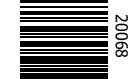


ВРАЧУ И ЧЕЛОВЕКУ!

StatusPraesens

— педиатрия и неонатология —

#2 [68] 10 / 2020 / StatusPraesens



тема
№

Что нужно сделать для **снижения** младенческой смертности?



«Воришки сурфактанта»: Pneumocystis эксплуатируют фосфатидилхолин хозяина • Фармпрофилактическая контраверсия — 2ф2ф: сколько пить витамина D? • Сладкая газировка? Фактор риска преждевременного полового созревания! • COVID-19 у детей — обзор эффективных стратегий • Критические состояния у младенцев: диагноз за минуту • Трансплантация фекальной микробиоты — реалии сегодняшнего дня • Море в нос: ирригация — элиминация при ОРВИ



Уважаемые коллеги, неонатологи и педиатры!

Мы знаем, что сохранение и укрепление здоровья **матерей** и **детей** — одна из наиболее актуальных и социально значимых задач для современной системы здравоохранения. Именно эти группы населения формируют **демографическую перспективу**, определяют будущее благополучие и благосостояние общества. Согласно рекомендациям ВОЗ, для эффективного снижения материнской и младенческой смертности необходима эффективно организованная **профилактическая работа**, включающая прегравидарную подготовку (оздоровление) женщин репродуктивного возраста, раннее взятие на учёт по беременности, своевременный скрининг, прогнозирование степени интранатального риска (как основа маршрутизации), рациональное родоразрешение.

Эти задачи акушерско-гинекологическая служба России всеми силами старается обеспечивать, однако **не всё в нашей власти**. Проблема преждевременных родов, как озвучили в 2018 году на Конгрессе Международной федерации акушеров-гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), не просто **не решена** ко второму десятилетию XXI века — она принципиально **нерешаемая**. Об этом говорят данные долговременных статистических наблюдений во всём мире: за 60 лет частоту самопроизвольных досрочных родоразрешений не удалось снизить никакими усилиями и методами. Показатель составляет **примерно 9,5% всех родов** (с небольшими вариациями между более или менее экономически состоятельными странами). Достоверно оценить, у какой именно женщины беременность будет угрожаема по преждевременным родам, до сих пор довольно сложно. Тот факт, что в этих условиях младенческую смертность всё же удаётся постепенно **снижать** (а за первое полугодие 2020 года речь идёт уже о 4,4‰), — преимущественно **ваша заслуга**, коллеги.

Папа римский Франциск прав в том, что «надо строить **мосты, а не стены**». И мысль эта хорошо звучит не только в межконфессиональном, но и в междисциплинарном ключе. Качественная медицинская помощь требует **взаимопонимания**, в том числе между акушерской, неонатальной и педиатрической службами. Необходимо слышать друг друга, постоянно **обмениваться опытом**, а сложные вопросы решать сообща. Для этого мы 14 лет назад **придумали «Сочинские контраверсии»** в акушерстве — и в сентябре 2020 года, несмотря на все пандемические сложности и ограничения, уже в седьмой раз подряд **провели их** совместно с педиатрами и неонатологами. Информационного карантина мы не допустим. Журналы и книги продолжают выходить (пусть и с опозданием, как номер, который вы держите в руках), состоятся все запланированные ранее конференции и семинары, а также полюбившиеся школы — даже если не сможем встречаться лично, обязательно увидимся онлайн. Случно не будет!

Заслуженный деятель науки РФ,
член-корр. РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии Медицинского института РУДН,
проф. **Виктор Евсеевич Радзинский**

StatusPr

педиатрия и

#2 [68] 10 / 2020 / StatusPraesens

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

Официальное печатное издание «Инициативы специалистов педиатрии
и неонатологии в развитии клинических практик»



Президент журнала: проф. Дмитрий Олегович Иванов
Директор журнала: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова
Креативный директор: Виталий Кристал (vit@liq.ru)
Редакционный директор: Александр Васильевич Иванов
Заместители редакционного директора: Хильда Юрьевна Симоновская, канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская
Аппарат ответственного секретаря редакции: Надежда Михайловна Васильева, Мария Викторовна Кириченко, Ольга Викторовна Еремеева
Ответственный редактор номера: Хильда Юрьевна Симоновская
Научный эксперт: канд. мед. наук Светлана Ивановна Барденикова
Медицинские и литературные редакторы: Хильда Симоновская, Ольга Быкова, Сергей Лёкий, Дарья Яцышина, Мила Мартынова, Виктория Москвичёва, Сергей Дьяконов
Препресс-директор: Анастасия Пушкарь
Руководитель группы дизайна: Латип Латипов
Выпускающий редактор: Елена Давыдова
Вёрстка: Юлия Скучоткина, Галина Калинина, Елена Григорьева
Инфографика: Юлия Крестьянинова, Латип Латипов, Вадим Ильин, Лина Тавдумадзе, Ирина Климова
Корректоры: Елена Сосегова, Эльнара Фридовская
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 — 30 октября 2020 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1, бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902. Почтовый адрес: 105005, Москва, а/я 107. Интернет-представительство: praesens.ru. E-mail: status@praesens.ru. Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами в ООО «ИПК Парето-Принт», 170546, Тверская область, промышленная зона Боровлёво-1, комплекс №3Я, www.pareto-print.ru. Заказ №06654/20 / Присланные 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: Латип Латипов. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков: Shutterstock/FOTODOM, iStock, ТАСС-фото.

© ООО «Статус презенс»
© ООО «Медиабюро Статус презенс»
© Оригинальная идея проекта: Радзинский В.Е., Маклецова С.А., Кристал В.Г., 2020

praesens

неонатология

Редакционный совет

Иванов Дмитрий Олегович

Президент журнала, докт. мед. наук, проф., главный внештатный специалист неонатолог Минздрава России, ректор СПбГПМУ Минздрава России, член Координационного совета при Правительстве РФ по проведению в РФ Десятилетия детства, член рабочей группы «Здоровый ребёнок» по подготовке Плана основных мероприятий до 2020 года, проводимых в рамках Десятилетия детства, президент «Инициативы специалистов педиатрии и неонатологии в развитии клинических практик» (Санкт-Петербург)

Альбицкий Валерий Юрьевич (Москва)
Батышева Татьяна Тимофеевна (Москва)
Башкина Ольга Александровна (Астрахань)
Белоусова Тамара Владимировна (Новосибирск)
Бокова Татьяна Алексеевна (Московская область)
Ваганов Николай Николаевич (Москва)
Виноградова Ирина Валерьевна (Московская область)
Выхрестюк Андрей Владимирович (Владивосток)
Гайнетдинов Тимур Мансурович (Ульяновск)
Горев Валерий Викторович (Москва)
Гузева Валентина Ивановна (Санкт-Петербург)
Десяртова Елена Александровна (Москва)
Долгих Елена Владимировна (Екатеринбург)
Желенина Людмила Александровна (Санкт-Петербург)
Зайцева Ольга Витальевна (Москва)
Захарова Ирина Николаевна (Москва)
Захарова Нина Ивановна (Москва)
Землянская Нателла Владимировна (Ростов-на-Дону)
Карпова Анна Львовна (Калуга)
Каширская Елена Игоревна (Астрахань)

Корсунский Анатолий Александрович (Москва)
Лобзин Юрий Владимирович (Санкт-Петербург)
Мазанкова Людмила Николаевна (Москва)
Малютина Людмила Вячеславовна (Московская область)
Мескина Елена Руслановна (Москва)
Мухаметшин Рустам Фаридович (Екатеринбург)
Петренко Юрий Валентинович (Санкт-Петербург)
Петрова Анастасия Сергеевна (Московская область)
Петрайкина Елена Ефимовна (Москва)
Проваторова Мария Алексеевна (Московская область)
Продеус Андрей Петрович (Москва)
Сафина Асия Ильдусовна (Казань)
Сидоренко Евгений Иванович (Москва)
Таран Наталия Николаевна (Москва)
Фисенко Андрей Петрович (Москва)
Фёдорова Лариса Арзумановна (Санкт-Петербург)
Шабалов Николай Павлович (Санкт-Петербург)
Шумилов Пётр Валентинович (Москва)
Яковлев Алексей Владимирович (Санкт-Петербург)

StatusPraesens

— педиатрия и неонатология —

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

7
ОБРАЩЕНИЕ
ПРЕЗИДЕНТА
ЖУРНАЛА

Вплотную к пределу возможностей

Снижение младенческой смертности до 4,5‰ как ключевая организационная задача к 2024 году

10
НОВОСТИ

15
МЕДПОЛИТ

Задачи на ближайшее будущее

Снижение младенческой смертности и другие приоритеты педиатрического здравоохранения

Иванов Д.О., Петренко Ю.В.



Одна из ключевых задач территориальных органов здравоохранения и главных специалистов по акушерству и неонатологии — реализация потенциала перинатальных центров. Это не просто лечебные учреждения, а источник организационно-методической работы, гарантирующий качество медпомощи в регионе. Яркий критерий эффективности — показатель младенческой смертности.

21
РАБОТА НАД
ОШИБКАМИ

Стоп! Рано взрослеть

Преждевременное половое созревание у девочек: критерии диагностики и возможности терапии

Чеботарёва Ю.Ю., Родина М.А.

30

Из комменсалов в патогены

Пневмоцистная инфекция у часто болеющих детей: что важно учесть

Феклисова Л.В., Хадисова М.К., Каражас Н.В., Корниенко М.Н., Рыбалкина Т.Н., Лиханская Е.И., Затевалов А.М.

38
КАК ЭТО БЫЛО

Семинар равных возможностей. Семинар безграничных возможностей

VII Общероссийская конференция «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» состоялась. Как это было?

41
ПЕХТ-ПРОСВЕТ

Противоречивый прогормон

Витамин D в регуляции иммунитета детей и подростков

Орлова С.В., Карушина Л.И., Никитина Е.А., Макарова С.Г., Ясаков Д.С., Чумбадзе Т.Р., Ерешко О.А., Гордеева И.Г., Андреев А.А.



Очень сложно прогнозировать, как поведёт себя в организме витамин D, регулирующий 2 тыс. генов. Недостаток 25(ОН) D коррелирует с низким уровнем жизни, скудным питанием, холодным сезоном — каждый из перечисленных факторов может влиять на заболеваемость. При этом из перечисленных обстоятельств проще всего модифицировать именно содержание кальцитриола в крови.

StatusPraesens

— педиатрия и неонатология —

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

48



Дыхание жизни

Современные подходы к ИВЛ в неонатологии. Что нового?

Быкова О.А.

Несомненная потребность недоношенных в респираторной поддержке вынуждает искать новые подходы. На смену длительной механической ИВЛ пришли методы неинвазивной вентиляции (без интубации): поддержание положительного давления в дыхательных путях (СРАР), прерывистая вентиляция с положительным давлением (IPPV) и высокопоточная через биназальную канюлю (HFNC).

53

VIA SCIENTIARUM

Палитра микробного пейзажа

Возможная польза и риски, сопровождающие технологию фекальной трансплантации, — мнение исследователей и регулирующих организаций
Лёкий С.В.

61

БЫСТРОДЕЙСТВИЕ

К жизни готов?

Экспресс-оценка витальных функций у детей младше 1 года. Ключевой алгоритм. Опыт Московской области

Малютина Л.В.



После выписки новорождённого входящего в группу риска, на амбулаторный этап вероятность внезапной смерти не намного ниже, чем в роддоме, зато заметно меняется структура причин. В числе таковых — болезни органов дыхания, кровообращения и нервной системы, порядка 64% составляют инфекции. Весьма существенный вклад вносят случайная асфиксия и сепсис.

68

Маски вируса

Диарейный синдром при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у детей

Хадисова М.К., Лёкий С.В.

75

ДЕМЕДИКАЛИЗАЦИЯ

С крупинкой соли

Профилактика ОРВИ у детей раннего возраста. Ирригационная терапия — мнения экспертов и доказательные данные

Зайцева О.В., Симоновская Х.Ю., Быкова О.А.



Анатомо-физиологические особенности детей раннего возраста предрасполагают к затруднению дыхания при риносинуситах. Скопление слизи или корочек в полости носа, отёк слизистой оболочки приводят к назальной обструкции и нарушению дренирования околоносовых пазух. Ограничение вдоха через нос препятствует физиологическому сосанию, нарушает вскармливание и сон.

82

ЛИТЕРАТУРА
И ИСТОЧНИКИ

Вплотную к пределу возможностей

Снижение младенческой смертности до 4,5‰ как ключевая
организационная задача к 2024 году



Президент «Инициативы специалистов педиатрии и неонатологии в развитии клинических практик», член Координационного совета при Правительстве России по проведению в РФ Десятилетия детства, проф.
Дмитрий Олегович Иванов

В феврале 2020 года в ходе VI Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» состоялось награждение «регионов-отличников», успешно внедрявших комплексные программы по снижению младенческой смертности в 2019 году: тогда мы отметили Липецкую, Кировскую и Ленинградскую области, Ненецкий автономный округ, республики Калмыкию и Тыву. Уже тогда поводом для радости была **положительная тенденция** — снижение показателя в России по сравнению с 2018 годом. По некоторым субъектам показатели были даже лучше тех, что определены национальным проектом РФ «Здравоохранение» в качестве одной из девяти целей к 2024 году (4,5‰).

За 6 мес текущего (чрезвычайно сложного!) года в целом по России результат более чем достойный — 4,4‰, что, безусловно, внушает оптимизм. Результаты регионов-лидеров, наиболее эффективно снижающих младенческую смертность (речь идёт о Мордовии, Чувашии, Коми, Липецкой области), примечательны — 1,7–2,7‰ — и **неслучайны**, о чём мы судим по тому, что они **удерживают показатель** из года в год. Разумеется, итоги, сопоставимые с **лучшими мировыми** цифрами, становятся поводом для детального аудита работы отличившихся, чтобы удостовериться в правильности предоставленных сведений, **изучить опыт** медицинской службы субъекта РФ, проанализировать эффективные подходы и определить, что может быть экстраполировано.

А регионов, не справляющихся с поставленными задачами, до сих пор **немало** — 14 субъектов РФ, к сожалению, пока демонстрируют высокий уровень младенческой смертности, более того, в некоторых регионах, например, очевидна тенденция к **ухудшению ситуации**. Как именно следует модифицировать работу, давно и **хорошо известно**: руководителям здравоохранения в субъекте РФ нужно обеспечить исполнение **клинических рекомендаций**, продуманность и соблюдение дорожных карт для маршрутизации пациентов.

Безусловно, бывают специфические ситуации, не укладывающиеся в общие правила (удалённость, сезонность, транспортно-логистические сложности, влияние традиций и т.д.) и требующие учёта дополнительных обстоятельств для принятия **решения**. В таких случаях специалисты Минздрава России в ходе **выездного аудита** прислушиваются к мнениям экспертов региональных служб родовспоможения и детского здравоохранения. Долгосрочная цель в этом случае — определить недостатки и помочь модифицировать схему работы, тем самым сохранить жизни детей и **предупредить ситуации**, связанные с наступлением для врачей региона уголовной ответственности.

[Ориентир, заданный национальным проектом «Здравоохранение» для Российской Федерации, — показатель младенческой смертности не более 4,5‰ к 2024 году — это не менее 1200 спасённых детей ежегодно.]

