лет назад [6]. В связи с этим особую актуальность приобретают поиски принципиально новых подходов к профилактике атопических заболеваний, в частности оценка рисков формирования атопии (на этапе прогенеза, внутриутробного и перинатального онтогенеза), а также разработка направлений «опережающей элиминации» триггеров атопических состояний.

ПРОЕКТ «МИКРОБИОМ ЧЕЛОВЕКА». МУЛЬТИСИСТЕМНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ. МИКРОБИОТА У БОЛЬНЫХ АТОПИЕЙ И ДЕТЕЙ ГРУППЫ РИСКА

Интегративная роль микробиома человеческого организма как в патогенезе многих заболеваний, так и в саногенетических процессах активно изучается в течение трех последних десятилетий [7, 8]. Новый импульс исследованиям в этом направлении, начиная с 2008 г., придал проект национальных институтов здравоохранения США «Микробиом человека» (Human Microbiome Project) [9], нацеленный на секвенирование генома различных микробных сообществ. В ходе реализации проекта обнаружено колоссальное количество видов человеческого микробиома, изучены особенности его состава в зависимости от возраста пациента, состояния здоровья, внешних факторов.

Становление микробиома, прежде всего наиболее важной его части — кишечной микробиоты, начинается еще внутриутробно. При этом количественные и качественные характеристики микробного пейзажа определяются состоянием здоровья беременной, ее эндокринным статусом и характером питания, влияю-

щими в том числе и на последующую транслокацию этой микробиоты в плаценте и околоплодных водах [10–12]. На «стартовую» микробиоту новорожденного влияют способ родоразрешения и продолжительность беременности [13, 14]. Установлено, что при самостоятельных родах микробиота кишечника младенца идентична вагинальной флоре матери (преобладают представители рода бифидобактерий), тогда как после кесарева сечения новорожденный колонизируется бактериями окружающей среды [13]. Причем различия микробного пейзажа, связанные со способом родоразрешения, прослеживаются у младенцев на протяжении нескольких лет [14, 15]. В пост- и перинатальном периоде на микробиоту здорового ребенка определяющее влияние оказывает характер вскармливания. Как известно, грудное вскармливание обеспечивает доминирование в кишечной микробиоте микроорганизмов — естественных пробиотиков (лакто- и бифидобактерий) [16], при искусственном вскармливании повышены уровни условно-патогенных микроорганизмов [17]. Впоследствии на динамику состава микробиоты влияют особенности введения прикорма, перенесенные заболевания (не только пищеварительного тракта), использование антибактериальных средств [18].

Все негативные сдвиги в составе кишечной микробиоты имеют системные эффекты. Установлены характеристики микробиоты при развитии ожирения [19]; в последние годы описаны дисбиотические нарушения при сахарном диабете, атеросклерозе, онкологических заболеваниях [20, 21]. У детей раннего возраста с текущим атопическим процессом отмечены различные изменения кишечной микробиоты: ее количественное обеднение, снижение разнообразия, появление необычных микробионтов [22]. Нарушения состава кишечной микробиоты у детей с аллергическими заболеваниями могут рассматриваться не только как следствие развивающегося иммунопатологического процесса [23], но и как пусковой фактор атопии [7, 24]. Так, было установлено, что состав микробиоты у детей первых месяцев жизни, у которых впоследствии манифестировали атопические состояния, подтвержденные положительными кожными пробами, существенно отличался от такового у детей контрольной группы: дети с атопией имели в 3 раза более высокое содержание клостридий и почти в 3 раза более низкое содержание бифидобактерий [25, 26]. У детей 4-летнего возраста с бронхиальной астмой ретроспективно (по анализам в возрасте 1–3 мес) обнаружено снижение количества бифидо- и лактобактерий, а также *Faecalibacterium* и *Akkermansia* при повышенном количестве некоторых видов грибов [26]. Описаны различные варианты состава микробиоты во взаимосвязи со степенью выраженности атопических реакций. Так, у детей, развивших к двум годам жизни поливалентную аллергию, в возрасте 1 мес были выявлены наиболее низкие уровни перечисленных выше микробов-комменсалов и наиболее высокие — грибов *Candida* и *Rhodotorula* [26]. Стабильное снижение одного и того же типа индигенных микроорганизмов к 3 мес жизни (в сочетании с нарушением их метаболического профиля) предложено считать предиктором бронхиальной астмы [26, 27]. Триггерная роль активных метаболитов микробов в этом исследовании подтверждена в эксперименте: при инкубации *in vitro* иммунных клеток здоровых доноров с метаболитами (стерильными растворами) нарушенной микробиоты клеточная культура приобретает свойства Т-хелперов 2-го типа, а количество Т-регуляторных клеток снижается (что

характерно для аллергических реакций). В структуре метаболитов микробиоты, связанной с риском аллергии, в этом исследовании выделен липид 12,13-DiHOME (12,13-дигидрокси-9Z-октадеценвая кислота), ответственный за подавление T-регуляторных клеток — «драйвер» формирования иммунопатологического (атопического) фенотипа [26].

ГЛОБАЛЬНАЯ ПРЕВЕНТИВНАЯ РОЛЬ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ. ОТ МИКРОБИОМА ГРУДНОГО МОЛОКА — К ПРОТЕКТИВНОЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЕ МЛАДЕНЦА

Уникальный состав грудного молока обеспечивает не только его высокие нутритивные качества, но и незаменимое иммунопротективное и иммуномодулирующее влияние, поскольку оно содержит многие биологически активные компоненты и свою собственную микробиоту, т.е. комплекс субстратов, обеспечивающих формирование пищевой толерантности через модулирование функций лимфоидной ткани кишечника [28]. По мнению многих зарубежных исследователей, расшифровку тонких механизмов профилактического действия грудного вскармливания в отношении формирования аллергии затрудняет нечеткость и противоречивость дефиниций: с одной стороны — характер вскармливания младенца, с другой — аллергических заболеваний, особенно в их стартовых проявлениях [29]. Ограниченные данные указывают на связь исключительно грудного вскармливания и его различной продолжительности со степенью превентивного действия в отношении аллергии [30]. Возможно, именно поэтому некоторые исследователи подтверждают защитный эффект адекватного грудного вскармливания у детей группы риска по аллергии [31–33], другие — такую связь отвергают [34, 35]. Тем не менее никто не отрицает профилактической роли грудного вскармливания в отношении инфекционных (в т.ч. респираторных) заболеваний, высокая частота которых сопряжена с риском астматического процесса [29, 36]. Метаанализы подтверждают связь продолжительности грудного вскармливания со снижением риска развития астмы [31]. Отмечается, что минимальная для достижения превентивного эффекта длительность грудного вскармливания должна составлять 16 нед [37].

Защитное в отношении алергизации действие грудного молока связывают с содержащимися в нем биоактивными компонентами, индукторами пищевой толерантности — энзимами, гормонами, факторами роста, из которых важнейшее значение имеют секреторный иммуноглобулин А (secretory immunoglobulin, sIgA) и цитокины [38], в частности трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor beta, TGF- β) [39]. В экспериментальных работах установлено, что пероральное введение TGF- β повышает уровень толерантности к пище и предупреждает формирование аллергической реактивности [40]. Одним из предполагаемых важных механизмов обеспечения пищевой толерантности при грудном вскармливании является, как уже было указано выше, протективное действие факторов грудного молока на становление микробиоты кишечника младенца, прежде всего наличие в грудном молоке естественных пребиотиков — галакто-олигосахаридов, а также нуклеотидов, sIgA и лактоферрина [41]. Помимо этого, грудное молоко имеет собственную микробиоту. В нативном грудном молоке обнаружены как необходимые для ребенка бифидо-

и лактобактерии, так и почти 400 видов микробов-сапрофитов (стрептококки, микрококки, непатогенные стафилококки и др.) [42], причем именно микробное разнообразие грудного молока сопряжено с более эффективной защитой от аллергических заболеваний [43, 44]. Некоторые лактобациллы, выделенные из грудного молока, обладают значительным пробиотическим потенциалом [45]. В последние годы получены новые данные о важной саногенетической роли микробиома (бактериома) грудного молока, в т.ч. характеристики его иммуномодулирующих свойств [44], задействованных в защите от инфекций, развития онкологических и аллергических заболеваний. Установлено, что младенец, потребляющий около 800 мл грудного молока в сутки, получает в его составе 10^4 – 10^6 бактериокомменсалов, которые активно размножаются в его кишечнике (а у матери они же обеспечивают профилактику мастита) [46]. Преобладают среди этих микроорганизмов *Lactobacillus gasseri* и *Lactobacillus fermentum* [47]. Современные методы ДНК-диагностики позволили обнаружить в грудном молоке и анаэробные бактерии — *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp. и др. [48]. Выявлено также динамическое разнообразие бактериальных сообществ [49], изменяющееся на протяжении периода лактации.

Установлено, что может быть выделено так называемое ядро бактериома зрелого грудного молока — 9 основных родов бактерий, относительно стабильно присутствующих в молоке (в молозиве этого «ядра» еще нет) [42]. Различные исследователи фиксируют несколько разные компоненты бактериома грудного молока в зависимости от конкретной страны и условий исследования [50–52]. Интересно, что состав бактериома грудного молока существенно отличается от такового кожи груди, но частично совпадает с микробиотой, выделенной из кишечника: предполагается перенос бактерий из него в грудную железу через лимфатическую систему [53]. На бактериом молока также оказывают влияние способ родоразрешения, эндокринный и аллергический статус женщины, получаемое ею лечение (антибиотики), этнические факторы [54, 55]. Так, у женщин с аллергопатологией уровень бифидобактерий в молоке достоверно снижен [56]. Вертикальная передача микробов от матери подтверждена современными методами идентификации бактериальных штаммов [57].

Имуномодулирующие свойства выделенных из грудного молока штаммов лактобацилл подтверждены *in vitro* (модуляция активности мононуклеаров), у лактобацилл другого происхождения этот эффект не обнаружен [58]. Помимо этого, у выделенных из грудного молока *L. gasseri* и *Lactobacillus coryniformis* обнаружено свойство снижать выраженность аллергических реакций на белок коровьего молока [59]. Установлены корреляции между наличием в грудном молоке и в кишечнике здоровых младенцев *Streptococcus viridans*; у детей с atopическими состояниями такая корреляция отсутствует: в их кишечной микробиоте доминирует *Klebsiella* spp. [60].

НАПРАВЛЕННАЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ ДИЗОНТОГЕНИЙ МИКРОБИОМА МЛАДЕНЦЕВ: ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ

Если стратегия обеспечения полноценного грудного вскармливания для детей-потенциальных аллергиков не вызывает никаких сомнений, то вопросы коррекции

микробиоты экзогенными пробиотиками (как один из возможных тактических подходов в профилактике атопии) требуют дальнейшего изучения. С одной стороны, отечественными исследователями показаны безопасность и целесообразность использования некоторых препаратов-пробиотиков для коррекции нарушений микробного пейзажа младенца [61]. С другой стороны, исследования зарубежных авторов не установили связи между использованием пробиотических добавок у младенцев первых 6 мес жизни и снижением риска атопических заболеваний [62]. Вместе с тем опубликованы результаты успешной профилактики атопической экземы у детей путем применения добавок со специфическими *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. в питании кормящих матерей [63]. Следует помнить, что один из основных вопросов использования таких биодобавок — это вопрос их безопасности: у детей с аллергической предрасположенностью в условиях огромного разнообразия предполагаемых препаратов-пробиотиков он требует особого внимания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследований последнего десятилетия подтверждают важную роль эпигенетических факторов в ранней реализации атопических заболеваний и в определении качественного своеобразия патологического процесса. Подтверждена приоритетная значимость грудного вскармливания не только как важного условия профилактики пищевой сенсibilизации, но и как фактора, обеспечивающего адекватное становление кишечной микробиоты у младенцев. Показано, что эта функция женского молока реализуется через его уникальный состав, а также через внесение его специфического микробиома, что имеет важное профилактическое значение у детей группы риска манифестации атопии. К перспективным стратегиям профилактики атопии может быть отнесена разработка способов направленной коррекции кишечной микробиоты у детей группы риска по атопии. В настоящее время выполняются поисковые исследования в этом направлении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;82(3):233–248. doi: 10.1016/s1081-1206(10)62603-8.
2. Основы клинической иммунологии и аллергологии. / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, Л.В. Ганковской, Р.Я. Мешковой. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 152 с. [Osnovy klinicheskoy immunologii i allergologii. Ed by LS Namazova-Baranova, LV Gankovskaya, RYa Meshkova. Moscow: Pediatr; 2016. 152 p. (In Russ).]
3. Намазова-Баранова Л.С., Сновская М.А., Митюшин И.Л., и др. Особенности диагностической аллергии у детей // *Вестник РАМН.* — 2017. — Т.72. — №1. — С. 33–41. [Namazova-Baranova LS, Snovskaya MA, Mitushin IL, et al. Peculiarities of allergy diagnosis in children. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(1):33–41. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn799.
4. Peng C, Van Meel ER, Cardenas A, et al. Epigenome-wide association study reveals methylation pathways associated with childhood allergic sensitization. *Epigenetics.* 2019;14(5):445–466. doi: 10.1080/15592294.2019.1590085.
5. Esteller M. (Ed). *Epigenetics in biology and medicine.* Taylor & Francis Group; 2009. 316 p.
6. Таточенко В.К. *Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство.* — М.: ПедиатрЪ; 2012. — 480 с. [Tatochenko VK. *Bolezni organov dykhaniya u detej: prakticheskoe rukovodstvo.* Moscow: Pediatr; 2012. 480 p. (In Russ).]

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

CONFLICT OF INTERESTS

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

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

ORCID

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Е.П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е. А. Вишнёва

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

П.Е. Садчиков

<https://orcid.org/0000-0001-5915-6219>

7. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Митиш М.Д., и др. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья // *Вопросы современной педиатрии.* — 2017. — Т.16. — №1. — С. 29–38. [Belyaeva IA, Bombardirova EP, Mitish MD, et al. Ontogenesis and dysontogenesis of the gut microbiota in young children: a trigger mechanism of child health disorders. *Current Pediatrics.* 2017;16(1):29–38. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i1.1692.
8. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell.* 2012;148(6):1258–1270. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.035.
9. McGuire AL, Colgrove J, Whitney SN, et al. Ethical, legal, and social considerations in conducting the Human Microbiome Project. *Genome Res.* 2008;18(12):1861–1864. doi: 10.1101/gr.081653.108.
10. Antony KM, Ma J, Mitchell KB, et al. The preterm placental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):653.e1–16. doi: 10.1016/j.ajog.2014.12.041.
11. Pelzer E, Gomez-Arango LF, Barrett HL, Nitert MD. Review: maternal health and the placental microbiome. *Placenta.* 2017;54:30–37. doi: 10.1016/j.placenta.2016.12.003.
12. Chu DM, Antony KM, Ma J, et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med.* 2016;8(1):77. doi: 10.1186/s13073-016-0330-z.

13. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
14. Fouhy F, Watkins C, Hill CJ, et al. Perinatal factors affect the gut microbiota up to four years after birth. *Nature Communications*. 2019;10:1517. doi: 10.1038/s41467-019-09252-4.
15. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):86. doi: 10.1186/s12876-016-0498-0.
16. Matsuyama M, Gomez-Arango LF, Fukuma NM, et al. Breastfeeding: a key modulator of gut microbiota characteristics in late infancy. *J Dev Orig Health Dis*. 2019;10(2):206–213. doi: 10.1017/S2040174418000624.
17. Laursen MF, Bahl MI, Michaelsen KF, Licht TR. First foods and gut microbiotes. *Front Microbiol*. 2017;8:356. doi: 10.3389/fmicb.2017.00356.
18. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):553–564. doi:10.1016/j.chom.2015.04.006.
19. Isolauri E. Microbiota and obesity. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2017;88:95–105. doi: 10.1159/000455217.
20. Wen L, Duffy A. Factors influencing the gut microbiota, inflammation, and type 2 diabetes. *J Nutr*. 2017;147(7):1468S–1475S. doi: 10.3945/jn.116.240754.
21. Kappel BA, Lehrke M. [Microbiome, diabetes and heart: a novel link? (Article in German).] *Herz*. 2019;44(3):223–230. doi: 10.1007/s00059-019-4791-x.
22. Legatzki A, Rösler B, von Mutius E. Microbiome diversity and asthma and allergy risk. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(10):466. doi: 10.1007/s11882-014-0466-0.
23. Kang YB, Cai Y, Zhang H. Gut microbiota and allergy/asthma: from pathogenesis to new therapeutic strategies. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(3):305–309. doi: 10.1016/j.aller.2016.08.004.
24. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):592–602. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.007.
25. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):129–134. doi:10.1067/mai.2001.111237.
26. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. 2016;22(10):1187–1191. doi:10.1038/nm.4176.
27. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):592–602. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.007.
28. Oddy WH. Breastfeeding, childhood asthma, and allergic disease. *Ann Nutr Metab*. 2017;70 Suppl 2:26–36. doi: 10.1159/000457920.
29. Matheson M, Allen KJ, Tang ML. Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(6):827–851. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03925.x.
30. Gungör D, Nadaud P, LaPergola CC, et al. Infant milk-feeding practices and food allergies, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma throughout the life span: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(Suppl 7):772S–799S. doi: 10.1093/ajcn/nqy283.
31. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104(467):38–53. doi: 10.1111/apa.13132.
32. Bener A, Ehlal MS, Alsowaidi S, Sabbah A. Role of breast feeding in primary prevention of asthma and allergic diseases in a traditional society. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2007;39(10):337–343.
33. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S. Association between breastfeeding and allergic disorders in Japanese children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(4):513–518.
34. Bion V, Lockett GA, Soto-Ramirez N, et al. Evaluating the efficacy of breastfeeding guidelines on long-term outcomes for allergic disease. *Allergy*. 2016;71(5):661–670. doi: 10.1111/all.12833.
35. Heinrich J. Modulation of allergy risk by breast feeding. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(3):217–221. doi: 10.1097/MCO.0000000000000366.
36. Silvers KM, Frampton CM, Wickens K, et al.; New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Breastfeeding protects against adverse respiratory outcomes at 15 months of age. *Matern Child Nutr*. 2009;5(3):243–250. doi: 10.1111/j.1740-8709.2008.00169.x.
37. Scholtens S, Wijga AH, Brunekreef B, et al. Breastfeeding, parental allergy and asthma in children followed for eight years: the PIAMA birth cohort study. *Thorax*. 2009;64(7):604–609. doi: 10.1136/thx.2007.094938.
38. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(1):49–74. doi:10.1016/j.pcl.2012.10.002.
39. Morita Y, Campos-Alberto E, Yamaide F, et al. TGF- β concentration in breast milk is associated with the development of eczema in infants. *Front Pediatr*. 2018;6:162. doi: 10.3389/fped.2018.00162.
40. Ando T, Hatsushika K, Wako M, et al. Orally administered TGF- β is biologically active in the intestinal mucosa and enhances oral tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):916–923. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.023.
41. Rajani PS, Seppo AE, Järvinen KM. Immunologically active components in human milk and development of atopic disease, with emphasis on food allergy, in the pediatric population. *Front Pediatr*. 2018;6:218. doi: 10.3389/fped.2018.00218.
42. Fitzstevens JL, Smith KC, Hagadorn JI, et al. Systematic review of the human milk microbiota. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(3):354–364. doi: 10.1177/0884533616670150.
43. Wang M, Karlsson C, Olsson C, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):129–134. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.011.
44. Ojo-Okunola A, Nicol M, du Toit E. Human breast milk bacteriome in health and disease. *Nutrients*. 2018;10(11):1643. doi: 10.3390/nu10111643.
45. Martín R, Olivares M, Marín ML, et al. Probiotic potential of 3 Lactobacilli strains isolated from breast milk. *J Hum Lact*. 2005;21(1):8–17. doi: 10.1177/0890334404272393.
46. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, et al. Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. *Environ Microbiol*. 2014;16(9):2891–2904. doi: 10.1111/1462-2920.12238.
47. Martín R, Langa S, Reviriego C, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003;143(6):754–758. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.09.028.
48. Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Composition of the early intestinal microbiota: Knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps. *Gut Microbes*. 2012;3(3):203–220. doi: 10.4161/gmic.20169.
49. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):544–551. doi: 10.3945/ajcn.112.037382.
50. Drago L, Toscano M, De Grandi R, et al. Microbiota network and mathematic microbe mutualism in colostrum and mature milk collected in two different geographic areas: Italy versus Burundi. *ISME J*. 2017;11(4):875–884. doi: 10.1038/ismej.2016.183.
51. Martín R, Langa S, Reviriego C, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003;143(6):754–758. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.09.028.
52. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:544–551. doi: 10.3945/ajcn.112.037382.

