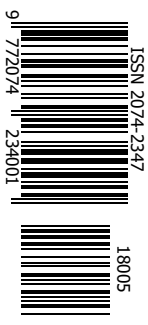


StatusPraesens

— педиатрия и неонатология —

#2 [48] 08 / 2018 / StatusPraesens



тема
No
Реалии
постантибиотиковой эры.
Будем выживать

Почему умирают доношенные дети и как этого не допустить? • Профилактика аллергии: кардинальная смена парадигмы
• Расширение календаря прививок: куда «подстелить соломку»? • Отказ матери от реанимации недоношенного: за кем окончательное решение? • Фаги — супергерои постантибиотикового апокалипсиса • Терапевтическая гипотермия: курс — на демедиализацию! • Аналгезия новорождённых: не только медикаменты • Поисково-спасательная орфанология: педиатр в роли дедушки Мазая



Уважаемые коллеги!

Важнейшая тема этого номера — лечение инфекционных заболеваний в условиях **резистентности возбудителей** к большинству существующих антимикробных препаратов. Безусловно, эта проблема наиболее актуальна для крупных стационаров, где собраны самые **тяжёлые пациенты**, где проводят много инвазивных вмешательств и где высок **риск внутрибольничного заражения**.

Ещё год назад Российское общество неонатологов утвердило **методические рекомендации**, посвящённые профилактике и контролю госпитальной инфекции в отделениях и палатах реанимации и интенсивной терапии новорождённых. Основные положения этого документа полностью согласуются с мнением **ведущих мировых экспертов**, в частности со Стратегией предупреждения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в неонатальных отделениях интенсивной терапии.

Примечательно, что в перечне мероприятий по снижению частоты нозокомиальных инфекций **рациональная антибиотикотерапия** стоит лишь на пятом месте. В приоритете — **гигиена рук** медицинского персонала, которой посвящено отдельное руководство ВОЗ. Нельзя недооценивать также **профилактику катетер-ассоциированных инфекций** и пневмоний, спровоцированных **аспирацией**. Кроме того, накоплены убедительные доказательства эффективности современных **перинатальных технологий** и **семейно-ориентированного** выхаживания (в том числе поддержки **грудного вскармливания** и адекватного **ухода за кожей** младенцев), а также **иммунопрофилактики**.

Хотел бы напомнить, что к инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи, относят не только заболевания наших пациентов, но и случаи заражения самих **медицинских работников**. Прошу вас, коллеги, помнить о необходимости беречь себя — каждый день.

Главный внештатный специалист неонатолог
Минздрава России в Сибирском федеральном округе,
главный внештатный специалист неонатолог
города Москвы, канд. мед. наук
Валерий Викторович Горев

StatusPraesens

— педиатрия и неонатология —

#2 [48]

научно-практический журнал для педиатров, неонатологов
и специалистов педиатрической службы

Официальное печатное издание Общероссийской информационно-образовательной инициативы «Неонатология и педиатрия раннего возраста»



Президент журнала: проф. Дмитрий Олегович Иванов

Главный редактор: проф. Ирина Геннадьевна Солдатов

Директор журнала: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова

Креативный директор: Виталий Кристал [vit@liq.ru]

Арт-директор: Лина Разгулина

Редакционный директор: Александр Васильевич Иванов

Заместители редакционного директора: Хильда Юрьевна Симоновская,

Ольга Александровна Быкова, канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская

Аппарат ответственного секретаря редакции: Надежда Михайловна Васильева,
Мария Викторовна Кириченко

Ответственный редактор номера: Хильда Юрьевна Симоновская

Научные эксперты: канд. мед. наук Анастасия Сергеевна Петрова, канд. мед. наук Светлана Ивановна Барденикова

Медицинские и литературные редакторы: Хильда Симоновская, Ольга Быкова,
Татьяна Рябинкина, Мила Мартынова, Олег Лищук, Гарик Сагоян, Сергей Дьяконов, Ирина
Ипастова, Юлия Бриль, Дарья Андреева, Наталья Закураева

Препресс-директор: Наталья Лёвкина

Выпускающие редакторы: Марина Зайкова, Анастасия Валентей, Анастасия Мухина

Вёрстка: Юлия Скучоткина, Галина Калинина, Дмитрий Амплеев

Инфографика: Вадим Ильин, Роман Кузнецов, Юлия Крестьянинова, Лидия Веллес,
Николай Рябов

Корректоры: Елена Сосегова, Анастасия Валентей, Лена Кулачикова

Руководитель отдела взаимодействия с индустрией: Юлия Серёгина [ys@praesens.ru]

Отдел продвижения издательских проектов: Ирина Громова [ig@praesens.ru]

Учредитель журнала ООО «Статус презенс» [105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1]. Торговая марка и торговое имя StatusPraesens являются исключительной собственностью ООО «Статус презенс» / Издатель журнала. Журнал печатается и распространяется ООО «Медиабюро Статус презенс» [105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1, подъезд 9, этаж 3] / Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций (свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-34773 от 23 декабря 2008 г.) / Тираж 5000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 31 июля 2018 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1, бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: 8 (499) 346 3902. Почтовый адрес: 105005, Москва, д/я 107. Интернет-представительство: praesens.ru. E-mail: status@praesens.ru. Отпечатано в ООО «Типография МАК(ПРИНТ)», Адрес: 105318, Москва, ул. Ибрагимова д. 35, стр. 2, пом. 1, оф. 14 / Приланные рукописи и другие материалы не рецензируются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право не вступать в дискуссии. Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции. Перепечатка материалов и иллюстраций из журнала возможна с письменного разрешения учредителя. При цитировании ссылка на журнал «StatusPraesens. Педиатрия и неонатология» обязательна. Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели. Обложка: Лина Разгулина. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков: Shutterstock, iStock, Фотобанк Лори, ТАСС-фото.

© ООО «Статус презенс», 2007

© ООО «Медиабюро Статус презенс», 2007

© Оригинальная идея проекта: Разгулинский В.Е., Маклецова С.А., Кристал В.Г., 2007

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

4 ОБРАЩЕНИЕ ПРЕЗИДЕНТА ЖУРНАЛА

6 СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

8 НОВОСТИ

11 МЕДПОЛИТ

Единый знаменатель педиатрической помощи

Интервью с и.о. директора НМИЦ здоровья детей, проф. Андреем Петровичем Фисенко
Маклецова С.А., Симоновская Х.Ю.

18

Недоадминистративный ресурс

Междисциплинарный обзор проблемы перинатальной смертности доношенных детей
Иванов Д.О., Радзинский В.Е., Петренко Ю.В., Костин И.Н., Фёдорова Л.А.

25 УГОЛОК ЮРИСТА

#яжемасть #имеюправо

Интервью с генеральным директором компании «Факультет медицинского права»
Полиной Георгиевной Габай
Иванов А.В.

31 ДЕМЕДИКАЛИЗАЦИЯ

Прошу любить и жаловать...

Смена парадигмы в профилактике аллергии
Симоновская Х.Ю., Ипастова И.Д.

40

Сигнализация — важная, опасная... неизбежная?

Боль у новорождённых: патофизиология, риски, профилактика
Ахмадеева Э.Н., Быкова О.А.

46

Как им легче?

Грудное вскармливание как метод обезболивания у новорождённых
Аксёнов Д.В., Пастернак А.Ю.

51 РАБОТА НАД
ОШИБКАМИ

Беззащитность как диагноз

Первичный иммунодефицит: принципы диагностики и лечения
Кузьменко Н.Б., Георгиева Е.А., Швец О.А., Дерипапа Е.В., Сагоян Г.Б.

62

«Доктор, это опять мы!»

Часто болеющие дети в практике педиатра: что можно сделать сегодня?
Мосихин С.Б., Симоновская Х.Ю.

70 КАК ЭТО БЫЛО

«Flores vitae». Дебют состоялся

Общероссийская конференция с международным участием «Неонатология и педиатрия
раннего возраста»

73 ЧТО
И ТРЕБОВАЛОСЬ
ДОКАЗАТЬ

Курс на спасение жизней

Вакцинация против ротавирусной инфекции: мировой опыт и российские реалии
Мескина Е.Р.

78

Градуc выживания

Терапевтическая гипотермия у новорождённых с гипоксически-ишемической
энцефалопатией: опыт Московской области
Петрова А.С.

85 CASUISTICA

Не так редко, как кажется

Семейная средиземноморская лихорадка: от теории к практике
Барабанова О.В., Зиновьева Н.В.

92 ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ

дороги, которые мы выбираем

Дорожная карта «Десятилетия детства»



Президент Общероссийской информационно-образовательной инициативы «Неонатология и педиатрия раннего возраста», руководитель рабочей группы «Здоровый ребёнок» Координационного совета при Правительстве Российской Федерации по формированию национального плана действий в рамках Десятилетия детства, проф. **Дмитрий Олегович Иванов**

Уважаемые коллеги!

Мы живём в «**быстрое**» время — как заметил Владимир Войнович, от изобретения телеги до появления автомобиля прошли века, а путь от персонального компьютера до интернета занял всего несколько лет. **Новые технологии** меняют мир с огромной скоростью, а многочисленные девайсы, без которых мы уже не можем обходиться, морально устаревают куда быстрее, чем физически. Это отражается и на медицине — и не только в виде суперсовременных методов диагностики и лечения.

На встрече президента РФ с представителями медицинского сообщества весной этого года в НМИЦ им. В.А. Алмазова прозвучала очень важная мысль: в современном мире здравоохранение стало **экономической категорией**¹. «Человеческий капитал» — это не только количество трудоспособных граждан, но и их «качество», в том числе здоровье, позволяющее эффективно трудиться в новых реалиях. Нужно ли напоминать, что большинство «**взрослых**» проблем **закладывается в раннем детстве?**

Совсем недавно, 6 июля 2018 года, правительством РФ был утверждён **план мероприятий**, проводимых в рамках «Десятилетия детства»², и в одном из его разделов определены основные задачи для системы здравоохранения. Стоит отметить, что все они могут быть решены только **совместными усилиями** специалистов разного профиля.



В качестве первой задачи указаны **профилактика аборт**ов и отказов от новорождённых, медико-социальное сопровождение беременных в трудной жизненной ситуации. Пагубное влияние искусственного прерывания беременности на репродуктивное здоровье общеизвестно: при одном таком вмешательстве **риск формирования инфертильности** у женщины составляет 10–15%, а при пяти — уже более 50%. Бесплодных пар становится всё больше (сегодня в России их 2,5 млн), и причин тому множество. Конечно, включение ВРТ в программу ОМС значительно повы-

[Необходимо добиваться соблюдения клинических рекомендаций — с помощью регулярного аудита (и внедрения систем online-мониторинга), а также многофакторного анализа смертности и случаев near miss.]

