

ОТ РЕДАКЦИИ

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ



Александр
Григорьевич
РУМЯНЦЕВ

Д.м.н., академик РАН, научный руководитель
ФБГУ «НМИЦ детской гематологии,
онкологии и иммунологии имени Дмитрия
Рогачева», Москва

Уважаемые коллеги!

Этот выпуск приурочен к XVII ежегодному всероссийскому конгрессу специалистов перинатальной медицины, который пройдет в Москве 4–5 октября и будет посвящен актуальным проблемам современной перинатологии.

В рамках конгресса состоится торжественное вручение IX всероссийской премии в области перинатальной медицины «Первые лица» — единственной на сегодняшний день, которой удостоиваются специалисты, внесшие значительный вклад в развитие перинатологии в России. Учрежденная «Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины» (РАСПМ) и некоммерческим партнерством «Общество по развитию медицины и здравоохранения» в 2013 году, премия присуждается при поддержке Минздрава РФ с целью поощрения и мотивации лучших специалистов, работающих в данной области.

Отдельно хотелось бы поздравить с юбилеем президента РАСПМ, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, заслуженного врача России Н.Н. Володина, которому 2 сентября исполнилось 75 лет.

Николай Николаевич в течение 10 лет возглавлял Этический комитет ФБГУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», является членом Президиума Союза педиатров России и комиссии по здравоохранению Высшего совета партии «Единая Россия» и Центральной аккредитационной комиссии Минздрава России. Во всех уголках нашей Родины его знают как президента РАСПМ, которую Николай Николаевич возглавляет 27 лет. Н.Н. Володин всегда выступал и продолжает выступать идеологом объединения врачей для выполнения главной миссии — спасения жизни ребенка. Пожелаем ему творческого долголетия и профессиональных успехов на благо детей.

Процедура EXIT

Принцип мультидисциплинарного подхода

Врожденные пороки развития респираторной и сердечно-сосудистой систем с нарушением анатомии дыхательных путей, паренхимы легких или тяжелой циркуляторной дисфункцией представляют прямую угрозу для жизни новорожденного уже в первые ее минуты. При этом зачастую единственно возможный способ стабилизации кардиореспираторной функции заключается в быстром выполнении диагностических и/или инвазивных вмешательств. Ниже описаны два случая успешного выполнения процедуры EXIT в условиях многопрофильного стационара при соблюдении принципа мультидисциплинарного подхода.

РАСШИРЕННЫЕ ПОКАЗАНИЯ

Процедура EXIT (*Ex-utero intrapartum treatment* — процедура выхода, или внематочного интранатального лечения) представляет собой особую технологию, заключающуюся в проведении хирургических и/или иных манипуляций, направленных на обеспечение кардиореспираторной стабильности у новорожденного при сохранении маточно-плацентарного кровотока.

Первично процедура EXIT использовалась в комплексном лечении врожденной диафрагмальной грыжи у новорожденных с фетальным вмешательством (имплантация баллона-обтуратора). Однако со временем показания к ее выполнению значительно расширились и теперь включают в себя следующие задачи:

- обеспечение проходимости дыхательных путей;
- резекция объемного образования, сдавливающего дыхательные пути;
- обеспечение экстракорпоральной циркуляции (ЭКМО);
- иницирование протективной респираторной поддержки до начала спонтанного дыхания.

Во всех перечисленных клинических ситуациях сохранение маточно-плацентарного кровотока позволяет обеспечить безопасный временной интервал, необходимый для проведения медицинского вмешательства. Зачастую это единственный способ добиться кардиореспираторной стабилизации новорожденного с тяжелой врожденной патологией.

СЛАГАЕМЫЕ УСПЕХА

Тщательное пренатальное планирование, основывающееся на мультидисциплинарном подходе и комплексной диа-

гностике, — вот ключевой фактор положительных результатов процедуры EXIT. Важнейшими компонентами, способствующими успеху процедуры, являются коммуникативные навыки команды, способность к длительному поддержанию плацентарного кровотока (баланс между релаксацией матки и риском кровотечения), выбор оптимального способа обеспечения проходимости дыхательных путей, респираторной поддержки, анальгезии и аппаратного мониторинга у новорожденного. Соблюдение всех этих требований проще всего обеспечить в условиях многопрофильного стационара, располагающего широкими высокотехнологичными диагностическими и терапевтическими возможностями, в том числе в отношении планирования манипуляции и формирования высокопрофессиональной команды специалистов, которая будет задействована в ее проведении. Приводим описание двух клинических случаев успешного выполнения процедуры EXIT у новорожденных с объемным образованием шеи и врожденной диафрагмальной грыжей.