В наименее благополучных по младенческой смертности регионах страны по-прежнему **есть над чем работать** для достижения целевых показателей. В организационном плане не следует «закликиваться» исключительно на оказании помощи недоношенным с экстремально низкой массой тела — от такого одностороннего подхода всерьёз страдают **другие группы** пациентов. Нужно стремиться к исключительно **рациональному** назначению антибиотикотерапии с учётом чувствительности бактериального возбудителя, минимизировать количество анализов и транспортировку детей **без показаний**, исключать перекрёст потоков и длительное пребывание как в ОРИТ перинатального центра, так и на втором этапе выхаживания, обеспечивать приоритет исключительно **грудного вскармливания** до возраста, рекомендуемого ВОЗ. О значимых (и действительно работающих!) организационных аспектах — в материале, посвящённом стратегиям снижения младенческой смертности, на с. 15–19.

В вопросе снижения младенческой смертности у **организационных мероприятий** есть свой предел — во всём мире они эффективны, пока показатель не опустится ниже 4–5‰. До достижения этого рубежа приоритетна работа по устранению **глобальных недостатков** оказания медицинской помощи. Речь идёт о полипрагмазии, неточной диагностике (вплоть до полного расхождения диагнозов), неправильной маршрутизации, **несоблюдении стандартов**, слабой подготовке кадров и недостаточной оснащённости ЛПУ. Чтобы и дальше добиваться результата, сохраняя жизни детей, необходим **индивидуальный подход** к каждому пациенту. Этой теме посвящена статья канд. мед. наук Людмилы Вячеславовны **Малютиной** (Московская область). Автор делится успешным опытом применения алгоритма **экспресс-оценки витальных функций**

ребёнка раннего возраста (с. 61–67). Эта информация особенно ценна для амбулаторной работы, когда младенца осматривает специалист, который **впервые его видит** и весьма ограничен во времени для принятия правильного решения по дальнейшей тактике. Другому нюансу, подбору методики респираторной поддержки новорождённых и перспективам её совершенствования, посвящён обзор на с. 48–50.

Ещё один важный ресурс для повышения качества медицинской помощи — эффективная **преемственность** между различными этапами обследования и лечения, в том числе между акушерской, неонатальной, педиатрической и другими службами. Обсудить тему **междисциплинарного взаимодействия** — неперемного условия **ранней диагностики** (а значит, своевременности начала терапевтических мероприятий) — приглашают детские акушеры-гинекологи, докт. мед. наук Юлия Юрьевна **Чеботарёва** и Мария Александровна **Рогина** (Ростов-на-Дону). Речь в статье на с. 21–29 пойдёт о проблеме **преждевременного полового созревания** девочек, возможностях ранней диагностики и патогенетической терапии.

На стыке двух врачебных специальностей даже вполне изученная проблема выглядит по-новому. Коллектив детских инфекционистов под руководством проф. Л.В. Феклисовой (Москва) публикует результаты наблюдений за группами часто болеющих детей с острыми и хроническими заболеваниями дыхательной системы и призывает **не терять бдительности** в отношении пневмоцистной колонизации. Эти патогены, сочетающие в себе черты грибов и простейших, после широкого внедрения антиретровирусной терапии во многом утратили свою роль в структуре возбудителей пневмоний у ВИЧ-положительных пациентов. Однако для других **иммунокомпрометированных ко-**

горт возбудитель по-прежнему значим и опасен (подробнее — на с. 30–36).

Ещё одна актуальная и контраверсионная тема — педиатрическая тактика при **сезонных ОРВИ**. Рубрику «Демедиализация» в этот раз открывает статья проф. Ольги Витальевны **Зайцевой** (Москва), посвящённая одному из старейших терапевтических подходов, **орошениям носоглотки** морской водой различных концентраций для облегчения носового дыхания. В то же время детские оториноларингологи нередко высказываются против нагнетания каких-либо растворов в полость носа, особенно у новорождённых (достоверно возрастает вероятность отитов). Данные доказательной медицины — на с. 75–80.

Контраверсиям назначения **витамина D** в профилактических и лечебных целях, расхождению в формулировках международных и адаптированных к российским реалиям тематических документов посвящён материал проф. Светланы Владимировны **Орловой** (Москва). Уже понятно, что для обеспечения **внекостных эффектов** этого прогормона нужны дозировки заметно большие, чем для предупреждения и терапии рахита, но какие именно? Тема звучит особенно остро на фоне первых результатов ретроспективных исследований, указывающих на то, что пациенты с высоким содержанием холекальциферола (75–125 нмоль/л) **легче переносят** новую коронавирусную инфекцию. В то же время действующие методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2» **не предусматривают** подобных назначений. О том, как нормализовать содержание витамина D в организме ребёнка и при этом **не навредить**, — на с. 41–46.

Продолжение темы минимально достаточных вмешательств — в масштабном литературном обзоре, посвящённом кишечному синдрому при заболевании, вызванном SARS-CoV-2, у детей. На первый взгляд энтероколит на фоне коронавирусной инфекции представляет собой **вполне рядовую** клиническую ситуацию, однако далеко **не все этапы**

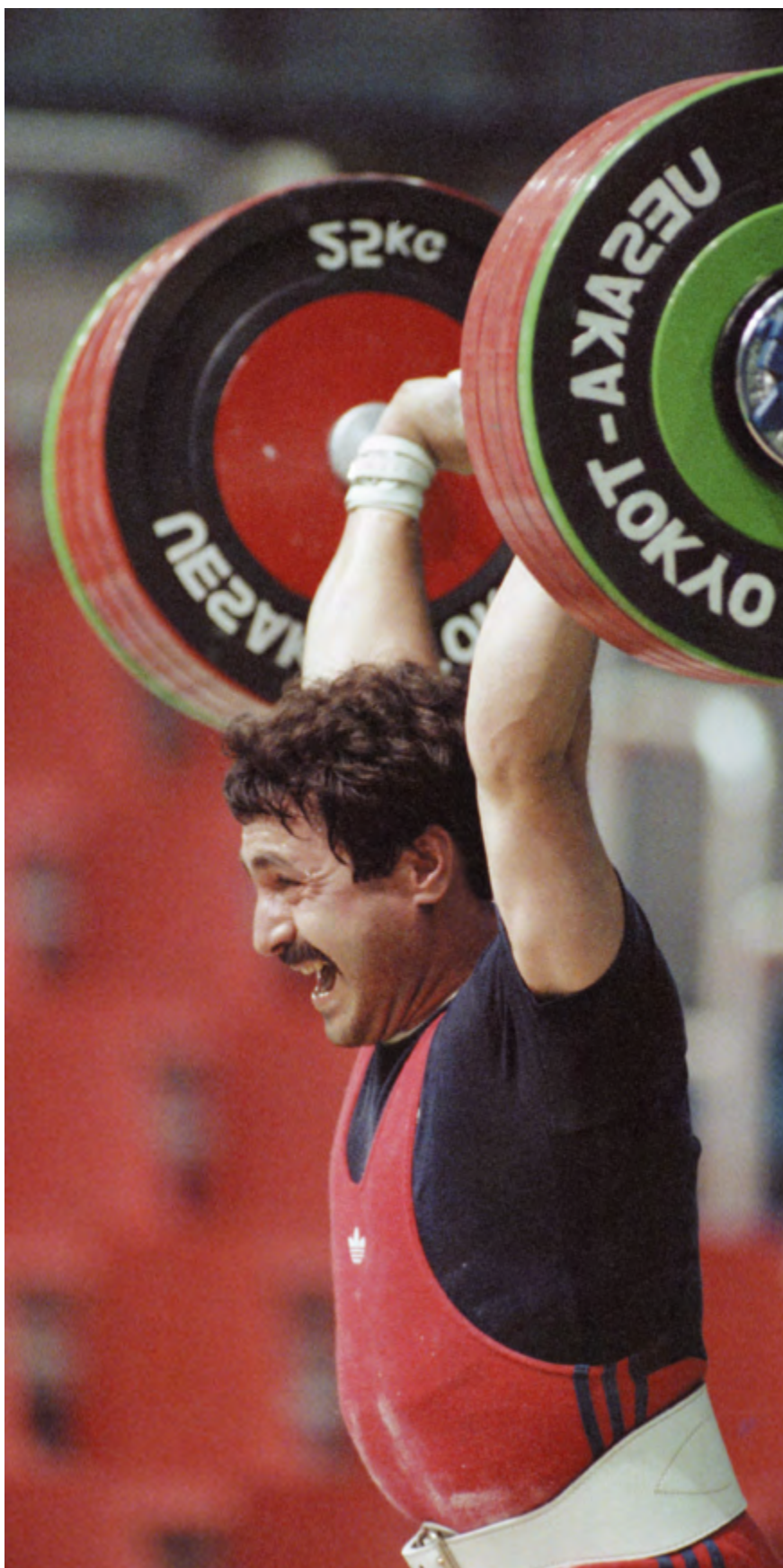
традиционной терапии (регидратация, цитомукопротекция, коррекция микробиоценоза ЖКТ) вошли в актуальную редакцию методических рекомендаций по лечению этой нозологии у детей. Зарубежные коллеги, как правило, решают проблему **посиндромно** (подробнее — на с. 68–72).

В завершение — несколько слов о двух материалах номера, вызвавших активное обсуждение в редакционном совете журнала. Речь, во-первых, о новости, посвящённой созданию Общества доказательной гендерной медицины (Society for evidence-based gender medicine) известной писательницей Джоан Роулинг (с. 10–12), выступающей против коммерциализации этого направления. Второй такой темой стала публикация, посвящённая критическому и взвешенному разбору *pro et contra* методики **трансплантации фекальной микробиоты** — по сути, пересадки биологически и метаболически активного, но весьма нестабильного по своим свойствам материала. Важно не упускать из виду широкий спектр **возможных осложнений** вмешательства, от диспептических явлений и абдоминального болевого синдрома до гибели пациента (сообщение о таком исходе было опубликовано FDA в июне 2020 года). В то же время при отдельных заболеваниях, вызванных **мультирезистентной** микробной флорой, возможности эрадикационной терапии почти исчерпаны. Об одной из альтернатив — на с. 53–59.



Что в практическом выражении представляет собой ориентир, обозначенный национальным проектом в качестве цели к 2025 году, — эти заветные 4,5‰, до которых должна быть снижена младенческая смертность? Для нашей страны они значат очень много — по сравнению с показателями, действовавшими на момент утверждения программы, речь идёт о ежегодном спасении примерно **1200 детей**, наших пациентов, маленьких жителей России. Для достижения этого результата нам всем предстоит приложить немало усилий. Желаю вам, коллеги, приятного чтения — и продуктивной работы! **SP**

Библиографию см. на с. 82–86.



© Чумичев Александр / ТИСС

стоп! рано взрослеть

Преждевременное половое созревание у девочек: критерии диагностики и возможности терапии



Авторы: Юлия Юрьевна Чеботарёва, докт. мед. наук, доц., руководитель проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных нарушений РостГМУ; Марина Александровна Родина, акушер-гинеколог КДЦ «Здоровье» (Ростов-на-Дону)

Копирайтинг: Сергей Лёкий

В медицинской литературе немало свидетельств рождения детей матерями такого возраста, когда сверстники ещё далеки от пубертата. Печальный «антирекорд» — беременность, наступившая у **5-летней** перуанской девочки Лины Медины и завершившаяся оперативным появлением на свет мальчика весом 2,7 кг. О том, что раннее развитие девочки пошло необычно, стало понятно ещё в **3 года**, когда у неё начались менструации. Необычно ранний «запуск» репродуктивной функции сказался на её здоровье, однако не помешал в 39 лет родить второго ребёнка и **прожить 82 года**. Безусловно, речь идёт о **синдроме преждевременного полового созревания**, и если в 1930-х годах возможностей для патогенетической коррекции подобной ситуации не было, то в наши дни успех терапии зависит в первую очередь от своевременности постановки диагноза.

Классическое определение **преждевременного полового развития** (ППР) — появление менархе до 9 лет или вторичных сексуальных признаков до достижения 8 лет у девочек и 9 лет — у мальчиков. Однако всё больший пул эпидемиологических исследований демонстрирует, что начало пубертата **смещается к 7 годам** у первых и к 8–9 — у вторых^{1–3}. В частности, в последнем Международном консенсусном документе по применению аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРг)⁴ лечение рекомендовано при проявлениях ППР **до 7-летнего возраста**.

Основы здоровья, в том числе факторы, влияющие на репродуктивную функцию, формируются в течение первых 2000 дней жизни человека, начиная с момента зачатия. Однако на протяжении всего дошкольного периода интенсивно растущий ребёнок также нуждается в пристальном наблюдении. У современных девочек дошкольного возраста отмечают значимые нарушения соматического и репродуктивного здоровья⁵, для их коррекции необходим

междисциплинарный подход с равнозначным вкладом усилий педиатрической и акушерско-гинекологической службы.

Педиатрическая служба приняла на себя **основную нагрузку**, связанную с реализацией стартовавшего в 2018 году масштабного проекта «Десятилетие детства»⁶. Для выравнивания ситуации к настоящему времени в структуре детской поликлиники предусмотрен **акушерско-гинекологический кабинет**, а в штатные нормативы введена должность акушера-гинеколога (одна на 10 тыс. детей)⁷.

Основной метод управления формированием индивидуального здоровья детей — **диспансеризация**⁸, и ответствен за рациональную организацию этого процесса **педиатр участковый**. Неотъемлемая часть профилактических осмотров девочек — визит в кабинет к детскому акушеру-гинекологу, обязательный как для здоровых (1-я, 2-я группы здоровья), так и для имеющих хронические заболевания (3-я, 4-я, 5-я группы здоровья)⁹. Эта работа **детально регламентирована** Приказом Минздрава России

№572н от 1 ноября 2012 года «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)”». В частности, оказанию гинекологической помощи дошкольницам посвящены пункт VIII «Порядок оказания помощи девочкам с гинекологическими заболеваниями», а также приложение №21 «Правила организации деятельности врача акушера-гинеколога, оказывающего медицинскую помощь девочкам с гинекологическими заболеваниями».

[Основной метод управления формированием индивидуального здоровья детей — диспансеризация, и ответственный за неё участковый педиатр.]

К сожалению, даже своевременно проведённая в полном объёме диспансеризация не может исключить всех случаев манифестации ППР в период между осмотрами. Согласно графику плановых обследований, девочка попадает к акушеру-гинекологу в 3 года и затем в 7, 12, 14 лет, и впоследствии ежегодный контроль проводит педиатр.

Осведомлённость врачей педиатрической амбулаторной службы о сроках формирования репродуктивной системы, стадиях полового развития, а также о возможных нарушениях последнего позволит вовремя заподозрить отклонения и направить девочку к нужным специалистам — акушеру-гине-

кологу, эндокринологу или генетику. Кроме того, эти знания также помогут врачам на педиатрическом участке правильно обеспечивать родителей достоверной информацией, поскольку контент в интернете, посвящённый ППР, весьма противоречив и ненадёжен¹⁰.

Возраст — не показатель

Половое созревание — довольно быстрый в масштабах жизни процесс, включающий перестройку гормональной системы, физические изменения и качественно новые шаги в развитии когнитивных и поведенческих черт индивидуума. Пубертатный период обычно следует определённой **стадийной схеме** начала, последовательности и скорости, однако эта предсказуемость всё же достаточно растянута во времени: у девочек старт отмечают в **интервале 8–13**, а в среднем — в возрасте 10 лет.