53. Zhou X, Voigt A, Paveglio S, et al. Similar bacterial signatures in intestinal tissues, milk, and dendritic cells of lactating mice suggest a possible entero-mammary pathway. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S172. doi: 10.1016/s0016-5085(17)30893-4.
54. Soto A, Martin V, Jimenez E, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in human breastmilk: Influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):78–88. doi: 10.1097/MPG.0000000000000347.
55. Kumar H, du Toit E, Kulkarni A, et al. Distinct patterns in human milk microbiota and fatty acid profiles across specific geographic locations. *Front Microbiol*. 2016;7:1619. doi: 10.3389/fmicb.2016.01619.
56. Gronlund MM, Gueimonde M, Laitinen K, et al. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:1764–1772. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02849.x.
57. Solís G, de los Reyes-Gavilan CG, Fernández N, et al. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe*. 2010;16(3):307–310. doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.02.004.
58. Perez-Cano FJ, Dong H, Yaqoob P. In vitro immunomodulatory activity of lactobacillus fermentum cect5716 and lactobacillus salivarius cect5713: two probiotic strains isolated from human breast milk. *Immunobiology*. 2010;215(12):996–1004. doi: 10.1016/j.imbio.2010.01.004.
59. Lara-Villoslada F, Olivares M, Sierra S, et al. Beneficial effects of probiotic bacteria isolated from breast milk. *Br J Nutr*. 2007;98(1):S96–S100. doi: 10.1017/S0007114507832910.
60. Kirjavainen PV, Apostolou E, Arvola T, et al. Characterizing the composition of intestinal microflora as a prospective treatment target in infant allergic disease. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2001;32(1):1–7. doi: 10.1111/j.1574-695X.2001.tb00526.x.
61. Беляева И.А., Митиш М.Д., Катосова Л.К. Эффективность использования пробиотиков у недоношенных детей // РМЖ. — 2009. — Т.17. — №15. — С. 1000–1004. [Belyaeva IA, Mitish MD, Katosova LK. Effektivnost' ispol'zovaniya probiotikov u nedonoshennykh detei. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;17(15):1000–1004. (In Russ).]
62. Madonini ER. Probiotics and allergies: myth or reality? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2014;46(6):196–200.
63. Wang HT, Anvari S, Anagnostou K. The role of probiotics in preventing allergic disease. *Children (Basel)*. 2019;6(2):24. doi: 10.3390/children6020024.

Ю.Г. Левина¹, А.А. Алексеева¹, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Е.А. Вишнёва^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

¹ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Коррекция дисбиоза кожи как неотъемлемая составная часть патогенетической терапии атопического дерматита

Контактная информация:

Левина Юлия Григорьевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог педиатрического отделения КДЦ Центральной клинической больницы Российской академии наук

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: julia.levina@mail.ru

Статья поступила: 3.04.2019 г., принята к печати: 14.05.2019 г.

В обзоре подробно освещены роль и место дисбиоза кожи в патогенезе атопического дерматита. Изменение нормальной микробиоты кожных покровов с массивной колонизацией *Staphylococcus aureus* может играть ключевую роль в заболевании. Результаты исследований показали, что бактерии-комменсалы (например, *Staphylococcus epidermidis*) могут подавлять воспалительный ответ в коже за счет активации продукции антигенпрезентирующими клетками IL10. Описаны новые терапевтические подходы, в том числе применение топических эмоленгов с активными веществами, оказывающими иммуномодулирующее действие и положительно влияющих на кожный микробиом детей с атопическим дерматитом.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, эмоленги, микробиота кожи, дисбиоз кожи.

(Для цитирования: Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Коррекция дисбиоза кожи как неотъемлемая составная часть патогенетической терапии атопического дерматита. Педиатрическая фармакология. 2019; 16 (2): 97–100. doi: 10.15690/pf.v16i2.2006)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Атопический дерматит (АтД) у детей — хроническое воспалительное заболевание кожи, протекающее с выраженным зудом и чаще всего возникающее в семьях, члены которых страдают и другими атопическими болезнями (бронхиальной астмой и/или аллергическим ринитом и/или аллергическим риноконъюнктивитом и т.д.).

Распространенность атопического дерматита у детей в большинстве стран мира в 2,5–10 раз выше, чем у взрослых, — 20 и 2–8% соответственно [1].

Первые симптомы атопического дерматита обычно проявляются в раннем детстве, но могут отмечаться и во взрослом возрасте (особенно в случае тяжелого течения), значительно снижая качество жизни пациентов. Так, в 45% всех случаев АтД возникает в первые 6 мес,

Yuliya G. Levina¹, Anna A. Alekseeva¹, Kamilla E. Efendiyeva^{1, 2}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}

¹ Central Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russian Federation

Correction of the skin microbiome dysbiosis as an integral part of causative treatment of atopic dermatitis

The review details the role of the skin microbiome dysbiosis in the pathogenesis of atopic dermatitis. Changes in the normal microbiota of the skin with massive colonization with *Staphylococcus aureus* may play a key role in the disease. Studies have shown that commensal bacteria (for example, *Staphylococcus epidermidis*) can suppress the inflammatory response in the skin by activating production of IL10 by antigen-presenting cells. New therapeutic approaches are described, including the use of topical emollients containing active substances that have an immunomodulatory effect and positively affect the skin microbiome of children with atopic dermatitis.

Key words: atopic exema, children, emollients, skin microbiota, skin dysbiosis

(For citation: Levina Yuliya G., Alekseeva Anna A., Efendiyeva Kamilla E., Vishneva Elena A., Namazova-Baranova Leyla S. Correction of the skin microbiome dysbiosis as an integral part of causative treatment of atopic dermatitis. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (2): 97–100. doi: 10.15690/pf.v16i2.2006)

в 60% — в первый год жизни, в 85% — проявляется до достижения 5-летнего возраста [2].

В последние годы в фокусе внимания исследователей — микробиом человека. Считается, что нормальная микробиота ребенка — главный базис для формирования его здоровья, тогда как изменения микробиоценоза индивидуума лежат в основе развития многих болезней, прежде всего иммуновоспалительных.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Патогенетическими особенностями АтД является сочетание генетических и приобретенных дефектов. При atopическом дерматите повреждены все составляющие защитного барьера кожи. Прежде всего, для АтД характерен дефект барьерной функции кожи («сухая кожа»), который может быть связан с дефектом гена, кодирующего синтез гидрофильного белка эпидермиса — филагрина [1]. Кроме того, имеют место снижение синтеза липидов, неадекватный врожденный иммунный ответ на аллергены и патогены, а также активация Th2-лимфоцитов с повышением продукции иммуноглобулина (Ig) класса E и ингибированием выработки антимикробных пептидов кератиноцитами [3]. Появление описанных изменений и степень их выраженности во многом определяются состоянием микробиома кожи.

В здоровой коже взаимодействие между микробиотой и резидентными клетками, включая кератиноциты, дендритные клетки (клетки Лангерганса) и CD4⁺ T-клетки, способствует поддержанию дермогомеостаза. При atopическом дерматите в коже пациентов обнаруживается значительно большее количество антигенпрезентирующих дендритных клеток в сравнении со здоровой кожей, отражающее течение иммуновоспалительного процесса [4].

ДИСБИОЗ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Накопленные к настоящему времени научные данные убедительно свидетельствуют о том, что микробиота кожи играет значительную роль в патофизиологии atopического дерматита [5, 6]. Так, метагеномный анализ микробиома здоровой и atopичной кожи выявил, что у пациентов с atopией имеет место достоверное преобладание колоний бактерий *Staphylococcus aureus* [7]. До 90% пациентов с atopическим дерматитом даже при наличии видимо чистой кожи колонизированы золотистым стафилококком. Кожный дисбиоз и *S. aureus* могут играть ключевую роль в заболевании, причем признается также, что уровень кожной колонизации золотистым стафилококком прямо коррелирует с тяжестью заболевания. *S. aureus* можно считать одним из основных триггеров АтД, т.к. именно он способствует формированию воспаления в результате секреции суперантигенов, которые приводят к активации суперантигенспецифических и аллергенспецифических T-клеток, экспрессии IgE антистафилококковых антител и другим эффектам. Действительно, связывая молекулу главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II на дендритных клетках или кератиноцитах и T-клеточный рецептор на Th2-лимфоцитах, суперантиген может индуцировать огромную поликлональную активацию клеток Th2. Величина этого ответа в тысячи раз больше, чем нормального ответа, вызванного специфическим антигеном. Следовательно, это приводит к высвобождению огромного числа интерлейкинов (interleukin, IL) 4, 13 и 31, ответственных за дисфункцию кожного барьера и зуд кожи [8]. Колонизация *S. aureus* способствует увеличению Th2-клеток с ингибирующим эффектом на

продукцию антимикробных пептидов кератиноцитами и супрессивную активность регуляторных T-клеток (Treg) [9, 10]. В целом эти условия могут создать и поддерживать порочный круг, который способствует появлению и поддержанию воспаления и усугубляет тяжесть заболевания.

В нескольких работах сообщается, что стафилококки-комменсалы, такие как *Staphylococcus epidermidis*, играют важную роль в поддержании гомеостаза кожи и могут обеспечить защиту кожи в результате взаимодействия с резидентными дендритными клетками. Комменсалы подавляют воспалительный ответ и способствуют формированию толерантности посредством множества механизмов, включая секрецию IL10 дендритными клетками и регуляторными T-клетками [11]. Негативное воздействие *S. aureus* на развитие симптомов у пациентов с atopическим дерматитом усиливается дефицитом комменсалов. Более того, недавнее исследование показало, что колонизация кожи новорожденных комменсальными стафилококками, включая *S. epidermidis*, коррелирует со снижением риска развития АтД на первом году жизни [12].

У детей 1–3 лет с atopическим дерматитом, сенситизированных к клещу домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, был проведен анализ состава кожной микробиоты, представлена характеристика маркеров воспаления и иммунного ответа. Проведенное исследование подтвердило, что присутствие *S. aureus* может вызывать и поддерживать воспаление в коже детей с atopическим дерматитом через сопутствующую активацию Th2-лимфоцитов и снижение активности резидентных Treg-клеток. В то же время такой комменсал, как *S. epidermidis*, может противодействовать этим эффектам, индуцируя высвобождение IL10 дендритными клетками кожи [3].

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

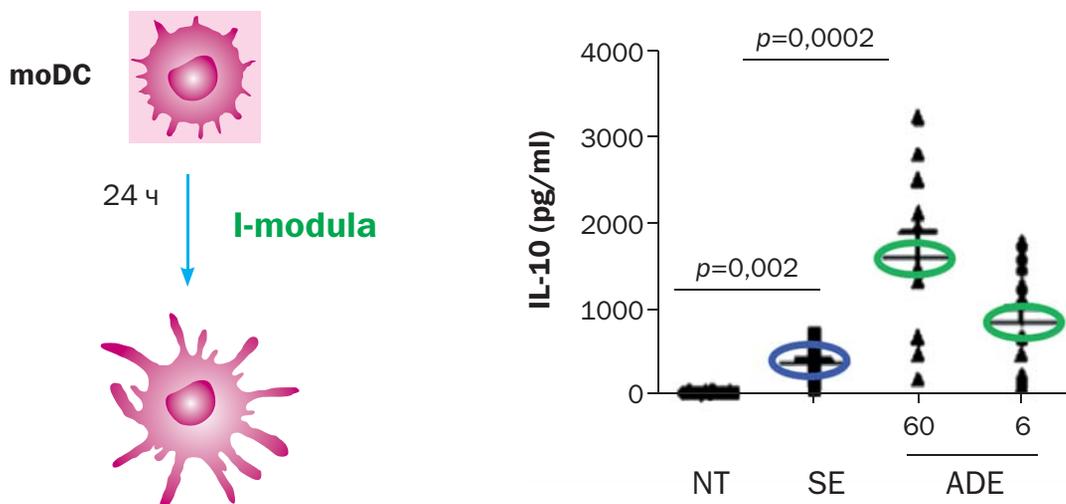
Целью наружной терапии АтД является купирование воспаления и зуда, восстановление водно-липидного слоя и барьерной функции кожи, а также обеспечение правильного и ежедневного ухода за ней. Эмоленты входят в современный «золотой стандарт» терапии atopического дерматита [13].

Индукция толерантности к аллергену при atopическом дерматите должна быть основана одновременно на анергии Th2-клеток и активации/индукции Treg-клеток. Новые терапевтические подходы заключаются в наружном применении эмолентов, в составе которых есть вещества, способные противодействовать эффектам золотистого стафилококка через активацию иммунных клеток-резидентных, продуцирующих противовоспалительные цитокины, такие как IL10.

НОВЫЕ ЭМОЛЕНТЫ В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В последние годы появился новый класс эмолентов, так называемые эмоленты-плюс, с активными компонентами, содержащими, например, бактериальные лизаты из *Aquaphilus dolomiae*, которые положительно влияют на кожный микробиом при atopическом дерматите [1, 14, 15]. l-modulia — новый активный компонент, состоящий из сахаров, липополисахаридов клеточной стенки, аминокислот, синтезируемых *A. dolomiae* — эндемиком источника с термальной водой Авен, компенсирующий дисбаланс микробиоты кожи, наблюдаемый у пациентов с АтД. В исследовании была изучена потенциальная

Рис. 1. Выработка цитокинов IL10 дендритными клетками в присутствии I-modulia
Fig. 1. The production of IL10 cytokine by dendritic cells in the presence of I-modulia



иммуносупрессивная активность экстракта *A. dolomiae*, в частности влияние экстракта микроорганизмов на пролиферацию клеток Т CD4⁺, индуцированных секретом *S. aureus*.

Водный экстракт *A. dolomiae* (ADE, 60 мкг/мл) добавляли к дендритным клеткам, полученным из моноцитов человека (MoDC), на 24 ч. Оценивали экспрессию HLA-DR, CD86 и CD83 методом проточной цитофлуориметрии, а содержание цитокинов (IL10, IL12) — цитометрическим анализом с использованием частиц СВА (cytometric bead array). Пролиферацию аллогенных, меченных флуоресцентной меткой CFSE CD4⁺ Т-клеток, стимулированных ADE-обработанными MoDC и секретом золотистого стафилококка, анализировали с помощью проточной цитометрии. MoDC, подвергнутые воздействию экстракта *A. dolomiae*, экспрессировали более низкие уровни HLA-DR и CD86, чем необработанные клетки; CD83 отсутствовали и отмечалось едва детектируемое количество IL12 и высокое — IL10 ($n=12$, $p<0,0002$). Пролиферативный эффект секрета *S. aureus* на CD4⁺ Т-клетки был снижен ($p<0,001$) в присутствии дендритных клеток, обработанных экстрактом *A. dolomiae*. Что касается секреции IL10, то экстракт *A. dolomiae* индуцировал выработку огромного количества цитокинов, даже на более высоких уровнях, чем те, которые наблюдались у *S. epidermidis*. Эти результаты указывают на мощные иммуномодулирующие свойства *A. dolomiae* [16] (рис. 1).

Приведенные данные *in vitro*-эффективности нового иммуномодулирующего средства подкрепляются результатами исследований с участием пациентов, в том числе детского возраста. Так, в международном мультицентровом рандомизированном контролируемом исследовании с участием 54 детей в возрасте от 1 года до 4 лет с легким течением atopического дерматита (SCORAD 5–20 баллов) изучалась эффективность эмолента-бальзама Ксеракалм АД Авен (Пьер Фабр, Франция), содержащего экстракт I-modulia, в отношении различных клинических характеристик (SCORAD, ксероз кожи, зуд), функции кожного барьера, микрофлоры кожи, баланса *S. aureus* и *S. epidermidis*. Пациенты наносили стандартный эмолент ($n=26$) или эмолент-плюс ($n=28$) 2 раза в день в течение 28 дней. В группе, где пациенты использовали бальзам на основе экстракта I-modulia, уже через 15 дней применения

отмечалось значительное и очень быстрое снижение степени выраженности симптомов АД (на 36% через 15 дней, на 48% через 28 дней) и зуда (на 49% через 15 дней, на 75% через 28 дней); стабильно высокий результат в отношении снижения выраженности симптомов АД и зуда сохранялся и после одного месяца применения. Клинически значимое улучшение в отношении SCORAD ($p<0,001$), зуда ($p=0,06$) и ксероза кожи ($p=0,06$) отмечалось в группе пациентов, получавших эмолент-плюс, в сравнении со стандартным эмолентом в группе контроля.

Применение бальзама Ксеракалм АД привело к снижению трансэпидермальной потери воды через 15 дней от начала использования, что свидетельствует о восстановлении барьерной функции кожи.

В 0-й и 28-й дни проводился микробиологический и бактериологический анализ кожи: пробы брали в области локтевого сгиба — там, где чаще всего отмечается обострение atopического дерматита. В 0-й день в исследуемой области *S. aureus* был обнаружен у 8 (29%) пациентов в группе, получавших препарат на основе экстракта I-modulia, и у 7 (27%) в контроле, а *S. epidermidis* — в 100% случаев. На 28-й день использования средства наблюдалось значительно меньшее количество колоний *S. aureus* у пациентов, применявших эмолент, по сравнению с контрольной группой (в 6,5 раз, $p=0,01$). Бальзам-эмолент не оказывал влияния на рост и развитие *S. epidermidis* — основную бактерию микробиома кожи. Применение препарата 2 раза в день у детей с легким atopическим дерматитом защищало кожу от пролиферации *S. aureus* и сохраняло профиль микробиоты здоровой кожи [17] (рис. 2).

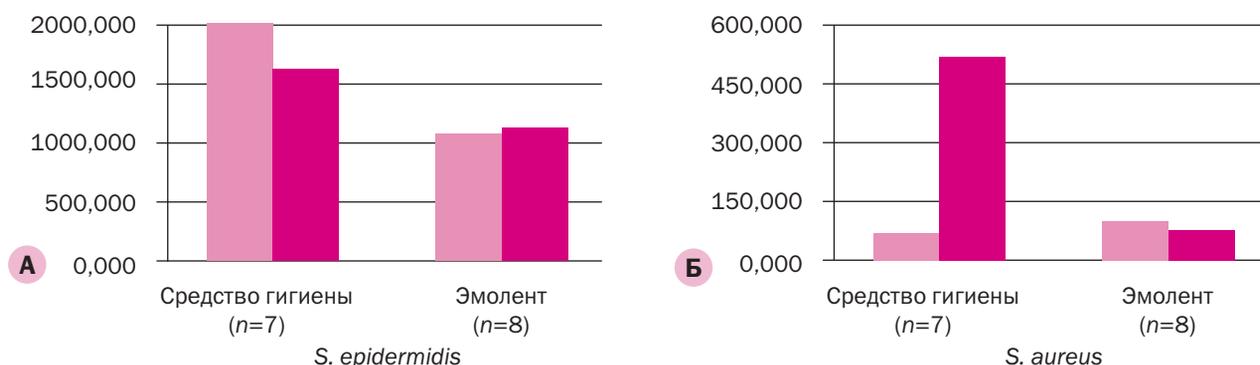
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в условиях кожного дисбиоза у пациентов с atopическим дерматитом, характеризующимся преобладанием в коже *S. aureus*, экстракт *A. dolomiae* может компенсировать дефицит противовоспалительных компонентов и помочь снизить тяжесть заболевания, значительно уменьшить выраженность зуда. I-modulia имеет высокий потенциал для коррекции состояния кожи при atopическом дерматите.