СЛУЧАЙ ПЕРВЫЙ:

объемное солидно-кистозное образование мягких тканей шеи

После подтверждения и уточнения характера объемного образования шеи командой, состоящей из акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, неонатологов, детских хирургов, оториноларингологов и специалистов эндоскопической службы, был разработан персонализированный алгоритм вмешательства. Учитывая солидно-кистозный характер объемного образования, диаметр более 5,0 см и косвенные признаки компрессии органов шеи и средостения, главной



Рисунок 1. Результаты антенатального метода визуализации (магнитно-резонансная томография)

целью было обеспечение проходимости дыхательных путей непосредственно после частичного рождения.

В качестве первичного способа была запланирована прямая ларингоскопия с последующей интубацией трахеи. Однако, учитывая высокий риск неэффективности вышеуказанной манипуляции, командой специалистов был разработан и апробирован в рамках симуляционного тренинга алгоритм вмешательства, предполагающий:

- эндоскопическую интубацию с применением ригидного бронхоскопа;
- использование фиброоптической технологии;
- выполнение трахеостомии;
- начало ЭКМО как крайней меры.

Помимо того, рассматривался вариант, связанный с критическим нарушением маточно-плацентарного кровотока

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Процедура EXIT Принцип мультидисциплинарного подхода

◀ Продолжение, начало на стр. 1



Валерий
Викторович
ГОРЕВ

К.м.н., главный врач ГБУЗ «Морозовская ДГКБ», главный внештатный специалист-неонатолог Департамента здравоохранения Москвы (ДЗМ), обладатель статуса «Московский врач»



Александр
Николаевич
НИКОЛИШИН

Заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗМ



Михаил
Михайлович
КАМЕНЕВ

Заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗМ, анестезиолог-реаниматолог



Семен
Сергеевич
МЕЖИНСКИЙ

К.м.н., анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗМ



Николай
Николаевич
СЕЛЕВИЧ

Анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗМ

лись стабильными в течение 75 минут. Этого удалось достичь, с одной стороны, благодаря адекватному анестезиологическому пособию и поддержанию баланса тонуса матки, а с другой — благодаря обеспечению адекватного мониторинга жизненно важных показателей (SpO_2 и электрокардиография), установке и поддержанию периферического венозного доступа, а также анальгезии у частично рожденного ребенка. Так, уровень насыщения крови кислородом не снижался ниже отметки 68 %, а сердечный ритм оставался в диапазоне допустимых значений.

Заслуживает внимания и характер респираторной поддержки в первые часы после операции. Обеспечение безопасного и эффективного поддержания газообмена в условиях раздельной интубации оказалось возможным при использовании уникального метода респираторной терапии — высокочастотной интрапульмонарной пневмоперкуSSIONной вентиляции (HFPV — High frequency percussive ventilation) и таргетной интродупной и вазотонической терапии. В течение нескольких суток ребенок был подготовлен к оперативному вмешательству, заключающемуся в резекции опухолевого образования и пластике трахеи в условиях ЭКМО.

СЛУЧАЙ ВТОРОЙ: врожденная левосторонняя диафрагмальная грыжа

Во второй клинической ситуации, связанной с появлением на свет ребенка с врожденной диафрагмальной грыжей, преимущества технологии EXIT выразились не столько в обеспечении проходимости дыхательных путей, сколько в иницировании газообмена в гипоплазированном легком в условиях протективной респираторной поддержки. Такой подход позволил эффективно и безопасно обеспечить искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с первых минут жизни и в кратчайшие сроки подготовить новорожденного к проведению оперативной коррекции. Стоит отметить, что и в этом случае тщательное планирование и распределение ролей среди специалистов явились ключевыми факторами успеха.