Половое созревание у женщин начинается с развития грудных желез под ареолой — процесс получил название «телархе» (thelarche), — со временем железистая ткань молочной железы изменяется в размерах и по контуру. Примерно через 1–1,5 года после телархе начинают расти лобковые и подмышечные волосы, усиливается выделение кожного жира (пубархе, pubarche, или адренархе), а через 2,5 года, примерно в **возрасте 12,5 года**, наступает первая менструация (менархе, menarche). Этот период длиной в 2,5–3 года сопровождается стремительным увеличением длины тела по 10–15 см в год.

Хотя популяционные возрастные нормы публикуют в справочных руководствах, их стоит использовать лишь в качестве **ориентировочных значений** и преимущественно

Таблица 1. Оценка стадии полового развития здоровых девочек по шкале Маршалла–Таннера

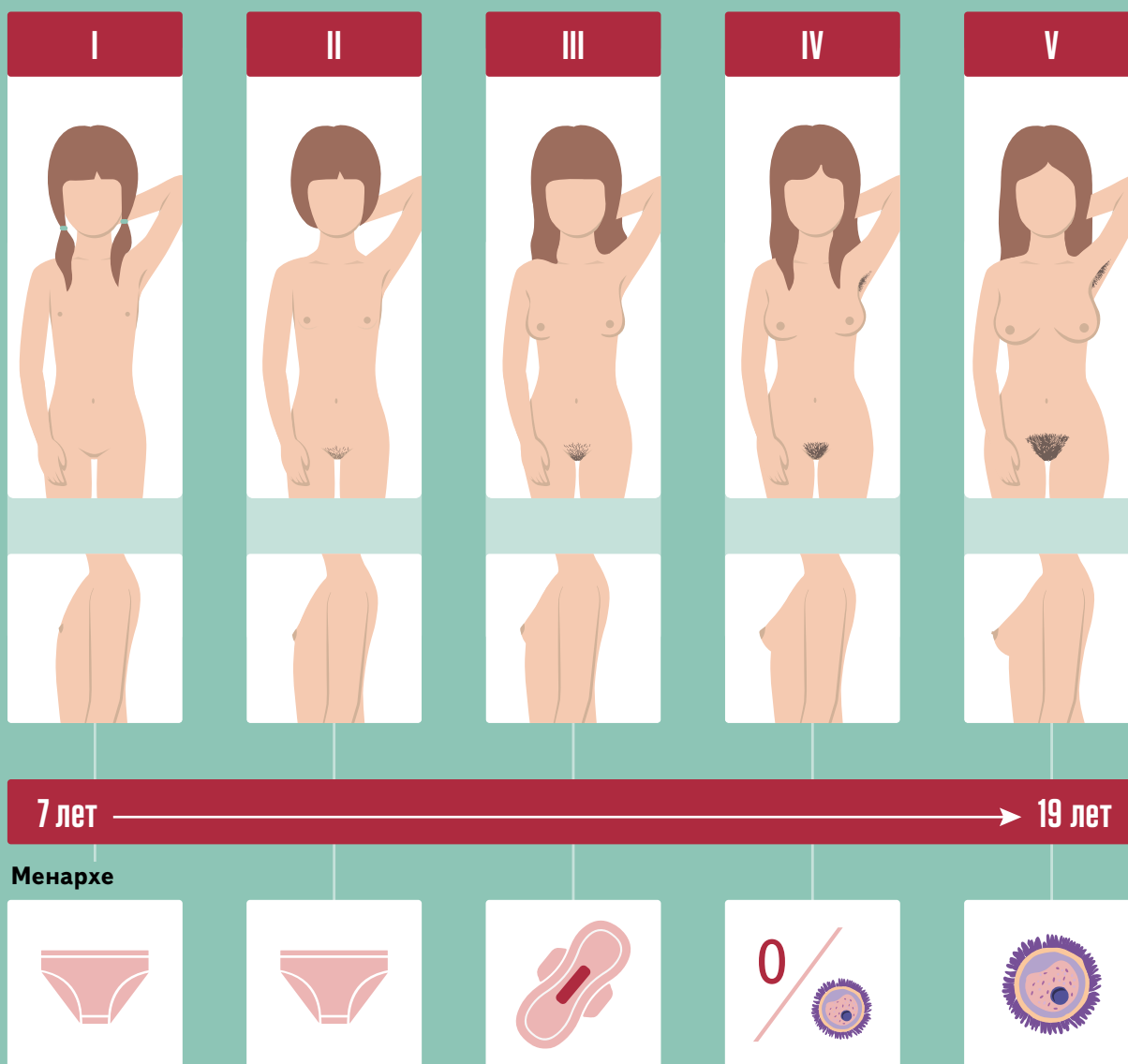
Стадия полового развития	Молочные железы (Мамае, Ма)	Оволосение		Менархе (Ме)	Возраст, лет
		Лобковое (Р)	Подмышечное (А)		
Ia	Ma I — допубертатные	P I — отсутствует	A I — отсутствует	Ме нет	До 9
Ib	Ma II — набухание желёз, увеличение ареолы	P I — отсутствует	A I — отсутствует	Ме нет	9–10
II	Ma III — увеличение желёз и ареолы без разделения их контуров	P II — единичные прямые волосы в области больших половых губ и лобка	A I — отсутствует	Ме нет	10–11
III	Ma IV — выступание ареолы и соска с образованием вторичного бугорка	P III–IV • выходящие волосы на лобке и в области половых губ (III) • лобковое оволосение как у взрослых, но не распространяется на промежность и внутреннюю поверхность бёдер (IV)	A II — единичные прямые волосы в подмышечных впадинах	Менархе	12–13
IV	Ma IV — выступание ареолы и соска с образованием вторичного бугорка	P III–V • лобковое оволосение распространяется на внутреннюю поверхность бёдер (V)	A III — выходящие волосы в подмышечных впадинах	Овуляция	14–15
V	Ma V — железа как у взрослых	P IV–V	A III	Овуляция	15–17

ЦЕЛЬ — ЖЕНСТВЕННОСТЬ



ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВТОРИЧНЫХ ПОЛОВЫХ ПРИЗНАКОВ У ЗДОРОВЫХ ДЕВОЧЕК ПО МАРШАЛЛУ–ТАННЕРУ

Оволосение подмышечных впадин, промежности, развитие молочных желёз



ВЫВОД: Старт телархе и менархе контролирует **гипоталамо-гипофизарно-яичниковая** гормональная ось, а за пубархе и адренархе отвечают стероидные гормоны **надпочечников**. Обычно созревание этих желёз внутренней секреции происходит синхронно; при рассогласовании становление этих независимых друг от друга процессов **может быть смещено во времени**.



© FreshSplash / Коллекция/Stock

для консультативных целей. Например, для упреждающих рекомендаций по менструальным ожиданиям или с целью коррекции поведения — родители будут **лучше подготовлены**, если им сообщить, через какое время после начала изменений в молочных железах наступит менархе, и что подросток в это время будет более **склонен к рискованному поведению**. В период пикового роста костей, время которого хорошо известно при точном определении стадии пубертата, целесообразно проводить мероприятия по **выявлению и профилактике сколиоза**, а также прогнозирования низкорослости в старшем возрасте.

Несмотря на относительную детерминированность физиологического начала и последовательности физического созревания, ситуация **может значительно различаться** в зависимости от персональных генетических особенностей, пола, расы и этнической принадлежности, а также **факторов окружающей среды**. По этой причине ориентация на календарный возраст **не может** дать достоверную информацию о стадии полового созревания, знание которой необходимо для консультирования пациенток о сроках предполагаемых изменений тела и их оценки, выполнения соответствующих медицинских осмотров и мониторинга отклонений, проводящих физиологические проблемы.

В 1940–1960 годах в Англии по результатам проспективного исследования развития подростков Джеймс Таннер (James Mourilyan Tanner) с коллегами разработали **объективную систему классификации**, также известную как уровень половой зрелости (sexual maturity rate), или **шкала Маршалла–Таннера**, представленную авторами в 1969 году (табл. 1)¹¹. Сегодня с её помощью отслеживают и документируют появление вторичных половых признаков у детей в пубертатный период. Подчёркивая **отсутствие чёткой линейной зависимости** этих характеристик от хронологических вех, авторы шкалы неоднократно выступали против попыток использования данных параметров для установления возраста ребёнка, например в целях борьбы с детской порнографией.

Стоит заметить, что возникновение телархе и менархе контролирует **гипоталамо-гипофизарно-яичниковая** гормональная ось, а за оволосение от-

Таблица 2. Классификация форм преждевременного полового созревания

Гонадотропин-зависимое (истинное) ППР	Гонадотропин-независимое (ложное) ППР	
	Изосексуальное	Гетеросексуальное
1. Идиопатическое 2. Церебральное: • опухоли (гамартомы гипоталамуса, глиомы зрительного тракта и дна третьего желудочка, пинеаломы); • неопухолевые (арахноидальные кисты третьего желудочка, гидроцефалия, родовая травма, энцефалит, менингит, токсоплазмоз, облучение, хирургическое вмешательство). 3. Врождённое (нейрофиброматоз I типа, туберозный склероз, синдром Рассела—Сильвера)	1. Изолированное: • преждевременное телархе (повышенная продукция эстрогенов, кортизола или пролактина); • преждевременное пубархе (экзогенные половые гормоны, семейная глюкокортикоидная резистентность); • преждевременное телархе и менархе: а. при синдроме Ван-Вика—Громбаха; б. при синдроме Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева; в. на фоне развития опухоли, секретирующей эстрогены, хорионические или гонадотропины. 2. Полное вторичное	1. Частичное: • на фоне нелеченой врождённой гипертрофии коры надпочечников; • на фоне развития опухоли, секретирующей андрогены или адренокортикотропный гормон. 2. Полное вторичное

[Частое употребление безалкогольных подслащённых напитков и избыток массы тела — факторы, предрасполагающие к преждевременному половому развитию: помимо собственной эндокринной активности жировой ткани могут быть задействованы метаболические инсулин-опосредованные механизмы.]

вечают стероидные гормоны, вырабатываемые **надпочечниками**. Обычно созревание этих желёз внутренней секреции совпадает по времени, и признаки появляются в последовательности, указанной в шкале Маршалла—Таннера. Однако с точки зрения нервно-гуморальной регуляции это **независимые процессы**, вследствие чего их становление может **сместиться во времени**, поэтому стадии роста волос на лобке или в подмышечных впадинах — не всегда коррелирующий с возрастом показатель пубертатного развития¹². Если у девочек не наблюдают стадию II по Таннеру к 13 годам, говорят о **задержке полового созревания**. Первичную аменорею определяет отсутствие менархе в течение **3 лет после телархе** или в возрасте 15 лет¹³.

Истинное и ложное

Гормональный механизм, обеспечивающий изменения при половом созревании, к настоящему времени хорошо изучен. Старт пубертата сопровождается **пульсирующим** высвобождением из гипоталамуса **гонадолиберина (ГнРГ)**, а он в свою очередь запускает такой же волнообразный синтез в гипофизе **лютеинизирующего (ЛГ)** и **фолликулостимулирующего (ФСГ)** гормонов. Эти вещества в дальнейшем и обеспечивают выработку андро- и эстрогенов и связанные с ними процессы сексуального развития. Независимый от этого пути **синтез половых стероидов** реализован в надпочечниках, однако вырабатываемые там соединения приобретают заметное влияние на репродуктивные функции только при патологических состояниях, связанных с **гиперпродукцией** гормонов.

К сожалению, до сих пор не выяснены окончательные причины **растормаживания** гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и не изучены агенты, оказывающие влияние на сроки начала, скорость и интенсивность процесса. Известно, что в патогенез вовлечены **сбои в функционировании генов**, и немало «локусов-кандидатов» уже найдено — *Pou-Oct2, Ttf1/Nkx2.1, EAP1, 13, GNRHR 14, GPR 54, 15, 16, KiSS 1, 17, TAC3, TACR3* и *18* (вариабельность возраста менархе ассоциирована более чем с **30 генами**)¹⁴.

Эффекторная часть этого процесса известна довольно слабо, хотя исследователи не сомневаются, что в его основе лежит **многофакторное влияние**: особенности внешней среды (загрязнение, облучение¹⁵), стресс, лекарственные препараты, состояние здоровья (травмы головы, новообразования, ожирение, заболевания щитовидной железы), воздействие других гормонов (включая экзогенные¹⁶), медиаторов и нейропептидов, таких как **лептин**, грелин, инсулиноподобный фактор роста, **киспептин**^{*17,18}.

Есть работы, демонстрирующие зависимость пубертатных изменений от **характера питания**. В частности, раннее менархе отмечено при высоком потреблении красного мяса в детском возрасте, а значительное количество жирной рыбы в рационе, наоборот, связано с отсроченным началом менструаций¹⁹. Частое употребление **безалкогольных подслащённых напитков и избыток массы тела** относят к факторам, предрасполагающим

* Киспептин — гормон-регулятор, запускает процесс полового созревания в подростковом возрасте (посредством ГнРГ управляет уровнями лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, влияющих на овуляцию) и в дальнейшем отвечает за регуляцию репродуктивной функции организма.

к ППР у девочек: помимо собственной эндокринной активности жировой ткани могут быть задействованы метаболические инсулин-опосредованные механизмы^{20,21}. Взаимосвязь между «кетогенной» диетой (с высоким содержанием жира) у млекопитающих и ускорением полового созревания подтверждена в лабораторных условиях²².

До сих пор **противоречивы данные** о корреляции ППР с низким гестационным возрастом^{23,24} и малой массой тела²⁵ при рождении, толщиной слоя висцерального жира²⁶ и ростом родителей²⁷. Риск нарушений полового созревания повышен у детей, чьи матери употребляли во время беременности алкоголь или психоактивные вещества, имели декомпенсированные эндокринные заболевания и **не получали адекватного лечения**.

Современная классификация ППР (табл. 2) основана на определении **вовлечённости** в процесс гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Это позволяет строить обоснованное предположение о том, будут ли эффективны **аналоги ГнРГ**, тормозящие процесс по механизму обратной связи. Имен-

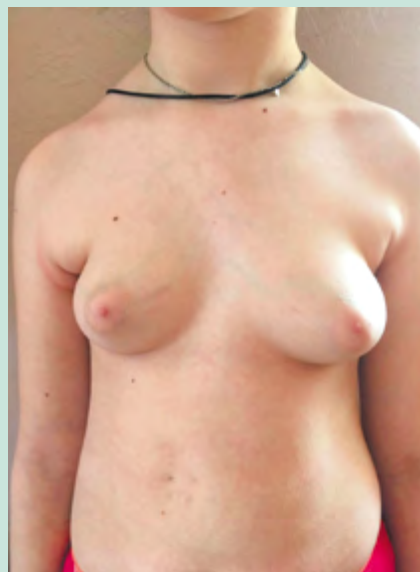
но поэтому различают центральную (истинную или ГнРГ-зависимую) и периферические формы. Однако следует помнить, что примерно в 10% «ложных» ППР со временем в патогенез оказываются вовлечены механизмы **вторичной активации гипофиза**: так или иначе на его функциях сказываются позднее или неадекватное лечение врождённой дисфункции коры надпочечников, несвоевременное удаление гормонпродуцирующей опухоли и т.д.²⁸

Одно из наиболее важных отличий истинного ППР в клинической картине — хоть и раннее, но **полное и сохраняющее последовательность** и темп появления вторичных половых признаков. Одновременно с ними, подобно нормальному половому созреванию, **увеличиваются размеры яичников и матки**, а также раньше обычного формируются маркёры **костного и эпифизарного возраста** (в частности, раннее закрытие зон роста). Для периферических форм более характерна нетипичная скорость в сочетании с **изолированным течением** (преждевременным развитием только одного вторичного полового признака) или нарушением стадийности.