сило их доступность, однако за четыре десятилетия, прошедших с момента рождения первого «ребёнка из пробирки» Луизы Браун, стало ясно: **ЗКО — не панацея**.

По словам Р. Уинстона, одного из ведущих британских экспертов в области репродукции, коммерциализация этого направления привела к тому, что бесплодие стали рассматривать как нозологию, при которой нужно сразу применять ВРТ, тогда как это — всего лишь **симптом**³. Но если мы это понимаем, то почему делаем совсем не то, что нужно? Замечу, что Фонд социально-культурных инициатив, который известен всероссийскими акциями «Подари мне жизнь!», подчёркивает: важно не запретить аборт законодательно, а **сделать рождение ребёнка желанным**⁴. Главными трендами должны быть формирование условий для **планирования беременности** в возрасте обоих партнёров до 30 лет, оказание **психологической помощи** и создание доступных «убежищ» для беременных в трудной жизненной ситуации. Что же до ВРТ, то, конечно, их надо развивать — урегулировав законодательство, в котором сегодня, к сожалению, есть очень много пробелов...



Снижение уровня **младенческой смертности** — задача, прямо поставленная в Указе Президента России №204 (целевое значение — 4,5‰ в 2024 году)⁵. В 2017 году этот показатель уменьшился во всех федеральных округах, однако разброс очень значителен — от 5,5 до 9,2‰. Если же взять субъекты РФ, то ситуация ещё более «пёстрая». Особая проблема — то, что в половине случаев речь идёт о детях с **массой тела более 2000 г**.

Общие подходы к её решению известны: качественная **пренатальная диагностика**, правильная оценка перинатального риска и **состояния плода**, **маршрутизация** беременных и новорождённых. Нужно понимать, что транспортировка новорождённого — это всегда очень плохо. Безусловно, медперсонал должен уверенно **владеть навыками** родовспоможения и современными перинатальными технологиями — и отрабатывать их надо на **тренажёрах**, а не на пациентах.

[Для преодоления влияния «антивакцинального лобби», создающего угрозу здоровью непривитых детей, необходима серьёзная разъяснительная работа педиатров, а возможно, некоторые административные меры.]

Необходимо добиваться неукоснительного соблюдения клинических рекомендаций — и для решения этой проблемы нет других вариантов, кроме проведения регулярного **аудита** (даже внедрения систем online-мониторинга) и **многофакторного анализа** смертности и случаев near miss совместно со специалистами региона.

Кстати, профессиональному сообществу предстоит большая работа не только по созданию новых клинических рекомендаций, но и по ревизии всех существующих: об этом написано в законопроекте⁶, внесённом правительством РФ в Государственную Думу весной этого года.

Важная новация — предложено **унифицировать структуру** и методологию разработки этих документов, а также включать в состав рабочих групп представителей **разных врачебных ассоциаций**, для того чтобы все положения были согласованными.



Совершенствование **медицинской реабилитации** детей — комплексная задача, требующая подготовки новых нормативных документов. Прежде всего речь идёт о создании порядка организации процесса: **профилактика инвалидности** для маленьких пациентов ещё более критична, чем для взрослых. Концепция развития ранней помощи⁷, в которой заложены принципы **межведомственного подхода**, утверждена ещё 2 года назад, однако для их реализации сделано пока не всё.

Нужно проработать вопрос о **кадровом составе** мультидисциплинарных бригад и **профессиональных стандартах** для входящих в них специалистов, о базовой подготовке в медицинских вузах афазиологов и нейропсихологов, необходимо дополнить **номенклатуру медицинских услуг**, скорректировать **тарифы ОМС** для всех этапов медицинской реабилитации по основным профилям заболеваний.



Один из приоритетов — **профилактика инфекционных заболеваний** и формирование здорового образа жизни. Национальный календарь прививок, утверждённый Законом №157-ФЗ, должен быть расширен за счёт включения в него вакцинации против **ветряной оспы и ротавирусной инфекции** — достаточно странно, что она предусмотрена только Календарём прививок по эпидемическим показаниям.

Замечу, что на уже упомянутой встрече с президентом РФ была поднята остроактуальная тема **«антивакцинального лобби»** — отказы родителей от прививок, создающие реальную угрозу для здоровья детей, становятся всё более популярными. Нужна серьёзная **разъяснительная работа** педиатров и, возможно, некоторые **административные меры**. Например, в ряде стран отсутствие отметки о прививке — повод не допускать ребёнка в дошкольные коллективы.

Закрепление **валеологических навыков**, закаливание и физическая подготовка детей тоже требуют тесного взаимодействия врачей с **родителями и педагогами**. Нужно не только мотивировать их на формирование соответствующих привычек у ребёнка, но и на то, чтобы подавать личный пример. Кстати, важная часть здорового образа жизни — **правильное питание**, и здесь работа педиатра начинается с **первых дней жизни** новорождённого — с организации грудного вскармливания...



Мы упомянули только о части того, что предстоит сделать, хотя и этого достаточно, чтобы понять **масштаб поставленных задач**. Однако нужно сказать честно: **другого выбора у нас просто нет**, будущее — в наших руках. **SP**

Библиографию см. на с. 92–94.

варианты — ВОЗМОЖНЫ

Слово главного редактора, проф. Ирины Геннадьевны Солдатовой



Главный редактор
проф. Ирина Солдатова

Дорогие читатели!

Этот номер SP посвящён реалиям **постантибиотиковой эры**, в которых нам довелось жить и работать. К счастью, возможных решений проблем микробной полирезистентности, равно как и средств, позволяющих **противостоять инфекционным угрозам**, не так уж и мало. И хотя саму «гонку антибактериальных вооружений» мы проигрываем, существуют и **другие способы** держать под контролем патогены, корректировать микробиоту и эффективно помогать нашим пациентам.

Нет смысла отрицать **серьёзность ситуации** — согласно докладу ВОЗ, ежегодно антибактериальная устойчивость возбудителей становится причиной сотен тысяч смертей от заболеваний, ещё недавно считавшихся довольно легко излечимыми¹. Однако хочется отметить, что в России **детская смертность снижается**: за последние 5 лет — уже на треть! Судя по всему, нам с вами, коллеги, многое удаётся.

Перспективный тренд — ренессанс **терапии бактериофагами**. Ещё 60 лет тому назад стало известно, что специфические вирусные частицы, тропные к конкретному штамму прокариот, способны элиминировать патоген *in vivo*, практически не затрагивая макроорганизм. Однако современные исследования дают неожиданные и весьма интересные результаты: как выяснилось, фаги оказывают **иммуномодулирующее действие**.

Судя по всему, в ближайшие годы это направление будет активно развиваться, в том числе в контексте ведения **часто болеющих детей**. Именно эта когорта пациентов слишком часто получает антибактериальные препараты. Масштабный обзор² научных работ показал, что возникающие на этом фоне нарушения микробиоценоза крайне неблагоприятно сказываются на прогнозе, повышая риск метаболических, иммунных, аллергических и других заболеваний.



Вакцинацию против ротавирусной инфекции лишь предстоит включить в обновлённую версию Национального календаря прививок, однако в 2015–2016 годах в Подольске (Московская область) уже состоялась **апробация рекомендаций** Союза педиатров России³ в реальных условиях. О результатах — снижении заболеваемости, уменьшении числа госпитализаций, значительной экономии финансовых средств — статья проф. Елены Руслановны **Мескиной**, главного внештатного специалиста по инфекционным болезням у детей Московской области.

[Хотя саму «гонку вооружений» мы проигрываем представителям микромира, возможных решений проблемы антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных заболеваний существует не так уж и мало.]



Несколько статей номера посвящены актуальным **неонатологическим вопросам**. Возможны ли немедикаментозные подходы к **обезболиванию инвазивных вмешательств** у новорождённых? Данные, полученные на базе Балашихинского перинатального центра, подтверждают, что это вполне реально. В ЦНС ребёнка раннего возраста может существовать **лишь один** доминантный очаг возбуждения, поэтому, например, младенец значительно меньше ощущает боль, находясь **у груди матери**. Раньше для достижения сходного эффекта применяли капельное введение сладких растворов.

Тема **управляемой терапевтической гипотермии** для коррекции последствий асфиксии чрезвычайно актуальна, и мы продолжаем серию публикаций, начатую в прошлом номере. Приглашаем изучить опыт масштабного внедрения методики в Московской области — он вполне соответствует тренду на **минимизацию фармакологических воздействий** в педиатрической практике.



Говоря о задаче снижения **младенческой смертности**, важно найти ответ на вопрос, почему среди погибших так высока доля **доношенных детей**. Где мы недоработали и что можно сделать для изменения ситуации? Аргументированные соображения на этот счёт были высказаны в рамках тематических секций на конференциях SP ведущими отечественными экспертами. Этой теме посвящена статья, в числе авторов которой — проф. Дмитрий Олегович **Иванов**, главный внештатный неонатолог Минздрава России, и проф. Виктор Евсеевич **Радзинский**, засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН и главный идеолог борьбы с акушерской агрессией в нашей стране. Замечательно, что **честный диалог** представителей смежных специальностей на эту сложную тему начат на таком высоком уровне — значит, изменений к лучшему не придётся ждать долго.



Старт Всероссийского информационного проекта **«Поисково-спасательная орфанология»** запланирован в рамках сентябрьской конференции в Сочи*,

[Отрадно, что тренд на сокращение детской смертности в Российской Федерации стабилен — за 5 лет, с 2012 по 2017 год, показатель снизился на треть! В масштабах страны нам с вами, коллеги, многое удаётся.]

и мы подготовили публикацию на эту тему. «Беззащитность как диагноз» — так названа статья, написанная сотрудниками отдела эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва и посвящённая выявлению **первичных иммунодефицитов** на амбулаторном этапе оказания педиатрической помощи. Актуальность этой задачи трудно переоценить, ведь в нашей стране **при отсутствии правильного диагноза** от вторичных инфекционных осложнений погибают до половины таких пациентов. В наши дни многие иммунодефициты излечимы методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в прочих случаях спасти больного и принципиально улучшить качество его жизни позволяет заместительная терапия иммуноглобулинами.

Загадочной **семейной средиземноморской лихорадке** из группы аутоиммунных синдромов посвящён клинический случай, описывающий развитие заболевания у двоих детей из одной семьи, где ранее никто из родственников подобных жалоб не предъявлял. Теперь на фоне адекватно подобранной терапии за этих пациентов можно быть спокойными.