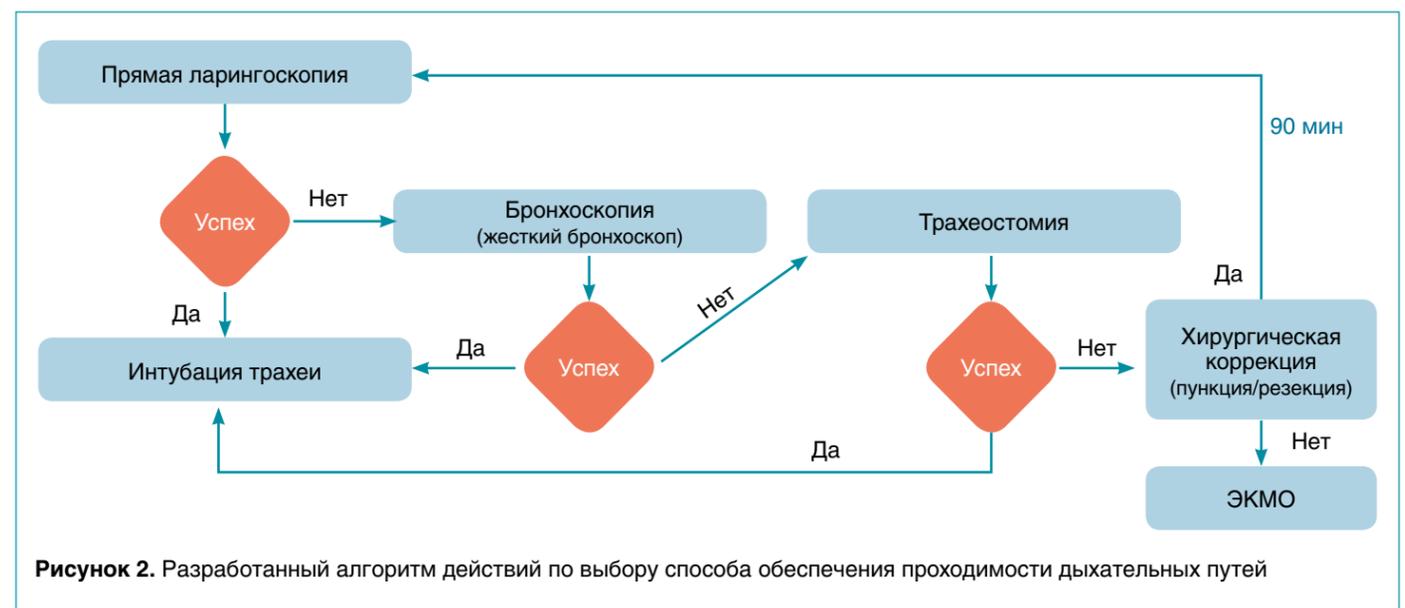
Интубация трахеи была проведена уже к пятой минуте после частичного рождения ребенка под контролем прямой ларингоскопии. Обеспечение аппаратного мониторинга и анальгоседации плода позволили выполнить процедуру в комфортных условиях, достаточном и безопасном временном интервале. Состояние женщины также оставалось стабильным,

Ключевые факторы успеха процедуры EXIT — мультидисциплинарный подход и тщательное планирование

ближайших осложнений беременности и родоразрешения не наблюдалось.

Примечательно, что и в этом случае в качестве стартового метода респираторной поддержки нами был выбран аппарат Bronchotron® Transport, работающий по принципу HFPV и позволивший оптимизировать дыхательный объем в гипоплазированном легком без развития синдромов утечки воздуха, а также провести транспортировку в отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных (ОРИТн), не прерывая начатую высокочастотную ИВЛ. В послеоперационном периоде новорожденному потребовалось продолжение HFPV с использованием аппарата VDR®-4, что позволило уменьшить негативное влияние вентиляции на интраоракальную гемодинамику и оптимизировать газообмен при оптимальном давлении в дыхательных путях.

Приведенные нами примеры демонстрируют возможность и безопасность проведения процедуры EXIT в условиях многопрофильного стационара у новорожденных как с компрометированными дыхательными путями, так и с врожденной патологией развития легких. При четком планировании, отработке взаимодействия команды в условиях симуляционных тренингов и выработке алгоритмов действия вышеописанная техника является единственно возможной и эффективной жизнеспасающей процедурой у новорожденных с тяжелой врожденной патологией. 🌐



и выполнением манипуляций по экстренным показаниям внеурочно.

Результатом проведения процедуры EXIT в нашем случае явились неудачные попытки интубации трахеи — как под контролем прямой ларингоскопии, так и при использовании эндоскопических методов визуализации. В итоге достичь контроля над дыхательными путями удалось посредством трахеостомии, выполненной после пункции и опорожнения жидкостного компонента опухоли. Ввиду выраженного нарушения анатомии был интубирован левый бронх, обеспечены аэрация левого легкого и газообмен после пересечения пуповины. Некоторое время спустя после респираторной стабилизации произвели интубацию трахеи, обеспечив вентиляцию правого бронха.

Несмотря на длительность вмешательства, общее состояние женщины и витальные показатели ребенка остава-



Рисунок 3. Попытка интубации трахеи с использованием ригидного бронхоскопа



Рисунок 4. Оротрахеальная интубация трахеи под контролем прямой ларингоскопии в процессе выполнения процедуры EXIT

Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции при неонатальном сепсисе

Несмотря на все научные достижения, мы пока еще не до конца понимаем сложные иммунные механизмы, регулирующие патофизиологию неонатального сепсиса (НС). Хотя фундаментальные и трансляционные исследования пролили некоторый свет на особенности неонатального иммунного ответа при сепсисе, их данные крайне противоречивы. Непонимание патофизиологии иммунной системы новорожденного препятствует разработке новых подходов к профилактике и терапии НС, необходимость в которых очевидна.