Клинический практикум

Описанные далее **клинические примеры** могут помочь в формировании представлений о симптомокомплексе и течении ППР различной этиологии.

Пациентка К., 6 лет, от первой беременности, протекавшей без осложнений, срочных оперативных родов. В анамнезе первых дней жизни — **отёк мозга, окклюзионная гидроцефалия**,



Пациентка К., преждевременное половое развитие центрального генеза. Фото из архива авторов.

нисходящее аксиальное вклинение миндалин мозжечка, по поводу чего в нейрохирургическом отделении областной детской клинической больницы выполнили наложение наружного дренажа по Арендту с санацией ликвора. Девочку выписали с диагнозом «Внутриутробный сепсис, менингоэнцефалит, вентрикулит, **окклюзионная гидроцефалия** на уровне отверстия Люшка и Мажанди с декомпенсацией ликвородинамики; состояние после оперативного лечения».

В возрасте 4 лет девочка перенесла **кровоизлияние в подкорковые структуры** головного мозга слева (консервативное лечение), а в возрасте 6 лет пациентке диагностировали кавернозную ангиому левой подкорковой области. Ребёнку произвели оперативное вмешательство по этому поводу, и в настоящее время она состоит на диспансерном учёте в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.И. Бурденко.

При описываемом обращении девочка поступила с жалобами на **увеличение размеров молочных желёз** (см. фото), рост волос в паховой и подмышечной области, повышенное потоотделение с неприятным запахом. Ребёнок нормостенического телосложения, повышенного питания, уровень полового развития — II–III стадия по шкале Тан-

нера. При повторном осмотре через 8 мес внешний вид уже соответствовал **стадии IV**, имели место полная феминизация фигуры и **несоответствие размеров половых органов** возрасту.

Данные клинико-лабораторного исследования: **повышение уровня ЛГ** (3,73 мМЕ/мл), ФСГ (8,39 мМЕ/мл), эстрадиола (30,23 пг/мл), снижение концентрации пролактина (4,36 нг/мл), при этом показатели гормонов щитовидной железы и надпочечников **в пределах возрастной нормы**. При повторном обследовании ЛГ 9,16 мМЕ/мл, ФСГ 9 мМЕ/мл, пролактин 4,87 нг/мл, что соответствует пубертатным значениям.

По данным УЗИ органов малого таза матка размером 48×11,6×21 мм (характерно для **9-летнего возраста**). Яичники размером 19×13×14 мм (1,7 см³) и 19×13×18 мм (2,2 см³), что составляет норму для девочки 6 лет. При повторном обследовании размеры матки соответствовали 9–10 годам, появились эхографические признаки **роста фолликулов** и утолщения эндометрия до 4,5 мм.

Ребёнка обследовали **маммолог и эндокринолог** с целью исключения образований в молочных железах, а также заболеваний щитовидной железы и надпочечников. **Костный возраст** на рентге-

Наступление стадии II по Таннеру в интервале 8—13 лет — весьма точный **показатель нормального течения** полового созревания. В некоторых странах нижний возрастной порог может быть установлен **на границе 6—7 лет**, однако раннее развитие более характерно для представительниц негроидной расы. Знания этих критериев достаточно, чтобы педиатр на участке смог своевременно заподозрить отклонения и направить ребёнка на **дополнительное обследование**. Из симптомов ППР, не включённых в критерии Таннера, можно добавить только аномально **быстрый линейный рост**, а также множественные пятна на коже цвета кофе с молоком, типичные для нейрофиброматоза. **Дополнительный признак адrenaрхе** — изменение и по-

вышение интенсивности запаха потовых желёз в подмышечной области и повышенная жирность кожи²⁹.

Дальнейшая диагностика требует участия гинеколога-эндокринолога, акушера-гинеколога и выполнения **лабораторных и инструментальных** исследований. Начальные этапы должны включать измерение сывороточного **содержания ФГС, ЛГ и эстрадиола**, рентгенографию (обычно запястья или кистей) для установления костного возраста и наличия фиброзной дисплазии. При гиперандрогенных находах дополнительно измеряют концентрацию в крови дегидроэпиандростерона сульфата и 17-гидроксипрогестерона. С целью исключения гипотиреоза как причины ППР проводят исследование **функции щитовидной железы**³⁰.

Наиболее **надёжный лабораторный критерий** центрального ППР — концентрация ЛГ 0,3 мМЕ/мл* и более. Однако есть работы, подтверждающие, что пубертатным уровнем, свидетельствующим о ППР у детей младше 8 лет, можно считать уже **0,2 мМЕ/мл**³¹. В других исследованиях авторы заключают, что нормальные и повышенные цифры могут перекрываться в диапазоне **0,3—0,83 мМЕ/мл**³². В связи с этим пациентам с более низкими значениями при наличии клинических проявлений проводят тест со **стимуляцией гонадотропин-рилизинг-гормона** люлиберином, бусерелином или диферелином/декапептилом. При диа-

* Единица измерения содержания ЛГ и ФГС — мМЕ/мл (международная миллиединица на миллилитр).

нограмме кисти соответствует 8—9 годам. Итоговый диагноз «ППР центрального генеза на фоне **органического поражения** головного мозга». Рекомендована терапия аналогами ГнРГ в возрастных дозировках по схеме, показано наблюдение в динамике.

Пациентка А., 1 год, от третьей беременности (первая — неразвивающаяся в сроке гестации 8—9 нед; от второй — здоровая дочь), протекавшей на фоне угрозы прерывания в I триместре (приём прогестерона), вторых срочных оперативных родов. Ребёнок **не привит** — изначально по причине медотвода на фоне развития гемангиомы, впоследствии из-за **отказа родителей**. Девочка росла и развивалась в соответствии с возрастом, диспансерное наблюдение у невролога по поводу пирамидного синдрома, сохраняющихся ликвородинамических нарушений, синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости.

Родители обратились с жалобами на увеличение размеров молочных желёз, появление **пятен цвета «кофе с молоком»** на коже лица, ягодиц и левой руки ребёнка. Девочка астенического телосложения, пониженного питания; уровень полового развития соответствовал **II стадии по шкале Таннера** с нехарактерным для данного возраста увеличением размеров наружных половых органов, выраженностью малых половых губ.

При клинко-лабораторном исследовании показатели гонадотропинов соответствовали **допубертатным значениям**, умеренно было повышено содержание кортизола, остальные показатели гормонов щитовидной железы и надпочечников в пределах возрастной нормы. На УЗИ органов малого таза матка и яичники нормальных размеров, **единичные фолликулы** до 1 мм.

Ребёнка обследовали маммолог и эндокринолог с целью исключения образований в молочных железах, заболеваний щитовидной железы и надпочечников. Итоговый диагноз установили по результатам генетического обследо-

вания: **синдром Мак-Кьюна—Олбрайта**, неполная форма. Рекомендовано наблюдение в динамике, симптоматическая терапия.

Пациентка С., 1,5 года, от первой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, гипоксии плода, анемии, носительства у матери вирусов герпеса и цитомегалии. Роды срочные оперативные по поводу двукратного тугого обвития пуповиной. Девочка **привита согласно календарю**, росла и развивалась в соответствии с возрастом.

Ребёнок под диспансерным наблюдением невролога. На МРТ головного мозга выявили **последствия антенатальной инфекции** в сочетании с родовой травмой: межполушарные кисты 9×6 мм, незначительный гипертензионный синдром, элементы аденопатии задней доли гипофиза, кисту шишковидной железы 6×8 мм.

Настоящее обращение по поводу увеличения размеров молочных желёз. Объективно ребёнок нормостенического телосложения, нормального состояния питания, уровень полового развития соответствовал **II стадии по шкале Таннера**.

В ходе лабораторного исследования выявили **повышение концентраций эстрадиола** (154 пг/мл) и пролактина, при этом показатели гормонов щитовидной железы и надпочечников в пределах нормы. На УЗИ органов малого таза размеры матки **соответствовали возрасту 2 лет**, объём яичников — 3—4 годам, обнаружили эхографические признаки расширения фолликулов.

По данным рентгенографии кисти костный возраст соответствовал **2,5 года** (на 1 год больше паспортного). Ребёнка обследовали маммолог и эндокринолог с целью исключения образований в молочных железах, а также заболеваний щитовидной железы и надпочечников.

Итоговый диагноз «ППР на фоне последствий внутриутробной цитомегаловирусной инфекции, **кисты** шишковидной железы». Девочке рекомендовано наблюдение в динамике.

гностической неопределённости показаны **УЗИ органов малого таза** (для оценки увеличения объёма матки и яичников, обнаружения опухолей или кист) и томография надпочечников и головного мозга на предмет выявления новообразований^{28,33}.

ППР центрального генеза наблюдаются с частотой 1 на 5–10 тыс. детей. Это состояние можно отнести к орфанным, и по причине его редкости педиатры **мало осведомлены** о возможностях диагностики и лечения, хотя как раз такой тип при своевременном выявлении и правильной терапии имеет **благоприятный прогноз**. В целом же признаки раннего пубертата — не такое уж редкое явление: их встречают **у 0,5% девочек в популяции** (2,5–3% всех гинекологических заболеваний детского возраста). Распространённость каждого проявления сильно разнится в зависимости от причины возникновения симптомов: начиная с крайне редкого синдрома Мак-Кьюна—Олбрайта (1 на 0,1–1 млн,

см. далее) до преждевременного **изолированного телархе**, фиксируемого **у 30% девочек** и благополучно проходящего без лечения к 3 годам. Врождённая гиперплазия коры надпочечников при дефиците 21-гидроксилазы составляет 0,3% в группе пациенток младше 3 лет.

Эффективно, если вовремя

Хотя до сих пор не вполне ясно, что тормаживает синтез ГнРГ раньше срока, медицина уже более 20 лет имеет возможность **обращать этот процесс вспять**. Для этого используют аналоги ГнРГ пролонгированного действия — они сами не вызывают выработку ЛГ и ФСГ, но связываются с рецепторами гипофиза и тем самым **подавляют выброс** как самого ГнРГ, так и гонадотропных гормонов.

Важные условия лечения аналогами ГнРГ — **непрерывность**, ведение календаря терапии и соблюдение режима инъекций (уровень доказательности ВП). Значимый фактор успеха — **раннее выявление** причины ППР и при доказанном гонадотропинзависимом характере заболевания — безотлагательное начало лечения. Назначение препаратов этой группы возможно только в специализированных центрах **с разрешения этического комитета** и при наличии письменного согласия родителей (во избежание злоупотреблений).

В Федеральных клинических рекомендациях по ведению пациентов с ППР 2013 года указаны зарегистрированные в России препараты **трипторелин** и **лейпрорелин** со схожими параметрами эффективности и безопасности (уровень доказательности СП), вводимые **1 раз в 28 дней**. При весе ребёнка менее 15 кг средства назначают в дозировке 1,875 мг, если масса тела выше 15 кг, применяют 3,75 мг. Оценку результата проводят **только по совокупности** клинических и лабораторных показателей не ранее, чем через 3 мес от начала лечения, затем каждые 6 мес (ВП). **Терапию считают эффективной** при выполнении следующих условий:

- снижение **скорости роста** до возрастной нормы;
- **отсутствие прогрессии** полового развития или регресс вторичных половых признаков;
- изменение **костного возраста** не более чем на 1 год за год (оценивают 1 раз в 6–12 мес);
- **базальные концентрации ЛГ и эстрадиола** могут служить критерием эффективности только в тех случаях, если до начала терапии они были выше возрастной изолинии (умеренно повышенный ФСГ без оценки остальных признаков не может быть критерием неэффективности лечения).

Через 3–6 мес от начала терапии в сомнительных случаях проводят пробу с ГнРГ: выброс ЛГ **не более 4 мМЕ/мл** свидетельствует об эффективности лечения. Если ребёнок не отвечает на терапию агонистами ГнРГ, возможно **увеличение дозы вдвое** или сокращение до 21 дня интервала между инъекциями³⁴.

За время использования для торможения ППР аналоги ГнРГ показали **высокий уровень безопасности**, а главное —

Эндокринно-разрушающая угроза

«Эндокринно-разрушающие химические вещества» — так названа исследователями группа промышленных **гормонально активных** соединений, препятствующих работе естественных медиаторов (**стимулируют или ингибируют** их действие путём связывания рецепторов, влияния на синтез, транспорт, метаболизм и элиминацию). Результатом длительного воздействия могут быть различные заболевания, причём гормональный баланс у детей **более уязвим**, чем у взрослых⁴⁶. Некоторые из веществ этой группы изучают на предмет **инициации ППР**, однако пока результаты большинства исследований противоречивы.

Один из мощных «эндокринных разрушителей» — сложные эфиры фталевой кислоты (**фталаты**), используемые для получения полимера **поливинилхлорида**. Метаанализ 14 работ, проведённых с 2000 по 2015 год, выявил связь между **воздействием фталатов и ППР** (риск особенно высок для девочек)⁴⁷, однако в другой работе этот результат **не подтвердился**⁴⁸.

Ещё один «подозрительный» компонент — **бисфенол А**. С его участием производят поликарбонат и пластик для игрушек, пищевой тары, в том числе внутреннее покрытие консервных банок. Исследования также противоречивы, но многие страны уже **ограничили использование соединения** для предметов первой необходимости, также следует избегать детских консервов и посуды с применением **полимеров разного рода**⁴⁹.

К эндокринным разрушителям относят и **ртуть**, чем обусловлена особая осторожность родителей в отношении тимеросалосодержащих вакцин. В исследовании действительно показан **дозозависимый эффект** увеличения ППР от количества полученной организмом ртути⁵⁰. При этом следует учитывать, что всё меньше иммунных препаратов имеет в составе соединения этот металл, графики прививок составляют таким образом, чтобы **не превышать допустимых значений** за временной период. А самое главное — **смертельный риск отказа** от прививок, например, против гепатита В, столбняка, гриппа, менингококковой инфекции, имеющих в своём составе следовые концентрации тимеросала, может быть **опаснее последствий ППР**.

полную обратимость эффекта: примерно через 6 мес с момента последнего введения препаратов половое развитие **возобновляется в естественном темпе**. К сожалению, при назначении после 8-летнего возраста нельзя гарантировать достижения нормального взрослого роста, поэтому лечение рекомендовано начинать в возрасте **младше 6 лет**³⁵.

В настоящее время появились препараты **длительного высвобождения** (лейпрорелин от 11,25 до 45 мг, трипторелин 11,25 и 22,5 мг в однократной дозе, а также **имплантаты** — гистрелин 50 мг)⁴, позволяющие вводить действующее вещество **1 раз в 3–12 мес**, что немаловажно для детей, получающих лечение на протяжении 3–6 лет. В России также уже есть опыт применения депонированных форм³⁶.

Что касается терапии **гонадотропин-независимых** вариантов ППР, то единых общепринятых схем в настоящее время не существует. Проводят **лечение основного заболевания**, на фоне которого возникло ускоренное развитие, — удаление или лучевую терапию опухолей и кист, назначение препаратов тиреоидного комплекса и антиандрогенов, другие методы^{37,38}.