Менее оптимистично выглядит ситуация с **синдромом злокачественной гипотермии** — в настоящее время этиотропная терапия данного состояния в нашей стране весьма затруднительна ввиду отсутствия зарегистрированных препаратов для его лечения.



В легендарном лечебном учреждении, известном всей стране как Научный центр здоровья детей (НЦЗД), а ныне носящем название Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России (НМИЦ), начаты серьёзные **организационные реформы**. Узнать о новых возможностях взаимодействия с одним из флагманов

отечественной педиатрии будет интересно врачам из любого региона нашей страны — речь идёт о телемедицинских консультациях, дистанционных консилиумах, выездном обучении и о многом другом. Подробности — в интервью с новым и.о. директора учреждения, проф. Андреем Петровичем **Фисенко**.



Смена парадигмы происходит и в аллергологии. До недавнего времени единственным вариантом профилактики сенсibilизации у детей с отягощённым семейным анамнезом была **элиминационная диета**, а сегодня появились доказательства того, что модулировать пищевую толерантность позволяет правильная презентация антигенов в так называемое «окно возможностей».



Проблема, характерная именно для педиатрической практики, — необходимость **убеждать родителей** в целесообразности выполнения врачебных назначений. Наиболее драматичный сценарий — когда отказ матери от медицинской помощи (например, от реанимации новорождённого или хирургического вмешательства) угрожает жизни и здоровью ребёнка. Насколько велики **права родителей**, равнозначны ли они у супругов, в каких ситуациях можно принять решение без учёта их мнения и к кому апеллировать, если врач **не согласен** с происходящим, рассказывает генеральный директор компании «Факультет медицинского права» Полина Георгиевна **Габай**.

Приятного и полезного чтения!
Проф. И.Г. Солдатов

* V Общероссийская конференция «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии раннего возраста» (8–11 сентября 2018 года, Сочи).

Библиографию см. на с. 92–94.



сигнализация — важная, опасная... неизбежная?

Боль у новорождённых: патофизиология, риски, профилактика



Авторы: Эльза Набихметовна Ахмагеева, проф. кафедры госпитальной педиатрии Башкирского государственного медицинского университета (Уфа), Ольга Александровна Быкова, StatusPraesens (Москва)

Копирайтинг: Дарья Андреева, Татьяна Рябинкина

Чувствуют ли новорождённые боль? Хотя этот вопрос многим покажется удивительным, в прошлом врачи не давали на него однозначного ответа. «Достаточно ли у такого ребёнка способностей **осознавать болевой стимул**? — размышляли они. — Может быть, его кора “отключена” от нежелательной сигнализации и все реакции чисто рефлекторные?»

Пожалуй, если бы они были правы, это облегчило бы жизнь миллионам детей (да и взрослых). Однако уже к середине периода гестации мозг человека гораздо **более развит, чем казалось** прежде. Новорождённые, как выяснилось, не только **всё ощущают**, но, по всей видимости, воспринимают каждый стимул исключительно ярко, как единственное переживание — и из-за этого интенсивная боль для них может быть опасной.

Какими последствиями могут обернуться **рутинные медицинские манипуляции**? Что можно сделать, чтобы облегчить состояние самых юных пациентов?

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (International association for the study of pain), боль — неприятное **сенсорное и эмоциональное переживание**, возникающее вследствие фактического или возможного повреждения тканей¹. Она сигнализирует о неблагополучии, побуждает устранить непосредственную

причину или оповестить о своём состоянии окружающих.

Источники боли у новорождённых подразделяют на две группы.

- Заболевания, обусловленные перинатальными причинами (например, родовыми травмами, внутричерепными кровоизлияниями), и врождённые пороки развития.

■ Медицинские вмешательства (реанимационные пособия, хирургические операции, различные манипуляции).

За время пребывания в родильном доме или другом стационаре дети переносят **множество процедур**, большинство которых болезненны². В частности, недоношенным, находящимся на искусственной вентиляции лёгких, в среднем проводят **22,9 манипуляции** за сутки, из них **75,6%** сопряжены с болью той или иной степени выраженности³. Чем ниже гестационный возраст новорождённого, тем больше медицинских вмешательств ему требуется. Например, ребёнку, рождённому в 32–37 нед, — 11 за сутки, в 28–32 нед — 15, а в 24–28 нед — 28.

Полноценнее, чем казалось

О том, что новорождённые чувствуют боль, с полной определённой начали говорить не так давно. Долгое время существовало убеждение, что младенцы **не способны** испытывать подобных ощущений, это связывали с незрелостью сенсорных нейронов и коры головного мозга, с неполной миелинизацией проводящих волокон.

На сегодняшний день известно, что межнейрональные связи в дорсальных рогах ствола мозга образуются уже на 6-й неделе гестации. На 8–14-й неделе у плода происходит синтез практически всех нейротрансмиттеров боли, в 12–26 нед вырабатывается субстанция Р*, важнейший медиатор ноцицепции, а с **18-й недели** появляется болевая реактивность. К 20-й неделе развиты практически все тактильные рецепторы (в том числе кожи и слизистых оболочек), к 24-й, как правило, в периферических тканях сформированы болевые нервные окончания, а в коре головного мозга — все синаптические связи. Отсюда следует, что даже у экстремально

недоношенных **ноцицептивная система полностью функциональна**. На 30-й неделе проводящие пути, отвечающие за поверхностную чувствительность, **миелинизированы** (т.е. подготовлены к максимально быстрой передаче импульса). Те, что ответственны за глубокую, — пока остаются без миелина, поскольку процесс формирования этой оболочки растянут во времени, но **абсолютно работоспособны**, хотя и передают сигнал с некоторой задержкой.

«Оголённый нерв»

Если сравнивать реакцию на болевой стимул у недоношенных и у взрослых, то кортикальный ответ у этих детей более выраженный и менее специфичный, ноцицептивные сигналы в ЦНС распространяются шире. Это означает, что боль вызывает **более разлитой ответ**, что может быть даже опаснее, чем реакция на аналогичный раздражитель у взрослых⁴.

Эволюционная задача боли — сигнализировать об опасности, чтобы живое существо могло вовремя сориенти-

роваться в ситуации, предпринять некие действия и в итоге — выжить. Тем не менее уровень стресса при выраженной импульсации может быть **чрезмерно высок**; в этом случае боль выступает уже не «спасительным» фактором, а «губительным», вплоть до шока и клинической смерти.

Многочисленные публикации^{10,11} известного мирового эксперта в области медицины боли, проф. Стэнфордского университета д-ра Ананда (Kanwaljeet Anand) позволили сформулировать внушительный список последствий перенесённой новорождённым боли. Так, в числе **ранних** последствий отмечают высокую вероятность:

- внутрижелудочковых кровоизлияний;
- ишемии тканей;
- перивентрикулярной лейкомаляции;
- сепсиса;
- ДВС-синдрома;
- метаболического ацидоза;
- гипералгезии;
- ухудшения течения и исхода ближайшего послеоперационного периода;
- летального исхода.

Никаких поблажек

В 1941 году Миртл Байрам Макгроу (Myrtle B. McGraw, США), описывая несколько отсроченный ответ новорождённых на тест булавочного укола, предположила, что к моменту появления на свет мозг человека незрелый, преобладают субталамический и таламический уровни восприятия. Следовательно, такие дети не осознают боли — стимуляция не доходит до коры головного мозга и вызывает преимущественно рефлекторную реакцию. Современным специалистам **очевидна ошибка** в этих рассуждениях, но тогда исследовательница не могла знать о различиях в строении нервных волокон, поскольку феномен миелинизации в постнатальном онтогенезе был описан значительно позже⁵.

Автор предполагала адаптивный характер подобного феномена: новорождённый испытывает значительные нагрузки во время родов, и физиологическая гипозестезия помогала бы ему легче их переносить⁶. Однако уже в 1974 году было отмечено, что дети отвечают на булавочный укол плачем и гримасой, но делать выводы об осознании боли авторы не рискнули, оставив это будущим исследователям⁷.

На сегодняшний день известно, что ноцицептивные импульсы у новорождённых достигают коры головного мозга и вызывают ощущение боли. В частности, низкоинтенсивная точечная болевая стимуляция (забор крови из пятки) активирует **обширную зону коры**, а значит, таламокортикальные связи функционируют уже при рождении⁸. При этом зоны возбуждения в коре головного мозга даже **масштабнее, чем у взрослых**, поскольку изначально формируется избыточное количество кортико-кортикальных связей, и лишь потом «лишние» деградируют. Исследователи пришли к заключению, что боль в этом возрасте **очень похожа** на ту, что испытывают взрослые (только сильнее)⁹.

* Субстанция Р — нейропептид в головном и спинном мозге, вегетативной нервной системе, щитовидной железе, ЖКТ, в коже и мышцах. Это сенсорный медиатор, специфически связанный с передачей в центральную нервную систему информации о боли от периферических ноцицепторов, реагирующих на температурное, химическое и механическое повреждение.

Отдалёнными последствиями называют:

- аффективность поведения;
- снижение темпов когнитивного, моторного и поведенческого развития;
- снижение болевого порога чувствительности;
- снижение психоэмоциональной устойчивости;
- снижение социализации.

Согласно результатам исследования 72 детей, появившихся на свет **преждевременно**, чем ниже гестационный возраст, **тем сильнее** ребёнок воспринимает болевые раздражители. При визуальном сравнении доношенных и недоношенных это может быть не очевидно, поскольку дети, рождённые до физиологического срока, **внешне** реагируют менее интенсивно¹².

У недоношенных, рождённых в 24–32 нед и получавших лечение в стационаре на протяжении 40 дней и более, в 39 нед гестационного возраста болевая стимуляция вызывала **более интенсивную** электрическую активность головного мозга, чем у доношенных¹³. С другой стороны, дети с экстремально низкой массой тела, многократно испытывавшие боль, к 18 мес оказываются **менее чувствительны** к ней, чем их нормовесные сверстники, однако к 10 годам ситуация меняется с точностью до наоборот¹⁴.

Постоянно повторяющиеся болевые ощущения у новорождённых и в раннем возрасте могут стать причиной **невроза или фобии**². Даже у младенцев, а тем более у старших детей бывают случаи сильнейшего неуправляемого страха в ответ на условный стимул (шприц, белый халат, запах больницы). Фобии сохраняются **десяtkи лет** даже без подкрепления¹⁵.

Установлено, что у новорождённых на боль реагирует эндокринная система, меняются ритмы дыхания и сердцебиения, артериальное давление. Боль негативно влияет на **витальные показатели**: может углубить гипоксию, гиперкапнию, ацидоз, гипергликемию или проявления респираторного дистресс-синдрома. При этом колебания оксигенации и частоты сердечных сокращений зависят как от объективных факторов (интенсивность и продолжительность стимула), так и от субъективных (темперамент пациента)¹⁴.