Людмила Леонидовна ПАНКРАТЬЕВА

Д.м.н., профессор кафедры педиатрии и организации здравоохранения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, руководитель научно-клинического центра ГКБ № 67 имени Л.А. Ворохобова

ВАЖНЫЕ ОТЛИЧИЯ

Наши знания об анатомии и функциях иммунной системы у детей раннего возраста значительно улучшились за последние несколько десятилетий. Иммунный ответ новорожденных на экзогенные факторы, такие как патогенные микроорганизмы и иммунобиологические препараты, имеет отличительные особенности по сравнению со взрослыми, в том числе:

- выраженное преобладание врожденных иммунных механизмов даже в клетках, классически считающихся «адаптивными», таких как CD8⁺ Т-клетки;
- снижение хемотаксиса и фагоцитарной активности полиморфноядерных гранулоцитов и моноцитов в условиях стресса *in vitro*;
- снижение провоспалительной активности и Th1-поляризации антигенпрезентирующих клеток (АПК) и лимфоцитов, характеризующееся слабой продукцией интерлейкина (ИЛ) 12p70, γ -интерферона (γ -ИФН) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в ответ на вакцинацию;
- относительно высокая продукция ИЛ-17 и ИЛ-23, характерных для Th2-Th17-поляризации иммунного ответа, ИЛ-6 и ИЛ-10, особенно у недоношенных новорожденных;
- высокая значимость иммуномодулирующих факторов, таких как материнские антитела, высокие концентрации аденозина и сниженные — комплемента.

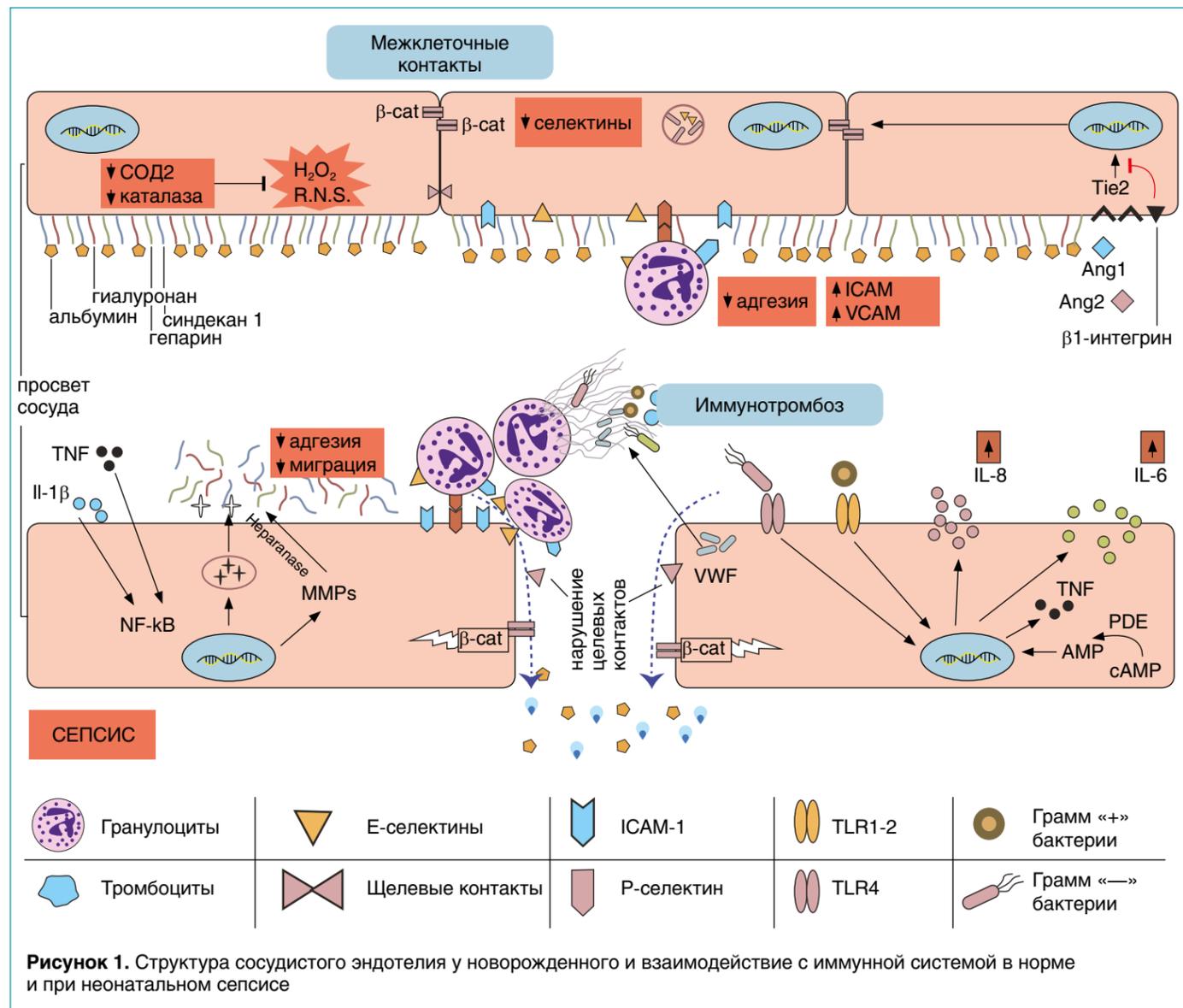
При обследовании взрослых пациентов значительное внимание уделяется эндотелию сосудов (ЭС), поскольку появляется все больше данных о его роли в патофизиологии сепсиса и сепсис-ассоциированного повреждения внутренних органов. ЭС контактирует с лейкоцитами, растворимыми медиаторами, патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (ПАМП), участвующими в патогенезе сепсиса, и реагирует