Исследование микробиома кожи открывает перспективы для развития новых подходов к лечению atopического дерматита.

Рис. 2. Профиль микробиоты кожи

Fig. 2. Skin microbiota profile



Примечание. Влияние средств гигиены на рост и развитие *S. epidermidis* (А) и *S. aureus* (Б).

Note. The impact of hygiene products on growth of *S. epidermidis* (A) and *S. aureus* (B).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. EADV [Internet]. Consensus based European Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) in Adults and Children. Part I. EDF-Guidelines; 2018. Available from: <http://www.turkderm.org.tr/turkdermData/Uploads/files/EDF-guideline-Atopic-Eczema-update%202018.pdf>.
2. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483–1494. doi: 10.1056/nejmra074081.
3. Laborel-Préneron E, Bianchi P, Boralevi F, et al. Correction: effects of the *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* secretomes isolated from the skin microbiota of atopic children on CD4⁺ T cell activation. *PLoS One*. 2015;10(11):e0144323. doi: 10.1371/journal.pone.0144323.
4. Левина Ю.Г., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., и др. Место топического глюкокортикостероида метилпреднизолон ацепоната в наружной терапии atopического дерматита у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т.14. — №6. — С. 520–526. [Levina YG, Alekseeva AA, Vishneva EA, et al. The role of topical glucocorticosteroid methylprednisolone aceponate in external therapy of atopic dermatitis in children. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(6):520–526. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v14i6.1836.
5. Allen HB, Vaze ND, Choi C, et al. The presence and impact of biofilm-15 producing staphylococci in atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2014;150(3):260–265. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8627.
6. Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(11):65. doi: 10.1007/s11882-015-0567-4.
7. Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22(5):850–859. doi: 10.1101/gr.131029.111.
8. Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):426–433. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.042.
9. Cardona ID, Goleva E, Ou LS, Leung DY. Staphylococcal enterotoxin B inhibits regulatory T cells by inducing glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein ligand on monocytes.

ORCID

Ю.Г. Левина

<https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

А.А. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0002-8023-2543>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Е.А. Вишнёва

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

1. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(3):688–695. doi: 10.1016/j.jaci.2005.11.037.
10. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1344–1354. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.012.
11. Naik S, Bouladoux N, Linehan JL, et al. Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature*. 2015;520(7545):104–108. doi: 10.1038/nature14052.
12. Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):166–172. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.029.
13. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т.15. — №3. — С. 279–294. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA, et al. Atopic dermatitis in children: current clinical guidelines for diagnosis and therapy. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016;15(3):279–294. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
14. Aries MF, Hernandez-Pigeon H, Vaissiere C, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models. *Nature*. 2015;520(7545):104–108. doi: 10.1038/nature14052.
15. Fostini AC, Georgescu V, Decoster CJ, Girolomoni G. A cream based on *Aquaphilus dolomiae* extracts alleviates non-histaminergic pruritus in humans. *Eur J Dermatol*. 2017;27(3):317–318. doi: 10.1684/ejd.2017.2994.
16. Martin H, Laborel-Préneron E, Fraysse F, et al. *Aquaphilus dolomiae* extract counteracts the effects of cutaneous *S. aureus* secretome isolated from atopic children on CD4⁺ T cell activation. *Pharm Biol*. 2016;54(11):2782–2785. doi: 10.3109/13880209.2016.1173069.
17. Bianchi P, Theunis J, Casas C, et al. Effects of a new emollient-based treatment on skin microflora balance and barrier function in children with mild atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(2):165–171. doi: 10.1111/pde.12786.

А.А. Баранов¹, А.В. Плакида^{2, 3}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 4}, М.А. Семёнов²,
О.В. Илюшина², Е.В. Гурецкий², М.В. Федосеенко⁴, А.В. Рудакова^{5, 6}

¹ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

² АО «Альянс Консалтинг» в составе ГК «Альянс консалтинг инвестмент групп»,
Москва, Российская Федерация

³ Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

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

⁵ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург,
Российская Федерация

Анализ экономического и социально-демографического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний и экономической эффективности вакцинации против ВПЧ в России

101

Контактная информация:

Илюшина Ольга Владимировна, коммуникационный координатор платформы «Эффективное здравоохранение» АО «Альянс Консалтинг» в составе ГК «АКИГ»

Адрес: 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 6, стр. 2, деловой комплекс «Империya», тел.: +7 (495) 280-01-50 (доб. 3550),

e-mail: ov.ilyushina@all-cons.ru

Статья поступила: 19.04.2019 г., принята к печати: 14.05.2019 г.

Обоснование. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из самых распространенных вирусов, передаваемых половым путем, и, по данным Всемирной организации здравоохранения, причиной 7,5% всех случаев смерти от онкологических заболеваний у женщин. Ежегодно в мире регистрируется более 500 тыс. новых случаев ВПЧ-ассоциированного рака, из которых приблизительно 90% приходится на рак шейки матки. Многие страны уже провели расчеты бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний, экономической эффективности вакцинопрофилактики и приняли решение о необходимости введения вакцины против ВПЧ в национальные календари профилактических прививок. В России пока не принято финальное решение по внедрению вакцины против ВПЧ в национальный календарь профилактических прививок, в т.ч. из-за отсутствия согласованных расчетов эффективности. **Цель исследования** — определить экономическое и социально-демографическое бремя ВПЧ-ассоциированных заболеваний в России в разрезе следующих показателей: суммы потерь, смертности, рождаемости, продолжительности жизни, а также оценки влияния вакцинации ВПЧ на данные показатели. **Методы.** Проведено моделирование на основе эпидемиологических данных по заболеваемости и смертности от ВПЧ-ассоциированных заболеваний в России с учетом актуальной информации по видам заболеваний, вызванным ВПЧ, эффективности вакцинации, статистики в разрезе половозрастной структуры заболеваний, возрастным коэффициентам рождаемости. Расчеты приведены с учетом охвата вакцинацией в 50 и 70% и ожидаемой продолжительности жизни 12-летних девочек. Затраты на терапию заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, рассчитывали на основе тарифов системы обязательного медицинского страхования. Учитывали средневзвешенную стоимость 1 дозы квадривалентной вакцины за период 2018 года, среднюю стоимость посещения педиатра перед каждым введением. Для оценки затрат использовали ставку дисконтирования 3,5% в год. Были посчитаны экономическое бремя заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, прямые и непрямые медицинские расходы. **Результаты.** Экономическое бремя заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, оценивается в 63,638 млрд руб. При охвате в 70% вакцинация позволит снизить экономическое бремя заболеваний на 41,792 млрд руб., предотвратить 4841 случай смерти от злокачественных новообразований и снизить потери, связанные с падением рождаемости, на 1100 детей в год. Эффект вакцинации на 1 вакцинированную девочку составит 13 327 руб., а суммарный экономический эффект за весь период моделирования — 31,653 млрд руб. **Заключение.** С учетом результатов моделирования, вакцинация 12-летних девочек против ВПЧ в России — экономически эффективная мера в профилактике заболеваний, ассоциированных с ВПЧ.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, вакцинация, злокачественные новообразования, рак шейки матки, экономическая эффективность, бремя заболевания.

(Для цитирования: Баранов А.А., Плакида А.В., Намазова-Баранова Л.С., Семёнов М.А., Илюшина О.В., Гурецкий Е.В., Федосеенко М.В., Рудакова А.В. Анализ экономического и социально-демографического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний и экономической эффективности вакцинации против ВПЧ в России. Педиатрическая фармакология. 2019; 16 (2): 101–110. doi: 10.15690/pf.v16i2.2007)

ОБОСНОВАНИЕ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из самых распространенных вирусов, передаваемых половым путем [1, 2], и причиной ряда онкологических заболеваний — рака шейки матки (РШМ), вульвы, влагалища, анального канала, пениса, орофарингеального рака; аногенитальных (венерических) бородавок, а также респираторного рецидивирующего папилломатоза [2–4]. Ежегодно в мире регистрируется более 500 тыс. новых случаев ВПЧ-ассоциированного рака, из которых ~90% приходится на РШМ [4, 5]. В России РШМ занимает пятое место в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин и второе — у женщин в возрасте до 45 лет [6]. В структуре смертности от злокачественных новообразований у женщин до 45 лет РШМ занимает первое место [6]. Заболеваемость РШМ в России выросла с 17,35 на 100 тыс. женского населения в 2006 г. до 25,1 в 2016 [7, 8]. Злокачественные ВПЧ-ассоциированные новообразования характеризуются высокой летальностью и, поражая органы репродуктивной системы, влекут за собой потере репродуктивной способности [9].

Вакцинирование населения снижает частоту инфицирования ВПЧ [1], что может снизить заболеваемость и смертность от ВПЧ-ассоциированных нозологий [10]. Многие страны уже провели расчеты бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний, экономической эффективности вакцинопрофилактики и приняли решение о необходимости введения вакцины против ВПЧ в национальные календари профилактических привив-

вок. В России пока не принято финальное решение по внедрению вакцины от ВПЧ в национальный календарь, в т.ч. из-за отсутствия согласованных расчетов эффективности.

Актуальность данной работы обусловлена отсутствием ранее проведенных исследований по оценке экономического и социального-демографического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний, учитывавших корректную локальную эпидемиологию, актуальные данные по эффективности вакцинации, в том числе с подробным описанием методики расчетов.

Цель исследования — определить экономическое и социально-демографическое бремя ВПЧ-ассоциированных заболеваний в России в разрезе следующих показателей: сумма потерь, смертность, рождаемость, продолжительность жизни, а также оценка влияния вакцинации против ВПЧ на данные показатели.

МЕТОДЫ

Основное допущение модели — степень развития кондилом, темпы прогрессирования рассматриваемых злокачественных новообразований (ЗНО), вероятность смерти от ЗНО, вероятность рецидива (как в случае кондиломатоза, так и ЗНО) — по нашему мнению, не зависит от того, вызваны ли данные патологические состояния ВПЧ рассматриваемых в исследовании типов или они возникли по другим причинам. Данное допущение позволяет предположить, что использованные значения доли случаев патологических состояний, вызванных ВПЧ,

Alexander A. Baranov¹, Alexander V. Plakida^{2, 3}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 4}, Mikhail A. Semenov², Olga V. Ilyushina², Yevgeniy V. Guretskiy², Marina V. Fedoseenko⁴, Alla V. Rudakova^{5, 6}

¹ Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

² Alliance Consulting JSC, ACIG Group of Companies, Moscow, Russian Federation

³ The Russian presidential academy of national economy and public administration, Moscow, Russian Federation

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

⁵ Scientific Research Institute of Children's Infections, Saint

⁶ St. Petersburg Chemical Pharmaceutical Academy, Saint-Petersburg, Russian Federation

Analysis of the Economic and Socio-Demographic Burden of HPV-Associated Diseases and the Cost-Effectiveness of HPV Vaccination in Russia

Background. The human papillomavirus (HPV) is one of the most common sexually transmitted viruses and, according to WHO, the cause of 7.5% of all women deaths from cancer. Every year, more than 500,000 new cases of HPV-associated cancer are registered in the world, approximately 90% of which fall into cervical cancer category. **Aim.** The aim of the work was to determine the economic and socio-demographic burden of HPV-associated diseases in Russia by analyzing the following indicators: fertility, life expectancy and cost of vaccines, as well as the impact of HPV vaccination. **Methods.** Mathematical modeling was performed using epidemiological data on prevalence and mortality of HPV-associated diseases in Russia, taking into account current data on the types of HPV-related diseases, the effectiveness of vaccination, statistics by sex and age structure of diseases, and age-specific birth rates. The calculations were based on 50% and 70% vaccination coverage, and the average life expectancy of 12-year-old girls. Treatment cost was calculated based on the fees charged by mandatory health insurance system. The weighted average cost of 1 dose of quadrivalent vaccine in 2018, and average cost of visiting a pediatrician before each vaccination were taken into account. To estimate the cost, a discount rate of 3.5% per year was used. The economic burden of HPV-associated diseases, direct and indirect medical costs were calculated. **Results.** The economic burden of HPV-associated diseases is estimated at 63.638 billion rubles. 70% vaccination rate would reduce the economic burden by 41.792 billion rubles, prevent 4,841 deaths from malignant neoplasms and reduce losses associated with a fall in the birth rate by 1,100 children per year. The estimated economic effect of vaccination per vaccinated girl will be 13,327 rubles, and the total economic effect over the entire simulation period will be 31.653 billion rubles. **Conclusion.** Taking into account the results of modeling, vaccination of 12-year-old girls against HPV in Russia is a cost-effective measure in the prevention of HPV-associated diseases.

Key words: human papillomavirus, vaccination, malignant neoplasms, cervical cancer, economic efficiency, disease burden.

(For citation: Baranov Alexander A., Plakida Alexander V., Namazova-Baranova Leyla S., Semenov Mikhail A., Ilyushina Olga V., Guretskiy Yevgeniy V., Fedoseenko Marina V., Rudakova Alla V. Analysis of the Economic and Socio-Demographic Burden of HPV-Associated Diseases and the Cost-Effectiveness of HPV Vaccination in Russia. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (2): 101–110. doi: 10.15690/pf.v16i2.2007)

Рис. 1. Доля предотвращаемых при помощи вакцинации случаев для различных патологических состояний (охват вакцинацией 70%)
Fig. 1. The proportion of preventable cases for various pathological conditions (70% vaccination coverage)



Примечание. РШМ — рак шейки матки, ЦИН — цервикальная интраэпителиальная неоплазия.
 Note. CCA — cervical cancer, CIN — cervical intraepithelial neoplasia.

отражают долю ВПЧ-ассоциированного ущерба данных патологических состояний.

Для расчета доли предотвращаемых при помощи вакцинации случаев ЗНО эффективность вакцинации (в %) для каждого ВПЧ-ассоциированного состояния [11–14] умножалась на долю ЗНО, ассоциированных с ВПЧ [2, 14–20], и на охват вакцинацией, принятый в данной работе в зависимости от сценария исследования за 50% (половина популяции) и 70% (необходимый охват для получения значимых результатов [10]) соответственно (рис. 1).

Оценка бремени ЗНО строилась на основании статистических данных по показателям заболеваемости и смертности от ЗНО с учетом возрастной структуры, публикуемой ежегодно Московским научно-исследовательским онкологическим институтом (МНИОИ) им. П.А. Герцена [7]. В расчетах использовались показатели заболеваемости и смертности от ЗНО за 2016 г. как последние доступные данные на момент проведения исследования. Предполагалось, что такая оценка отражает текущую ситуацию с выявляемостью ЗНО. Принято допущение, что полученные значения могут использоваться в качестве прогнозных для будущих периодов.

В статистическом сборнике МНИОИ имени П.А. Герцена [7] данные по смертности от рака вульвы и рака влагалища (в возрастной структуре) приводятся для агрегированной группы «другие женские половые органы». Оценка возрастной структуры смертности для рака вульвы и рака влагалища строилась на основании возрастной структуры смертности для группы «другие женские половые органы» с учетом соотношения между уровнями заболеваемости для ЗНО локализаций, входящих в данную группу.

В случае РШМ использовалась оценка заболеваемости (впервые выявленные случаи) для различных стадий

(I–IV). При этом нами предполагалось, что возрастная структура заболеваемости для различных стадий одинакова.

На основании данных МНИОИ имени П.А. Герцена [7], частота рака заднего прохода и анального канала составляет 3,2% от заболеваемости раком прямой кишки, ректосигмоидального соединения и ануса [7].

При оценке заболеваемости цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН; cervical intraepithelial neoplasia, CIN) I–III были использованы результаты наблюдательного исследования по оценке количества вновь выявленных случаев заболевания в Омской области в период с 2002 по 2012 г. [21].

При моделировании учитывали анализ заболеваемости аногенитальными бородавками в Российской Федерации (РФ) за период 2005–2016 гг. и значения среднемноголетних уровней заболеваемости аногенитальными бородавками по различным половозрастным группам за период 2005–2016 гг. (рис. 2) [22, 23].

Для расчета бремени по интраэпителиальной неоплазии вульвы (vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) использовалась модель заболеваемости по возрастам, полученная в результате 13-летнего ретроспективного исследования [24]. При расчете заболеваемости интраэпителиальной неоплазией влагалища (vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN) использовались данные средней заболеваемости предраком влагалища [25]; распределение по возрастным группам в модели проводилось в пропорциях, равных VIN, ввиду отсутствия доступных данных по данной патологии.

При оценке бремени анализировались такие составляющие бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний, как экономический и социально-демографический ущерб. Одна из составляющих экономической угрозы — прямой

Рис. 2. Среднемноголетние уровни заболеваемости аногенитальными бородавками по различным возрастным группам за период 2005–2016 гг. (на 100 000 населения) [23]
Fig. 2. Mean annual incidence rates of anogenital warts in different age and sex groups for the period 2005–2016. (per 100,000) [23]



ущерб, отражающий расходы, связанные с оказанием медицинской помощи заболевшим. Вторая составляющая — не прямой ущерб, возникающий в связи с временной нетрудоспособностью заболевших (например, на время прохождения лечения), а также с потерями рабочей силы (в связи со смертью заболевших¹ в молодом возрасте). Кроме того, рассчитывалось снижение рождаемости, вызванное как ограничением или утратой репродуктивной способности в результате лечения РШМ, так и смертью женщин в репродуктивном возрасте от ассоциированных с ВПЧ злокачественных новообразований.

При расчете совокупного экономического ущерба от ВПЧ учитывались патологические состояния, связанные с ВПЧ, и указанные в показаниях к применению бивалентной и четырехвалентной вакцины: CIN I–III, злокачественные новообразования упомянутых выше локализаций (для РШМ выделялись стадии развития опухолевого процесса) и кондиломатоз. В анализе чувствительности также оценено бремя с учетом орофарингеального рака.

При расчете количества случаев, при которых оказывалась медицинская помощь, использовались данные заболеваемости по рассматриваемым патологическим состояниям с учетом численности женского населения. Введены поправочные коэффициенты, учитывающие долю ЗНО, выявленных посмертно, и включаемых в показатели о заболеваемости (так как медицинская помощь в данных случаях, очевидно, не оказывалась). Учитывалась доля отказов пациентов от лечения, в том числе по причине противопоказаний².

Число случаев лечения ЗНО = Заболеваемость ЗНО × Численность населения × (1 — Доля выявленных ЗНО посмертно) × (1 — Доля отказов от лечения — Доля противопоказаний к лечению).

Затраты на оказание медицинской помощи при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях, включающие в том числе стоимость дополнительных процедур, связанных с последующим наблюдением, рассчитывались на основании стоимости единиц объема медицинской помощи в рамках программы обязательного медицинского страхования (ОМС) в Санкт-Петербурге в 2018 г. [26].

Величина прямого экономического ущерба для каждой патологии оценивалась как совокупная средняя стоимость процедур одного случая, умноженная на количество случаев в год, с учетом доли патологических состояний, вызванных ВПЧ.