Замечено, что процедура **интубации трахеи** вызывает значительную гипо-

ксемию и увеличение артериального и внутричерепного давления, а анестезия перед этой процедурой **снижает риск** интракраниальной гипертензии. Сердечно-сосудистые реакции младенцев на санацию трахеи можно предотвратить с помощью анальгетиков.

У недоношенных, получавших вентилиционную терапию, возрастает концентрация адреналина и норадреналина в крови, а **венепункция** повышает ак-

тивность; гримасы (сморщенный лоб, нахмуренные брови, дрожь подбородка, полузакрытые глаза, носогубная складка); моторное возбуждение, гипертонус конечностей и сжатые в кулаки руки, спонтанный рефлекс Моро, опистотонус либо гипотонус конечностей и вялость; отсутствие спонтанной двигательной активности или локальное обездвиживание (например, конечности при переломах или остеомиелите).

[Боль негативно влияет на витальные показатели, в частности, может углубить негативные эффекты гипоксии, гиперкапнии, ацидоза, гипергликемии или проявления респираторного дистресс-синдрома.]

тивность ренина плазмы. Стандартной минимальной анестезии (местными анестетиками) при хирургических вмешательствах у них недостаточно — всё равно возникает сильная стрессовая реакция: возрастают концентрации катехоламинов, соматотропного гормона, глюкагона, кортикостероидов. Выше у таких детей и частота послеоперационных осложнений, длительность госпитализации и смертность — по сравнению с новорождёнными, получившими полную анестезию (фентанил)¹⁴.

Маска, я тебя знаю?

Чаще всего **выраженность боли** у новорождённых оценивают по тем или иным **шкалам**, принятым к использованию в конкретном учреждении (BERNER, N-PASS, PIPP, NIPS, CRIES, COMFORT Scale, DAN)².

В целом параметры, которыми оперирует врач в оценке боли, можно сгруппировать следующим образом.

1. Поведение и подвижность: отсутствие контакта с врачом, проводящим осмотр, — безразличие и/или вздрагивания, тремор конечностей и подбородка при касании; отказ от еды, срыгивание, рвота; вскрикивания, стоны, неэмоциональный раздражённый монотонный крик; болезненный плач (важно различать характер плача — эмоциональность, громкость, тональность, продолжительность, периодич-

2. Вегетативные реакции: изменения частоты и других характеристик диспноэ (тахипноэ, но возможны и приступы апноэ), частоты и ритма сердечных сокращений, повышение артериального давления; снижение pO_2 и повышение pCO_2 в крови; непостоянная температура тела; напряжение большого родничка; метеоризм; потливость ладоней (у новорождённых определить трудно); бледность или пятнистость кожи; расширение зрачков.

3. Гуморальные, нейроэндокринные реакции: увеличение синтеза и высвобождения катехоламинов, эндорфинов, глюкостероидов, глюкагона, кортизола; сокращение секреции инсулина и тиреоидных гормонов; рост рениновой активности плазмы крови*; гипергликемия; метаболический ацидоз за счёт повышения уровней лактата, пирувата, кетоновых тел; катаболическая направленность обмена, отрицательный азотистый обмен.

В практической деятельности клиницисты наиболее часто применяют шкалу, разработанную французскими исследователями ещё в 1997 году, — Douleur aigue du nouveau-ne (DAN)¹⁶. Все показатели врач оценивает в баллах (табл.), при этом 0 баллов означает отсутствие боли, наиболее интенсивно

* Рениновая активность плазмы крови (РАП) — показатель скорости выработки ренина почками и связанной с ним активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ведущей в поддержании артериального давления и регулировании водно-солевого обмена в организме.

выраженная боль — 10 баллов, в целом чем больше будет итоговая сумма баллов, тем больший дискомфорт испытывает новорождённый.

При невозможности установить контакт с пациентом желательно применять инструментальные методы оценки — различные **детекторы болевого стресса**, например измеряющие кожную проводимость в покое и при болевом воздействии, вызывающем активацию симпатической нервной системы и повышение потоотделения.

Стратегия профилактики боли

Врачу следует **предвидеть** события, вызывающие боль у ребёнка, поскольку **легче предотвратить** нежелательные последствия болевого стресса, чем потом купировать их². Так, заведомо болезненны не только манипуляции, нарушающие целостность кожи (инъекции, пункции), но также введение катетеров (в желудок, мочевой пузырь, трахею) и искусственная вентиляция лёгких. Кроме того, боль могут вызывать и такие, казалось бы, незначительные факторы, как неудобное положение, длительная неподвижность, обработка венозных катетеров, смена лейкопластырных повязок и даже переодевание^{17,18}.

Какими же **общими правилами** имеет смысл руководствоваться медицинскому персоналу, чтобы снизить уровень стрессового воздействия на новорождённых? Во-первых, каждую **болезненную** манипуляцию (пункции, инъекции и др.) следует выполнять **строго по показаниям** и только при острой необходимости. Далее, использовать артериальные и венозные катетеры **длительного действия**¹⁷; по возможности отказываться от инвазивного мониторинга с переходом на чрескожный контроль pO_2 , pCO_2 и уровня билирубина¹⁷. Целесообразно **уменьшить частоту осмотров** новорождённого, а потенциально неприятные процедуры должен осуществлять наиболее **подготовленный персонал**. Надлежит применять атравматичное/малотравматичное оборудование и соответствующий инструментарий (тонкие иглы), бережно выполнять даже такие простые манипуляции, как удаление пластыря¹⁷.



© Epiximages / iStockphoto.com

Шкала оценки острой боли у новорождённых, DAN

Показатель	Оценка	Балл
Выражение лица	Спокойное	0
	Хнычет, открывает и закрывает глаза	1
	Гримаса плача*: умеренная, эпизодическая	2
	Гримаса плача: умеренная	3
	Гримаса плача: практически постоянная	4
Движения конечностей	Спокойные, плавные	0
	Эпизодически беспокойство**, затем успокаивается	1
	Умеренное беспокойство	2
	Выраженное постоянное беспокойство	3
Плач (неинтубированные новорождённые)	Не плачет	0
	Периодические стоны	1
	Периодический плач	2
	Длительный плач, «завывание»	3
Эквиваленты плача (интубированные новорождённые)	Не плачет	0
	Беспокойные взгляды	1
	Жестикуляция, характерная для периодического плача	2
	Жестикуляция, характерная для постоянного плача	3

* Гримаса плача — зажмуривание глаз, насуливание бровей, появление носогубной складки.

** Беспокойство — педальирование, вытягивание и напряжение ног, растопыривание пальцев, хаотичные движения рук.



Против боли — без лекарств

Нефармакологические методы обезболивания у новорождённых следует применять как при обычном уходе, так и при выполнении тех или иных процедур, способных вызвать болевые ощущения.

- Ребёнка не следует держать при ярком освещении: инкубатор накрывают пелёнкой, ею же прикрывают глаза пациента при фототерапии и нахождении на столике; хорошим подспорьем для врачебных осмотров оказываются **концентрированные источники света**.
- Целесообразно **избегать избыточного шума** — любых звуков громче 70 дБ.
- Максимально **аккуратно** следует проводить рутинные осмотры и процедуры, избегая, например, резких пассивных движений только что проснувшегося ребёнка.
- Надлежит **своевременно** выполнять гигиенические процедуры, менять мокрое и загрязнённое бельё.
- У ребёнка следует старательно поддерживать **ощущение безопасности**, заботы со стороны взрослых: качание на руках, поглаживание, ласковая речь, придание ребёнку удобного положения с помощью валиков, эффективная иммобилизация при травмах (например, обездвижение шейного отдела позвоночника, конечностей при родовых травмах)⁴.

Потенциально перспективен, хотя ещё недостаточно изучен такой способ обезболивания, как **транскраниальная электроанестезия**, подразумевающая воздействие во время инвазивной процедуры или операции электрических импульсов низкой или, наоборот (в других вариантах методики), высокой частоты. Далее в недалёком будущем могут появиться публикации о возможностях **аудиогенной анальгезии** — ещё в XX веке было отмечено, что она способна повышать порог болевой чувствительности, однако ещё не исследованы дополнительные факторы, которые ослабляют или усиливают терапевтическое воздействие звука.

В целом эффективность нефармакологических вмешательств подтверждает: важно не только **что** мы делаем, но и **как**.

Список заведомо стрессовых для новорождённого манипуляций обширен, и надо понимать, когда ребёнку обезболивание реально нужно, а в каких ситуациях без него можно обойтись. **Показания к анальгезии** у таких пациентов не ограничены вмешательствами, вызывающими интенсивные и длительные неприятные ощущения (респираторная поддержка с нервно-мышечной блокадой, дренирование грудной полости, циркумцизия — пластическая операция иссечения крайней плоти головки полового члена), а также воздействиями умеренной болезненности (интубация, спинальная пункция). К ним следует причислить и те, которые принято считать источниками незначительной боли (забор капиллярной крови из пятки, введение внутривенных катетеров, аспирацию слизи из носа, глотки или эндотрахеальной трубки, катетеризацию мочевого пузыря).

Плановые болезненные процедуры нельзя начинать до тех пор, пока не будет достигнуто состояние **спокойного бодрствования** (например, не следует прерывать сон, чтобы выполнить инвазивное вмешательство; оптимально планировать манипуляции так, чтобы после приёма пищи прошло не менее часа). Идеальным вариантом можно считать выполнение всех процедур с ассистентом и **после эффективного обезболивания**¹⁹.

Манипуляции — бережнее!

До сих пор **нет единого мнения** о том, как именно нужно выполнять обезболивание у младенцев. Единственные отечественные клинические рекомендации, так или иначе посвящённые теме анальгезии, — «Болевой синдром у детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» (2016)²⁰ — не включают подобных указаний. Однако зарубежные руководства **уже существуют** и могут быть использованы в качестве ориентира.

Рекомендации канадских коллег, изучавших аспекты неонатальной боли (Ottawa neonatal pain interest group)¹⁹, гласят: при катетеризации мочевого пузыря, а также при надлобковом цистцентезе оправданы **нефармакологические вмешательства** (ненутритивное сосание, пеленание), возможно использование

24% раствора сахарозы (перорально, 0,1–2 мл у клинически стабильных пациентов в возрасте от 27 нед гестации). При **установке и удалении торакального гренажа** — те же методы плюс инфльтрация кожи местным анестетиком (например, раствором лидокаина 0,5%). Для того же вмешательства можно назначить опиоиды, например внутривенно фентанил (детям на ИВЛ — 1–2 мкг/кг в течение 2–4 мин, а на спонтанном дыхании — 0,5–1 мкг/кг). Альтернативу представляет кетамин (0,5–2 мг/кг) — этот препарат не угнетает дыхание, однако важно помнить, что он увеличивает потребление кислорода мозгом и может повышать внутричерепное давление¹⁹.