на них. ЭС играет важную роль в регуляции сосудистой проницаемости, модуляции местных воспалительных реакций и, в конечном счете, в развитии и прогрессировании сепсис-ассоциированной полиорганной недостаточности. В то же время роль ЭС в патофизиологии неонатального сепсиса изучена крайне мало, что лишает клиницистов возможностей мониторинга эндотелиальной функции у новорожденных из группы высокого риска и использования потенциальных иммунотерапевтических стратегий, нацеленных на ЭС (рис. 1).

диагностировать НС, что отражает возрастные особенности взаимодействия организма и патогена. Более того, сегодня нет единого определения НС. Общая заболеваемость ранним НС с положительным посевом крови составляет в среднем 0,98 на тысячу живорожденных и до 1,4–4 случаев на 1000 живорожденных у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Поздний неонатальный сепсис имеет более вариабельную частоту и составляет до 30 % у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении.

важность острой фазы в формировании исходов НС.

Интересно, что смертность взрослых пациентов с сепсисом в острой фазе значительно снизилась за последние 20 лет. Большинство летальных исходов происходит через несколько недель или даже лет после септического эпизода. По-видимому, это связано с длительно сохраняющимися иммунологическими, метаболическими и биохимическими aberrациями, входящими в понятие «сепсис-индуцированная иммуносуп-



ОСОБЕННОСТИ ОТВЕТА

Сепсис у взрослого определяется как угрожающее жизни нарушение функций органов, вызванное неуправляемым ответом носителя на инфекцию. Критерии сепсиса у взрослых не позволяют

Наиболее высока смертность при сепсисе, вызванном грамотрицательными бактериями, причем более половины (50–57 %) новорожденных умирают в течение первых 3 дней после дебюта сепсиса. Эти данные демонстрируют

«синдром персистирующего воспаления, иммуносупрессии и катаболизма» (СВИК). Данные о возможных иммунопатологических реакциях у новорожденных с сепсисом, похожих

Продолжение на стр. 4

СОСУДИСТЫЙ ФАКТОР

Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции при неонатальном сепсисе

◀ Продолжение, начало на стр. 3

на таковые у взрослых пациентов, ограничены, но с эпидемиологической точки зрения это различие подчеркивает важность возраст-ориентированных исследований патогенеза сепсиса.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С МИКРООРГАНИЗМАМИ

При сепсисе с положительным посевом крови первым ключевым событием является системная диффузия микроорганизма из очага инфекции ввиду дефекта локального иммунного ответа. Неспособность элиминировать патогены является одной из наиболее характерных особенностей врожденного иммунного ответа новорожденных. У них снижены миграция полиморфноядерных лейкоцитов к очагу инфекции, экспрессия МНС-II антигенпрезентирующими клетками, фагоцитарная активность мононуклеаров, показатели респираторного взрыва и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), чему также способствуют растворимые соединения — ингибиторы NETs. Все эти особенности наиболее ярко выражены у недоношенных новорожденных.