Прямой ущерб ЗНО = Число случаев лечения ЗНО × Доля заболеваний, ассоциированных с ВПЧ × Стоимость случая ЗНО.

Непрямой ущерб, возникающий в связи с временной нетрудоспособностью при каждом патологическом состоянии, рассчитывался на основе количества впервые выявленных случаев, когда оказывалась медицинская помощь (для кондиломатоза — оценка возникающих случаев заболевания) за год для различных возрастных групп и оцененной средней величины ущерба от одного случая в зависимости от возраста заболевшего. Предполагалось, что один рабочий день нетрудо-

способности одного занятого в среднем приносит ущерб экономике страны (валовой внутренний продукт, ВВП), равный:

$$\text{ВВП} \times \frac{1}{\text{число занятых в РФ}} \times \frac{1}{247 \text{ (кол-во рабочих дней в году)}}$$

При расчете средней величины непрямого ущерба, связанного с лечением в каждом состоянии, в качестве продолжительности временной нетрудоспособности использовались информация о продолжительности госпитализации, определенной тарифами ОМС за 1 законченный случай лечения [26] и рекомендации для руководителей лечебно-профилактических учреждений и лечащих врачей, специалистов-врачей исполнительных органов Фонда социального страхования РФ [27].

Предполагалось, что средняя выработка занятых не зависит от возраста. Тем не менее оцененная величина усредненного непрямого ущерба от одного случая зависит от возраста заболевшего, так как доля занятых сильно варьирует для различных возрастных групп.

Для каждого патологического состояния величина непрямого ущерба из-за временной нетрудоспособности от одного случая рассчитывалась по формуле:

$$\begin{aligned} & \text{Непрямой ущерб для возраста } t = \\ & \text{ВВП на душу трудоспособного населения} \times \\ & \times \text{Уровень занятости (для возраста } t) \times \\ & \times \frac{\text{Продолжительность нетрудоспособности}}{247}, \end{aligned}$$

где ВВП на душу трудоспособного населения — годовой объем ВВП РФ, приходящийся на одного занятого, Уровень занятости (для возраста t) — величина уровня занятости для возрастной категории t , Продолжительность нетрудоспособности — число дней нетрудоспособности, связанное с лечением.

Формула для оценки совокупной величины ущерба имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} & \text{Непрямой ущерб} = \\ & = \sum_t \text{Число случаев лечения ЗНО} \times \\ & \times \text{Доля заболеваний, ассоциированных с ВПЧ} \times \\ & \times \text{Ущерб случая}_t. \end{aligned}$$

Подход, примененный при расчете непрямого экономического ущерба, возникающего вследствие смерти от ЗНО, в целом повторяет подход к оценке ущерба в результате временной нетрудоспособности. Предполагается, что в период, последующий смерти заболевшего, общество теряет величину, соответствующую объему годового ВВП на одного занятого, с поправкой на долю занятости в РФ для возраста, который был бы у заболевшего, если бы смерть не наступила.

Рассчитывался ущерб от каждого года, последующего за годом смерти ($t_{\text{смерти}}$), на протяжении выбранного горизонта анализа ($T_{\text{лет}}$):

$$\begin{aligned} & \text{Бремя одной смерти}_{t_{\text{смерти}}} = \\ & \sum_{t=t_{\text{смерти}}+1}^{t_{\text{смерти}}+T} \text{ВВП на душу трудоспособного населения} \times \\ & \times \text{Уровень занятости}_t \\ & \text{Бремя смертей} = \sum_{t=0}^{85+} \text{Бремя одной смерти}_t \times \\ & \text{Число смертей ВПЧ}_t. \end{aligned}$$

¹ Также должно иметь место снижение трудоспособности, связанное с последствиями радикального лечения ЗНО, однако в рамках данной работы соответствующий эффект не рассматривается.

² В опубликованных статистических данных (статистика МНИОИ имени П.А. Герцена [7]) приводятся значения, агрегированные для всех ЗНО.

ВПЧ-ассоциированные заболевания также находят отражение в снижении рождаемости. Это может происходить как по причине смерти от ЗНО женщин в детородном возрасте, так и вследствие лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний, приводящего к временному ограничению или полной потере репродуктивной способности.

В расчете используется возрастной коэффициент рождаемости, показывающий соотношение между количеством рожденных живых детей за год женщинами различного возраста и количеством женщин в соответствующих возрастных группах.

На основании возрастного коэффициента рождаемости можно рассчитать количество детей, которых в среднем родит одна женщина в годы жизни с возраста $T_{лет}$ и старше:

Рождения одна женщина_T =

$$= \sum_{t=T}^{85+} \text{Возрастной коэффициент рождаемости}_t$$

Если предположить, что женщины, заболевшие ВПЧ-ассоциированными ЗНО, репрезентативно отражают популяцию женщин в РФ в части репродуктивного поведения, можно ожидать, что потеря репродуктивной функции в возрасте T или смерть женщины в возрасте T приведет к уменьшению числа рождений, определяемых данной формулой.

Совокупное снижение числа рождений, связанное со смертью в трудоспособном возрасте или утратой репродуктивной функции, определяется как сумма для всех возрастов числа случаев для данного возраста (число ВПЧ-ассоциированных ЗНО репродуктивных органов, включая выявленные посмертно), умноженное на средний ущерб в данном возрасте от одного случая:

Сокращение числа рождений (постоянное) =

$$\sum_{15}^{85+} \left(\text{Число случаев РШМ}_T \times \sum_{t=T}^{85+} \text{Возрастной коэффициент рождаемости}_t \right)$$

В случае временных ограничений репродуктивной функции используется в целом та же логика расчета, но с разницей, что сокращение числа рождений от одного случая ЦИН III рассматривается на период в течение 1 года с момента постановки диагноза:

Сокращение числа рождений (временное) =

$$\sum_{t=15}^{85+} (\text{Число случаев ЦИН III}_t \times \text{Возрастной коэффициент рождаемости}_t)$$

При расчете величины бремени ВПЧ, которое может быть предотвращено за счет вакцинации, применялся в целом тот же подход, что и для оценки бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Различие заключается в том, что вместо доли патологических состояний, вызываемых ВПЧ, в расчете использовались доли от общего количества патологических состояний, предотвращаемых при помощи вакцинации, учитывающие эффективность вакцин против различных типов ВПЧ, а также охват

вакцинацией. Формула для расчета предотвращаемых при помощи вакцинации доли от общего количества случаев для каждого патологического состояния будет иметь вид:

$$\begin{aligned} \text{Доля предотвращенных случаев ВПЧ} &= \\ &= (\text{Доля вызв ВПЧ}_{6,11} \times \\ &\times \text{Эффективность вакцин}_{6,11} + \\ &+ \text{Доля вызв ВПЧ}_{16,18} \times \\ &\times \text{Эффективность вакцин}_{16,18}) \times \\ &\times \text{Охват вакцинацией.} \end{aligned}$$

Формулы для расчета величины прямого ущерба и сокращения рождаемости примут вид:

$$\begin{aligned} \text{Предотвращенный прямой ущерб} &= \\ &= \text{Число случаев лечения} \times \\ &\times \text{Доля предотвращенных случаев ВПЧ} \times \\ &\times \text{Стоимость случая.} \end{aligned}$$

Предотвращенное сокращение рождений =

$$\begin{aligned} &= \text{Число случаев заболеваний (потеря} \\ &\text{репродуктивной способности)} \times \\ &\times \text{Доля предотвращенных ВПЧ} \times \\ &\times \text{Уровень рождаемости} + \\ &+ \text{Число случаев заболеваний (ограничение} \\ &\text{репродуктивной способности)} \times \\ &\times \text{Доля предотвращенных случаев ВПЧ} \times \\ &\times \text{Уровень рождаемости.} \end{aligned}$$

Для расчета эффекта вакцинации на одну девочку прогноз вероятности проводился в предположении сохранения показателей заболеваемости, ассоциированных с ВПЧ болезней и смертности от ассоциированных с ВПЧ ЗНО, применении тех же подходов к оказанию помощи больным, которые наблюдались на момент проведения исследования. Предполагалось, что прогнозная вероятность обнаружения заболевания в популяции непривитых в некотором возрасте равна текущему уровню заболеваемости в соответствующем возрасте (в пересчете показателя заболеваемости «на 100 тыс.» в показатель на «одного человека»), а вероятность смерти от определенного ЗНО — текущему уровню смертности (согласно данным Федеральной службы государственной статистики) от данного ЗНО в соответствующем возрасте.

Доля ущерба, предупреждаемого при проведении вакцинации, определяется степенью, с которой каждое патологическое состояние ассоциировано с ВПЧ, а также эффективностью вакцины против соответствующих типов вируса.

Для каждого рассматриваемого заболевания для гипотетически вакцинированной девочки для каждого возраста рассчитывалось математическое ожидание предупрежденного ущерба, возникающего с заболеваемостью (лечение):

$$\begin{aligned} \text{Предотвращенный ущерб случая лечения}_t &= \\ &= \text{Доля предупреждения ущерба} \times \\ &\times \text{Заболеваемость}_t \times (1 - \text{Доля отказов} - \\ &- \text{Доля противопоказаний}) \times \\ &\times (\text{Прямой ущерб случай} + \\ &+ \text{Непрямой ущерб случай}_t). \end{aligned}$$

Приведенный на момент вакцинации совокупный эффект от предупреждения заболеваемости (лечение) рассчитывался путем суммирования на горизонте анализа T с применением дисконтирования (ставка 3,5%):

$$\sum_{t=13}^{12+T} \frac{\text{Ущерб случая лечения}_{t+12}}{(1+d)^t}$$

Расчет предупреждаемого ущерба от смертей рассчитывался путем суммирования величин предотвра-

ущерба от смертей в различных возрастах (t) в диапазоне от года, следующего за годом вакцинации, в рамках горизонта анализа (T). В свою очередь эффект от предотвращенной смерти рассчитывался по предотвращенной ранее методике, где суммирование выработки также осуществлялось в рамках рассматриваемого горизонта анализа:

$$\sum_{t=13}^{12+T} \text{Смертность}_t \times \text{Предотвращенный ущерб смерти}_t = \sum_{t=13}^{12+T} \text{Смертность}_t \times \left(\sum_{t=13}^{12+T} \frac{\text{ВВП на душу трудоспособного населения}}{247} \times \text{Уровень занятости}_t \times \text{Доля предупрежденного ущерба} \right)$$

Предотвращаемый ущерб на одну девочку позволяет произвести расчет суммарного экономического эффекта, который служит накопительным показателем потенциальной экономической выгоды, генерируемой женской вакцинируемой популяцией.

$$\text{Суммарный экономический эффект} = \frac{\text{((Совокупный предотвращаемый ущерб на 1 девочку — Затраты на вакцинацию 1 девочки) \times \text{Количество вакцинируемых})}{10^6}$$

Для определения числа вакцинируемых учитывали все женское население, начиная с возраста 12 лет, умноженное на 70% охват вакцинацией.

Для расчета экономической эффективности вакцинации используется показатель отношения затрат на вакцинацию к количеству лет сохраненной жизни в 1 году. Этот показатель сравнивается с годовым ВВП на душу трудоспособного населения.

$$CER \left(\frac{\text{затраты}}{LYG} \right) =$$

$$= \frac{\text{(Затраты на вакцинацию всей женской популяции за 1 год / Количество лет сохраненной жизни в 1 году)}}{}$$

Оценивая затраты на вакцинацию 1 девочки, учитывали средневзвешенную стоимость 1 дозы квадрина-лентной вакцины по данным базы Headway за период январь 2018 – декабрь 2018 (5553 руб.) и затраты на посещение педиатра по тарифам ОМС (780,5 руб.) [26]. Цена за бивалентную вакцину не учитывалась, так как данная вакцина не применяется для профилактики всех описанных выше ВПЧ-заболеваний с точки зрения тендерной спецификации.

Прогноз количества лет сохраненной жизни велся на основе числа предотвращенных вакцинацией смертей и ожидаемой продолжительности жизни при рождении в 2006 году (12-летний возраст к 2018 году) — 73,3 года (согласно данным Федеральной службы государственной статистики).

Годы сохраненной жизни =

$$\left(\sum_{t=12}^{73,3} \text{Число предотвращенных смертей вакцинацией}_t \times \text{Ожидаемая продолжительность жизни} - T \right)$$

Расчет влияния вакцинации на общую продолжительность жизни ведется двумя способами:

1. Разница в общей продолжительности жизни по всей вакцинированной популяции (месяцев) равна:

$$\frac{\text{Лет сохраненной жизни}}{\text{Количество вакцинированных женщин за весь период вакцинации}} \times 12 \times 74,$$

где 12 — количество месяцев, а 74 — количество лет вакцинации 12-летних девочек для вакцинации всей популяции.

Число вакцинируемых женщин за весь период вакцинации равнялось 47 926 000 (количество женщин в возрасте 12 лет и более в РФ в 2016 г., согласно статистике, умноженное на значение охвата).

2. Число сохраненных лет жизни для вакцинированной женщины по сравнению с женщиной, умершей от заболеваний, ассоциированных с ВПЧ (лет):

$$= \frac{\sum_{t=12}^{73} \text{Количество лет несохраненной жизни}_t}{\sum_{t=12}^{73} \text{Число вызываемых ассоц. с ВПЧ случаев смертей жен. } t}$$

АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Проведен однофакторный анализ чувствительности результатов оценки экономического и социально-демографического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний к вариабельности исходных параметров. Варьировали следующие переменные:

- 1) распространенность аногенитального кондиломатоза (согласно мировым данным);
- 2) учет ВПЧ-ассоциированных заболеваний, не включенных в инструкции по применению вакцин (орофарингеальный рак).

Реальная заболеваемость аногенитальным кондиломатозом в РФ может быть значительно выше данных официальной статистики, так как описанные выше показатели не отражают истинного уровня заболеваемости и являются следствием неполной регистрации новых случаев аногенитальных бородавок [28]. Было проведено моделирование с учетом систематического обзора Н. Patel и соавт. [29], в котором были обобщены мировые данные по распространенности аногенитального кондиломатоза в период с 2001 по 2012 г. В результате средняя заболеваемость аногенитальным кондиломатозом среди мужчин составляет 103–168, в среднем 137 случаев на 100 000, среди женщин — 76–191, в среднем 120,5 случаев на 100 000 [29].

При проведении анализа чувствительности учитывали также заболеваемость и смертность от орофарингеального рака [7], который в базовый сценарий не включен, согласно инструкциям по применению вакцины против ВПЧ. Однако данные об ассоциированности данного заболевания с ВПЧ были доказаны в большом количестве исследований.

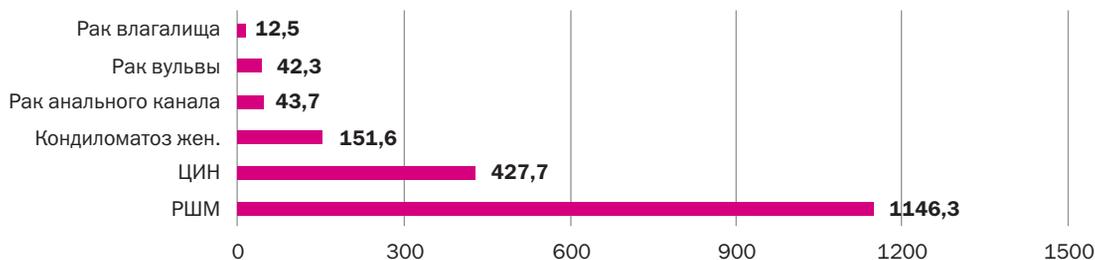
По данным исследования Х. Castellsagué [30], посвященного ассоциированности ЗНО головы и шеи с ВПЧ у 3680 пациентов, было показано, что ВПЧ обнаруживается в 19,9% случаев рака головы и шеи, из которых 93,8% [88,8–97,0] были связаны с типами ВПЧ 6/11/16/18. Учитывая данные о 100% эффективности вакцинации в отношении данных типов из исследования Т. Luostarinen [11], расчетная эффективность составила 18,2%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Совокупная оценка расходов на лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний (прямой ущерб) составила 1,916 млрд. рублей в год. Структура прямого ущерба в разрезе по заболеваниям представлена на рис. 3.

Рис. 3. Величина прямого ущерба в год, связанная с лечением различных патологических состояний, вызванных вирусом папилломы человека (млн рублей в год)

Fig. 3. Direct annual economic burden of treating various pathological conditions caused by the human papillomavirus (million rubles per year)

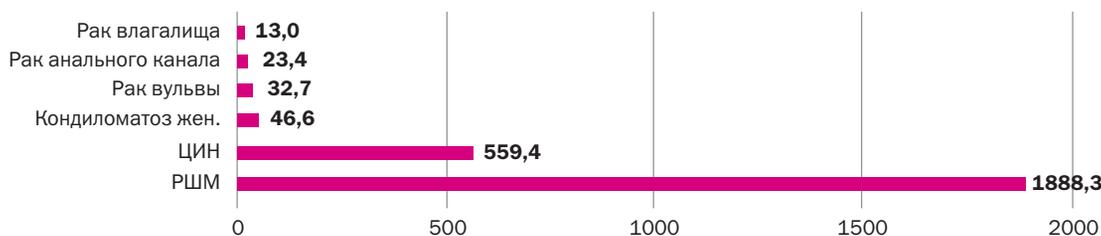


Примечание. ЦИН — цервикальная интраэпителиальная неоплазия, РШМ — рак шейки матки.

Note. CCA — cervical cancer, CIN — cervical intraepithelial neoplasia.

Рис. 4. Величина непрямого ущерба в год, связанная с лечением различных патологических состояний, вызванных вирусом папилломы человека (млн рублей в год)

Fig. 4. Indirect annual economic burden of treating various pathological conditions caused by the human papillomavirus (million rubles per year)



Примечание. ЦИН — цервикальная интраэпителиальная неоплазия, РШМ — рак шейки матки.

Note. CCA — cervical cancer, CIN — cervical intraepithelial neoplasia.

Совокупная оценка непрямого ущерба, вызываемого временной нетрудоспособностью при лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний, составила 2,897 млрд рублей в год. Структура прямого ущерба в разрезе по заболеваниям представлена на рис. 4.

Совокупная оценка непрямого ущерба, вызываемого смертью от ВПЧ-ассоциированных заболеваний, составила 58,826 млрд рублей в год (табл. 1).

Сокращение количества рождений детей из-за ВПЧ-ассоциированных патологий оценивается в 1575.

Результаты расчета бремени ВПЧ, которое может быть предотвращено за год при охвате вакцинацией на уровне 50 и 70%, представлено в табл. 2, 3.

Снижение бремени в данной модели пропорционально охвату вакцинацией. Соответственно увеличение охвата с 50 до 70% дополнительно сократит бремя на 11 941 млн руб.

Величины эффекта на одну вакцинированную девочку при горизонте анализа 50 лет представлены в табл. 4.

Таблица 1. Совокупный непрямо экономический ущерб вследствие смерти от злокачественных новообразований различных локализаций, млн рублей в год

Table 1. Aggregate indirect economic losses caused by death from malignant neoplasms of various sites, million rubles a year

Рак шейки матки	ЦИН (при переходе в рак шейки матки)	Рак вульвы	Рак анального канала	Рак влагалища
46 480	10 551	1052	408	335

Таблица 2. Бремя вируса папилломы человека в год, которое может быть предотвращено путем вакцинации (охват вакцинацией — 50%)

Table 2. Socio-economic burden of human papillomavirus infection per year, which can be prevented by vaccination (vaccination coverage — 50%)

Показатель	ЦИН	РШМ	Прочие ЗНО	Кондиломатоз	Рак анального канала
Прямой ущерб, млн руб.	352	475	29	76	22
Непрямой ущерб, млн руб.	274	1 109	24	23	12
Смерть, млн руб.	3 318	23 240	693	-	204
Итого, млн руб.	29 851				
Рождаемость, кол-во детей	786				

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: ЦИН — цервикальная интраэпителиальная неоплазия, РШМ — рак шейки матки, ЗНО — злокачественное новообразование.