Даже **взятие образца крови из пятаки** требует обезболивания — нефармакологическими методами или сахарозой, поскольку местные анальгетики при данной процедуре не эффективны¹⁹. Если нужно получить более 1,5 мл крови, лучше прибегнуть к **венепункции**. Для неё рекомендованы те же методы, но у детей на ИВЛ аналгезия должна быть более «мощной», и им перед взятием крови из вены имеет смысл вводить фентанил.

Внутримышечные инъекции: недоношенным младше 37 нед гестационного возраста целесообразно нефармакологическое обезболивание и пероральное капельное введение 24% раствора сахарозы. Новорожденным старше показаны местные анестетики 0,5–1 г за 60–90 мин до инъекции; до процедуры кожу закрывают влагостойкой повязкой¹⁹.

Сладко, нежно,
действенно

В каждом случае врач должен индивидуально решить, какой метод уместнее для ребёнка. Различные варианты **нефармакологического** обезболивания новорожденных рекомендованы в качестве средств первой линии для процедур, не вызывающих выраженных неприятных ощущений¹⁹. Такие способы аналгезии просты в применении, исключают риск передозировки, отличаются быстротой наступления эффекта и могут быть использованы медсестрой без врачебного предписания.

Согласно результатам российских исследователей, полученным в 2013 году,

пероральное введение растворов **глюкозы или сахарозы** не обеспечивает эффективную аналгезию при болевом синдроме травматического генеза у новорожденных²¹. Однако, по данным Кокрейновского обзора²², опубликованного в 2016 году и охватившего 7049 детей, этот метод уменьшает боль у новорожденных при взятии крови из пятаки, венепункции и внутримышечных инъекциях. При других неприятных и болезненных манипуляциях качество доказательств было низким.

[Адекватная аналгезия инвазивных процедур и профилактика боли при различных манипуляциях сокращают уровень стресса, улучшая адаптационные возможности и прогноз ребёнка.]

При пероральном использовании раствора сахарозы точный механизм обезболивания **пока не известен**. Предполагают, что сладкое вне зависимости от дозы индуцирует высвобождение эндогенных опиоидов¹⁴. Новорожденным рекомендуют давать 30%-й раствор глюкозы за 2 мин до манипуляции в объёме 2 мл²³, а более сладкий углевод сахарозу — в 24%-м растворе с учётом массы ребёнка:

- менее 1000 г — 0,1 мл;
- от 1000 до 2000 г — 0,1–0,2 мл;
- более 2000 г — 0,1–0,5 мл¹⁴.

Исследователи из Индии пишут, что в течение манипуляции можно давать свыше одной дозы сладкого раствора, но **не более трёх**. Метод не подходит для облегчения длительной боли, например послеоперационной. Анальгетический эффект раствора сахарозы снижается после 46 нед постконцептуального возраста (гестационный + постнатальный)¹⁴.

Сахарозу **не следует** назначать младенцам с непереносимостью этого вещества, с некротизирующим энтероколитом, выраженным угнетением сознания, при глубокой седации и нарушении глотательного рефлекса, с энцефалопатией (до неврологического выздоровления), а также получающим миорелаксанты (таким детям показана внутривенная аналгезия)¹⁹.

Эксперты Королевской детской больницы Мельбурна утверждают, что

суточный объём раствора сахарозы необходимо **ограничивать**, однако разрешают большие дозировки, чем индийские коллеги. Так, недоношенным младше 32 нед гестационного возраста — не более 1 мл, старше 32–38 нед — 2,5 мл. Доношенным младше 3 мес — 5 мл, после 3 мес до 1,5 года — 10 мл²⁴. Если у пациента в день несколько процедур, желательно **комбинировать** сладкий раствор с другими методами обезболивания.

На почётном месте среди нефармакологических способов снижения

боли — **ненутритивное сосание** (потенцирует эффект сладких растворов²²) и внешние воздействия: бережное пеленание, поддержание физиологических поз (например, помощь новорождённому в сгибании конечностей). Эти варианты более эффективны в комбинации, однако и поодиночке способны снижать клинические проявления боли и помогают ребёнку успокоиться^{25,26}.



Забывая о состоянии и самочувствии ребёнка **здесь и сейчас**, мы не только уменьшаем у него уровень дискомфорта. Боль задействует глубокие физиологические и патофизиологические механизмы, в том числе нейроэндокринные реакции, и вызывает образование совершенно специфических нейронных связей в ЦНС — таких, которые могут иметь долговременные нежелательные последствия, нарушить правильное развитие мозга. Напротив, адекватная аналгезия и профилактика боли при различных манипуляциях сокращают уровень стресса, улучшая **адаптационные возможности** организма ребёнка. Новорождённому, особенно недоношенному, и без боли нелегко, и наше дело — помогать ему аккуратно и бережно. **SP**

Библиографию см. на с. 92–94.



как им легче?

Грудное вскармливание как метод обезболивания у новорождённых



Авторы: Денис Валериевич Аксёнов, зав. отделением новорождённых Балашихинского родильного дома, ассистент кафедры неонатологии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского; Андрей Юрьевич Пастарнак, канд. мед. наук, главный врач Балашихинского родильного дома (Балашиха)

Адекватная **аналгезия необходима** новорождённым, причём **достаточно часто** — даже здоровые младенцы подвергаются значительному количеству болезненных вмешательств, среди которых вакцинация против БЦЖ и гепатита В, внутримышечное введение менадиона натрия бисульфата, взятие капиллярной крови из пятки на неонатальный скрининг. Минимизация лекарственной нагрузки, более чем оправданная у таких пациентов, — весомый аргумент в пользу действенных **немедикаментозных способов** обезболивания. И, как оказалось по данным нижеприведённого исследования, среди методов этого ряда выделяется один — наиболее простой, физиологичный и эффективный.

Кормление грудью как метод обезболивания инвазивных манипуляций известен довольно давно: ещё 12 лет назад в Кокрейновском обзоре написали, что при подобных процедурах оно снижает болевой стрессовый ответ (вариабельность частоты сердечных сокращений, время от начала процедуры до первого плача и его продолжительность) **эффективнее**, чем пеленание, плацебо, нутритивное сосание или сладкие растворы. При этом женское молоко из соски менее действенно, чем прикладывание к груди¹. Вероятно, дело в том, что кормление грудью оказывает сочетанное воздействие на вкусовые и тактильные рецепторы. Кроме того, замечено, что

даже запах грудного молока оказывает анальгезирующее действие на недоношенного, помогает снизить проявления боли и стресса (в том числе уровень кортизола в слюне)^{2,3}.

Сегодня уже **нет никаких сомнений** в необходимости поддержки естественного вскармливания. Свой вклад в пул объективных доказательств пользы материнского молока внесли результаты Кокрейновского обзора 2012 года⁴, включившего 20 клинических исследований, посвящённых восприятию новорождёнными, находящимися у груди матери, боли от различных медицинских процедур. Вывод экспертов был однозначен: грудное молоко в сравнении с плацебо

достоверно уменьшает острую реакцию младенца, связанную с дискомфортом от лечебно-диагностических манипуляций.

Хотя ещё недавно в нашей стране выполнение болезненных вмешательств ребёнку, сосущему грудь матери, **считалось недопустимым** (якобы во избежание поперхивания), рациональность альтернативного подхода **удалось доказать** и в отечественных реалиях; данная безмедикаментозная стратегия уже **внедрена в клиническую практику**.

Как и у кого оценивали боль?

Korga: с мая по июль 2018 года.

Где: в отделении новорождённых в ГБУЗ МО «Балашихинский родильный дом».

Участники: 140 новорождённых в гестационном возрасте 38–41 нед на 1–4-е сутки жизни.

Всем детям в рамках показаний и согласно стандарту оказания медицинской помощи были выполнены **манипуляции**, сопровождающиеся болезненными ощущениями: внутримышечное введение менадиона натрия, вакцинация против гепатита В и туберкулёза (БЦЖ), забор капиллярной крови на неонатальный скрининг.

Новорождённые были разделены на четыре группы:

- Первая (30 детей) — разделённые с матерью по медицинским показа-

ниям со стороны матери (её пребывание в отделении реанимации), им **не применяли обезболивание**.

- Вторая (30 детей) — болезненные манипуляции выполняли **на руках у матери**.

- Третья (30 детей) — медицинское вмешательство осуществляли через **10–15 мин после кормления грудью**.

- Четвёртая (50 детей) — манипуляции выполняли непосредственно **в момент кормления грудью**.

Для анализа болевых ощущений у новорождённых выбрана оценочная шкала FLACC*, учитывающая пять поведенческих признаков: выражение лица, движения ног, подвижность ребёнка, плач и готовность утешиться (таб.).

Какой способ результативнее?

При проведении медицинских манипуляций подсчитан суммарный балл интенсивности боли и дискомфорта у новорождённых при двух ситуациях:

- во время вакцинации и внутримышечного введения менадиона натрия;
- во время забора крови на неонатальный скрининг (прокол кожи в богато иннервированной области пятки).

В **первой** группе во время вакцинации и внутримышечного введения менадиона натрия средний балл по FLACC составил 3,5, а во время забора крови на неонатальный скрининг — 6,33. Во

второй группе средние баллы составили 2,4 и 3,66 соответственно. В **третьей** группе — 1,86 и 2,9. И в **четвёртой** — 0,7 и 1,5.

Таким образом, **на руках** у матери и **при грудном вскармливании** дети значительно лучше переносят болезненные процедуры, и ярче всего этот эффект выражен непосредственно в момент сосания ($p=0,05$). Наиболее убедительно действие анальгезии заметно во время забора крови на неонатальный скрининг — как оказалось, самой болезненной манипуляции из обязательного перечня процедур, выполняемых здоровым доношенным детям в отделении новорождённых.



Неудивительно, что по результатам проведённой работы, а также с учётом международных исследований по этой проблематике в отделении, где наблюдали описанных пациентов, было принято решение **все болезненные манипуляции** у новорождённых по возможности выполнять **«на груди»** у матери. Исключение составляет вакцинация против туберкулёза — эту процедуру проводят в специальном кабинете после кормления ребёнка. **SP**

* FLACC: face — лицо, legs — ноги, activity — активность, cry — плач, consolability — утешаемость.

Библиографию см. на с. 92–94.