Как только происходит диссеминация бактерий в кровотоке, у новорожденных в среднем обнаруживается гораздо более высокая нагрузка микроорганизмами на 1 мл крови по сравнению со взрослыми — до 1000 КОЕ/мл против 50 КОЕ/мл. Более высокая бактериальная нагрузка у новорожденных с сепсисом может быть следствием стратегии толерантности к микроорганизмам, активно осуществляемой иммунной системой ребенка. Эволюционная толерантная стратегия экономии энергоресурсов организма по сравнению с устойчивым к инфекциям фенотипом позволяет новорожденным избежать перехода в катаболическое состояние и выгодна для установления симбиотического взаимодействия с микробиотой.

Кроме того, толерантность к микроорганизмам соответствует преобладанию Т-регуляторной и противовоспалительной функции, продемонстрированной у плода и новорожденного. Тем не менее, учитывая высокие показатели заболеваемости и смертности от НС, необходимо получить дополнительные, более убедительные доказательства, прежде чем можно будет применять концепцию эволюционно благоприятной стратегии толерантности в данном контексте.

СИСТЕМНАЯ РЕАКЦИЯ

У новорожденных, как и у взрослых, бактериальная диссеминация сопровождается системной воспалительной реакцией. Как показывают противоречивые данные целого ряда исследований, диагностика и оценка выраженности системного воспалительного ответа при НС — далеко не тривиальная задача.

Во-первых, моноциты и дендритные клетки новорожденных продуцируют меньшее количество TNF, IL-1β и IFN-γ по сравнению с клетками взрослых при стимуляции, но равные или даже более высокие концентрации цитокинов, стимулирующих Th17 (IL-23, IL-6). В моделях полимикробного сепсиса у новорожденных животных продемонстрированы

более низкие абсолютные концентрации в плазме TNF-α, IL-1α/β, IL-12, GM-CSF, CCL5, воспалительного белка макрофагов-1β (MIP-1β) и IFN-γ по сравнению со взрослыми при заражении сопоставимыми летальными дозами «кишечной суспензии». И, наоборот, ряд авторов подтверждают концепцию выраженного системного воспалительного ответа у новорожденных.

Во-первых, было установлено, что у новорожденных (как у здоровых, так и больных сепсисом) по сравнению со взрослыми уровень IL-18 выше и сильно коррелирует с заболеваемостью и смертностью при НС.

Во-вторых, другие цитокины — ИЛ-6 и ИЛ-10, последний из которых является важным растворимым медиатором для разрешения воспалительной реакции, по-видимому, продуцируются новорожденными с сепсисом в больших количествах по сравнению со взрослыми пациентами.

В-третьих, более высокая смертность и повышенные уровни TNF, IL-6 и MCP-1 в плазме были зарегистрированы у новорожденных мышшей, которым вводили действительно равную дозу (рассчитанную на 1 грамм массы тела) чистого бактериального липополисахарида (ЛПС)

Активное взаимодействие между поврежденным/воспаленным эндотелием, а также тромбоцитами, активированными гранулоцитами, NETs и моноцитами получило название имунотромбоза. Его биология и системные последствия, а также роль эндотелия в развитии имунотромбоза еще не исследовались в контексте неонатального сепсиса

по сравнению со взрослыми мышями. В целом клинические и экспериментальные исследования подчеркивают сложность и неоднозначность системного воспалительного ответа у новорожденных.

Недостающей частью этой головоломки, по крайней мере в том, что касается НС, является роль ЭС при системном воспалительном ответе. ЭС находится на перекрестке между патогеном, воспалительной реакцией, системной гемостаза и повреждением органов.

СТРУКТУРА ЭНДОТЕЛИЯ

Эндотелий как элемент сосудистой стенки представлен монослоем клеток, для которого характерны:

- пограничное положение;
- отсутствие межклеточного вещества;
- расположение клеток на базальной мембране;
- наличие системы особых межклеточных контактов, осуществляющих непрерывность клеточной выстилки. Гликокаликс вырабатывается эндотелием и располагается в критической зоне раздела тока крови и эндотелиальных клеток.

Межклеточные соединения ЭС включают кадгерин — основной класс молекул клеточной адгезии, обеспечивающих кальций-зависимое гомофильное

соединение клеток в плотных тканях организма. Кадгерин представляет собой гликопротеины поверхностной адгезии, которые образуют специфическую структуру и связаны с нижележащими компонентами цитоскелета, такими как β-катенин. Плотные соединения, напротив, занимают апикальную часть межклеточного пространства и состоят преимущественно из отдельных белковых филаментов, окклюдина и клаудина.