В целом описанные в литературе клинические наблюдения ППР центрального генеза свидетельствуют, что состояние **напрямую не влияет** на здоровье пациенток — они сохраняют фертильность и могут жить долго. Главные проблемы, связанные с этим состоянием, обусловлены преждевременным **завершением роста** (в том числе удлиннения конечностей из-за раннего закрытия эпифизарных зон), возможным психологическим дискомфортом, **поведенческими нарушениями**^{39,40} и высоким риском ранней беременности. Единичные работы указывают на наличие корреляции между инсулинорезистентностью и костным возрастом у девочек с истинным ППР⁴¹.

Исходы и последствия периферических форм ППР менее предсказуемы и зависят от причины возникновения и своевременности вмешательства. К примеру, у девочек с преждевременным пубархе выше распространённость **метаболического синдрома** и концентрация сывороточного инсулина, в то же время ниже чувствительность к нему⁴², что значимо повышает **риск сердечно-сосудистых заболеваний**⁴³. Терапия этого состояния **метформин**ом в возрасте 8–12 лет эф-



© fizkes / Shutterstock.com

[Торможение преждевременного полового развития аналогами ГнРг безопасно, а главное — полностью обратимо: через 6 мес процесс возобновляется в естественном темпе.]

фективно тормозит прогрессирование гиперандрогении, олигоменореи и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ)⁴⁴.

Женщины с синдромом МакКьюна—Олбрайта страдают от **нарушения фертильности**, болей в кистях, **маточных кровотечений**, нередко вынуждающих к экстирпации органа из-за неэффективности консервативного лечения⁴⁵.



При кажущейся редкости преждевременного полового развития у девочек всё же довольно **распространённое явление**. Более того, старт пубертатного возраста имеет тенденцию к снижению в популяции в целом, чему, возможно, способствуют ухудшающаяся экология, изменение привычек питания и другие пока не изученные полностью причины. Чаще ППР — следствие тяжёлых заболеваний, требующих безотлагательного вмешательства, либо неврологических

расстройств, происходящих из осложнённого перинатального анамнеза, но даже в случае идиопатического начала исходы **без своевременного патогенетического лечения** могут быть весьма неблагоприятными.

Если же ППР вовремя диагностировано, в большинстве эпизодов его удаётся **затормозить** с помощью медикаментозного или хирургического лечения без негативных последствий для дальнейшего сексуального развития. Хотя ответственными за ведение таких пациенток будут эндокринологи и гинекологи, **ключевая роль** в своевременном выявлении группы риска принадлежит **педиатрам участковым**, особенно если речь идёт о детях 6–8 лет, то есть об интервале между масштабными диспансеризациями. Простой и **эффективный инструмент ранней диагностики** есть — критерии полового созревания по Маршаллу—Таннеру. **SP**

Библиографию см. на с. 82–86.

палитра микробного пейзажа

Возможная польза и риски, сопровождающие технологию фекальной трансплантации, — мнение исследователей и регулирующих организаций



Автор: Сергей Витальевич Лёркий,
StatusPraesens (Екатеринбург)

Дисбаланс бактериального состава кишечника уже давно изучают как причину множества инфекционных, воспалительных и аллергических заболеваний^{1,2}, в первую очередь собственно ЖКТ, однако этот фактор риска **не ограничен «местным» действием**. Его связывают с синдромом хронической усталости, ожирением, ростом вероятности рака, метаболическими и даже психическими нарушениями³.

Долгая исследовательская работа выявила ограничения, не позволяющие считать возможности антибактериального, антисептического, пре- и пробиотического подходов к коррекции нарушений микробиоценоза безграничными. Поиск новых решений проблемы не прекращался, и недавно были получены доказательства **вероятного лечения** болезней путём **трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ)** не только у лабораторных животных, но и от одного человека другому⁴.

Одна из причин, почему новый метод интересен клиницистам, пациентам и органам здравоохранения, — его **экономическая привлекательность**. Одним из первых заболеваний, где процедура ТФМ убедительно зарекомендовала себя, оказался псевдомембранозный колит, вызываемый чрезмерным ростом *Clostridium difficile*, нередко штаммами с выраженной **антибиотикорезистентностью** к препаратам первой линии — ванкомицину и метронидазолу. Цена фидаксомицина — **резервного** препарата, пока ещё высокоэффективного в лечении этого заболевания, — в аптеках Москвы составляет более 150 тыс. рублей за 20 таблеток. В то же время процедуру ТФМ, демонстрирующую при этом состоянии **эффективность свыше 90%**, в столичных клиниках предлагают провести в 2–3 раза дешевле стоимости одной упаковки этого лекарства.

В кишечнике человека обитают примерно **100 трлн** различных микроорганизмов — это чуть больше 1 тыс. видов с преобладанием 40 основных, что составляет 80% от общей микробной биомассы всего тела⁵. В геноме такого сообщества содержится почти **в 100 раз**

больше наследственной информации, чем в ДНК *Homo sapiens*. Состав микробиоты изменив от одного индивидуума к другому, но вне зависимости от различий её состояние играет **решающую роль** в здоровье хозяина через участие в регуляции иммунных и метаболиче-

[Применение фекалий человека для лечения может показаться сомнительным, но метод существует более полувека даже в рамках официальной медицины.]

ских функций, а также посредством эпигенетического воздействия^{6,7}.

Использование стула одного человека для лечения другого может показаться сомнительным, но только на первый взгляд. На самом деле метод существует уже больше полувека даже в рамках официальной медицины (см. далее). Подобно банкам крови или грудного молока, существуют хранилища криоконсервированных фекалий, Федеральный научно-клинический центр высоких технологий сулит льготы и бонусы донорам кала, соответствующим всему перечню строгих требований, а коммерческие клиники приглашают на «инновационную терапию» по довольно высокой цене.

Технология и в самом деле многообещающая: немало исследований уже завершено, а некоторые продолжаются до сих пор, преимущественно с положительными и даже выдающимися результатами (особенно в отношении лечения псевдомембранозного колита у иммунокомпрометированных и пожилых пациентов, чья способность к восстановлению пейзажа собственной микрофлоры снижена). Тем не менее отношение медицинской общественности и регуляторных органов к ТФМ по-прежнему крайне настороженное, и это не случайно — наряду с успехами возможны и серьёзные осложнения. Некоторые исследователи полагают, что пока нет способов адекватно оценить все последствия и возможные правовые риски такого вмешательства, особенно если донор или пациент — несовершеннолетний.

Проклятие мультирезистентности

История становления метода ТФМ прочно связана с поиском подходов к решению проблемы псевдомембранозного колита. В экономически развитых странах диарея, вызванная *Clostridium difficile*, входит в шестёрку наиболее распространённых инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи⁸. Основная её причина — избыточная колонизация кишечника токсигенными клостридиями на фоне приёма антибиотиков, не действующих на этого возбудителя, но подавляющих другую микрофлору. В США заболевание с 2007 года стало ведущей причиной смерти от гастроэнтерита (состояния, вызываемые более распространёнными патогенами, гораздо лучше поддаются терапии), количество умерших исчисляют десятками тысяч, а число инфицированных — не менее полумиллиона ежегодно. Всё чаще эти состояния фиксируют за пределами лечебных учреждений, в том числе у пациентов без традиционных факторов риска, таких как частое использование противомикробных препаратов, например, в домах престарелых. Расходы на менеджмент псевдомембранозного колита только в стационарах страны оценивают в \$5,4–6,3 млрд в год, и в других регионах мира положение не отличается в лучшую сторону^{9,10}.

В странах с низкими и средними доходами на душу населения ситуация осложняется слабым выявлением состояния — в 2017 году участники группы специалистов, работавших в печально известном китайском городе Ухань, заявляли, что «слабая осведомлённость о *C. difficile* и заболевании, вызываемом этим возбудителем, привела к тому, что данную нозологию редко включали в дифференциально-диагностический поиск у пациентов с диареей». В то же время нерегулируемое использование антибактериальных препаратов резко повышает вероятность именно этой инфекции¹¹.

Изменилась не только эпидемиология болезни, но и эффективность лечения — сегодня показатель смертности колеблется в пределах 3–15%, а частота рецидивов составляет 12–64%^{12,13}. В первую очередь это связано с возрастающей устойчивостью возбудителя даже к препаратам, до сих пор отнесённым к средствам глубокого резерва, таким как ванкомицин.

Большинство эпидемически значимых клинических изолятов *C. difficile* в настоящее время устойчивы к нескольким антибактериальным препаратам, причём резистентность у этого возбудителя имеет многофакторную природу: генетическая изменчивость, перестройка целевых участков воздействия препаратов, вариации метаболических путей и производство биоплёнки. Клостридии также активно обмениваются «наработками по мультирезистентности» с другими микроорганизмами, а последние данные указывают на то, что резистентность может сохраняться в популяции *C. difficile* в отсутствие селективного давления противомикробных средств¹⁴.

В исследованиях показана устойчивость возбудителя к клиндамицину (8,3–100%), цефалоспорином (51%), эритромицину (13–100%) и фторхинолоном (47%). Во всём мире появились штаммы *C. difficile*, невосприимчивые сразу к нескольким препаратам. Несмотря на сохраняющуюся в большинстве случаев активность метронидазола и ванкомицина, выделены изоляты *C. difficile* со значительно сниженной чувствительностью: 5,3–18,3% для первого и до 47% в некоторых регионах — для второго. В дополнение к этому падает эффективность других химиотерапевтических средств, таких как рифамицины, тетрациклины и хлорамфеникол, фидаксомицин¹⁵.

Растущая резистентность заставляет искать новые активные молекулы: сегодня изучают 15–20 соединений на предмет воздействия на этого возбудителя¹², однако возможности химического лекарственного синтеза с каждым годом отстают от темпов выработки механизмов устойчивости. Для управления клостридиальной инфекцией (КИ) применяют даже моноклональные антитела, но такой подход малодоступен как технически, так и экономически в большинстве регионов мира¹⁶.

Korga гениальное — просто

Помимо антибактериального лечения для борьбы с болезнью, ассоциированной с *C. difficile*, изучают применение бактериофагов, введение метаболитов, вырабатываемых микроорганизмами, бактериальных спор, нормализацию состава жёлчных кислот. Однако ни одно из этих решений пока не отвечает тому уровню доказательности, эффективности или безопасности, который необходим для включения метода в официальные рекомендации¹⁷.

Изучая патогенез КИ, исследователи сделали предположение, что **нормализация микрофлоры** тем или иным способом может восстановить баланс, вытеснив возбудителя по пути **природного антагонизма**. Логичное продолжение этой идеи — второй этап лечения, а именно **терапевтическое заселение кишечника** пробиотическими бактериями через верхние или нижние отделы ЖКТ. Для этих целей чаще всего используют *Saccharomyces spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* и *Streptococcus spp.*, а также **комбинации нескольких микроорганизмов**. При этом нетоксигенные штаммы *C. difficile* показывают один из лучших результатов, обладая **максимальным конкурентным противостоянием** из-за близости питательных субстратов со своим патогенным «собратом».

В отличие от перечисленных способов, **трансплантация фекалий** — далеко не современное изобретение. Эмпирически для лечения диарей, отравлений

и расстройств пищеварения экскременты применяли 1,7 тыс. лет назад — и в ветеринарии, и для лечения человека. Первую ТФМ в условиях современной медицины задокументировали в 1958 году, когда американский врач Б. Айсмен (B. Eiseman) применил введение взвеси фекалий через клизму для лечения пациентов с **диареей на фоне приёма антибиотиков**¹⁸. Обоснованием метода стало совершенно справедливое предположение, что раз противомикробные препараты стали причиной уничтожения нормальной микрофлоры, то содержащиеся в кале бактерии способны заново **заселить пустующую нишу**, восстановив нарушенный баланс. С этого момента исследовательский интерес к изучению методики ТФМ не угасает, к настоящему времени проведены **сотни клинических испытаний**, включая рандомизированные, а число пациентов измеряется десятками тысяч.

Ниже представлено несколько ключевых тезисов тематической резолюции

Европейской согласительной конференции по ТФМ (2016) в редакции 2019 года, отражающих **современные знания** о способе восстановления нарушенной микрофлоры кишечника, получившем название «фекальная трансплантация»^{19,20}.

- В качестве субстрата для переноса используют фекалии **здорового донора**: и человек, и биоматериал должны быть **обследованы по перечню параметров** и отвечать определённым требованиям.

- Допустимо использование как **свежего** (не более 6 ч после дефекации), так и **замороженного** материала, хранившегося до 6 мес при температуре -80°C . Повторные заморозки и разморозки нежелательны. Возможна **лиофилизация** (вакуумное высушивание) материала, однако есть данные, что нативные фекалии эффективнее криогенных и сублимированных препаратов.



© gerasimov_foto_174 / Shutterstock/FOTODOM

[Для заселения кишечника пробиотическими бактериями чаще всего используют *Saccharomyces spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* и *Streptococcus spp.* и комбинации нескольких микроорганизмов. При этом нетоксигенные штаммы *C. difficile* показывают один из лучших результатов.]

- Для лечения вводят **не менее 30 г фекалий** (в большинстве исследований используют 50 г), суспендированных в физрастворе и отфильтрованных от крупных включений.
- До введения трансплантата пациентам необходим курс эрадикационной терапии метронидазолом, ванкомицином или фидаксомицином в течение не менее 3 дней. Важно завершить приём антибиотиков **за 12–48 ч до ТФМ**. Перед колоноскопическим введением слизистая оболочка толстой кишки должна быть отмыта для уменьшения пула исходного (патогенного) бактериального содержимого.
- Вводят препарат при помощи **клизмы** (преимущественно в педиатрической практике), через **колоноскоп** (наиболее эффективно), гастроскоп, гастростому, а также через назогастральный (если характеристики желудочной кислотности неагрессивны) или назоинтестинальный зонд. Возможен также приём внутрь **кишечнорастворимых капсул**, содержащих препарат фекалий (обычно лиофилизированный).

[Результаты систематического обзора (1089 эпизодов трансплантаций) показали, что частота осложнений при ТФМ достаточно высока — 28,5%, причём 2% от общего числа составили тяжёлые побочные эффекты.]

- Исследователи делают попытки использовать ТФМ для **терапии грубых состояний**, помимо КИ: язвенного колита, болезни Крона, синдрома раздражённого кишечника, реакции «трансплантат против хозяина», аутоиммунных нарушений, аутизма, ожирения, диабета, метаболического синдрома, аллергии и некоторых других. Есть заявления об успехах, однако ни по одному из перечисленных направлений до настоящего времени не достигнут результат, позволяющий рекомендовать методику на уровне национальных или международных стандартов.
- Использование трансплантата от одного донора **не гарантирует** схожих результатов у разных реципиентов.

- Успех трансплантации **не зависит** от наличия родственных взаимоотношений донора и реципиента.