Поведенческая шкала оценки боли FLACC*

Балл	Выражение лица	Ноги	Активность	Плач/крик	Реакция на попытки успокоить
0	Неопределённое выражение или улыбка	Нормальное или расслабленное положение	Спокоен, положение тела обычное, движения не затруднены	Не плачет, не кричит, не стонет (в том числе во сне или когда только что разбужен)	В утешении не нуждается, расслабленный, довольный
1	Изредка хмурится, морщится или не проявляет интереса	Неспокойные, напряжённые	Отталкивается, корчится, ёрзает, напряжён	Периодически стонет, хнычет, иногда плачет, «жалуется»	Если приобнять, погладить, утешить — хорошо успокаивается, перестаёт плакать
2	Сильно морщится, челюсти стиснуты или постоянно дрожит подбородок	Брыкается или вытягивает ноги	Резко дёргается или выгибается дугой, замирает	Постоянно плачет, кричит или всхлипывает, часто «жалуется»	Поддаётся плохо или не поддаётся вообще, не успокаивается

* Сумму баллов рассчитывают по всем пяти пунктам (максимум — 10, минимум — 0). Чем больше сумма, тем сильнее боль и дискомфорт у ребёнка.

беззащитность как диагноз

Первичный иммунодефицит: принципы диагностики и лечения



Авторы: Наталья Борисовна Кузьменко, канд. мед. наук, аллерголог-иммунолог консультативного отделения, зав. отделом эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России; Екатерина Анатольевна Деоргоева, научный сотрудник того же отдела; Оксана Анатольевна Шве́ц, научный сотрудник того же отдела; Елена Васильевна Дерипапа, научный сотрудник того же отделения; Гарик Барисович Сароян, StatusPraesens (Москва)

По экспертным оценкам, в нашей стране каждый второй ребёнок, имеющий тяжёлую форму первичного иммунодефицита (ПИД), погибает от его осложнений **при отсутствии правильного диагноза** основного заболевания. К сожалению, врачи амбулаторно-поликлинического звена часто **фиксируют лишь вторичные** патологические процессы, так и не разобравшись в их причине. Особую трагичность ситуации придаёт тот факт, что значительной части фатальных исходов можно было бы избежать: многие **ПИД поддаются излечению**. Правда, это выполнимо при соблюдении двух условий: соответствующей настороженности педиатра и своевременного направления пациента на консультацию к иммунологу.

Ведущие сотрудники Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва подготовили свои рекомендации, ориентируясь на которые любой педиатр может **правильно среагировать** на первые — не всегда специфичные — признаки ПИД.

Прежде всего нужно понимать, что ПИД — не одно заболевание, а **целая группа** генетически детерминированных патологических состояний, связанных с нарушением тех или иных компонентов иммунной системы¹. Сегодня известно уже более **300 генов**, мутации которых лежат в основе ПИД², — и основной прогресс в этой области произошёл в 1980-х годах, когда была начата расшифровка генома человека.

Эксперты оценивают общую распространённость ПИД как **1:10 000 населения**³, однако для некоторых «лёгких» форм этот показатель гораздо больше: например, частота селективного дефицита IgA составляет 1:500 человек. Простой расчёт показывает, что в России диагноз ПИД должен быть установлен **не менее чем 15 тыс. пациентов**. Тем не менее в национальный регистр внесены лишь около **2000 из них** — и только они

могут получать необходимое лечение. Остальные наши сограждане с врождёнными иммунодефицитами живут и умирают **без адекватной терапии**.

Стоит отметить и то, что иммунодефициты можно не только лечить, но и **вылечить**: при некоторых формах ПИД трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)^{4,5} обеспечивает полное выздоровление **90–95% (!) пациентов**.

Недиагностированные трагедии

Исследователям удалось выяснить довольно много генетических и биохимических аспектов ПИД, что позволило модифицировать ранее принятую **классификацию** и разработать соответствующие **схемы лечения**. В настоящее время Международный союз иммунологических обществ (International union of immunologic societies, IUIS) рекомендует выбирать таргетную (патогенетическую), симптоматическую или куративную* терапию **с учётом конкретных молекулярно-генетических дефектов**, имеющих у пациента^{6,7}.

В современной классификации все ПИД подразделяют на девять основных групп.

1. Дефекты клеточного и гуморального звена иммунитета.

2. Нарушение выработки антител с полным отсутствием, пониженным или нормальным числом В-лимфоцитов.

3. Комбинированные ПИД: Т-клеточный иммунодефицит и нарушение выработки антител (часто в сочетании с врождёнными пороками развития).

4. ПИД с нарушением иммунной регуляции: наследственные синдромы активации макрофагов (гемофагоцитарные синдромы), аутоиммунные лимфопролиферативные синдромы, дефекты иммунной системы с поражением кишечника, интерферопатия 1-го типа.

5. Врождённые нейтропении и дефекты фагоцитов (числа, подвижности; неэффективность «респираторного взрыва»**).

6. Дефекты врождённого иммунитета и сигнальных путей: нарушение синтеза интерферонов и иммуноглобулинов, структуры Т-киллеров и др.

7. Аутовоспалительные заболевания.

8. Нарушение системы комплемента.

9. Фенокопии ПИД, связанные с соматическими мутациями или выработкой агрессивных аутоантител.

Вариабельность генетических нарушений чрезвычайно высока — может произойти «поломка» практически любого компонента иммунной системы.

Наследуются ПИД аутосомно-рецессивным, аутосомно-доминантным или Х-сцепленным путём***. Принято считать, что чаще всего клинический **дебют** **происходит в детстве**. Тем не менее лёгкие формы иммунодефицитов могут проявлять себя в более позднем возрасте.

Авторы исследования, проведённого в Бразилии, выяснили, что не менее 30% диагнозов выставляют пациентам старше 20 лет⁸. В 84% случаев в «старшей» возрастной группе были отмечены нарушения гуморального звена иммунитета. Любопытно, что это косвенно свидетельствует об улучшении оказания медицинской помощи, благодаря чему недостаток защитных антител реже приводит к летальному исходу.

Типичные проявления (и главная причина гибели больных) при ПИД — тя-

жёлые и лейкозы)¹⁰. В этой связи у **онкологических больных** молодого возраста имеет смысл исключить ПИД.

Действующие лица

Для **первой группы** ПИД, выделенной в классификации, характерна тяжёлая **комбинированная иммунная недостаточность** — это состояние, обусловленное широким спектром генетических расстройств, при которых снижается количество и активность Т-лимфоцитов (иногда и В-лимфоцитов), естественных киллеров (НК-клеток лимфоцитарного ряда), а также уровень сывороточных иммуноглобулинов. Для пациентов с тяжёлой комбинированной иммунной недостаточностью характерны ранний дебют (в 1–3 мес), отсутствие или малые размеры тимуса, лимфопения, тяжёлое течение инфекций, в том числе вызванных **оппортунистической микрофлорой**, неопасной при интактном иммунитете (вплоть до пневмонии, менингита и сепсиса). Нередко инфекционные ослож-

[При некоторых формах ПИД заместительная терапия иммуноглобулинами и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток обеспечивают полное выздоровление 90–95% пациентов.]

жёлые многоочаговые бактериальные, вирусные и грибковые инфекции со склонностью к хроническому течению и рецидивированию, плохо поддающиеся стандартной терапии⁹. Кроме того, для пациентов с ПИД характерна предрасположенность к **аутоиммунным заболеваниям** и **злокачественным новообразованиям** — их вероятность повышается в 100–200 раз по сравнению с общей популяцией и может достигать 60% (чаще всего наблюдают лимфомы

и лейкозы)¹⁰. В этой связи у **онкологических больных** молодого возраста имеет смысл исключить ПИД.

На долю **второй группы**, связанной с нарушением гуморального звена иммунитета, приходится до 60% всех случаев ПИД. Как уже упоминалось, **селективный дефицит** IgA (содержание сывороточного IgA до 5 мг/дл; частые заболевания дыхательной систе-

* Куративная терапия — подход, направленный в первую очередь на излечение основного заболевания и лишь во вторую — на коррекцию осложнений и улучшение качества жизни пациента.

** Заключительная стадия фагоцитоза, при которой в результате усиленного метаболизма с участием кислорода и глюкозы внутри клетки с образованием H_2O_2 , супероксиданиона O_2^- , гипохлорной кислоты, пироксинитрита происходит гибель микроорганизмов.

*** Наследование, сцепленное с полом; гены, определяющие признак, расположены на Х-хромосоме.

мы и нарушение иммуноtolерантности в ЖКТ — целиакия, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) наблюдают в популяции с частотой 1:500 000.

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) — одна из наиболее распространенных форм гуморальных ПИД (распространенность 1:25–30 000 населения). Заболевание может иметь семейный характер (при аутосомно-доминантном наследовании), не зависит от пола. Клинические формы очень разнообразны, однако есть обязательные **критерии диагноза**.

- Начало заболевания в возрасте старше 2 лет.
- Высокая восприимчивость к острым и хроническим инфекциям, их резистентность к терапии.
- Предрасположенность к аутоиммунным (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия и др.), лимфопролиферативным и злокачественным новообразованиям.
- Снижение уровня IgG на 2σ от возрастной нормы для детей и подростков, в отдельных случаях сочетающееся с дефицитом IgA или IgM.
- Нарушение специфического антителообразования (нормальным показателем считают 4-кратное увеличение титра специфических антител после вакцинации или перенесенной инфекции). Отсутствие ответа на вакцинацию и перенесенную инфекцию — в некоторых случаях постинфекционные и/или поствакцинальные антитела формируются, но сохраняются крайне непродолжительно.

X-сцепленная агаммаглобулинемия (диагностируют с частотой 1:50–250 000 населения) — заболевание, обусловленное дефектом гена *ВТК* (кодирует тирозинкиназу Брутона), характерно для **мальчиков**. Проявляется значительным снижением концентрации иммуноглобулинов всех классов на фоне практически **полного отсутствия В-лимфоцитов**. Как правило, клиническая картина развивается в возрасте **от 6 мес до 1 года**, манифестируя тяжёлыми отитами, синуситами, пневмониями, кожными инфекциями, диареей либо инфекционным артритом, торпидно протекающими при стандартных схемах терапии. Внимательный осмотр



© HBRDA / Shutterstock.com

позволяет обнаружить **характерную гипоплазию периферических лимфоидных органов** (глоточного лимфоидного кольца, периферических лимфатических узлов). При лабораторных исследованиях устанавливают резкое снижение концентрации всех классов иммуноглобулинов, значительное уменьшение числа В-лимфоцитов (менее 1%).