В совокупности кадгерин и плотные соединения герметизируют межклеточное пространство ЭС и регулируют парацеллюлярный поток жидкости и растворенных веществ, возникающий пассивно в результате онкотического и гидростатического давления с обеих сторон эндотелиального слоя по принципу Старлинга. Трансцеллюлярный путь молекул, напротив, является активным процессом, который требует либо клеточной фенестрации, либо транспортной системы посредством внутриклеточных везикул.

Помимо кадгерин целый ряд других белков адгезии способствует целостности сосудистого эндотелиального барьера, таких как молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1, CD54), ICAM-2, PECAM-1 (CD31), CD34 и эндоглин. На апикальной поверхности, обращенной в просвет сосуда, ЭС экспрессируют трансмембранные гликопротеины, опосредующие первый контакт ICAM-2, PECAM-1 и VCAM-1 с интегринными, экспрессированными на лейкоцитах.

Некоторые аспекты структуры и физиологии эндотелия у новорожденных, особенно у недоношенных, отличаются от таковых у взрослых и могут играть важную роль в патогенезе неонатального сепсиса. Эндотелиальные клетки плода до 22 недель гестации не экспрессируют Р-селектин, а внутриклеточные концентрации Р-селектина у недоношенных новорожденных составляют менее половины от концентраций у доношенных. Это, в свою очередь, способствует наблюдаемому дефекту адгезии и миграции нейтрофилов у новорожденных. Экспрессия Е-селектина достигает уровня взрослых к 32-й неделе гестации.

Кроме того, существуют различия между взрослыми и новорожденными в том, что касается метаболизма эндотелия: эндотелиальные клетки взрослого человека экспрессируют более высокие концентрации ферментов, нейтрализующих активные формы кислорода (АФК), такие как супероксиддисмутаза 2 (SOD2) и каталаза, в ответ на гипергликемию. Это исследование хорошо демонстрирует потенциальную эпигенетическую разницу между неонатальным и взрослым ЭС в способности нейтрализовать АФК. Учитывая, что как АФК, так и реактивные формы азота способствуют дисфункции эндотелия, увеличивают проницаемость клеточной стенки и индуцируют прокоагулянтное состояние, можно

предположить, что сниженная нейтрализующая способность ЭС у новорожденных может играть роль в развитии эндотелиальной метаболической дисфункции при сепсисе.

Наконец, необходимо принять во внимание концепцию, касающуюся исследования эндотелиальных клеток *in vitro*, которая должна способствовать проведению именно возраст-ориентированных исследований. Модели *in vitro* для исследования ЭС новорожденных должны тщательно воспроизводить все специфические для возраста микрофизиологические условия, чтобы более точно моделировать возрастную биологию, тем самым способствуя трансляционным исследованиям.

Над поверхностью эндотелиальных клеток и непосредственно в контакте с кровью находится гликокаликс — многослойная структура гликопротеинов толщиной 0,1–3 мкм, функции которой заключаются в том, чтобы скрывать большую часть молекул адгезии, экспрессируемых эндотелиальными клетками, поддерживать избирательную проницаемость эндотелиального барьера, регулировать гемостаз и служить своеобразным механотрансдуктором между кровотоком и стенкой эндотелиальных клеток.

Гликопротеины и протеоглики формируют основу гликокаликса. Гликопротеины, как правило, это то, что мы себе представляем как рецепторы на поверхности клетки: селектины, интегрин и другие функционально-динамические белки клеточной поверхности. Протеоглики играют роль стромы гликокаликса и состоят из створчатых белков, плотно прикрепленных к клеточной мембране, к которым, в свою очередь, прикрепляются отрицательно заряженные боковые цепочки гликозаминогликанов (ГАГ). Протеоглики различаются по размеру своих протеиновых основ, количеству прикрепленных ГАГ и способам крепления к мембране клетки. Некоторые протеины гликокаликсной основы прочно прикреплены к мембране клетки посредством мембранно-связанного домена (синдеканы), другие — с помощью гликозилфосфатидилинозитолового якоря (глипиканы). Остальные белки основы: перлеканы, версиканы, декорины, бигликины и мимеканы — секретируются после прикрепления боковых цепей ГАГ.

Исследования, непосредственно изучающие биологическую структуру эндотелиального гликокаликса сосудов как у плода, так и у недоношенных новорожденных, пока отсутствуют.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРИ СЕПСИСЕ

Эндотелиальные клетки и гликокаликс играют активную роль в воспалительных процессах и имеют глубокую функциональную связь с иммунной системой. Кроме того, эндотелий участвует в регуляции процесса свертывания крови. Это еще один фундаментальный эпифеномен системного воспаления и инфекций: триаду «эндотелий, иммунный ответ, коагуляционный каскад» следует рассматривать как единое целое и в условиях физиологической нормы, и при системном воспалительном ответе.