Note. Here and in Tables 3, 4: CCA — cervical cancer, CIN — cervical intraepithelial neoplasia, MN — malignant neoplasm.

Таблица 3. Бремя вируса папилломы человека в год, которое может быть предотвращено путем вакцинации (охват вакцинацией — 70%)

Table 3. Socio-economic burden of human papillomavirus infection per year, which can be prevented by vaccination (70% vaccination coverage)

Показатель	ЦИН	РШМ	Прочие ЗНО	Кондиломатоз	Рак анального канала
Прямой ущерб, млн руб.	493	665	41	106	31
Непрямой ущерб, млн руб.	384	1 553	33	33	16
Смерть, млн руб.	4646	32 536	971	-	285
Итого, млн руб.	41 792				
Рождаемость, кол-во детей	1100				

Таблица 4. Совокупный ущерб на одну вакцинированную девочку, предотвращаемый на горизонте 50 лет

Table 4. Cumulative damage per vaccinated girl preventable in 50 years from now

Показатель	ЦИН	РШМ	Прочие ЗНО	Кондиломатоз	Рак анального канала
Прямой ущерб, руб.	178	228	5	96	4
Непрямой ущерб, руб.	178	687	11	24	23
Смерть, руб.	1104	10 437	280	-	72
Итого, руб.	13 327				

Таким образом, суммарный экономический эффект с учетом расходов на вакцинацию равен: $((13\ 327 - 12\ 667) \times 47\ 925\ 738) / 10^6 = 31\ 653$ млрд. руб.

Расчет затраты-эффективность дает величину 104 тыс. руб. за 1 год сохраненной жизни.

Расчет числа сохраненных лет жизни для вакцинированной женщины по сравнению с женщиной, умершей от заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, равно $120\ 391 / 5797 = 20,8$ лет.

Анализ чувствительности показал, что с учетом мировой статистики по заболеваемости кондиломатозом и ассоциированности случаев орофарингеального рака с ВПЧ:

- общее экономическое бремя ВПЧ-ассоциированных заболеваний вырастет на 3,6% и составит 66,000 млрд руб.;
- вакцинация позволит снизить экономическое бремя заболеваний на 43,505 млрд руб., что на 3,7% превышает снижение бремени в базовом варианте;
- эффект вакцинации на 1 вакцинированную девочку вырастет на 4,5% и составит 13 940 руб., суммарный экономический эффект за весь период моделирования составит 60,991 млрд руб.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на 2017 год, вакцинация против ВПЧ введена в 80 странах мира, покрывая 22% когорты 15-летних девочек [31]. Вакцинацию против ВПЧ используют практически все страны Северной и Южной Америки, большинство стран Западной Европы, Австралия и отдельные страны Азии и Африки. При этом введение вакцинации в стране не означает тотальную вакцинацию женского населения или даже 12-летних девочек — охват вакцинацией значительно отличается по странам. Так, в 2017 г. в Австралии охват двумя дозами вакцины достиг 86% [32], а в США — только 57,7% [33] (для девочек 13–17 лет).

Следует отметить, что в других странах проводились исследования, аналогичные данному, для оценки экономической эффективности вакцинации против ВПЧ

для снижения заболеваемости РШМ и прочими ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, и для снижения ассоциированного с инфекцией бремени. Например, в Австралии в 2007 г. перед решением о включении вакцины против ВПЧ в календарь прививок была опубликована статья [34] со сравнением предотвращаемого вакцинацией бремени и стоимости вакцинации с подтверждением экономической эффективности. Установлено, что вакцинация в сочетании со скринингом более фармакоэкономически эффективна в сравнении со скринингом в отдельности: при цене одной дозы вакцины \$115 инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» равнялся \$51 103 за один год сохраненной жизни и \$18 735 за один год качественной жизни (quality-adjusted life year or quality-adjusted life-year, QALY), что ниже порога готовности платить, принятого в системе здравоохранения Австралии.

Также опубликованы статьи в 2017 г. в Германии [35], в 2015 г. в Гондурасе [36], в 2010 г. в Малайзии [37] и многие другие, в которых продемонстрированы экономическая эффективность вакцинации и ожидаемое снижение смертности. Кроме того, Всемирной организацией здравоохранения проведены моделирования по оценке эффективности вакцинации против ВПЧ для 179 стран. По результатам данной работы выявлено, что в 156 странах мира вакцинация является экономически высокоэффективной (затраты за 1 сохраненный год жизни с учетом нетрудоспособности ниже валового внутреннего продукта страны) [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Агрегируя основные результаты, экономическое бремя заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, оценивается в 63,638 млрд руб. При охвате в 70% вакцинация позволит снизить экономическое бремя заболеваний на 41,792 млрд руб., предотвратить 4841 случай смерти от ЗНО и снизить потери, связанные с падением рождаемости, на 1100 детей в год. Эффект вакцинации на 1 вакцинированную девочку составит 13 327 руб.,

а суммарный экономический эффект за весь период моделирования — 31,653 млрд руб. Затраты на 1 год сохраненной жизни равны 104 тыс. руб., что существенно меньше годового ВВП на душу трудоспособного населения в 1270 тыс. руб.

С учетом приведенных результатов моделирования вакцинация 12-летних девочек против ВПЧ в России является экономически эффективной мерой в профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

(Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

А.В. Плакида

<https://orcid.org/0000-0002-6805-801X>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

М.А. Семёнов

<https://orcid.org/0000-0002-1777-098X>

О.В. Илюшина

<https://orcid.org/0000-0003-2304-3452>

Е.В. Гурецкий

<https://orcid.org/0000-0001-5107-6716>

М.В. Федосеенко

<http://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прилепская В.Н., Зардиашвили М.Д., Хлебкова Ю.С., Некрасова М.Е. Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки. Теоретические и практические аспекты // *Медицинский совет*. — 2016. — №12. — С. 120–125. [Prilepskaya VN, Zardiashvili MD, Khlebikova YS, Nekrasova ME. Vaccination against HPV-associated diseases and cervical cancer: theoretical and practical aspects. *Meditsinskij sovet*. 2016;(12):120–125. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2016-12-120-125.
2. Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(9):e609–616. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
3. Ljubojevic S, Skerlev M. HPV-associated diseases. *Clin Dermatol*. 2014;32(2):227–234. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.08.007.
4. Forman D, Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F12–23. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055.
5. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):519–527. doi: 10.1093/cid/ciw354.
6. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. Russian Federation: human papillomavirus and related diseases report [Internet]. Summary report posted at on 7 October 2016 [cited 2017 Jan 12]. Available from: <http://www.hpvcenre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
7. *Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность)* [электронный ресурс]. / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2018. — 250 с. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost')*]. Ed by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV [internet]. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena filial FGBU «NMI R T s» Minzdrava Rossii; 2018. 250 p. (In Russ).] Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2016.pdf. Ссылка активна на 15.01.2019.
8. *Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность)* [электронный ресурс]. / Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»; 2009. — 244 с. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2007 godu (zabolevaemost' i smertnost')*]. Ed by Chissov VI, Starinskij VV, Petrova GV. [internet]. Moscow: FGU «MNI OI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii»; 2009. 244 p. (In Russ).] Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2007.pdf. Ссылка активна на 15.01.2019.

9. Дьяков И.А. Фармакоэкономическая эффективность квадри-валентной вакцины для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний // *Медицинский совет*. — 2016. — №19. — С. 103–108. [Dyakov IA. Pharmacoeconomic efficiency of quadrivalent vaccine to prevent HPV-associated diseases. *Meditsinskij sovet*. 2016;(19):103–108. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-103-108.
10. Шахтактинская Ф.Ч., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., и др. Вирус папилломы человека. Профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т.12. — №1. — С. 74–78. [Shakhtaktinskaya FC, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK, et al. Human papilloma virus. Prevention of HPV-associated diseases. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(1):74–78. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i1.1250.
11. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer*. 2018;142:2186–2187. doi: 10.1002/ijc.31231.
12. Kjaer SK, Nygard M, Dillner J, et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 nordic countries. *Clin Infect Dis*. 2018;66 Issue 3:339–345. doi: 10.1093/cid/cix797.
13. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1928–1943. doi: 10.1056/NEJMoa061760.
14. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1915–1927. doi: 10.1056/NEJMoa061741.
15. Шипулина О.Ю. *Эпидемиологические особенности и меры профилактики онкогинекологической патологии папилломавирусной этиологии*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2013. — 24 с. [Shipulina OYu. *Epidemiologicheskie osobennosti i mery profilaktiki onkogineko-logicheskoi patologii papillomavirusnoi etiologii*. [dissertation abstract] Moscow; 2013. 24 p. (In Russ).] Доступно по: [http://www.crie.ru/pdf/avtoref1\(shipulina\).pdf](http://www.crie.ru/pdf/avtoref1(shipulina).pdf). Ссылка активна на 15.01.2019.
16. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, et al.; HPV VAP Study Group. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer*. 2015;136(1):98–107. doi: 10.1002/ijc.28963.
17. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):607–615. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.
18. Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

Ann Oncol. 2017;28 Issue (suppl 4):iv72–iv83. doi: 10.1093/annonc/mdx220.

19. Alemany L, Saunier M, Tinococ L, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer.* 2014;50(16):2846–2854. doi: 10.1016/j.ejca.2014.07.018.

20. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, et al.; HPV VVAP Study Group. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer.* 2013;49(16):3450–3461. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.033.

21. Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Самосудова И.Б. Эпидемиологические аспекты цервикального предрака у женского населения Омска (по материалам выборочного исследования) // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2013. — Т.13. — №4. — С. 13–17. [Klinyshkova TV, Turchaninov DV, Samosudova IB. Epidemiological aspects of cervical precancer in a female population of Omsk (according to the data of a randomized study). *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2013;13(4):13–17. (In Russ).]

22. Лопухов П.Д. *Научно-методическое обоснование направлений оптимизации эпидемиологического надзора и профилактики папилломавирусной инфекции:* Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 2018. [Lopukhov PD. *Nauchno-metodicheskoe obosnovanie napravlenij optimizatsii epidemiologicheskogo nadzora i profilaktiki papillomavirusnoj infektsii.* [dissertation abstract] Moscow: Pervyj MGIMU im. I.M. Sechenova (Sechenovskij Universitet); 2018. (In Russ).] Доступно по: [http://www.crie.ru/pdf/avtoref1\(lopukhov\).pdf](http://www.crie.ru/pdf/avtoref1(lopukhov).pdf). Ссылка активна на 14.01.2019.

23. Лопухов П.Д., Брико Н.И., Цапкова Н.Н., и др. Злокачественные и доброкачественные новообразования, обусловленные вирусом папилломы человека, в Российской Федерации и в Москве // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* — 2016. — №4. — С. 52–56. [Lopukhov PD, Briko NI, Tsapkova NN, et al. Malignant and benign neoplasms caused by human papillomavirus in the Russian Federation and in Moscow. *Epidemiol Infekc Bolezni.* 2016;(4):52–56. (In Russ).]

24. Anastasiadis P, Skaphida P, Koutlaki N, et al. Trends in epidemiology of preinvasive and invasive vulvar neoplasias. 13 year retrospective analysis in Thrace, Greece. *Arch Gynecol Obstet.* 2000;264(2):74–79. doi: 10.1007/s004040000083.

25. Frega A, Sopracordevole F, Assorgi C, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: a therapeutic dilemma. *Anticancer Res.* 2013;33(1):29–38.

26. Территориальный фонд ОМС Санкт-Петербурга. Генеральное тарифное соглашение. Прил. 4; 6; 12 [интернет]. — СПб.; 2018. [Territorial'nyj fond OMS Sankt-Peterburga. General'noe tarifnoe soglasenie. Pril. 4; 6; 12 [internet]. Sankt-Peterburg; 2018. (In Russ).] Доступно по: https://spboms.ru/sites/default/files/terrpro/gts_na_2019_0.zip. Ссылка активна на 15.01.2019.

27. Минздрав РФ. *Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах (в соответствии с МКБ-10)* [электронный ресурс]. — М.; 2000. [Minzdrav RF. *Orientirovochnye sroki*

vremennoj netrudospobnosti pri naibolee rasprostranennykh zabolevaniyakh i travmakh (v sootvetstvii s MKB-10) [elektronnyj resurs]. Moscow; 2000. (In Russ).] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/902358945>. Ссылка активна на 15.01.2019.

28. Перламутров Ю.Н., Рахматулина М.Р., Соколовский Е.В., Чернова Н.И. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных аногенитальными (венерическими) бородавками.* — М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2015. [Perlamutrov YuN, Rakhmatulina MR, Sokolovskij EV, Chernova NI. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh anogenital'nymi (venericheskimi) borodavkami.* Moscow: Rossijskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov; 2015. (In Russ).] Доступно по: www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/infektsii.../Аногенитальные%20бородавки.doc. Ссылка активна на 12.01.2019.

29. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis.* 2013;13:39. doi: 10.1186/1471-2334-13-39.

30. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, et al.; ICO International HPV in Head and Neck Cancer Study Group. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(6):djv403. doi: 10.1093/jnci/djv403.

31. World Health Organization. Progress and challenges with achieving universal immunization coverage. 2017 WHO/UNICEF estimates of national immunization coverage [internet]. Available from: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/who-immuniz.pdf?ua=1.

32. National HPV vaccination program register. HPV vaccination coverage 2017 [internet]. Available from: <http://www.hpvregister.org.au/research/coverage-data/HPV-Vaccination-Coverage-2017>.

33. Centers for Disease Control and Prevention. 2017 Adolescent human papillomavirus (hpv) vaccination coverage report [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/imz-managers/coverage/teenavaxview/data-reports/hpv/reports/2017.html>.

34. Kulasingam S, Connelly L, Conway E, et al. A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian national cervical cancer screening program. *Sex Health.* 2007;4(3):165–175. doi: 10.1071/SH07043.

35. Damm O, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Germany. *Cost Eff Resour Alloc.* 2017;15:18. doi: 10.1186/s12962-017-0080-9.

36. Aguilar IB, Mendoza LO, García O, et al. Cost-effectiveness analysis of the introduction of the human papillomavirus vaccine in Honduras. *Vaccine.* 2015;33 Suppl 1:A167–173. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.12.067.

37. Ezat SW, Aljunid S. Comparative cost-effectiveness of HPV vaccines in the prevention of cervical cancer in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(4):943–951.

38. Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health.* 2014;2(7):e406–414. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70237-2.

DOI: 10.15690/pf.v16i2.2009

Е.Н. Гринько

Тихоокеанский государственный медицинский университет,
Владивосток, Российская Федерация

Подготовка врачей-педиатров в современных условиях

Контактная информация:

Гринько Елена Николаевна, кандидат культурологии, доцент кафедры гуманитарных дисциплин Тихоокеанского государственного медицинского университета

Адрес: 690002, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2, тел.: +7 (423) 245-17-56, e-mail: en-grinko@mail.ru

Статья поступила: 04.04.2019 г., принята к печати: 26.04.2019 г.

Подготовка врача-педиатра должна вестись с учетом тех качеств, которые необходимы будущему специалисту. В частности речь идет о креативности, наличии критического мышления, комплексном подходе к решению проблем, эмоциональном интеллекте, социальных навыках, коммуникативных умениях. Формирование этих качеств осуществляется с помощью применения активных и интерактивных методов в учебном процессе.

Ключевые слова: подготовка врача-педиатра, креативность, критическое мышление, комплексный подход к решению задач, эмоциональный интеллект, социальные навыки, коммуникативные умения, активные и интерактивные методы обучения.

(Для цитирования: Гринько Е.Н. Подготовка врачей-педиатров в современных условиях. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (2): 111–115. doi: 10.15690/pf.v16i2.2009)

111

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время наша страна стоит перед глобальными проблемами, которые затрагивают все жизненно важные области, в том числе медицину и образование. Неслучайно эти области включены в перечень национальных проектов, т.е. определены как стратегически значимые. Глобальные проблемы касаются и медицинского образования, задача которого — обучать и воспитывать врачей для решения не только настоящих, но и будущих вопросов здоровья нации. Сегодня всеми признано, что человечество вступило в четвертую мировую промышленную революцию — цифровую, информационную. Темпы ее не только не спадают, но и, наоборот, ускоряются, кардинально меняя все социокультурное пространство, делая ненужными одни профессии и порождая другие, диктуя новые требования к традиционным профессиям, в том числе и таким, как врач и учитель.

В 2018 г. на Всемирном экономическом форуме был представлен доклад о будущем трудовой дея-

тельности (The Future of Jobs Report), в котором были определены тенденции на рынке труда до 2020 г. [1]. В докладе было также высказано мнение, какими качествами должны будут обладать будущие специалисты, поскольку всех ждет кардинальное изменение требований к знаниям и навыкам. Среди отраслей, в которых изменятся требования к работникам уже к 2020 г. (по сравнению с 2015), названо и здравоохранение [1]. Что касается качеств образованных людей, то в числе десяти наиболее востребованных интеллектуальных способностей и социальных навыков в докладе отмечены комплексное решение проблем, критическое мышление и анализ, креативность, оригинальность и инициатива. Важными признаны также социальные навыки, связанные с общением, — лидерство и социальное влияние, координация и управление временем, эмоциональный интеллект. Все это необходимо учитывать в подготовке не только будущих врачей, но и при повышении квалификации действующих специалистов.

Elena N. Grinko

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Modern approach to training of pediatricians

Pediatric education should take into account development of intellectual abilities that are necessary for the future specialist. Specifically, they are creativity, critical thinking, an integrated approach to problem solving, emotional intelligence, social and communication skills. These qualities are formed using active and interactive teaching methods.

Key words: pediatrician training, creativity, critical thinking, an integrated approach to problem solving, emotional intelligence, social skills, communication skills, active and interactive teaching methods.

(For citation: Grinko Elena N. Training of pediatricians in modern conditions. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (2): 111–115. doi: 10.15690/pf.v16i2.2009)

СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ВРАЧУ-ПЕДИАТРУ

В числе организационно-распорядительных государственных документов, регулирующих сферу медицинского образования и профессиональной врачебной деятельности, следует отметить федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования по специальности 31.05.02 «Педиатрия» [2] и профессиональный стандарт «Врач-педиатр участковый» [3]. В федеральном государственном образовательном стандарте дана характеристика профессиональной деятельности выпускников, освоивших программу специалитета, определены профессиональные задачи, которые готов решать выпускник в разных видах деятельности — медицинской, организационно-управленческой и научно-исследовательской. Указаны также общекультурные (ОК), общепрофессиональные (ОПК) и профессиональные компетенции (ПК), которые должны быть сформированы у врача-педиатра. Среди общекультурных компетенций врача-педиатра обращают на себя внимание те, что направлены на развитие мышления, творческих способностей и коммуникативных навыков (ОК-1, ОК-4, ОК-5 и ОК-8). Общепрофессиональные компетенции ОПК-2 и ОПК-5 способствуют готовности врача-педиатра к коммуникации в устной и письменной формах на русском и иностранном языках для решения задач профессиональной деятельности и к умению анализировать результаты собственной деятельности для предотвращения профессиональных ошибок. Формирование компетенции ОПК-1 готовит к использованию специалистом современных информационно-коммуникационных технологий. Овладение профессиональными компетенциями ПК-1, ПК-16 и ПК-22 поможет врачу-педиатру обрести умения и навыки деятельности по выявлению причин и условий возникновения и развития заболеваний, их ранней диагностике, по просветительской деятельности, по предупреждению возникновения и развития заболеваний [2].