Помимо Х-сцепленного заболевания, встречаются также **аутосомно-рецессивные формы** агаммаглобулинемии, которые не зависят от половой принадлежности.

[Точное биологическое назначение белка WAS (Wiscott-Aldrich syndrome protein) до сих пор остаётся загадкой; предполагают, что он участвует в межклеточной коммуникации и поддержании структуры цитоскелета.]

К **третьей группе** ПИД относят, например, **синдром Вискотта—Олдрича**: поражено Т-лимфоцитарное звено иммунитета и снижена продукция антител. Наследуется по Х-сцепленному типу и формирует **триаду признаков**, включающую рецидивирующие и хронические инфекции, геморрагии и экзему. Частота составляет 4:1 000 000 человек, болеют почти всегда мальчики.

Патогенез обусловлен снижением или полным отсутствием белка WAS (Wiscott-Aldrich syndrome protein), кодируемого одноимённым геном, расположенным на коротком плече Х-хромосомы. Экспрессия этой субстанции происходит **исключительно в клетках гематопоэтического ряда** (в лимфоцитах, ткани селезёнки, тимоцитах). Точное биологическое назначение белка WAS до сих пор остаётся загадкой; предполагают, что он участвует в процессах межклеточной коммуникации и поддержания структуры цитоскелета.

Заболевание проявляется в **раннем детстве, иногда у новорождённых** (характерны петехиальная сыпь, кефалогематомы, кровотечения из пупочной ранки, кишечные кровотечения). Классическая форма синдрома Вискотта—Олдрича довольно специфична: повышенная **кровоточивость** со значительным снижением числа и уменьшением размеров тромбо-

цитов; рецидивирующие и хронические бактериальные, вирусные и грибковые **инфекции**; кожная **экзема**. Единственный метод лечения, который может полностью скомпенсировать иммунологический и гематологический дефекты, — ТГСК; терапия успешна в 90% вмешательств (до внедрения этой методики в практику большинство пациентов погибли в раннем возрасте — в среднем к 6,5 года).

К **четвёртой группе** относят ПИД с нарушением иммунной регуляции; один из характерных представите-

лей — **аутоиммунный лимфопролиферативный синдром**. В основе его патогенеза лежит нарушение Fas-опосредованного апоптоза*. Согласно данным литературы, большинство пациентов имеют герминальные**, редко — соматические гетерозиготные мутации в гене *Fas* или комбинацию герминальных и соматических мутаций. Возможные проявления: диффузная незлокачественная **лимфоаденопатия**, **гепатоспленомегалия**, аутоиммунные цитопении (анемия, тромбоцитопения, нейropения) и другие аутоиммунные расстройства в сочетании с гипериммуноглобулинемией, повышением количества дубль-негативных α/β -Т-клеток***, высоким риском лимфом.

Пятая группа включает количественные и качественные дефекты нейтрофильного звена иммунитета, ассоциированные с **повышенной восприимчивостью к инфекциям** различной этиологии; наиболее характерный пример — **хроническая гранулёматозная болезнь** (ХГБ). Это генетическое Х-сцепленное за-

болевание или аутосомно-рецессивный вариант состояния, связанного с дефектом фагоцитов — они хуже вырабатывают свободные радикалы, и клетки иммунной системы не могут разрушать поглощённые патогены. Вторая особенность — наличие очагов непродуктивного хронического воспаления с формированием гранулём. Распространённость ХГБ составляет, по разным данным, от 1:200 000 до 1:500 000 населения. В большинстве случаев диагноз устанавливают **в возрасте до 2 лет**, однако при Х-сцепленном варианте наследования ХГБ это может произойти к 5 годам, а при аутосомно-рецессивном — к 9 годам и даже позднее.

Клинически ХГБ проявляется рецидивирующими **бактериальными и грибковыми инфекциями** кожи, подкожно-жировой клетчатки, лимфатических узлов, лёгких, печени, костей, желудка, кишечника и других органов, вызванными каталазоположительными грамотрицательными бактериями (*Escherichia coli*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*) и грамположительными микроорганизмами (*Staphylococcus aureus*), грибами (*Aspergillus spp.*, *Candida spp.*) и др. Наиболее типичное начало — инфекционное заболевание **лёгких** с последующим развитием **гнойных процессов**. Для всех генетических вариантов болезни типичны рецидивирующие абсцессы различной локализации (вирусные и паразитарные поражения нехарактерны).

Заболевания **шестой группы** обусловлены дефектами врождённого иммунитета и сигнальных путей: вследствие нарушения синтеза интерферонов и иммуноглобулинов, структуры Т-киллеров и других нарушений в зависимости от формы значимо повышен риск **тяжёлого течения** микобактериальных, герпетических, грибковых и других **инфекций**, нередко вызывающих гибель пациента, не получающего иммуноглобулина внутривенно.

* На клеточной стенке расположен рецептор Fas; взаимодействуя с соответствующим трансмембранным белком Т-киллера, он запускает запрограммированную клеточную гибель, например в случае инфицирования клетки вирусом.

** В половых клетках.

*** Во время внутриутробной дифференцировки мигрировавшие из костного мозга пре-Т-клетки (лимфобласты) созревают до зрелых Т-лимфоцитов. Пре-Т-клетки называют дубль-негативными, поскольку на их поверхности нет таких маркеров дифференцировки, как CD4 и CD8. Эти лимфобласты находятся в субкапсулярной области тимуса, в норме составляют около 5% клеточного пула органа.

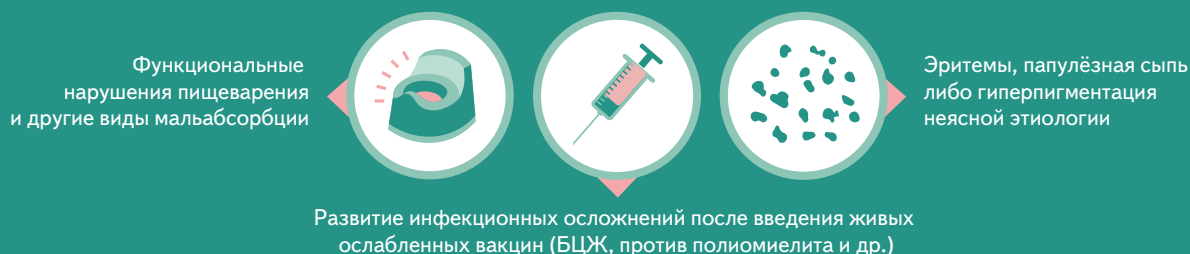
КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ



10 ПРИЗНАКОВ ПО ВЕРСИИ ВОЗ И ФОНДА ДЖЕФФРИ МОДЕЛЛА*



ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА



ВЫВОД: Наличие **двух и более признаков** — повод направить пациента на консультацию к иммунологу с подозрением на **первичный иммунодефицит**. Именно эта стратегия позволяет с большой вероятностью предотвратить грозные осложнения у детей, в том числе у новорождённых.

* Modell V., Quinn J., Ginsberg G. et al. Modeling strategy to identify patients with primary immunodeficiency utilizing risk management and outcome measurement // Immunol. Res. 2017. Vol. 65. №3. P. 713–720. [PMID: 28224361]



[Сравнительно недавно в отдельную группу ПИД выделены разнородные редко встречающиеся генетически обусловленные аутовоспалительные синдромы, которым свойственны периодические эпизоды системного воспаления с лихорадкой и клиническим полиморфизмом, о чём следует помнить врачам.]

Седьмую группу ПИД начали изучать сравнительно недавно. К ней отнесены разнородные редко встречающиеся генетически обусловленные аутовоспалительные синдромы, которым свойственны периодические эпизоды системного воспаления с лихорадкой и клиническим полиморфизмом (нередко их путают с ревматическими, аутоиммунными или инфекционными заболеваниями). В практической работе следует различать аутоиммунные заболевания и аутовоспалительные синдромы (когда отсутствуют аутоантитела или антигенспецифические Т-лимфоциты).

Сегодня описано более 25 различных врождённых синдромов этой группы, которые классифицируют следующим образом.

- Периодические лихорадки — семейная средиземноморская лихорадка (FMF), синдром периодической лихорадки с дефицитом мевалонаткиназы (он же — гипер-IgD-синдром, HIDS/MKD), периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли 1-го типа (TRAPS).
- Криопирин-ассоциированные синдромы* — семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS,

FCAS2), синдром Макла—Уэллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA).

- Гранулематозная болезнь — синдром Блау.
- Протеасом-ассоциированные синдромы — синдром Накадзо—Нишимура (Nakajo—Nishimura), синдром, связанный с контрактурой суставов, мышечной дистрофией и панникулитами (JMP), хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и лихорадкой (CANDLE).
- Пиогенные синдромы — пиогенный стерильный артрит в сочетании с гангренозной пиодермией, выраженными акне и фурункулёзом (PAPA), синдром Маджида (Majeed), дефицит антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), дефицит антагониста рецептора интерлейкина-36 (DITRA).

* Криопирин (NLRP3) — белок внутриклеточной среды, основной компонент NLRP3-инфламмасом, участвует в образовании интерлейкинов β . Выступает в роли рецептора для РНК бактерий и вирусов.

[Значимая часть работы — семейное консультирование: пары, планирующие деторождение, необходимо направлять на пренатальную диагностику для выявления носительства дефектного гена.]

Подробнее о наиболее распространённой форме периодических лихорадок — **семейной средиземноморской лихорадке** — написано в тематической статье на с. 85–91.

Самый часто встречающийся представитель **восьмой группы ПИД** — **наследственный ангионевротический отёк (НАО)**, который обусловлен дефицитом C1-ингибитора системы комплемента с дефектом в гене *SERPINA1*. Клинически проявляется рецидивирующими **отёками**, наиболее заметными в области лица, конечностей и живота; также характерны **абдоминалгии**. Первые приступы обычно возникают в детском или подростковом возрасте, иногда у взрослых; провоцирующими факторами могут стать хирургические вмешательства, травмы, стресс и т.д. Важно дифференцировать НАО от аллергического отёка гистаминового генеза: характерный признак наследственного ангионевротического отёка — неэффективность антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов в силу брадикининного происхождения отёков.

Заподозрить = спасти

Своевременная диагностика и адекватная терапия часто позволяют **полностью скорректировать** ПИД, а в остальных случаях — стабилизировать состояние и улучшить качество жизни больных. Особую роль играет тщательно собранный **семейный анамнез** — с прицельным расспросом о фактах гибели детей от инфекционных заболеваний и о наличии родственников с подтверждённым диагнозом ПИД.