За и против

Результативность фекальной трансплантации при КИ во многих исследованиях составляет **более 90%**, причём цифры выглядят впечатляюще независимо от пула пациентов, в том числе у пожилых и в педиатрической практике^{21–23}. При рекуррентных формах дисбиоза ЖКТ методика ТФМ экономически выгоднее, а главное, **заметно эффективнее** антибиотикотерапии, предполагающей максимум 30–40% излечения²⁴. Уже после того, как в 2019 году были уточнены формулировки тематической резолюции Европейской согласительной конференции по ТФМ, получено немало новых данных о «**некlostридиальных**» **успехах** применения методики. Заметными результатами могут похвастаться работы в области лечения воспалительных заболеваний ЖКТ²⁵, синдрома раздражённого кишечника³, болезни Крона²⁶, диареи при лекарственной ги-

странены были **незначительные отклонения**: дискомфорт, умеренно выраженная боль в животе, усиление перистальтики. Были также отмечены метеоризм, учащение стула, запор, рвота, отрыжка, кратковременный фебрилитет и транзиторное повышение С-реактивного белка.

Тяжёлые побочные эффекты составили **2%** от общего числа. Смерть наступила в 38 случаях, при этом 35 эпизодов **не имели** отношения к процедуре, а ещё два, вероятно, могли быть её следствием. **Только один** летальный исход был определённо связан с трансплантацией — произошла **аспирация желудочного содержимого** во время седации перед колоноскопией (то есть гибель обусловлена не самой методикой ТФМ, а осложнением сопутствующей манипуляции). Из **серьёзных осложнений** также отмечены инфекционные и воспалительные процессы в кишечнике и травмы стенки кишки колоноскопом. Некоторые исследователи обратили внимание на временную связь с обострением сопутствующих хронических заболеваний³³.

Таким образом, успехи методики и относительная управляемость побочных явлений **не должны становиться поводом для компромиссов** в вопросах безопасности. Возвращаясь к методологическим нарушениям, допущенным в упомянутом сообщении FDA, важно учесть, что существуют отчёты о благоприятных результатах ТФМ у пациентов с нарушениями иммунитета³⁴, а документы Европейской согласительной конференции 2016 года прямо сообщали: «по-видимому, метод безопасен даже у иммунокомпрометированных и тяжелобольных пациентов (качество доказательств низкое, уровень рекомендации сильный)»³⁵. Тот факт, что методика ТФМ в обсуждаемом клиническом случае была применена именно у людей со **сниженной сопротивляемостью инфекции**, заставляет задуматься о валидности прежних рекомендаций с низким уровнем доказательности и побуждает уделить особое внимание вопросам безопасности при составлении новых протоколов.

перчувствительности²⁷, колоректальном раке²⁸, панкреатите²⁹, различных метаболических нарушениях³⁰ и др.

С другой стороны, небрежность в следовании регламенту может серьёзно дискредитировать методику ТФМ. В 2019 году эксперты FDA* сообщили о **смертельном исходе**³¹ на фоне ТФМ, проведённой с **грубыми нарушениями** (у реципиента с иммунодефицитом развился инфекционный процесс, вызванный условно-патогенной микрофлорой недообследованного донора, см. текст на плашке на стр. 57).

Систематический обзор 2016 года³², включивший 1089 эпизодов трансплантации, выявил 78 вариантов осложнений. Их частота оказалась **довольно высокой** — 28,5%, однако наиболее распро-

* FDA (Food and drug administration) — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США, одна из наиболее авторитетных организаций в мире, регулирующая законодательство и обновляющая стандарты в здравоохранении.

Предупреждённый вооружён

В июне 2019 года FDA³¹, а также газета The New York Times сообщили, что в США один человек умер и один перенёс тяжёлую инфекцию **после процедуры ТФМ**. В ходе расследования было выявлено, что оба пациента были иммунокомпрометированы, а ухудшение состояния и смерть вызвала инвазия патогенного штамма *Escherichia coli*, продуцирующей широкий спектр бета-лактамаз. Пострадавшим возбудитель был перенесён **вместе с калом**, полученным от одного и того же донора.

К этому моменту у методики ТФМ **не было аккредитации** от FDA, подтверждающей, что способ лечения безопасен и несёт доказанную пользу при каких-либо заболеваниях. В 2013 году ведомство опубликовало правоприменительное руководство³⁶ по использованию такого подхода, указав, что это не рекомендованный, а **лишь альтернативный способ** ведения не поддающейся стандартной терапии КИ, проводимый **на усмотрение** поставщика медицинских услуг. Обязательное условие, оговорённое в этом документе, — врач получает отдельное **информированное добровольное согласие** от пациента или его законного представителя именно на такое лечение. Специалист также должен проинформировать реципиента о том, что ТФМ — **экспериментальный метод**, потенциальные осложнения которого сложно исследовать и прогнозировать.

Впоследствии эксперты FDA вносили некоторые изменения в руководство³⁷. После летального исхода в 2019 году ведомство организовало **общественные слушания**³⁸ по поводу ТФМ и приостановило несколько клинических испытаний, изучающих методику, до тех пор пока исследователи не подтвердят, что проводят **скрининг кала** на наличие опасных микроорганизмов.

Позиция FDA в отношении введения в практику новых препаратов или методов лечения всегда отличалась **обоснованной жёсткостью**. В процессе выдачи разрешения на их применение агентство ориентировано на **доказательную базу** доступных исследований, а в случае каких-либо сомнений публикацию официального одобрения откладывают до получения новых данных.

Отсутствие рекомендации со стороны FDA **не означает запрета** на использование методики, в том числе в США. В США (так же как в РФ и многих других странах) существует понятие **дискреционного права** — оно означает, что, когда для некоторых явлений невозможно установить нормы с полной или относительной определённой, их последствия и ответственность участников трактуют **в зависимости от обстоятельств**.

Наиболее точно термин «дискреционный» характеризует его французское значение: *discretionnaire* — **на личное усмотрение**. Именно такова сегодня позиция FDA в отношении использования ТФМ в клинической практике, документально подтверждённая последними официальными анонсами управления. Поставщик медицинских услуг **вправе применять методику** с обязательным соблюдением определённых правил, перечисленных далее^{39–41}.

- Перед проведением ТФМ от пациента или его законного уполномоченного представителя необходимо получить **информированное добровольное согласие**, содержащее информацию о потенциальных рисках, мерах, осуществляемых для скрининга доноров и тестирования кала, а также заявление о том, что использование методики носит **исследовательский характер**.
- Все заинтересованные стороны должны быть **полностью информированы** о вероятных осложнениях, в том числе ознакомлены с позицией и предупреждениями FDA.
- Обязателен скрининг доноров кала на возможную **колониацию** штаммами микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью.
- Из числа доноров следует **исключить лиц** с высоким риском обсеменения патогенами: перечислены **работники здравоохранения**; люди, недавно госпитализированные или выписанные из учреждений долгосрочного ухода; те, кто регулярно посещает дневной стационар, а также пациенты, вовлечённые в медицинский туризм.

[Скрининг доноров кала на возможную колонизацию штаммами микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью обязателен.]

- Донорский кал необходимо **тестировать** на энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра, ванкомицинрезистентные энтерококки, карбапенемустойчивые энтеробактерии и метициллинрезистентный золотистый стафилококк.
- Культура, взятая тампоном со слизистой оболочки полости носа или периректальной области, пригодна только для определения золотистого стафилококка.
- Субстрат для трансплантации должен быть получен не из «банка кала», а напрямую от обследованного донора.
- Все ТФМ-продукты, размещённые в настоящее время на хранение, в отношении которых не проведён скрининг здоровья донора и тестирование кала, должны быть **помещены в карантин** до получения отрицательных результатов на мультирезистентные штаммы. Повторное тестирование образцов допустимо с интервалом не более 60 дней, пока не будет получено подтверждение отсутствия устойчивой микрофлоры.

Следует заметить, что в стартовом руководстве FDA от 2013 года особо подчёркивалось, что донор кала **не может быть анонимным** — необходимо, чтобы его знал либо пациент, либо поставщик медицинских услуг. В последующих редакциях это утверждение не упоминается, а акцент сделан на **тщательной проверке образцов**.

Скептики ТФМ озвучивают серьёзные опасения: действительно, недостаёт убедительных данных по **отдалённым эффектам** и последствиям, поскольку длительность задокументированного наблюдения за реципиентами в среднем составляет **всего 8 нед.** Некоторые авторы полагают, что кал **нельзя считать** биологическим препаратом в традиционном понимании (пробиотики, ферменты и др.). Он очень сложен по составу, метаболически активен, его состав меняется не только от одного донора к другому, но даже **у одного человека в течение времени.** С учётом сказанного велика вероятность реализации патологических эффектов, о возможности которых исследователи пока не задумываются.

Диана Хоффман (Diane Hoffmann) с соавт.⁴² считают, что чрезвычайная динамичность состава и сложность стандартизации делают фекалии **наиболее опасным** микробным продуктом — он может содержать вирусы, бактерии или простейшие, новые или нетипичные для реципиента, заведомо нездорового человека. Так, при скрининге доноров в одном из исследований обнаружили большую группу бессимптомных носителей патогенов, способных вызвать острые инфекционные процессы в ЖКТ, а из всех потенциальных доноров вполне подходящими сочли лишь 10%⁴³.

Один из крупнейших банков стула OpenBiome принимает материал **в среднем у 3% потенциальных доноров.** Такой отсев демонстрирует **жёсткость стандартов отбора,** применяемых в учреждении, что характерно не для всех поставщиков услуг ТФМ^{44,45}. Даже если организации технологически оснащены и идеологически мотивированы на инициацию многофакторного исследования биоматериала, существуют риски распространения через трансплантат **малоизвестных возбудителей** (до того, как клиницисты выделяют специфические симптомы и идентифицируют патоген — как это могло бы быть с SARS-CoV-2 в январе–феврале 2020 года). В докладе Института

[Динамичность состава и сложность стандартизации делают кал наиболее опасным микробным продуктом — он может содержать вирусы, бактерии или простейшие, нетипичные для заведомо нездорового человека.]

медицины (Institute of Medicine, IOM; ныне — Национальная медицинская академия США, National Academy of Medicine) сказано, что «...с 1980 года исследователи обнаруживали новые виды патогенов человека со средней скоростью **более трёх в год**»⁴⁶. Разработку стандартов контроля безопасности осложняет тот факт, что ещё не все соответствующие профессиональные сообщества **достигли консенсуса** в отношении критериев отбора пациентов и материала для ТФМ⁴⁷.

Значимый резерв потенциального улучшения исходов — риски, напрямую не связанные с биологическим материалом, а обусловленные инвазивностью вмешательства. При колоноскопии, например, существует **вероятность перфорации** кишечника, а значимая соматическая отягощённость может оказаться противопоказанием к общей анестезии²⁰. Следует также минимизировать вероятность регургитации и **аспирационной пневмонии** при назогастральном способе введения⁴⁸.

Большинство не возражают

Хотя у методики ТФМ пока нет разрешительной визы FDA, Коллегия гастроэнтерологов США (American College of Gastroenterology) с 2013 года⁴⁹, а Американское общество инфекционных болезней (Infectious diseases society of America, IDSA) и Общество эпидемиологии (Society for healthcare epidemiology of America, SHEA) — с 2018 года **рекомендуют ТФМ** для лечения рецидивирую-

щей КИ, если антибактериальные препараты или другая стандартная терапия **не дали результата**^{50,51}.

В некоторых странах Европы также опубликованы национальные или отраслевые рекомендации, допускающие применение метода^{52–54}. Этим терапевтическим направлением были дополнены указания Европейского общества микробиологии и инфекционных заболеваний (European society of clinical microbiology and infectious disease, ESCMID) по ведению пациентов с **кloстридиальным поражением ЖКТ**⁵⁵.

В 2016 году 28 экспертов из 10 европейских государств отметили **высокую эффективность ТФМ** для лечения рецидивирующей инфекции *C. difficile*, а также сделали акцент на том, что клиническая эффективность подтверждена рандомизированными контролируемыми исследованиями, систематическими обзорами и метаанализами^{56,57} (результатом их работы как раз и стал ключевой документ 2017 года, упоминавшийся ранее⁵⁸).

В совместном документе Азиатско-Тихоокеанской ассоциации гастроэнтерологии (Asia-Pacific association of gastroenterology, APAGE) и Азиатско-Тихоокеанского общества эндоскопии органов пищеварения (Asia-Pacific society for digestive endoscopy, APSDE) 2019 года, подготовленном при участии 16 экспертов из стран региона, акцент сделан на роли **микробных параметров донора и реципиента,** методах их оценки и способах введения субстрата трансплантации.

Авторы консенсуса подчеркнули, что вероятность приживления, а также клинический эффект будут заметно лучше, если у пациента высокое содержание *Saccharomyces* и *Aspergillus*, низкая численность *Candida albicans* и фагов энтеробактерий. Среди параметров трансплантата важны высокое **микробиологическое разнообразие** и концентрация фекального бутирата, а также сбалансированность между *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. Ведущую роль в оценке

[Вероятность приживления, а также клинический эффект будут лучше, если у пациента высокое содержание *Saccharomyces* и *Aspergillus*, низкая численность *Candida albicans* и фагов энтеробактерий.]

микробных популяций следует отводить **генетическим методам**⁴⁸.

В Австралии и Новой Зеландии ТФМ признана **альтернативным методом** лечения тяжёлой, длительной или рецидивирующей КИ при неудаче терапии метронидазолом или ванкомицином. В руководстве **опущено** применение метода в педиатрической практике в качестве варианта **для спасения жизни** с оговоркой, что число исследований с участием детей **крайне мало**, поэтому нельзя говорить о высоком уровне доказательности⁵⁹.

В Риме 22 июня 2019 года состоялась встреча экспертов, на которой обсуждали вопросы функционирования **банков фекальных трансплантатов**. Результатом обсуждения стало создание согласительного документа, регламентирующего работу таких учреждений, **правила отбора доноров и образцов** и доступа к ним клиентов, нюансы ведения документации и правовые аспекты⁶⁰.

В России пока **не организован** централизованный учёт случаев лечения ТФМ, однако такие вмешательства проводят регулярно, в том числе для коррекции состояний, **не связанных** с *C. difficile*^{61,62}. В нескольких центрах страны идут научно-исследовательские программы по терапии воспалительных заболеваний кишечника и диареи, ассоциированной с антибактериальным лечением⁶³, специалисты также изучают мировой опыт применения подхода в педиатрической практике⁶⁴.

В статусе **альтернативного способа** методика ТФМ включена в Клинические рекомендации по лечению КИ, согласованные в 2017 году профильной комиссией Минздрава России по эпидемиологии: «В **крайних случаях** при неэффективности других методов лечения используют трансплантацию фекальной микробиоты. Остаётся **дискуссионным** вопрос о возможности защиты реципиента от риска трансплантации патогенной микробиоты, включая вирусы, бактерии и грибы <...> (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств IV)»⁶⁵.

Следует отметить, что **правовые вопросы** получения, хранения и использования многих сложных и трудностандартизируемых материалов, таких как кровь, донорские органы и ткани, во многом решены в мировой практике,



© Alex Patemkin / Коллекция/Stock

[Значимый резерв улучшения исходов — риски, обусловленные инвазивностью вмешательства: вероятность перфорации кишечника при колоноскопии, регургитация при назогастральном введении субстрата.]

поэтому такое же урегулирование для препаратов, полученных из кала обследованных доноров, вероятно, лишь **вопрос времени**. В России действует **Федеральный закон** «О биомедицинских клеточных продуктах»⁶⁶, в определение которых вполне укладывается фекальный трансплантат.