В профессиональном стандарте «Врач-педиатр участковый» [3] четко и конкретно перечислены обобщенные трудовые функции, названы сугубо практические трудовые действия и необходимые профессиональные знания и умения при осуществлении лечебной, профилактической, санитарно-просветительской деятельности в соответствии с действующими клиническими рекомендациями (протоколами лечения), порядками оказания медицинской помощи и с учетом стандартов медицинской помощи. Среди этих умений названа готовность работать в информационных системах и информационно-коммуникативной сети «Интернет», заполнять медицинскую документацию, в том числе в электронном виде [3].

В организации учебно-воспитательной работы вузы, безусловно, ориентируются на определенные личностные и профессиональные качества будущего специалиста. Они указываются и в профессиограммах при приеме на работу. Так, например, интерактивный портал службы занятости населения Кировской области отмечает в профессиограмме врача-педиатра следующие профессионально важные качества: аккуратность, хорошая память, наблюдательность, аналитический ум, способность сопереживать, сострадать, быстро принимать решения, коммуникативные способности [4]. А интерактивный портал агентства труда и занятости населения Красноярского края перечисляет требования к индивидуальным особенностям специалиста и прямо пишет: «Для успешной деятельности врачу-педиатру необходимо наличие следующих профессионально-важных качеств: аналитическое мышление; высокая

концентрация внимания; хорошая оперативная память; точная зрительно-моторная координация; хорошо развитая мелкая моторика рук; эмоционально-волевая устойчивость; склонность к работе с детьми; внимательность; аккуратность; высокая ответственность; отзывчивость; терпеливость; наблюдательность; тактичность» [5]. Как видим, среди перечисленного наряду с психологическими и нравственными отмечены интеллектуальные и коммуникативные качества специалиста.

УНИВЕРСАЛЬНЫЕ КАЧЕСТВА БУДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Рассмотрим внимательнее те качества специалистов, которые потребуются им в ближайшем будущем, и оценим, в какой мере они необходимы врачам-педиатрам. Как мы уже говорили, прежде всего надо иметь в виду такие качества, как способность комплексного решения проблем, критическое мышление, креативность, оригинальность и инициатива, социальные навыки, определяющие успешность коммуникации, — лидерство и социальное влияние, координация и управление временем, эмоциональный интеллект. Охарактеризуем эти понятия.

Комплексное решение проблем представляет собой особый подход к рассмотрению сложной проблемы, при котором учитывается множество различных условий и обстоятельств, исследуются причины возникновения какого-то явления, всесторонне рассматриваются свойства предмета и т.п. Сложные проблемы часто приходится решать в условиях неопределенности, неясности многих параметров, отсутствия необходимых фактов и сведений. По сути, во время постановки диагноза осуществляется процесс комплексного подхода к решению проблемы, поскольку врач из беседы с пациентом или его родителями выясняет время и обстоятельства, при которых возникло заболевание, его течение и остроту проявления симптомов; при осмотре пациента — дополняет картину заболевания, выдвигает первичную версию, которая должна быть подкреплена результатами анализа. В результате целого комплекса действий, их поэтапного осуществления формулируется клинический диагноз.

Доктор медицинских наук, профессор Дальневосточного государственного медицинского университета В.Г. Дьяченко считает, что на первом этапе диагностики «врач должен быть готов ко всему, поскольку возможны любые болезни, любые проблемы, любые неожиданности» [6]. Автор приводит пример собственной ошибки, где показано, что «типичное течение заболевания и сопровождающая его симптоматика — явление частое, но не исключающее варианты и индивидуальные особенности конкретного пациента» [6]. Именно на первом этапе был поставлен неверный диагноз, дальнейшее течение болезни потребовало анализа и переоценки действий врача и постановки правильного диагноза.

Критическое мышление и анализ — способность анализировать информацию с позиций логики, научных данных и метода и личностного понимания, того, чтобы выносить обоснованные суждения и решения, применять полученные результаты как к стандартным, так и нестандартным ситуациям, вопросам и проблемам [7]. Критическое мышление тесно связано с комплексным подходом к решению проблемы, поскольку, как мы видим, механизм такого решения требует интеллектуальных умений аналитического характера, сочетания анализа и синтеза, точности и логической обоснованности путей решения, широкого кругозора и глубоких знаний.

Критическое мышление является, по нашему мнению, инструментом формирования клинического мышления

врача, поскольку представляет собой синтез интеллектуальных процедур. Ему свойственны логичность, упорядоченность, активный анализ и синтез, оно требует от студента способности оценивать имеющуюся информацию и восполнять недостающее знание, опираясь на собственный кругозор и умение наблюдать и взвешивать все «за» и «против». Благодаря критическому мышлению достигается способность глубоко, ясно и точно видеть ситуацию и формулировать проблему, находить причины и предугадывать возможные следствия, учитывать различные подходы к решению проблемы и альтернативные точки зрения. Критическое мышление представляет собой процесс глубокого и всестороннего анализа проблемы, применение разных интеллектуальных приемов и стратегий для целенаправленного и успешного ее решения. Вместе с тем оно включает и творческое начало, и эмоциональную составляющую, хотя и не сводится к ним.

Работа по выработке критического мышления у студентов — будущих врачей-педиатров способствует формированию общекультурных компетенций, которые, как мы говорили выше, связаны с развитием способности к абстрактному мышлению, анализу, синтезу и действию в нестандартных ситуациях; компетенций, которые способствуют саморазвитию и использованию творческого потенциала. Умелая организация учебной деятельности с применением технологий критического мышления, с одной стороны, помогает развивать индивидуальные интеллектуальные возможности студентов, а с другой — воспитывать навыки кооперации и сотрудничества, работы в коллективе.

Креативность, оригинальность и инициатива.

Креативность — уровень творческой одаренности, способности к творчеству, составляющий относительно устойчивую характеристику личности. В настоящее время креативность рассматривается как несводимая к интеллекту функция целостной личности, зависящая от комплекса ее психологических характеристик [8].

Советский и российский психолог, доктор психологических наук, профессор Института психологии РАН М.А. Холодная определяет креативность как способность к порождению оригинальных идей и использованию нестандартных способов интеллектуальной деятельности — это в широком смысле, а в узком смысле креативность равна дивергентным способностям [9]. Дивергентные способности представляют собой более высокий уровень развития интеллекта. Конвергентные способности проявляются в умении быстро и правильно находить единственно возможное решение в заданной ситуации. При этом человек обнаруживает большой объем памяти, навыки к выявлению связей и закономерностей, владение разнообразными приемами и стратегиями интеллектуальной деятельности и т.п. Дивергентные же способности проявляются через возможность в единицу времени производить большое количество идей, в том числе оригинальных, «редких»; через чувствительность к деталям и противоречиям, способность свободно переключаться с одной идеи на другую; через метафоричность — умение использовать символические, ассоциативные средства для выражения мыслей, работать в «фантастическом» контексте, через «умение видеть в простом сложное и в сложном — простое» [9]. Дивергентное мышление чрезвычайно важно тогда, когда нужно найти решение совершенно новой задачи, еще не возникшей в работе, когда правильным может оказаться любой из множества вариантов. Это о таких идеях говорят, что они недостаточно безумные, чтобы быть правильными.

Социальные навыки, а именно лидерство и социальное влияние, координация и управление временем

представляют собой прежде всего навыки общения, коммуникации, взаимодействия с другими людьми, организации своей работы и работы коллектива.

Коммуникация — процесс, посредством которого некоторая идея передается от источника к получателю с целью изменения его знаний, социальных установок, поведения [10]. В ходе коммуникации происходит обмен информацией, смыслами, мнениями и убеждениями, осуществляется процесс влияния людей друг на друга, управление людьми. В ближайшее время будет возрастать роль лидеров, способных объединить людей для выполнения общественно значимых задач. При этом координация и сотрудничество, умение создать доверительную обстановку в общении остаются важнейшими условиями эффективной деятельности во всех областях социальной жизни, в том числе и в медицинской сфере — в интерпрофессиональной (внешней) и интрапрофессиональной (внутренней) коммуникации.

Эмоциональный интеллект — понятие, которое в широком понимании обозначает степень развития эмоциональной сферы человека и ее использования, а в более детальном описании это: «а) осознание и понимание своих эмоций; б) умение контролировать их влияние на внутренние процессы, внешнее выражение и поведение; в) умение чувствовать эмоциональные переживания других людей, сопереживать и откликаться на них; г) умение строить взаимоотношения при общении; д) умение использовать эти данные для достижения жизненных целей» [11].

До сих пор нет единого определения этого понятия; само по себе словосочетание «эмоциональный интеллект» звучит как оксюморон наподобие «мертвых душ» или «горячего снега». Но главное, почему эмоциональный интеллект привлекает к себе так много внимания, это то, что качество труда и его эффективность выше у людей с более высоким показателем социального и эмоционального интеллекта. Широко известен афоризм-слоган: «Благодаря IQ вы устраиваетесь на работу, а благодаря EQ делаете карьеру». Но не только в этом достоинство эмоционального интеллекта. Развитый ум, интеллект далеко не всегда обеспечивают успешность и самореализацию личности, бывает гораздо эффективнее научиться выстраивать свои эмоциональные взаимоотношения с миром и людьми, да и с самим собой.

Определение и раскрытие перечисленных понятий показывает, что все они оказываются необходимыми в той или иной мере в профессиональной деятельности врача. Нельзя сказать, что до сих пор в медицинских вузах подобными вопросами не занимались. Однако понимание актуальности именно этих качеств будущего специалиста позволяет обратить на них самое серьезное внимание, расставить соответствующие акценты, по-новому взглянуть на организацию учебно-воспитательного процесса в медицинской вузе, в том числе при подготовке будущих врачей-педиатров.

ФОРМИРОВАНИЕ КАЧЕСТВ БУДУЩИХ ВРАЧЕЙ-ПЕДИАТРОВ

Подготовка врача-педиатра имеет свою специфику в силу особенностей самой профессии. В ней представлены все виды деятельности, характерные для профессии врача, но они имеют разную значимость и разные аспекты. Так, для педиатра большое значение имеет профилактическая деятельность, особенно на этапе работы с детьми раннего возраста, поскольку важно предупредить болезнь, заложить основы здоровья ребенка, укрепить его иммунитет, обеспечить своевременное проведение

вакцинации. И на этом этапе профилактическая деятельность тесно связана с просветительской — с работой по просвещению родителей и по вопросам вакцинации, и по грудному вскармливанию, и по уходу за ребенком, и по наблюдению за состоянием и развитием ребенка, по распознаванию тревожных симптомов и своевременным обращением за помощью и т.п. В лечебной деятельности педиатр, с одной стороны, — терапевт, а с другой — универсал, который должен вовремя распознать проблему и направить ребенка к специалисту определенного профиля — офтальмологу, кардиологу, ортопеду и т.п. Общение врача-педиатра также имеет свои особенности: ему приходится находить общий язык с детьми, подростками и их родителями, понимать без слов совсем маленьких пациентов, уметь успокоить и вызвать доверие, помочь преодолеть волнение и страх, найти нужные слова для утешения пациента и обретения им спокойствия.

В организации и оснащении учебно-воспитательного процесса в медицинских вузах сегодня много новых, по-настоящему современных методов и технологий. Широко применяются фантомно-симуляционные методы обучения, например, в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете в одном из первых создан Фантомный центр, в котором оборудованы классы для изучения основ первичной сердечно-легочной реанимации, кабинеты для проведения занятий в виртуальном родильном зале и т.п. [12]. Применяются и другие инновационные методы. Таким образом, вузами выбран верный вектор совершенствования подготовки врачей, необходимо учесть тенденции востребованности качеств будущих специалистов. Задача облегчается тем, что все охарактеризованные выше качества так или иначе связаны, работа по формированию одного из них часто влияет и на выработку других. Так, развитие способности к комплексному решению проблемы требует развития критического мышления и отработки коммуникативных навыков.

Широкое поле деятельности открывается при формировании критического мышления: здесь возможно применение разных методов и технологий, индивидуальных и групповых видов работы с учетом курса и специфики дисциплины. Ученые и педагоги-практики раскрывают теоретические основы подобной работы, дают рекомендации, делятся опытом. Так, профессор, член-корреспондент Академии социально-педагогических наук РФ Д.М. Шакирова совершенно справедливо отмечает, что студенты младших курсов вузов лучше справятся с задачами на формирование системы умений мыслить критически, на выявление логических ошибок и другими в специально организованных учебных ситуациях, а преподавателям в таких условиях удобнее обучать применению умений логического и критического мышления. На старших курсах преподаватели могут ставить задачи формирования интегративных мыслительных компетенций на основе логического, проблемного, критического мышления с учетом мотивационных установок и ориентацией на профессиональную деятельность [13]. Организация учебной деятельности при этом должна опираться на ряд общих дидактических принципов, которые следовало бы дополнить принципами информационной насыщенности учебного и практического материала и принципом коммуникативности в процессе осмысления проблемы и ее обсуждения [13].

Методы и приемы, которые можно применять для формирования критического мышления, — это широкий спектр активных и интерактивных методов обучения. Учёные-практики, кандидаты педагогических наук,

преподаватели Оренбургского государственного педагогического института им. В.П. Чкалова И.А. Коровина и Т.С. Хабарова советуют для развития критического мышления у студентов медицинского вуза применять активные приемы, которые помогают всесторонне рассматривать проблемы и анализировать информацию, строить прогнозы, выявлять и оценивать варианты решения проблемы. Это такие приемы, как «Идеал», «Мозаика проблем», «Инсерт», «Дневники и бортовые журналы», «Верные и неверные утверждения», «Фишбон», «Зигзаг», «Дерево предсказаний», «Шесть шляп мышления» [14]. Можно также предложить хорошо известные интерактивные методы: 1) «мозговой штурм»; 2) метод синквейна (стихотворения из пяти строк, составление которого требует рефлексии, синтеза и сжатия информации) [15]; 3) метод «таблица знаю-хочу узнать-узнал», развивающий рефлексивность в процессе познания, позволяющий научиться соотносить известное и новое [15]; 4) метод «толстых и тонких вопросов» («тонкие» — простые, требуют ответа на уровне воспроизведения, а «толстые» заставляют сравнивать, анализировать, оценивать) [15].

Эти и другие активные и интерактивные методы, например дискуссии, дебаты, диспуты, фактически выполняют и функции обучения коммуникативным навыкам, поскольку многие из них выполняются в малых группах, в различных формах коллективной работы. При этом необходимо правильно организовать этот процесс и правильно выбрать формы и средства, которые развивают творческие способности студентов, вырабатывают стойкую мотивацию к познавательной и рефлексивной деятельности, прививают навыки работы в команде на основе сотрудничества и уважения мнения другого. Следует также создавать ситуации для развития и конвергентного, и дивергентного мышления, чтобы отработывались навыки решения не только поиска единственно верного решения, но и решения задачи в условиях неопределенности, множества вариантов, когда правильным может оказаться тот вариант, который первоначально не выглядел наиболее верным.

Оценивая важность формирования современных качеств будущего специалиста, можем по-новому взглянуть и на привлечение студентов к научно-исследовательской работе в доступных для них формах с учетом временных затрат, и на воспитательный процесс, особенно если обратиться к **эмоциональному интеллекту**, формирование которого много значит для будущего детского врача. Работа с людьми, а тем более с маленькими пациентами и их родителями, требует от врача-педиатра большого терпения, выдержки, умения регулировать свои и чужие эмоции, умения ощущать эмоциональные состояния и переживания ребенка и взрослого, сопереживать и откликаться на эти чувства и эмоции, сохраняя при этом ясность мысли и четкое понимание требуемых профессиональных лечебных действий. Сформированный эмоциональный интеллект в конечном счете помогает выработать очень нужные социальные навыки — принимать людей такими, каковы они есть, не обижаться по пустякам, не поддаваться унынию и раздражению, уметь слушать и слышать. В воспитательном процессе медицинского вуза возможно использование различных современных форм и видов работы, помогающих студенту развить в себе эмоциональный интеллект. Одним из этих видов может, например, стать для будущего педиатра волонтерство, но не событийное, которое сопровождает общественно значимые события, а социальное, медицинское, связанное с просвещением и профилактикой среди подростков и молодежи, с помощью родителям и детям,

которые нуждаются в поддержке. Это может быть помощь семьям с проблемными детьми (инвалидами, детьми с расстройством аутистического спектра), это может быть сотрудничество с детскими лечебными центрами и т.п.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современность ставит перед подготовкой врача-педиатра новые задачи, требует переосмысления подходов к организации учебно-воспитательного процесса, перенесения акцента на формирование качеств будущего специалиста. Среди этих качеств на первый план выходят интеллектуальные в сочетании с социальными: это комплексное решение проблем, критическое мышление, креативность, оригинальность и инициатива, лидерские качества наряду со способностью к координации и сотрудничеству. Особое внимание, на наш взгляд, при подготовке будущих врачей-педиатров следует обратить на развитие эмоционального интеллекта, в котором сконцентрированы и интеллектуальные, и эмоциональные, и социальные, и коммуникативные компоненты. Развитый эмоциональный интеллект вооружает человека способностями и умениями понимать

других людей, влиять на них и вдохновлять; сотрудничать и руководить; управлять своими эмоциями и сопереживать. Целенаправленный выбор современных интерактивных методов и технологий будет способствовать формированию важнейших качеств специалиста в ходе учебно-воспитательного процесса.

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

Е.Н. Гринько <http://orcid.org/0000-0002-7095-9132>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Future of Jobs Report 2018 [Internet]. [cited 2019 March 4]. Available from: http://www3.weforum.org/docs/WEF_Future_of_Jobs_2018.pdf.
2. Приказ Министерства образования и науки РФ от 17 августа 2015 г. № 853 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета)» [Order of the Ministry of education and science of Russian Federation № 853 «On approval of the Federal state educational standard of higher education in the specialty 31.05.02 Pediatrics (specialty level)» dated 2015 August 17. (In Russ.)] Доступно по: <http://fgosvo.ru/uploadfiles/fgosvospec/310502.pdf>. Ссылка активна на 04.04.2019.
3. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27.03.2017 г. № 306н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-педиатр участковый». [Order of the Ministry of labour and social protection of the Russian Federation № 306н «About approval of professional standard «The Pediatrician of the District» dated 2017 March 27. (In Russ.)] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/456055818>. Ссылка активна на 04.04.2019.
4. Профессиограммы. Интерактивный портал службы занятости населения Кировской области [интернет]. [Professiograms. Interactive portal of the employment service of the Kirov region. Electronic resource. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.trudkirov.ru/professiograms/efad9e59-8a08-4cab-9a0e-ec444f28bae0>. Ссылка активна на 04.04.2019.
5. Профессиограмма. Интерактивный портал агентства труда и занятости населения Красноярского края [интернет]. [Professiogram. Interactive portal of the Agency of labor and employment Krasnoyarsk region. Electronic resource. (In Russ.)] Доступно по: <https://trud.krskstate.ru/professiograms/detail/6de3bbad-1abf-4349-abbf-7a861b17e982>. Ссылка активна на 04.03.2019.
6. Дьяченко В.Г. *Качество в современной медицине*. — Хабаровск: Издательство ГОУ ВПО ДВГМУ Росздрава, 2007 [интернет]. [Dyachenko VG. *Quality in modern medicine*. Khabarovsk: Izdatel'stvo GOU VPO DVG MU Roszdrava, 2007. Electronic resource. (In Russ.)] Доступно по: <https://med-books.info/zdravoohraneniya-sistemyi-organizatsiya/kachestvo-sovremennoy-medsitsine.html>. Ссылка активна на 18.04.2019.
7. Коджаспирова Г.М., Коджаспиров А.Ю. *Словарь по педагогике (междисциплинарный)*. — М.: ИКЦ «МарТ»; Ростов-на-Дону: Издательский центр «МарТ», 2005 [интернет]. [Kodzhaspirova GM, Kodzhaspirov AY. *Dictionary of pedagogy (interdisciplinary)*. Moscow: ICC «March»; Rostov-na-Donu: Publishing center «March», 2005. Electronic resource. (In Russ.)] Доступно по: <https://docviewer.yandex.ru/view/0>. Ссылка активна на 04.04.2019.
8. Вокабула. *Педагогический словарь* [интернет]. [Vokabula. *Pedagogical dictionary*. Electronic resource. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.вокабула.рф/словари/педагогический-словарь/креативность>. Ссылка активна на 04.04.2019.
9. Холодная М.А. *Психология интеллекта: парадоксы исследования*. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб.: Питер, 2002. — 272 с.