При осмотре у детей с ПИД нередко выявляют задержку физического развития, гипоплазию периферических лимфатических узлов и миндалин или, напротив, лимфопролиферацию. Отсутствие тени тимуса на рентгенограмме грудной клетки свидетельствует о дефекте Т-лимфоцитарного звена. **Стойкая**

лимфопения (менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$), особенно у детей младшего возраста, позволяет предположить ПИД с поражением клеточного иммунитета, а значительное **снижение γ -фракции глобулинов** (менее 6%) говорит о нарушении синтеза IgG.

Эксперты Европейского сообщества и Панамериканской группы по иммунодефицитам (European society for immunodeficiencies, ESID и Pan-American group for immunodeficiency, PACID) одобрили скрининговый метод **«10 признаков ПИД у детей»**¹¹ (см. инфографику на стр. 43). При обнаружении двух и более симптомов из перечня лечащему врачу следует направить ребёнка на консультацию к иммунологу, который назначает тесты, выполняемые специализированными лабораториями.

- Иммунологическое фенотипирование лимфоцитов.
- Определение уровня сывороточных иммуноглобулинов.
- Определение титров поствакцинальных антител.
- Анализ митогенного ответа Т-лимфоцитов.
- TREC, KREC (скрининговое определение процессов созревания В- и Т-лимфоцитов).
- Определение хемилюминесценции нейтрофилов, буст-тест (оценка функционального состояния фагоцитов крови, бактерицидной активности крови — для исключения хронической гранулематозной болезни).
- Определение экспрессии специфических белков и рецепторов (SAP/XIAP, WAS, BTK, рецепторов к интерлейкину-12, интерферону- γ).
- Анализ компонентов системы комплемента.

Далеко не всегда диагноз первичного иммунодефицита можно поставить, проведя вышеперечисленные тесты. ПИД — генетически детерминированные заболевания, в связи с чем для подтверждения конкретной формы иммунодефицита необходима **генетическая диагностика**. Подтверждённый таким образом диагноз ПИД важен не только для выбора тактики ведения пациента и прогноза течения заболевания, но часто и для всех членов семьи. Не менее значимая часть работы — **семейное консультирование**: родителей и других кровных родственников, планирующих дальнейшее деторождение, необходимо направлять на пренатальную диагностику и генетический анализ для выявления носительства дефектного гена.

Что это даёт?

Согласно данным исследования¹², направленного на определение эффективности существующих методик диагностирования ПИД, выполненного при поддержке Фонда Джеффри Моделла, **ориентироваться на клинические признаки** целесообразно. Помимо создания регистров пациентов, специализированного программного обеспечения для анализа сведений из электронной базы данных ЛПУ, применения 4-этапного алгоритма обследования с «обратной связью» для лечащего врача, скрининга новорождённых, дополнительного тематического обучения медработников и ликбеза общественности, критически важна **настороженность специалистов первичного звена**. Авторы исследования резюмируют, что вместе с пациентами и их родителями клиницисты, организаторы здравоохранения, фармацевтические компании и благотворители должны быть не только заинтересованы, но и ответственны за то, чтобы в диагностике ПИД были задействованы **все существующие возможности**.

[Своевременная диагностика и адекватная терапия часто позволяют полностью скорректировать ПИД, а в остальных случаях — стабилизировать состояние и улучшить качество жизни больных и членов их семей.]

Вместе легче

Фонд Джеффри Моделла — международная некоммерческая организация пациентов с ПИД и членов их семей. Сам Джеффри Моделл — не меценат вроде Ротшильда или Нобеля, а мальчик, погибший в 15-летнем возрасте от осложнений ПИД (гипогаммаглобулинемии). Его родители Викки и Фред Моделл в 1987 году основали фонд в память о сыне, стремясь выполнить его просьбу «**Do something!**» («Сделайте что-нибудь!»).

В настоящее время фонд продолжает работу по разработке новых методик ранней диагностики, поддерживает фундаментальные **клинические исследования** в этой области и **программы скрининга** новорождённых, организует научные симпозиумы по всему миру (уже состоялось более сорока) и спонсирует тематическое обучение медицинского персонала, оказывает **помощь пациентам** и информирует общественность о проблемах, связанных с ПИД.

Материалы, разрабатываемые под эгидой фонда, доступны пользователям на сайте www.info4pi.org; один из наиболее известных текстов был создан в начале 1990-х годов и актуализирован* в 2010 году — памятка для практикующего врача «**10 признаков первичного иммунодефицита**».

Чрезвычайно трогательна стилистика сайта: это анимированный мультгородок, по которому можно гулять в поисках информации, помощи, новостей или общения с другими пациентами с ПИД (существует тематический мессенджер). Также предусмотрена возможность «**найти иммунолога**», упрощающая поиск специалиста в своём регионе и связь с ним.

В качестве представителей Российской Федерации пока зарегистрированы всего восемь специалистов: Гусева Марина (Санкт-Петербург), Кондратенко Ирина (Москва), Латышева Елена (Москва), Латышева Татьяна (Москва), Пашенко Ольга (Москва), Щербина Анна (Москва), Сизязкина Людмила (Ростов-на-Дону), Тотолян Арег (Санкт-Петербург).

Для врачей собрана внушительная база материалов по проблеме ПИД, открыт доступ к **результатам исследований и архивам**. Есть возможность оставить заявку на исследовательские и учебные **гранты**, а также на скачивание **программного обеспечения** для компьютерного скрининга недиагностированных случаев ПИД (при условии электронного документооборота в ЛПУ).

Пожалуй, наиболее ценна для практикующего специалиста первичного звена, заподозрившего у пациента ПИД и запланировавшего консультацию у иммунолога, возможность переадресовать родителей на **тематический сайт** для получения актуальной дополнительной информации. Там есть всё!

* Согласно рекомендациям экспертов Европейского сообщества и Панамериканской группы по иммунодефицитам (European society for immunodeficiencies, ESID и Pan-American group for immunodeficiency, PAgID).

Принципы (из)лечения

Ведение пациентов, больных ПИД, подразумевает либо поддерживающие схемы, либо радикальные вмешательства — и вторые обеспечивают выздоровление.

Поддерживающая терапия — заместительная, с внутривенными инфузиями или подкожными инъекциями IgG¹³. После подтверждения диагноза ПИД при низком уровне IgG пациенту проводят курс «**насыщения**» **иммуноглобулином** из расчёта 1–1,5 г/кг, разделив дозу на два-три введения с интервалом в несколько дней. Затем необходимо периодическое частичное восполнение уровня антител: препарат дозируют из расчёта не менее 0,4 г/кг и вводят каждые 3–4 нед (внутривенно) или еженедельно (подкожно). Катаболизм замещённого IgG индивидуален и зависит от применяемого препарата, наличия очагов хронических инфекций и т.п. Важно поддерживать **претрансфузионную концентрацию IgG не менее 5 г/л** — это позволяет предотвратить тяжёлые инфекционные осложнения. Для профилактики вторичных нарушений следует отдавать предпочтение средствам, исследованным не только у пациентов с ВИЧ и вирусом гепатита В, но и с парвовирусом В19, аденовирусом.

Другие направления поддерживающей терапии предусматривают профилактику и специфическое лечение инфекционных, аутоиммунных либо онкологических заболеваний на фоне ПИД.

Радикальные подходы — это та или иная технология ТГСК. Успешная **пересадка стволовых клеток** костного мозга позволяет «реформировать» иммунную систему: собственные клетки оказываются заменены на донорские, не имеющие генетического дефекта.

Альтернативой ТГСК может стать **генная терапия**. Её суть — внедрение в клетки пациента вирусного «вектора» (переносчика генов), в который встроен полноценный ген — тот, дефект которого стал причиной ПИД. Такой метод имеет довольно много плюсов: не требует поиска донора, позволяет **избежать реакции «трансплантат против хозяина»**, а также позволит корректировать неиммунологические симптомы некоторых ПИД в перспективе¹³. К сожалению, эта «высокая технология» применима не во всех клинических ситуациях.



Несмотря на широкий спектр методик и препаратов для лечения ПИД, успех зависит преимущественно от **своевременности выявления** заболевания. Именно готовность врача первичного звена учитывать не только симптомы, выявленные «здесь и сейчас», а **всю информацию** о пациенте должна стать шагом к проведению своевременной консультации иммунолога, **уточняющей диагностики** и адекватного лечения. Пациент с тяжёлой формой врождённого иммунодефицита может полностью выздороветь, а больной с нарушенной продукцией антител — **прожить полноценную жизнь** на поддерживающей терапии.

В медицине «выиграть время» очень часто означает «спасти жизнь». Поэтому алгоритм «10 признаков первичного иммунодефицита» нужно **иметь под рукой** врачу любого профиля. **SP**

Библиографию см. на с. 92–94.

ПОЧЕМУ УМИРАЮТ ДОНОШЕННЫЕ ДЕТИ?

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПОКАЗАТЕЛЬ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ



1

«МАТЕРИНСКИЕ» ПРИЧИНЫ

Старший репродуктивный возраст; отягощённый анамнез; низкий социальный статус.

НЕУПРАВЛЯЕМЫЕ ФАКТОРЫ

2

ОСОБЕННОСТИ ПЛОДА

Генетические мутации; хромосомные аномалии.

1

«МАТЕРИНСКИЕ» ПРИЧИНЫ

Курение; злоупотребление алкоголем; отсутствие прегравидарной подготовки; несоблюдение сроков обследования.

УПРАВЛЯЕМЫЕ ФАКТОРЫ

2

ОСОБЕННОСТИ ПЛОДА

Врождённые пороки развития; спорадические мутации.

3

НЕДОСТАТКИ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Недостоверность учёта и отчётности; несоответствие учреждений I и II уровней установленным требованиям*; нарушение санитарных норм медперсоналом (в т.ч. правил обработки рук); агрессивная тактика; полипрагмазия.

4

НЕВЕРНЫЕ ДЕЙСТВИЯ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

Неназначение прегравидарной подготовки; ошибки диагностики ВПР; неверная оценка перинатального риска и несоблюдение схемы маршрутизации.

5

НЕВЕРНЫЕ ДЕЙСТВИЯ НЕОНАТОЛОГОВ

Несоблюдение клинических протоколов и современных перинатальных технологий; неадекватность реанимационных мероприятий; избыточная транспортировка новорождённых; недооценка степени тяжести состояния ребёнка и запоздалый перевод в стационар III уровня.

ВЫВОД: Бóльшая часть факторов, влияющих на уровень перинатальной смертности доношенных, — **управляемые**. Для их модификации необходимы целенаправленные **организационные** усилия, беспристрастный анализ **реальной** ситуации и готовность **менять привычную, но ошибочную практику**.

* Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012 г. №921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "неонатология"».