По всей видимости, методика ТФМ ещё долго будет «коробкой с сюрпризами» для медицинской науки, основанной на доказательствах, и преподнесёт исследователям как новые возможности, так и разочаровывающие находки. До сих пор в этом подходе **много сла-**

боконтролируемых переменных, что не позволяет получить полностью **предсказуемый результат**. Тем не менее полный отказ от такого лечения **не рассматривают** даже самые строгие регулирующие инстанции — слишком очевиден позитивный эффект в случае применения, а число **сохранённых жизней** прогрессивно растёт. И всё же ТФМ в наши дни имеет смысл применять либо в тех областях, где убедительно доказана безопасность вмешательства, либо тогда, когда **неприменение** гарантированно нанесёт больший ущерб, чем возможные риски. **SP**

Библиографию см. на с. 82–86.

К ЖИЗНИ ГОТОВ?

Экспресс-оценка витальных функций у детей младше 1 года.

Ключевой алгоритм. Опыт Московской области



Автор: Людмила Вячеславовна Малютина, зам. главного врача по педиатрической помощи Щёлковского перинатального центра, канд. мед. наук, доц. кафедры неонатологии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, главный внештатный специалист неонатолог Минздрава Московской области (Московская область)

Копирайтинг: Сергей Лёкий

Лишь со стороны может показаться, что вопросы снижения показателей детской и младенческой смертности имеют мало общего с целеполаганием работы на амбулаторном участке. Наиболее актуальна проблема **адекватности оценок и правильности действий врача** поликлинической службы при критическом состоянии, развившемся у новорождённого. Чем врачу стоит руководствоваться, оценивая потребность в госпитализации, какие аргументы должны стать решающими при обсуждении ситуации с родителями ребёнка? Где находятся точки приложения сил и умений, при своевременном вмешательстве специалиста позволяющие решительно изменить неблагоприятный прогноз?

Уровень **младенческой смертности*** — общепризнанный индикатор эффективности репродуктивно-демографического развития и благополучия общества. В России с 2007 года этот критерий входит в систему оценки эффективности работы органов исполнительной власти субъектов РФ — и неслучайно, так как жизнь ребёнка зависит не только от работы конкретного специалиста, но и от **организации службы** в городе или регионе. В национальном проекте «Здоровье» к 2024 году **запланировано снижение** этого показателя до 3,4 с достигнутого в 2019 году 4,8‰.

Стоит отметить, что степень экономического развития страны **не коррелирует напрямую** с цифрами младенческой смертности. Например, показатели в США сопоставимы с таковыми в Хорватии при **явном различии** в стандартах жизни и состоянии медицинской помощи. В числе лидеров с минимальным уровнем можно назвать Финляндию (3,21), Швецию (3,28) и Австрию (3,98), тогда как в США и Великобритании значения выше российских: 6,78

и 5,33 соответственно¹. Однако следует заметить, что разные государства могут использовать несколько отличающиеся методики подсчёта.

Среди причин младенческой смертности **в мире** лидируют состояния, связанные с **недоношенностью** и врождёнными аномалиями². По сути, эти факторы мало модифицируемы к моменту появления ребёнка на свет — над ними нужно работать, начиная с пренатального периода, повышать возможности оказания реанимационной помощи в родах, а также совершенствовать технологии, применяемые **до самой выписки** из стационара у пациентов с теми или иными патологическими состояниями. Однако по-прежнему высока доля тех заболеваний, от которых дети из групп риска могут погибнуть даже **после стабилизации состояния в условиях ОРИТ** и отделения патологии новорождённых.

К сожалению, на амбулаторном этапе **риск смерти** не намного ниже; впрочем, заметно меняется **структура причин**. В числе таковых резко возрастает значение болезней органов дыхания, крово-

* Показатель, выражаемый в промилле, обозначает количество детей, умерших в возрасте до 1 года на 1000 родившихся за 1 год.

Таблица 1. Оценка степени тяжести дыхательных нарушений у новорождённых, шкала Даунса

Баллы	Частота дыханий, мин	Цианоз	Ретракция грудной клетки	Стонущий выдох	Характер дыхания при аускультации
0	Меньше 60	Нет при концентрации O ₂ 21% (дыхании атмосферным воздухом)	Нет	Нет	Пуэрильное
1	60–80	Есть, исчезает при концентрации O ₂ 40%	Умеренная	Выслушивается фонендоскопом	Ослаблено
2	Более 80	Требуется O ₂ более 40%	Значительная	Слышен на расстоянии	Плохо проводится, крепитация

обращения и нервной системы, порядка 64% в структуре составляют инфекции². Не менее существенный вклад вносят случайная асфиксия и сепсис³ — эти осложнения тоже способны привести к летальному исходу, специалисты порой недооценивают тяжесть состояния младенца, а при стремительном развитии генерализованных нарушений могут не успеть с транспортировкой пациента в стационар. В этих условиях особую важность приобретает скоординированность действий акушеров-гинекологов, неонатологов и врачей педиатрической службы, а также высокий уровень оснащения всем необходимым отде-

нять ряд важных решений. В первую очередь нужно определить доминирующее патологическое состояние, и вслед за этим — показана ли экстренная госпитализация, нуждается ли пациент в реанимационных мероприятиях, каковы должны быть условия транспортировки и как подготовить ребёнка к ней.

По степени экстренности urgentные состояния можно разделить на три группы⁴.

- Вероятность летального исхода в течение десятка минут: клиническая смерть, асфиксия, наружное кровотечение из крупного артериального ствола, напряжённый пневмоторакс и т.д.

гов (American heart association) предлагают использовать алгоритм ABCDE при первичной оценке состояния ребёнка: А — проходимость дыхательных путей (airway); В — дыхание (breathing); С — кровообращение (circulation); D — нарушение функций сознания (disability); Е — полный внешний осмотр пациента (exposure)⁵. В реализации этой стратегии важно помнить, что переход к следующему этапу алгоритма возможен только после коррекции нарушений, выявленных на предыдущем.

Такой подход применим ко многим неотложным состояниям и позволяет произвести быструю и довольно точную оценку риска для жизни, определить потребность в госпитализации. В ходе следования алгоритму также легко понять, какие первоочередные действия следует предпринять до приезда реанимационной бригады.

[Сначала нужно определить доминирующее заболевание, затем — нужны ли экстренная госпитализация и реанимационные мероприятия, каковы должны быть условия транспортировки и подготовка ребёнка к ней.]

ний и кабинетов неотложной помощи в больницах и поликлиниках. Но самое главное — это способность педиатра своевременно заподозрить неотложные состояния, требующие экстренной госпитализации, знание путей маршрутизации таких пациентов, а также быстро и чётко работающая схема эвакуации в медицинскую организацию и сортировки в зависимости от степени угрозы жизни.

В первую очередь

Осматривая ребёнка раннего возраста в тяжёлом состоянии, врачу бригады скорой медицинской помощи или участковой службы необходимо при-

- Риск смерти в течение нескольких часов: отёк лёгких, шок любой этиологии, глубокая кома, первичный инфекционный токсикоз и т.д.

- Возможность летального исхода через сутки и более: острая почечная и печёночная недостаточность, инфекционное поражение жизненно важных органов.

В ходе клинической оценки должен работать принцип, что любые сомнения следует трактовать в пользу наиболее тяжёлого состояния.

Для унификации оценки клинической картины и тяжести urgentных состояний Американская академия педиатрии (American academy of pediatrics) и Американская ассоциация кардиоло-

Частота дыхания у новорождённых, по данным различных авторов, колеблется от 40 до 60 в минуту; по мере взросления отмечают её уменьшение. У детей раннего возраста соотношение этого показателя и пульса равно 1:3,5. Минутный объём воздуха (объём одного вдоха, умноженный на частоту дыхания, МОВ) при появлении ребёнка на свет составляет 600–700 мл, на первом году жизни — около 1700–1800 мл, тогда как у взрослых он достигает 6–8 л. Вследствие большой частоты дыхания до 3 лет минутный объём на 1 кг массы тела в 2 раза больше, чем у взрослого, — 200 против 100 мл.

Для оценки тяжести дыхательной недостаточности у детей периода ново-

Дыхание — жизнь

рождённости применяют модифицированную шкалу Даунса (Downes, табл. 1). Её основной смысл в том, что даже на фоне кислородотерапии следует оценивать тяжесть респираторных нарушений для выбора более правильной тактики поддержания лёгочной функции и лечения заболевания, вызвавшего расстройство.

Оценку тяжести респираторного дистресса выполняют **каждые 3 ч**, прекращая только по достижении уровня 0 баллов (отсутствие признаков) на протяжении последних 3 ч. Степень нарушений определяют **по сумме баллов**.

- 1–3 — лёгкий дыхательный дистресс.
- 4–6 — средний.
- 6 и более — тяжёлый.

При констатации **респираторной недостаточности** в первую очередь следует убедиться, что у пациента отсутствуют **механические препятствия** для поступления кислорода. Если ребёнок пытается делать дыхательные движения, но признаки декомпенсации нарастают, возникают генерализованный цианоз, снижение или отсутствие дыхательных шумов и движений грудной клетки и живота, парадоксальные движения

грудной клетки с участием вспомогательных дыхательных мышц, шумное дыхание, булькающие звуки, храп, необходимо ликвидировать возможную **обструкцию воздухопроводящих путей**. В частности, при аспирационной закупорке верхних дыхательных путей у младенца младше 1 года необходимо в положении с опущенным головным концом произвести четыре похлопывания по спине, а затем четыре надавливания на грудную клетку, при необходимости повторить манипуляцию. После восстановления проходимости дыхательных путей и до прибытия реанимационной бригады в зависимости от наличия того или иного вида медицинского оборудования используют доступные **способы дотации кислорода** (табл. 2).

Для определения показаний к госпитализации пациентов с дыхательными нарушениями используют шкалу прогноза тяжести течения бронхопневмонии у детей грудного возраста (табл. 3)⁶. Сумма свыше 3 баллов предполагает тяжёлое течение и требует стационарного лечения.

Поскольку для большинства критических состояний характерна **гипоксемия**, диагностику дыхательных и сердечно-сосудистых нарушений облегчает использование **пульсоксиметрии**.

Таблица 2. Способы респираторной поддержки при дыхательной недостаточности

Система подачи O ₂	Поток воздуха, содержание O ₂ , %	Примечания	Осложнения
Носовые канюли	1–2 л/мин, 25–30%	При длительной терапии и у стабильных больных концентрация O ₂ в основном будет зависеть от МОВ пациента	При больших потоках возможны вздутие живота, сухость и воспаление слизистой оболочки носа, аллергическая реакция на поливинилхлорид
Кислородная маска	5–8 л/мин, 35–55%	При коротком курсе или транспортировке концентрация вдыхаемого O ₂ будет зависеть от МОВ (при росте МОВ концентрация O ₂ падает)	Аспирация желудочного содержимого
Палатка	6–12 л/мин, обычно применяют со смесителем O ₂ /воздух	Простой и эффективный способ, применяется у стабильных пациентов	Возможен перегрев ребёнка. При малых потоках воздуха существует риск накопления CO ₂ . Увеличена вероятность поражения кожи
Инкубатор	Концентрация O ₂ зависит от конструкции инкубатора, указывается фирмой-производителем	Применяют у новорождённых с нестабильной температурой. Если требуется содержание O ₂ выше 40%, предпочтительнее в кювет поместить палатку, поскольку при открывании инкубатора концентрация O ₂ быстро падает	—

Таблица 3. Шкала прогноза тяжести течения бронхопневмонии у детей грудного возраста

Признак	Баллы		
	0	1	2
Возраст, мес	Более 3	Менее 3	—
Гестационный возраст при рождении, нед	Более 37	34–36	Менее 34
Общее состояние	Удовлетворительное	Тяжёлое	Выраженная интоксикация
ЧДД в минуту	Менее 60	60–69	Более 70
SpO ₂ , %	97 и более	95–96	Менее 95
Ателектазы на рентгенограмме органов грудной клетки	Нет	Есть	—

трии — неинвазивного метода измерения сатурации кислорода в артериальной крови (SpO_2). В соответствии с Приказом Минздрава Московской области №1931 от 4 декабря 2018 года «О совершенствовании организации первичной медико-санитарной помощи в неотложной форме населению Московской области»⁷ наличие пульсоксиметра с неонатальным и педиатрическим датчиками **обязательно** во всех отделениях (кабинетах) для оказания медицинской помощи детскому населению. Согласно Приказу №92н от 7 марта 2018 года, таким устройством в ЛПУ по всей стране должны быть оснащены кабинеты участковых и кардиологов, а также отделения оказания неотложной помощи и дневных стационаров.

Пульсоксиметрию проводят на **любой руке и ноге**. При нормальной перфузии показатель SpO_2 составляет более 95%, а разница между цифрами на разных конечностях не превышает 3%. О гипоксии тканей говорят цифры SpO_2 **менее 90%** в любом измерении. Если значение находится в интервале 90–94% или разница между верхней и нижней частями тела более 3%, может быть заподозрен врождённый порок сердца или другие патологические

[При нормальной перфузии показатель SpO_2 составляет более 95%, а разница между цифрами на разных конечностях не превышает 3%. О гипоксии тканей говорят цифры SpO_2 **менее 90%** в любом измерении.]

состояния, требующие госпитализации пациента в медицинское учреждение и углублённого обследования.

В нужном тоне

Инфекционные заболевания — основная **причина смертельных исходов** у детей младше 5 лет⁸, при этом **шок** становится основным ключевым механизмом татогенеза в критических ситуациях. Однако не только септические состояния вызывают выраженные системные нарушения перфузии органов. **Источниками** могут быть обструктивная кардиомиопатия, персистирующая лёгочная гипертензия, анафилаксия, эндокринные нарушения, ятрогенные состояния и др.⁹

Дети могут компенсировать состояние шока дольше, чем взрослые, а клинические признаки и симптомы декомпенсации кровообращения в раннем возрасте часто менее заметны, что затрудняет

диагностику и заканчивается внезапным, иногда необратимым сердечно-лёгочным коллапсом¹⁰. Все перечисленные состояния угрожают жизни и требуют экстренных действий, именно поэтому второй этап оценки в соответствии с подходом ABCDE — исследование параметров сердечно-сосудистой деятельности.

Быстрый и информативный способ выявить нарушение периферического кровообращения — оценка **симптома «белого пятна»**. При надавливании пальцем на различные участки кожи обследуемого (обычно на тыльной поверхности кисти, стопы или на лбу) в течение 3–4 сек. Если оно не исчезает более 4 сек, можно предположить выраженное нарушение капиллярной перфузии, **метаболический ацидоз или обезвоживание**. «Гипостазы» в боковых областях туловища ребёнка свидетельствуют о тяжёлом «парезе» терминального сосудистого русла и **значительной степени его декомпенсации**.

В практике диагностики шока в качестве быстрого классификации риска для жизни предлагают, в частности, использовать **шкалу SOFA**. Первоначально в аббревиатуре была зашифрована оценка **тяжести поражения органов** на фоне сепсиса (sepsis-related organ failure assessment), однако система может быть использована для выявления полиорганной дисфункции и при других патологических процессах и критических состояниях. Например, с помощью шкалы можно прогнозировать риск летального исхода, объективнее оценивать тяжесть состояния пациентов, контролировать эффективность интенсивной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии.