- [интернет]. [Kholodnaya MA. *Psychology of intelligence: paradoxes of research*. 2th ed. revised and updated. St. Petersburg: Piter, 2002. 272 p. Electronic resource. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.lbz.ru/metodist/lectons/2/files/pintel.pdf>. Ссылка активна на 04.04.2019.
10. Вокабула. *Словарь терминов по общей и социальной педагогике* [интернет]. [Vokabula. *Dictionary of terms on General and social pedagogy*. Electronic resource. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.вокабула.рф/словари/словарь-терминов-по-общей-и-социальной-педагогике/коммуникация>. Ссылка активна на 04.04.2019.
11. Вокабула. *Психология общения. Энциклопедический словарь* [интернет]. [Vokabula. *Communication psychology. Encyclopedic dictionary* Electronic resource. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.вокабула.рф/энциклопедии/психология-общения-энциклопедический-словарь/интеллект-эмоциональный-в-общении>. Ссылка активна на 04.04.2019.
12. Леванович В.В., Сулова Г.А., Гостимский А.В. Роль и место современных образовательных технологий в медицинском вузе // *Педиатр*. — 2013. — Т.IV. — №4. [интернет]. [Levanovich VV, Suslova GA, Gostomski AV. The role and place of modern educational technologies in medical school. *Pediatr*. 2013;IV(4). Electronic resource. (In Russ.)] Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/v/rol-i-mesto-sovremennyh-obrazovatelnyh-obrazovatelnyh-tehnologiy-v-meditsinskom-vuze>. Ссылка активна на 18.04.2019.
13. Шакирова Д.М. Формирование критического мышления учащихся и студентов: модель и технология // *Образовательные технологии и общество*. — 2006. — Т.9. — №4. — С. 284–292. [интернет]. [Shakirova DM. Formation of critical thinking of pupils and students: model and technology. *Educational technologies and society*. 2006;9(4):284–292. Electronic resource. (In Russ.)] Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/formirovanie-kriticheskogo-myshleniya-uchaschihsya-i-studentov-model-i-tehnologiya>. Ссылка активна на 04.04.2019.
14. Коровина И.А., Хабарова Т.С. Технология развития критического мышления как средство становления субъектности студентов медицинского вуза в самообразовательной деятельности // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — №5. [интернет]. [Korovina IA, Khabarovsk TS. Technology of development of critical thinking as a means of formation of subjectivity of medical students in self-educational activity. *Modern problems of science and education*. 2015;(5). Electronic resource. (In Russ.)] Доступно по: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22512>. Ссылка активна на 19.04.2019.
15. Даутова О.Б., Крылова О.Н., Мосина А.В. *Традиционные и инновационные технологии обучения студентов: учебное пособие*. Ч. 2. / Под ред. проф., чл.-корр. РАО А.П. Тряпицкой. — СПб.: КАРО, 2006. [интернет]. [Dautova OB, Krylov ON, Mosina AV. *Traditional and innovative technologies of teaching students: Textbook*. H. 2. Ed by Professor, corresponding member of RAO AP Tryapitsyn. St. Petersburg: CARO, 2006. Electronic resource. (In Russ.)] Доступно по: <https://docviewer.yandex.ru/view/>. Ссылка активна на 19.04.2019.

DOI: 10.15690/pf.v16i2.2008

В.А. Вишнякова^{1, 2}, Т.В. Прикота^{2, 3}¹ Министерство здравоохранения Забайкальского края, Чита, Российская Федерация² Забайкальская региональная общественная организация «Профессиональные медицинские специалисты», Чита, Российская Федерация³ Детский клинический медицинский центр города Читы, Российская Федерация

Реализация пациентоориентированного подхода в работе детских медицинских сестер первичного звена медицинских организаций Забайкальского края

Контактная информация:

Прикота Татьяна Владимировна, заместитель главного врача по управлению сестринским персоналом ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы»; куратор профессионального комитета «Сестринское дело в педиатрии» ЗРОО «Профессиональные медицинские специалисты»

Адрес: 672038, Чита, ул. Шилова, д. 49, тел.: +7 (302-2) 21-03-41, e-mail: prikotat@mail.ru

Статья поступила: 8.04.2019 г., принята к печати: 14.05.2019 г.

В современном здравоохранении все большую актуальность приобретают принципы, лежащие в основе пациентоориентированности, направленные на сохранение здоровья пациента, а также продуктивное сотрудничество между медицинским работником и пациентом. В статье представлены результаты своевременного совершенствования профессиональной деятельности медицинских сестер Забайкальского края. Рассматривается применение инструментов операционного менеджмента для улучшения работы регистратуры, кабинетов доврачебного приема. Особое внимание уделено реализации проекта «Координаторы здоровья» на территории Забайкальского края.

Ключевые слова: пациентоориентированность, медицинские сестры, организация, задачи, проекты, профессионализм, качество, доступность.

(Для цитирования: Вишнякова В.А., Прикота Т.В. Реализация пациентоориентированного подхода в работе детских медицинских сестер первичного звена медицинских организаций Забайкальского края. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (2): 116–118. doi: 10.15690/pf.v16i2.2008)

ВВЕДЕНИЕ

В структуре распределения медицинских кадров среднего звена по специальностям на территории Забайкальского края «Сестринское дело в педиатрии» составляет 18%. В специальности трудится 1652 человека, из них 15% в неонатологии, 35% оказывают стационарную помощь, 50% — это спе-

циалисты первичного здравоохранения [1]. Одной из основных задач практического здравоохранения и Забайкальской региональной общественной организации «Профессиональные медицинские специалисты» на сегодняшний день является активная работа по формированию пациентоориентированной модели медицинской сестры [2].

Valentina A. Vishnyakova^{1, 2}, Tatyana V. Prikota^{2, 3}¹ Ministry of Health of Trans-Baikal Territory, Chita, Russian Federation² Trans-Baikal Regional Public Organization «Professional Medical Specialists», Chita, Russian Federation³ Children's Clinical Medical Center of the city of Chita, Russian Federation

Implementation of a patient-focused approach in the work of primary care pediatric nurses of medical organizations of the Trans-Baikal Territory

In modern health care, the principles underlying patient-orientated healthcare, aimed at preserving the health of the patient, as well as the productive cooperation between the medical caregivers and the patient, are becoming increasingly important. The article presents the results of the timely improvement of the professional activities of nurses in the Trans-Baikal Territory. It considers the use of operational management tools to improve the work of the front desk (registry), pre-physician examination rooms. Particular attention is paid to the implementation of the «Health Coordinators» project in the Trans-Baikal Territory.

Key words: patient-oriented, nurses, organization, tasks, projects, professionalism, quality, accessibility.

(For citation: Vishnyakova Valentina A., Prikota Tatyana V. Implementation of the patient-oriented approach in the work of primary care pediatric nurses of medical organizations of the Trans-Baikal Territory. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (2): 116–118. doi: 10.15690/pf.v16i2.2008)

ПРОФЕССИОНАЛИЗМ СПЕЦИАЛИСТОВ

Изучая принципы пациентоориентированности, на первое место выступает профессионализм специалистов. Об активном непрерывном профессиональном развитии в педиатрии свидетельствуют высокие показатели постдипломной подготовки медицинских сестер (показатель сертификации — 99,5%, краевой показатель — 99,3%, по РФ — 95,3%) и аттестации (показатель сертификации — 78%, краевой показатель — 75,3%, РФ — 54,2%).

Организацией «Профессиональные медицинские специалисты» созданы все условия в крае для своевременного совершенствования профессиональной деятельности:

- с 2004 года проводится единый экзамен на профессиональную компетентность;
- все медицинские организации оснащены программами для тестирования специалистов;
- создана электронная библиотека;
- профессиональные комитеты по всей номенклатуре специальностей (22 комитета) организации разрабатывают и корректируют вопросы для подготовки к аттестации;
- на сайте организации созданы страницы профессиональных комитетов, на которых размещены макеты отчетов и вопросы для самоподготовки к аттестации;
- на постоянной основе проводятся мастер-классы по специальности «Сестринское дело в педиатрии» в симуляционных условиях;
- заседания аттестационной комиссии проводятся по окончании каждого сертификационного цикла;
- используется аттестация по видеоконференцсвязи [1].

ОПТИМИЗАЦИЯ РАБОТЫ РЕГИСТРАЦИОННЫХ ОТДЕЛОВ

Индивидуальный подход каждого медицинского работника, а также доступность, высокое качество медицинских услуг и сервиса — основные принципы пациентоориентированности. И первоочередной задачей для амбулаторно-поликлинических учреждений определена оптимизация работы регистрационных отделов. Рекомендовано на должность старших регистраторов принимать специалистов, имеющих среднее медицинское образование и соответствующую подготовку. Для повышения доступности медицинских услуг, создания комфортных условий для участников отношений, возникающих при организации процесса оказания медицинских услуг, в работу регистратур были внедрены новые принципы поликлинического менеджмента: введена должность холл-менеджера, организован call-центр, внедрена система электронной очереди. Успешно работают кабинеты доврачебного приема.

Специалисты доврачебного приема регулируют потоки посетителей, определяя пациентов, которые не нуждаются в данный момент во врачебной консультации и могут получить услуги в рамках компетенции медицинской сестры. При необходимости медицинскими сестрами организуются консультации врачей различного профиля с дальнейшим оказанием медицинской помощи необходимого объема.

Основными задачами специалистов кабинета доврачебного приема являются проведение доврачебного медицинского осмотра в форме скрининг-тестирования, оценка параметров физического развития, основных показателей функционального состояния ребенка по данным проведенного осмотра, оформление необходимой медицинской документации, проведение мероприятий по гигиеническому обучению и воспитанию. Выполнение данных задач позволило перераспределить полномочия между врачами и медицинскими сестрами в соответствии с их компетенцией, уменьшить очереди в регистратуру и на прием к врачам-педиатрам, сократить время пребывания пациента в поликлинике.

ДИСТАНЦИОННОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

По инициативе Забайкальской региональной общественной организации «Профессиональные медицинские специалисты» в работу поликлиник внедрено дистанционное консультирование пациентов. На смену успешно функционирующему в течение 8 лет «Часу участковой медицинской сестры» приходит консультирование пациентов в режиме реального времени с использованием электронных устройств. Ввиду «болезни XXI века» — вечной нехватки времени, — уже давно стало популярным дистанционное общение между людьми, опосредованное различными техническими средствами, а большая часть родителей наших маленьких пациентов являются активными пользователями интернета, что и было учтено при введении данной услуги.

Организация оснастила поликлиники современными, поддерживающими высокоскоростной интернет планшетами, и теперь наши молодые родители, не выходя из дома, могут получать конкретные рекомендации по уходу и ответы на волнующие их вопросы в соответствии с компетенцией медицинской сестры.

КРАЕВОЙ ПРОЕКТ «КООРДИНАТОРЫ ЗДОРОВЬЯ»

Дальнейшим этапом реализации принципов пациентоориентированности в медицинских организациях первичного здравоохранения определена оптимизация участковой службы. В январе 2017 г. по инициативе Министерства здравоохранения Забайкальского края дан старт проекту «Координаторы здоровья», призванному увеличить доступность и качество оказываемой помощи, а также удовлетворенность и качество жизни пациентов с хронической патологией.

Министерство здравоохранения Забайкальского края, зная профессионализм медицинских сестер региона, доверило реализацию Проекта нашей организации «Профессиональные медицинские специалисты», которая в свою очередь делегировала выполнение задач Проекта таким ключевым площадкам, как ГБУЗ «Клинический медицинский центр» для взрослого населения и ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы», обслуживающему детское население столицы края. Далее к реализации Проекта подключились все медицинские организации края [1, 2].

После тщательного анализа причин обращаемости в поликлиники, экстренных госпитализаций, вызовов бригад скорой медицинской помощи и врачей на дом главными и старшими медицинскими сестрами были разработаны критерии отбора семей для участия в Проекте. Был сформирован банк данных. В Проект вошли семьи, требующие к себе особого внимания, в частности имеющие детей, которые состоят на диспансерном учете и имеют инвалидность, часто обращаются за медицинской помощью, требуют дополнительного ухода и проведения лечебно-диагностических мероприятий на дому. Это дети с тяжелыми формами сахарного диабета, бронхиальной астмы, с врожденными пороками сердца, детским церебральным параличом и врожденными аномалиями развития.

Ответственными за функционирование Проекта в медицинских организациях являются организаторы сестринского дела, консультантами выступают заведующие педиатрическими отделениями поликлиник, а непосредственными координаторами — медицинские сестры. Начали Проект участковые сестры, затем к работе подключились патронажные и медицинские сестры врачей узких специальностей. За время реализации Проекта (с 2017 г.) количество координаторов увеличилось вдвое.

Это говорит о развитии Проекта, о планомерной подготовке и введении в Проект молодых специалистов, о рациональном распределении нагрузки на координаторов в связи с увеличением числа обслуживаемых семей.

Все координаторы здоровья обучены в Школах наставничества. Занятия с ними проводят главные и старшие медицинские сестры по различным разделам деятельности для улучшения теоретических знаний и практических навыков (технологии выполнения медицинских услуг в рамках стандарта оказания неотложной помощи на дому, профилактики профессиональных рисков). В обучении активно участвуют специалисты кабинета психологического сопровождения персонала, обучающие координаторов психологии общения с родителями детей, имеющих инвалидность или ограниченные возможности.

Главной же особенностью Проекта является то, что координатор, следуя основным принципам семейной медицины, наблюдает всех членов семьи и при обнаружении проблемы вовремя передает информацию в соответствующие инстанции (специалистам медицинского центра для взрослого населения, службы социальной защиты, отдела внутренних дел, акушерско-гинекологической службы, центров психологической поддержки, социальной службы и т.д.).

За время Проекта разработаны и внедрены в работу дневник динамического наблюдения семьи, визитка координатора с указанием мобильного телефона, памятки для родителей по Проекту с планом медицинских мероприятий на год в рамках диспансеризации по каждой нозологии. За счет медицинских организаций координаторы обеспечиваются доступной мобильной связью. Координаторам, помимо обязательных консультирований путем личного посещения не реже одного раза в месяц, разрешено консультирование посредством телефонной связи. В рамках Проекта координаторы получают ежемесячно дополнительные стимулирующие выплаты при условии выполнения всех требуемых критериев оценки.

За период реализации Проекта планомерно увеличилось число курируемых семей, что обусловлено регулярным контролем диспансерной группы, выявлением детей, требующих особого контроля, и взятием их на курацию координаторами по результатам мониторинга экстренных госпитализаций в стационар с обострением основного заболевания. Данный Проект позволил нам усилить работу с семьями, имеющими детей с хронической патологией, сделать доступнее медицинскую помощь, в том числе на дому, вести своевременный мониторинг госпитализаций, вызовов скорой медицинской помощи. Устанавливаются партнерские отношения между родителями наших маленьких пациентов и медицинскими работниками [1].

С развитием Школы наставничества путем динамического обучения координаторов главными медицинскими сестрами и специалистами кабинета психологической поддержки повысилась грамотность специалистов по различным вопросам профессиональной деятельности. Наблюдается снижение числа вызовов скорой помощи, экстренной госпитализации и вызовов врачей на дом к детям с хронической патологией и ограниченными возможностями. По результатам анкетирования родителей-участников Проекта, все респонденты (100%) довольны им и хотели бы участвовать в нем дальше [1].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. <http://xn--80aacmebj6b0bibm.xn--1ai/index.php/10-novosti/82-new-110418>
2. Вишнякова В.А. Отчет о деятельности Забайкальской региональной общественной организации «Профессиональные медицинские специалисты» за 2018 год [интернет]. — Чита; 2018. [Vishnyakova VA.

МОТИВАЦИЯ ПЕРСОНАЛА К ЛИЧНЫМ ДОСТИЖЕНИЯМ

Следуя принципам пациентоориентированности, важно учесть не только профессионализм специалистов, но и мотивацию персонала к личным достижениям. Забайкальской региональной общественной организацией «Профессиональные медицинские специалисты» вот уже 4 года проводится конкурс на лучшего специалиста среднего звена «Я работаю для пациента». Цель конкурса — выявить лучших специалистов, внесших наиболее весомый вклад в организацию своих рабочих мест, сделавших их эргономичными, информативными и доступными для пациентов, — была достигнута через реализацию задач конкурса, в частности через повышение профессионализма, правовой и этической грамотности медицинского персонала, содействие развитию новых технологий в сестринской помощи, стимулирование личной заинтересованности в улучшении организации своего рабочего места.

Активными считаются конкурсы, в результате проведения которых создаются новые прикладные разработки или за время участия в которых специалист получает комплекс новых профессиональных знаний, умений и навыков. Благодаря конкурсам все участники получили возможность пересмотреть свой профессиональный опыт через призму предъявляемых критериев оценки, и необходимости навести порядок во всех разделах своей деятельности, исправить ошибки в соответствии с установленными требованиями. Особенность данных конкурсов заключается в их масштабности, возможности участвовать в них практически всем специалистам независимо от специфики работы, быть всем в одинаковых условиях, создавая дух здоровой конкуренции. По итогам конкурса призерами стали 1056 специалистов, которые награждены от организации денежными премиями.

В очередной раз специалисты привлекли к себе общественное внимание, что важно для нашей профессии, а победители добились признания, получили не только моральное одобрение, но и материальную поддержку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медицинские кадры среднего звена вносят значимый вклад в выполнение принципов пациентоориентированности. Для успешной деятельности необходимы постоянное самосовершенствование, повышение уровня знаний, владение современными технологиями, что также повышает удовлетворенность своей деятельностью и повышает мотивацию.

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.

Otchet o deyatel'nosti Zabajkal'skoj regional'noj obshchestvennoj organizatsii «Professional'nye meditsinskie spetsialisty» za 2018 god. (In Russ.) Доступно по: http://xn--80aacmebj6b0bibm.xn--p1ai/images/documents/otchet_y_o_raboet/otchet_o_deyatelnosti_prezidenta.pdf. Ссылка активна на 12.01.2019.

Орфанные болезни — редкие, но важные!

Уважаемые коллеги! В рамках XXI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» 15–17 февраля в Москве состоялся VIII Евразийский форум по редким болезням. Ведущие специалисты нашей страны обсудили проблемы организации помощи детям с орфанными болезнями, ранней диагностики и своевременной и эффективной терапии, основанной на принципах доказательности, а также вопросы доступности и обеспечения данной категории пациентов необходимыми лекарственными средствами. Представляем анонс мероприятия.

Организаторами VIII Евразийского форума по редким болезням выступили Минздрав России, Министерство науки и высшего образования Российской Федерации (РФ), Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и др. Участниками форума стали эксперты из ведущих научных и клинических учреждений Москвы, Московской области, Санкт-Петербурга, Томска, Екатеринбургa, Ростова-на-Дону, Краснодарa, Чеченской Республики, Новосибирска, Волгограда, Кургана и других регионов.

Федеральным законом от 03.08.2018 № 299-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации”» с 1 января 2019 года расширен перечень заболеваний, организация обеспечения которых лекарственными препаратами осуществляется за счет федерального бюджета. В список этих болезней вошли гемолитико-уремический синдром, юношеский артрит с системным началом, мукополисахаридозы I, II, VI типов.

Несмотря на решение Правительства РФ, организация медицинской помощи и лекарственное обеспечение других высокочастотных орфанных заболеваний по-прежнему остаются расходным обязательством субъектов РФ. Это и нозологии из «Перечня-24» (фенилкетонурия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия; болезни Фабри, Ниманна–Пика; тирозинемия, легочная артериальная гипертензия), а также заболевания за его рамками: мукополисахаридоз (МПС) тип IVA, спинальная мышечная атрофия, хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия и др.

Целью дальнейшего развития системы организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов с редкими заболеваниями в целом является достижение баланса, который бы обеспечивал оказание полного цикла медицинской помощи, начиная с ранней (в т.ч. пренатальной) диагностики, а также непрерывность, мультидисциплинарность и преемственность лечения пациента от младенчества до взрослого состояния вне зависимости от места его проживания на территории России.

«ИСТОРИИ РЕДКИХ ПАЦИЕНТОВ»

Симпозиум «Истории редких пациентов» был посвящен вопросам проведения ферментозаместительной терапии, улучшения выживаемости и снижения смертности пациентов с орфанными заболеваниями; рассматривался опыт применения препаратов в России и в мире. Впервые педиатры и терапевты (проф. С.В. Моисеев, к.м.н. Н.Л. Печатникова, к.м.н. Н.П. Федорук, к.м.н. Н.Д. Вашакмадзе) совместно обсуждали интересные клинические примеры МПС II типа и болезни Фабри.

Докладчики на примере клинических случаев из собственной практики рассмотрели вопросы ранней диагностики и особенности ведения пациентов с МПС II (синдром Хантера). Так, врач-педиатр из Новосибирска Н.П. Федорук в своем докладе сделала акцент на ключевых моментах, на которые обязательно следует обращать внимание практическим врачам, чтобы верно установить диагноз: особенно это касается «мягких форм» МПС, когда первые симптомы болезни возникают после двух лет жизни в виде умеренной гепатомегалии без нарушения функции печени, медленно прогрессирующих контрактур в крупных суставах; в возрасте 5–8 лет появляется недостаточность на клапанах сердца, однако из-за отсутствия клинической картины недостаточности кровообращения данные проявления длительное время не привлекают внимания врачей, что значительно затрудняет диагностику и, соответственно, начало лечения.

Н.Л. Печатникова (зав. отделением наследственной патологии обмена веществ, МДКБ № 1 Департамента здравоохранения Москвы) в своем докладе поделилась с аудиторией историей чрезвычайно редкого пациента, у которого сочетаются сразу две орфанные патологии — мукополисахаридоз II типа и гемофилия. Ребенок с раннего возраста наблюдался в Москве у генетика с диагнозом гемофилии, однако МПС II был поставлен только в 4,5 года, несмотря на яркую клиническую картину болезни.

Профессор С.В. Моисеев представил клинический случай пациента с болезнью Фабри, проследив его путь от первых клинических проявлений с 15-летнего возраста до установления диагноза (32 года) и назначения ферментозаместительной терапии препаратом агалсидаза альфа, которая остановила дальнейшее прогрессирование болезни.

Доклад к.м.н. Н.Д. Вашакмадзе был посвящен современным возможностям патогенетического лечения редких заболеваний препаратом идурсульфазы (Элапраза), который является эффективным и безопасным средством для ферментозаместительной терапии МПС II. В настоящее время врачи в России имеют успешный 10-летний опыт применения этого препарата в реальной клинической практике и убедились в его эффективности и безопасности. Как показали исследования, ферментозаместительная терапия идурсульфазой увеличивает продолжительность жизни пациентов в среднем на 12 лет. Во второй части своего доклада Н.Д. Вашакмадзе подробно рассказала о клинических преимуществах ферментозаместительной терапии пациентов с болезнью Фабри препаратом агалсидаза альфа (Реплагал), чья долгосрочная эффективность и безопасность подтверждены в работе К. Кампмана (doi: 10.1186/s13023-015-0338-2). В этом исследовании продемонстрировано предотвращение прогрессирования сердечных и почеч-

ных нарушений у пациентов с болезнью Фабри на фоне лечения при сроке наблюдения 10 лет.

С видеозаписью докладов симпозиума «Истории редких пациентов» можно ознакомиться на сайте «Врачи РФ» и сайте Союза педиатров России.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА I ТИПА: «УЛУЧШАЕМ ЖИЗНЬ ВМЕСТЕ»

Дискуссия «Улучшаем жизнь вместе» по ведению пациентов с редкими заболеваниями на примере мукополисахаридоза I типа была проведена президентом организации «Хантер-синдром» С. Митиной и проф. Медико-генетического научного центра Е.Ю. Захаровой.

С. Митина рассказала о статистике пациентов с редкими заболеваниями в РФ, «федерализации» закупок. На сегодняшний день в России не существует полного регистра больных с орфанными заболеваниями. По неуточненным данным, общее количество больных редкими заболеваниями в России равно, к примеру, населению Екатеринбурга или Нижнего Новгорода. К сожалению, далеко не все эти пациенты могут получить лечение. С 2008 года терапия наиболее дорогостоящих на тот момент заболеваний была внесена в программу «7 нозологий». С 2019 года программа расширилась до 12 нозологий, первые поставки препаратов в регионы уже начались. Однако обеспечение пациентов препаратом не решает все проблемы. Дискуссия была посвящена улучшению организации медицинской помощи пациентам детского возраста, поскольку более 80% из 300 пациентов с МПС I типа составляют дети.

Федеральным законом от 25.12.2018 № 489-ФЗ приняты поправки, значительно усиливающие роль клинических рекомендаций в оказании медицинской помощи, включая лекарственное обеспечение. Е.Ю. Захарова рассказала о текущих клинических рекомендациях с позиции «что стало хорошо, что еще требует улучшения», стандартов лечения и диагностики, результатов опроса врачей в отношении проблемы мукополисахаридоза. Докладчик ознакомила с данными проведенного опроса, опубликованного на сайте Минздрава России. В настоящее время 100% опрошенных врачей пользуются клиническими рекомендациями и стандартами по лизосомным болезням накопления. До 90% опрошенных врачей уверены в необходимости проведения селективного скрининга на лизосомные болезни накопления, 40% врачей считают, что такой скрининг должен быть не селективным, а массовым. Более 60% врачей уверены в возможности проведения диагностики лизосомных болезней накопления во время диспансеризации детей. Важная роль принадлежит федеральным центрам в диагностике и инициации терапии. Внесение в регистр осуществляется на основании документов из федерального центра, подтверждающих диагноз, с чем согласны только 50% врачей. При этом 70% врачей готовы делегировать ответственность по инициации терапии на уровень федерального центра, но только 60% отправляют пациентов в такие учреждения.

Необходимо обратить внимание на четкие критерии назначения ферментозаместительной терапии пациентам с синдромом Гурлера. Это быстро прогрессирующей подтип МПС I с летальным исходом на первом десятилетии при отсутствии лечения. До проведения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток пациентам необходимо назначить ферментозаместительную терапию примерно на 12 нед с соблюдением корректной дозы. В настоящее время в мире обсуждается вопрос о продолжении ферментозаместитель-

ной терапии и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (от 3 до 6 мес), что улучшает качество жизни этих пациентов. Таким образом, есть настоятельная необходимость подробнее осветить эти вопросы в клинических рекомендациях.

КРУГЛЫЙ СТОЛ ПО ОБСУЖДЕНИЮ ПОРЯДКА ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РФ

Впервые в истории Евразийского форума по редким болезням под председательством академика РАН Л.С. Намазовой-Барановой (Москва), проф. Л.П. Назаренко (Томск), проф. Е.Ю. Захаровой (Москва) состоялся круглый стол, посвященный обсуждению порядка оказания медико-генетической помощи в РФ. Эксперты генетики, педиатры, акушеры-гинекологи, организаторы здравоохранения, главные специалисты из различных регионов дискутировали о взаимодействии педиатрической и медико-генетической служб, создании стандартов и порядков оказания помощи, необходимости мультидисциплинарного подхода.

Так, было отмечено, что при многих редких заболеваниях стандарты имеются только для отдельных моделей пациентов или вообще отсутствуют. Большинство субъектов РФ не имеют системы диспансерно-динамического наблюдения, а также механизмов оплаты (тарифов) диспансерно-динамического наблюдения более чем для половины редких болезней из числа жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности. А это значит, что диспансерно-динамическое наблюдение осуществляется медицинскими организациями в необязательном порядке или вообще не осуществляется. Таким образом, в настоящее время жизненно необходимо создать и утвердить порядки оказания медицинской помощи детям с редкими (орфанными) заболеваниями.

Тем не менее, практически для всех заболеваний из числа жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, существуют клинические рекомендации, разработанные и утвержденные профильными медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. В настоящее время клинические рекомендации должны быть пересмотрены (разработаны) и утверждены в соответствии с изменившимися требованиями.

Обсуждалась также целесообразность дальнейшей федерализации организации обеспечения больных орфанными заболеваниями лекарственными препаратами. Новыми «кандидатами» для федерализации могли бы стать фенилкетонурия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия; болезни Фабри, Ниманна-Пика; тирозинемия, легочная артериальная гипертензия, а также заболевания за рамками «Перечня-24» — МПС тип IVA, спинальная мышечная атрофия, хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия и др.

Данный подход обеспечивает доступность терапии вне зависимости от региона проживания пациента, непрерывность терапии, стимулирует локализацию производства лекарственных средств в РФ.

В ноябре 2017 года Комитетом Государственной Думы по охране здоровья был создан Экспертный совет по редким (орфанным) заболеваниям, в который вошел широкий круг общественных деятелей, представителей благотворительных фондов, пациентских ассоци-

аций и специалистов в области диагностики, лечения и социальной поддержки лиц, страдающих орфанными заболеваниями. Заместитель генерального директора Института ЕАЭС Е.Ю. Красильникова представила новый ресурс информации по редким заболеваниям — «Белую книгу» редких заболеваний в России, первый ежегодный бюллетень Экспертного совета. В бюллетене обобщены аналитическая информация, опыт, анализ текущей ситуации в стране. По каждому российскому региону в книге содержится информация, сделаны выводы, предложены рекомендации. Каждый эксперт может внести свой вклад в обновление издания, представив свои данные. Это новый, важный, регулярно обновляемый ресурс информации в области редких заболеваний для организаторов здравоохранения и экспертов.

Эксперты предложили продолжить в составе мультидисциплинарной группы педиатров и генетиков работу по созданию порядков оказания медицинской помощи пациентам с редкими заболеваниями и по обновлению клинических рекомендаций. Один из возможных подходов — объединение клинических рекомендаций по ведению пациентов педиатрического и взрослого звена помощи. Такой подход может быть использован и для обновления рекомендаций по мукополисахаридозам, в том числе IVA типа, в связи с регистрацией патогенетического препарата по фенилкетонурии и другим заболеваниям.

ИНТЕРАКТИВНАЯ СЕССИЯ «ЮРИДИЧЕСКАЯ ГРАМОТНОСТЬ ВРАЧЕЙ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ПОМОЩЬ ПАЦИЕНТАМ С РЕДКИМИ БОЛЕЗНЯМИ»

В ходе сессии юрист, член Национального совета экспертов по редким болезням Н.А. Смирнова (Санкт-Петербург) рассказала о том, что право на лечение редких болезней некоторым пациентам все еще приходится отстаивать через суд. В настоящее время не все регионы в полной мере выполняют возложенные на них обязательства по финансированию закупок. Сложнее всего обстоят дела с инновационными, пока не зарегистрированными в России лекарствами: больным нужно еще доказать, что эти препараты требуются им по жизненным показаниям.

Юрист активно отвечала на многочисленные вопросы, касавшиеся как прав пациента, так и прав, обязанностей и юридической защищенности врачей.

ПРОЕКТ ПО ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ В МОСКВЕ

Главные внештатные специалисты по паллиативной помощи у взрослых (Д.В. Невзорова) и детей (Е.В. Полевиченко) представили проект по перинатальной паллиативной помощи в Москве.

«Неизлечимо больной ребенок должен иметь право родиться и право умереть рядом с мамой» — это основной девиз службы. Специалисты паллиативной службы оказывают поддержку семьям, где родители на этапе беременности узнают, что их ребенок будет неизлечимо болен. Такие программы есть при хосписах в Польше, Великобритании, США и других странах, и этот вид помощи очень востребован.

Задача врача — дать информацию, предоставить выбор будущим родителям и пообещать поддержку в любом решении. У каждой семьи должен быть выбор — пойти на аборт или родить неизлечимо больного ребенка. На решение семьи, помимо личной ситуации (духовные ценности родителей, поддержка со стороны близких и т.п.), во многом влияют уровень медицинской и социальной помощи в городе и законодательство страны.

В состав неонатальной паллиативной службы входит команда специалистов — координатор, акушер-гинеколог, неонатолог, врач паллиативной помощи, социальный работник, юрист, психолог, специалист по духовной поддержке. Задача команды — поддержать семью в ее решении, помочь найти ответы на вопросы и справиться с проблемами.

Во время симпозиума обсудили также международные рекомендации паллиативной перинатальной помощи семье, алгоритмы взаимодействия в ситуации репродуктивного выбора: стандартные и инновационные возможности медико-социальной поддержки кризисной беременности в условиях перинатального центра. Представленные доклады вызвали большой интерес.

В заключении было отмечено, что только совместными усилиями законодателей, врачей, экспертов и общественных деятелей можно добиться того, чтобы любой ребенок страны, независимо от региона проживания, смог получить своевременную высококвалифицированную помощь в соответствии с клиническими рекомендациями и протоколами лечения по каждому редкому заболеванию.



Союз
педиатров
России

Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

Региональные мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2019 г.

Мероприятие	Дата проведения	Основные организаторы	Место проведения	Контакты организаторов
Школа педиатра: Орфанные заболевания	28 февраля	НП «ОРМИЗ» совместно с региональным отделением общественной организации «Союз педиатров России»	Красноярск	Хомич Анна: info@ormiz.ru
XII Российская научно-практическая конференция с международным участием «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург – 2019». Посвящается памяти проф. И.М. Воронцова	1–2 марта	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Школа педиатра: Орфанные заболевания	5 марта	НП «ОРМИЗ» совместно с региональным отделением общественной организации «Союз педиатров России»	Уфа	Хомич Анна: info@ormiz.ru
Конференция «Сохранение и укрепление здоровья детей», Улан-Удэ	14 марта	Министерство здравоохранения Республики Бурятия ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», региональное отделение Союза педиатров России	Улан-Удэ	Гомбоева Наталья Батовна: natalyaqom@yandex.ru
Школа педиатра: Орфанные заболевания	29 марта	НП «ОРМИЗ» совместно с региональным отделением общественной организации «Союз педиатров России»	Сыктывкар	Хомич Анна: info@ormiz.ru
Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии»	28–29 марта	Министерство здравоохранения Республики Коми, ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина», региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблёва Наталья Николаевна: kemcard@yandex.ru
Республиканская образовательная и научно-практическая конференция «Приоритетные направления в сохранении и укреплении здоровья детей Республики Башкортостан в десятилетии детства 2018–2027гг.», посвященная 100-летию образования Республики Башкортостан	3 апреля	Союз педиатров России, Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана»	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
Конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	6 апреля	Департамент здравоохранения Приморского края, Институт педиатрии ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России, Приморское отделение Союза педиатров России, Российская академия педиатрии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» г. Хабаровска	Владивосток	Шуматова Татьяна Александровна: shumatov@mail.ru
Конференция «Питание и здоровье детей»	Апрель	Министерство здравоохранения Республики Бурятия, Министерство образования и науки Республики Бурятия, ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», региональное отделение Союза педиатров России	Улан-Удэ	Жданова Лариса Владимировна: l.zhdanova@mail.ru Гомбоева Наталья Батовна: natalyaqom@yandex.ru
XIII Российский форум с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально значимых заболеваний»	19–20 апреля	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России»	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Всероссийская конференция с международным участием «Вакцинопрофилактика актуальных инфекций у детей»	24–25 апреля	ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России»	Иркутск	Петрова Алла Германовна: rudial75@gmail.com

IV Российский форум с международным участием «Современная педиатрия. Санкт-Петербург – Белые ночи-2019»	21–22 июня	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке полномочного представителя Президента Российской Федерации в Северо-Западном федеральном округе, Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области; ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» и Четвертый конгресс педиатров Урала с международным участием	23–24 сентября	Министерство здравоохранения Свердловской области, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Свердловское отделение Союза педиатров России при поддержке аппарата полномочного представителя Президента Российской Федерации	Екатеринбург	Бородулина Татьяна Викторовна: usma@usma.ru
Научно-практическая конференция, посвященная 45-летию образования педиатрического факультета Северо-Осетинской государственной медицинской академии «Актуальные вопросы в педиатрии»	Сентябрь	МЗ РСО-Алания, ФГБОУ ВО «СОГМА» Минздрава России, региональное общество Союза педиатров России	Владикавказ	Бораева Татьяна Темирболатовна: 23510krok@mail.ru
Школа для практикующих врачей-педиатров «Школа по детской гастроэнтерологии»	18 сентября	Департамент здравоохранения Приморского края, Институт педиатрии ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России, Приморское отделение Союза педиатров России, Российская академия педиатрии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» г. Хабаровска	Владивосток	Ламара Артуриковна Григорян: lamara_grig@mail.ru
XI Российский форум с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения»	27–28 сентября	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по образованию Санкт-Петербурга; ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена», ФГБОУ ДПО «Санкт-Петербургская академия постдипломного педагогического образования»	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
XIV Российский форум «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии»	1–2 ноября	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области; Управление социального питания Санкт-Петербурга, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Республиканская научно-практическая конференция «Здоровье ребенка и современные подходы к его сохранению»	Ноябрь	Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» МЗ РБ, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана»	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
II окружная научно-практическая конференция «Педиатрия Югры: решенные проблемы, новые возможности»	Ноябрь	Ханты-Мансийское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России», Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Департамент здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры	Ханты-Мансийск	Петровский Федор Игоревич: Fedor_petrovsky@mail.ru
XI Российская научно-практическая конференция «Аллергические и иммунопатологические заболевания — проблема XXI века»	13–14 декабря	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России», Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитет по здравоохранению Ленинградской области	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru

Льготная редакционная подписка

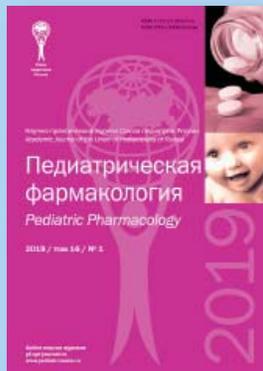


Союз педиатров России

Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Журналы входят в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК. Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, e-mail: sales@nczd.ru



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



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



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

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



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

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. Подтвердите оплату по факсу 8 (499) 132-72-04

Информация для юридических лиц

Для оформления платежных документов необходимо прислать заявку на подписку (наименование журнала и срок подписки) и реквизиты организации по факсу 8 (499) 132-72-04 или по эл. почте sales@nczd.ru

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