В последнее время аббревиатуру SOFA с учётом расширения сферы применения шкалы часто расшифровывают как sequential organ failure assessment (последовательная оценка органной недостаточности). Полностью **критерии SOFA** включают уровни билирубина, креатинина и тромбоцитов, оценку сознания по адаптированной шкале комы Глазго¹¹, среднее АД, а также **индекс**

В отражённом свете

Билирубинометр представляет собой отражательный фотометр, позволяющий по окраске кожных покровов судить о концентрации жёлчного пигмента в крови. Методика рекомендована для детей первого месяца жизни. В ходе измерения головку прибора прижимают ко лбу или к груди пациента, ксеноновая лампа генерирует световой импульс, который проходит по стекловолокну, освещает кожу, а затем рассеивается, поглощается и отражается кожей и подкожной клетчаткой.

По характеристикам возвращённого датчику излучения устройство определяет и демонстрирует на световом табло уровень билирубина. Если концентрация превышает 255 мкмоль/л, необходимо лабораторное измерение показателя по анализу крови. В Московской области такими приборами наряду с пульсоксиметром **снабжены все отделения** и кабинеты для оказания неотложной медицинской помощи детям.

[Дети могут компенсировать состояние шока дольше, чем взрослые, а клинические признаки и симптомы декомпенсации кровообращения в раннем возрасте часто менее заметны, что затрудняет диагностику.]

УРОВЕНЬ БИЛИРУБИНА — НА ГЛАЗ?!



ПЛОЩАДЬ ЖЕЛТУШНЫХ УЧАСТКОВ КОЖИ ЗАВИСИТ ОТ УРОВНЯ БИЛИРУБИНА В КРОВИ*

Окрашенные участки (зоны) кожи		Содержание билирубина мкмоль/л	
I СТЕПЕНЬ		Лицо, шея	БОЛЬШЕ 80
II СТЕПЕНЬ		Лицо, шея, спина, грудь, живот до пупка	150
III СТЕПЕНЬ		Вся кожа до локтевых и коленных сгибов	200
IV СТЕПЕНЬ		Всё тело, кроме кожи на ладонях и подошвах	БОЛЬШЕ 250

АМБУЛАТОРНОЕ ВЕДЕНИЕ

При условии **ежедневного** осмотра врачом возможно оставить ребёнка дома. Если младенец старше 3 нед, необходимо лабораторное определение содержания билирубина в крови.

V СТЕПЕНЬ		Всё тело	БОЛЬШЕ 350

ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ

DANGER!

Прокрашивание кожи стоп и ладоней **ЛИБО** любая степень желтухи у ребёнка младше 24 ч свидетельствуют о значительной гипербилирубинемии. Необходимо принять меры для предупреждения переохлаждения и гипогликемии и безотлагательно направить ребёнка в стационар.

«Красным флагом» считают прокрашивание III степени у недоношенного или IV — у доношенного.

ВЫВОД: В амбулаторных условиях вполне допустима визуальная оценка содержания билирубина в организме новорождённого. При IV—V степени необходим лабораторный (не транскутанный!) контроль параметра в динамике.

* Integrated management of childhood illness: Management of the sick young infant aged up to 2 months. IMCI chart booklet. World Health Organization, 2019. P. 2.



Таблица 4. Нормальные показатели частоты дыхания, сердцебиения и артериального давления в зависимости от возраста

Возраст	Частота дыхания	Частота сердечных сокращений	Артериальное давление	
			Систолическое	Диастолическое
Новорождённые	40	140	65	40
12 мес	30	120	95	65
3 года	25	100	100	70
12 лет	20	80	110	60

Таблица 5. Критерии оценки тяжести комы по адаптированной шкале комы Глазго

Клинические признаки			Оценка, баллы
Открытие глаз	Самопроизвольное		4
	При звуке голоса		3
	При болевых стимулах		2
	Нет реакции		1
Вербальная реакция	Дети старше 5 лет	Дети до 5 лет	
	Соответствующая	Соответствующая	5
	Спутанная	Постоянно возбуждён	4
	Бессвязные слова	Плачет на боль	3
	Нечленораздельные звуки	Стонет на боль	2
	Отсутствует	Отсутствует	1
Двигательная реакция	Подчиняется командам		6
	Локализует боль		5
	«Отдёргивает» конечность в ответ на боль		4
	Поза декорткации (сгибает руки в ответ на боль)		3
	Поза децеребрации (разгибает руки в ответ на боль)		2
	Нет реакции		1

Сумма баллов по адаптированной шкале комы Глазго определяет степень утраты сознания: менее 9 — кома; 10–11 — сопор; 12–13 — сомноленция; 14 — апатия.

оксигенации (отношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом газе — P_{aO_2}/F_{iO_2}).

Шкала qSOFA (quick-SOFA, или быстрая SOFA) была принята Международным консенсусом «Сепсис-3» по диагностике и лечению сепсиса и связанного с ним шока¹² и содержит **всего три показателя**: уровень сознания, частоту дыхания и артериальное давление. При **низкой специфичности** этот метод с большой достоверностью предсказывает **госпитальную смертность у взрослых** и может служить достаточным основанием для перевода пациентов в ОРИТ либо в профильное отделение^{13,14}. В настоящее время на уровне исследований устанавливают пригодность и **референтные значения для qSOFA** в педиатрической практике с целью ранней диагностики септических осложнений^{15,16}. Кроме того, недавно опубликован вариант адаптированной оценочной системы педиатрической SOFA — pSOFA, позволяющий определять респираторную и сердечно-сосудистую дисфункцию.

Нормальные значения частоты дыхания, сердцебиения и показателей артериального давления приведены в табл. 4.

Нарушения деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой систем опасны прежде всего тем, что в ткани **перестает поступать** достаточное количество кислорода. Это заканчивается полиорганной дисфункцией, но в первую очередь страдают головной мозг, почки и печень.

Для оценки повреждения головного мозга чаще всего используют **адаптированную шкалу комы Глазго**, которая входит в критерии SOFA (табл. 5).

Осматривая, замечаем

Наиболее значимый критерий неблагополучия — выраженная желтушность кожных покровов, сопровождающая в период новорождённости многие патологические состояния и позволяющая оценить функцию печени. Если доступны лабораторные анализы, определяют уровень билирубина в сыворотке. При невозможности выполнения лабораторных биохимических анализов ориентируются на площадь **желтушного окрашивания** кожных покровов.

Ребёнка следует осматривать **полностью раздетым** при хорошем освещении, предпочтительно при дневном свете, обеспечив при этом надлежащую тепловую защиту. Цвет оценивают после лёгкого надавливания пальцем руки до уровня подкожно-жировой клетчатки. Зоны определяют и описывают в соответствии с протоколом диагностики и лечения¹⁷. При этом следует помнить о наличии относительного соответствия между визуальной оценкой желтухи и концентрацией жёлчного пигмента: чем большая поверхность кожи имеет окраску, тем выше концентрация общего билирубина в крови. Связь уровня билирубина и размеров иктеричных участков показана на инфографике.

В настоящее время разработаны неинвазивные технологии измерения содержания жёлчного пигмента с помощью транскутанной фотометрической билирубинометрии. Это скрининговый экспресс-метод, в сочетании с оценкой других клинических симптомов позволяющий **быстро принять решение** о необходимости уточняющего лабораторного обследования. В то же время существуют и **ограничения** к применению этого устройства: не следует полагаться на его показания, если у ребёнка диагностирована гемолитическая болезнь новорождённого, а также если он **уже получает фототерапию** (концентрация билирубина в крови и коже будет непропорциональной, и окрашивание кожных покровов не будет коррелировать со степенью гипербилирубинемии).

Оценка **динамики массы тела** у детей первого месяца жизни — важный аспект анализа тяжести состояния пациента. Допустимая потеря массы тела в первые 10 дней жизни составляет не более 10% от этого показателя при рождении. Для точности информации весовую разницу следует учитывать именно в процентном соотношении, а не в абсолютных единицах (г). Кроме того, необходим учёт темпа диуреза. **Олигурия** ещё говорит о компенсированной стадии шока или тяжёлой III степени обезвоживания (потеря 7–9% от массы тела). **Анурия** — свидетельство декомпенсации шокового состояния или предельной IV стадии эксикоза (потеря более 10% массы тела).

После исключения нарушений витальных функций, угрожающих жизни в ближайшее время и требующих экстренной госпитализации (или оценки степени тяжести), приступают к дальнейшему осмотру, способному выявить отклонения важные, но не предусматривающие получение экстренной помощи в условиях стационара.



Младенческая смертность — это цифры статистики, об улучшении которых заботятся службы здравоохранения: на это направлены **региональные и государственные программы**, приказы, технологии и финансирование. А спасение каждой детской жизни — это **труд конкретного врача**, часто оставшегося с ребёнком и его болезнью один на один. И успех возможен только в том случае, когда организационные меры по совершенствованию показателей и действия специалистов на местах начинают **работать слаженно и без сбоев**. **SP**

Маршрутизация как решение

На скорость и качество оказания помощи детям в критическом состоянии может повлиять широкий спектр факторов: достаточность коечного фонда в конкретном регионе, укомплектованность ЛПУ персоналом и его **квалификация**, обеспеченность лекарственными препаратами и материалами, качество инфекционного контроля. Важно, чтобы ребёнок в экстренной ситуации быстро попал туда, где его **готовы принять и обеспечить** всем необходимым.

В Московской области в результате паспортизации медицинских учреждений собрали необходимую информацию, способную помочь в выборе места стационарного лечения при возникновении критического состояния у амбулаторного пациента. Такая «инвентаризация» позволяет диспетчеру, руководящему действиями выездной бригады, точно знать, где есть **подготовленные специалисты**, нужные технологии и свободное место, чтобы оказать конкретному ребёнку оптимальный объём медицинской помощи в сложившейся клинической ситуации.

Правильная диагностика, **сортировка** и умение оказать неотложную помощь в критических ситуациях приобретают первостепенное значение. Чтобы врачи могли эффективно решать такие задачи, в Московской области акушеры-гинекологи, неонатологи и педиатры проходят **первичную подготовку** по неонатологии и детской реанимации, а также цикл «**Особенности транспортировки** новорождённых в критическом состоянии».

Важно, что специалисты всех уровней получают информационную поддержку — в соответствии с Приказом № 1115 от 2012 года «О совершенствовании акушерской и неонатальной помощи в Московской области»¹⁸ на базе Московского областного перинатального центра создан и функционирует реанимационно-консультативный центр новорождённых. Это средоточие компетенций по оценке тяжести состояний, дистанционного динамического наблюдения, принятия **взвешенных тактических решений** и управления транспортировкой.

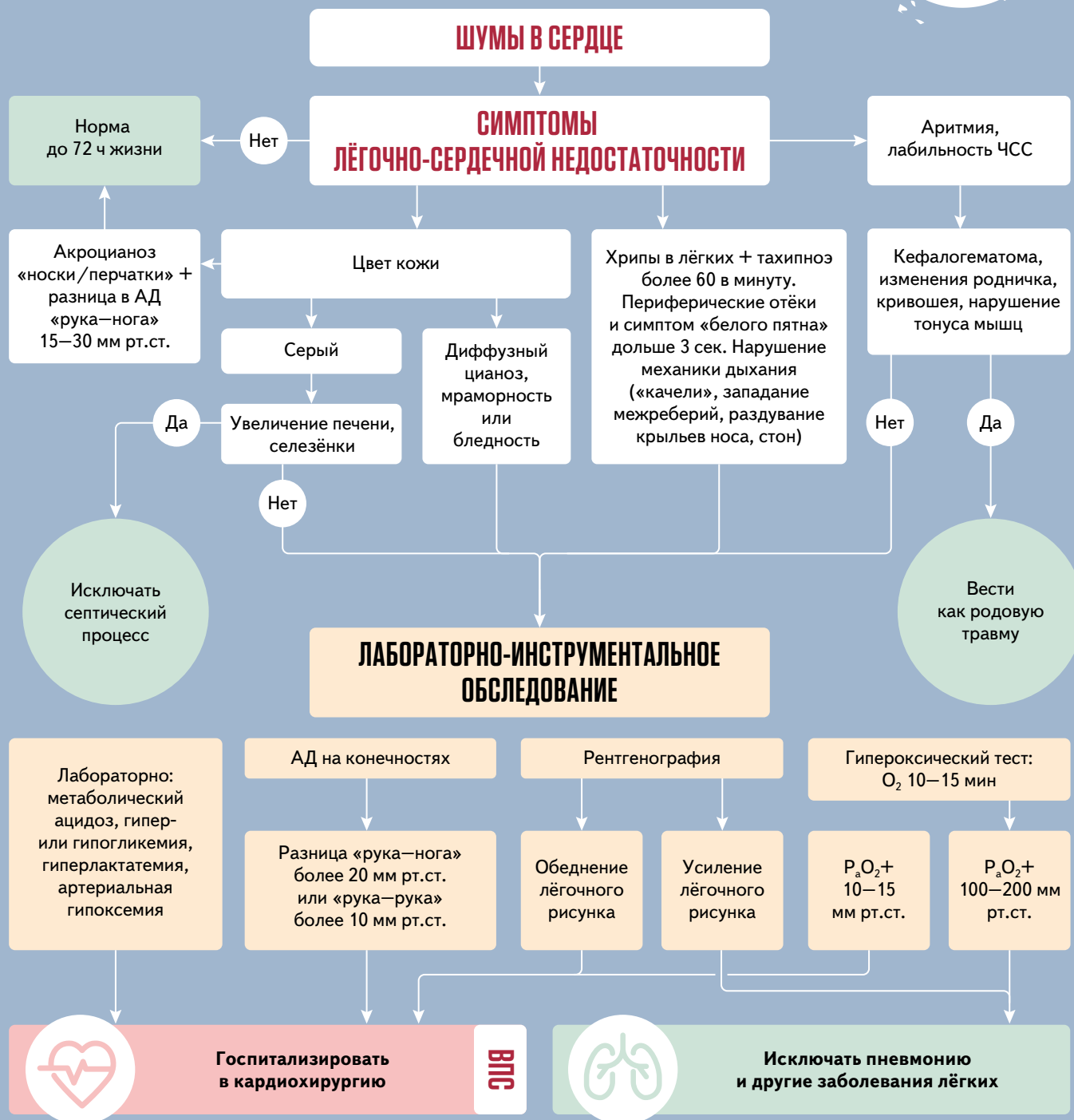
В центре ежедневно консолидируют информацию по **наличию свободных мест** в учреждениях, оказывающих высококвалифицированную неотложную помощь. В настоящее время в Московской области функционируют шесть реанимационно-консультативных бригад при перинатальном центре для новорождённых III уровня и три — для II уровня, что позволяет оказывать в регионе адресную помощь **всем** недавно появившимся на свет детям.

Все реанимационные машины оснащены средствами для оказания экстренной помощи и эвакуации пациентов в **критическом состоянии**, а три из них имеют современное **оборудование для гипотермии**. При необходимости команда врачей выезжает ко всем пациентам с весом до 6 кг вне зависимости от того, находится ли ребёнок дома, в поликлинике или удалённой больнице.

Библиографию см. на с. 82–86.

ДИАГНОЗ ПОРОКА СЕРДЦА — ЗА 2 МИН?

АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ КРИТИЧЕСКИХ
ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА



ВЫВОД: Почти 100% ВПС исправимы хирургически, если они были диагностированы **вовремя**. Важно помнить, что сердечные шумы до 72 ч жизни могут представлять собой **вариант нормы**. До этого момента ЭхоКГ и консультация кардиохирурга (при обнаружении изменений) показаны, если у ребёнка развились **симптомы** лёгочно-сердечной недостаточности.