Благодаря своему апикальному положению гликокаликс первым сталкивается с циркулирующими микроорганизмами и растворенными в крови молекулами.

Было показано, что гликокаликс разрушается в присутствии нескольких факторов, таких как АФК, бактериальный эндотоксин (ЛПС), гипергликемия, гиповолемия или провоспалительные цитокины, особенно TNF- α и IL-1 β . Этот процесс опосредуется либо прямым повреждением структурных компонентов, либо действием протеолитических и гликолитических ферментов, таких как гепариназа-I и металлопротеиназы (ММП). В частности, гепариназа-I преформирована в цитоплазматических гранулах эндотелиальных клеток и может высвобождаться при стимуляции либо цитокинами, либо эндотоксином.

Нарушение структуры гликокаликса имеет четыре основных последствия для ЭС (рис. 2):

1. Повышенная проницаемость эндотелия для белков, в том числе альбуминов, а следовательно, и для свободной жидкости.
2. Воздействие молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток способствует захвату и активации иммунных клеток: активированные нейтрофилы, в частности, также могут вносить определяющий вклад в диффузный тромбоз микрососудов.
3. Увеличение диаметра микрососудов в тех участках, где гликокаликс более поврежден, что приводит к неомогенной перфузии капиллярного русла.
4. Потеря контроля над передачей сигналов от структуры гликокаликса к эндотелиальным клеткам, что способствует потере реактивности сосудистой стенки.

Убедительные доказательства роли деградации гликокаликса в патофизиологии НС отсутствуют, но важность данного фактора можно обоснованно заподозрить, учитывая, что клиническое течение НС и септического шока характеризуется системной гипотензией, гипоальбуминемией, диффузным отеком, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием и, в конечном счете, полиорганной недостаточностью. Гипоальбуминемия и гипотензия при НС часто лечат инфузией альбумина в попытке повысить внутрисосудистое онкотическое давление, несмотря на отсутствие научного обоснования. Ведь у новорожденных с сепсисом альбумин может не вызывать желаемого эффекта, а вместо этого дополнительно способствовать оттоку жидкости во внесосудистое пространство. Роль эндотелиального гликокаликса в этих случаях еще предстоит изучить.

Наконец, циркулирующий гепарансульфат, конечный продукт повреждения гликокаликса, может вызывать сильную провоспалительную реакцию и митохондриальную дисфункцию в кардиомиоцитах. Дисфункция миокарда является одним из ключевых медиаторов системной гипотензии и гипоперфузии органов в контексте неонатального септического шока. Учитывая влияние конечных продуктов гликокаликса на кардиомиоциты, представляется важным охарактеризовать то, как эти циркулирующие молекулы воздействуют на функцию миокарда у новорожденных с сепсисом.

Эндотелиальные клетки непосредственно вовлечены в патофизиологию сепсиса и могут выполнять ряд иммунных функций. Клетки эндотелия экспрессируют широкий спектр молекул, включая TLR, RIG-I-подобные и NOD-подобные

рецепторы, которые напрямую взаимодействуют с различными ПАМП.

Как и в случае с АПК, активация эндотелиальных клеток индуцирует продукцию цитокинов и хемокинов. У новорожденных с сепсисом высокие концентрации в плазме IL-1 β , IL-6, CXCL8 (IL-8), TNF α и G-CSF не коррелируют с повышением уровня соответствующей мРНК лейкоцитов. Это позволяет предположить, что клетки, отличные от лейкоцитов, могут способствовать выработке этих провоспалительных медиаторов. Неонатальный сепсис характеризуется высокими уровнями IL-6, CXCL8 и IL-18 в плазме крови.

экспрессии молекул адгезии (в основном E-селектина, P-селектина и ICAM-1) на эндотелиальных клетках и их соответствующих лигандов на лейкоцитах. Это, в свою очередь, может быть связано со снижением продукции ФНО- α в условиях системного воспалительного ответа. Интересен тот факт, что для новорожденных характерна значительная эндотелиальная активация и в норме. Это, по-видимому, поддерживается продукцией ФНО- α моноцитами и способствует миграции лейкоцитов в ткани в условиях физиологического течения неонатального периода. Таким образом, в целом текущие данные подтверждают концепцию более

потенциал посредством образования фибрина.

Активное взаимодействие между поврежденным/воспаленным эндотелием, тромбоцитами, активированными гранулоцитами, NETs и моноцитами получило название иммунотромбоза. Его биология и системные последствия, а также роль эндотелия в этом процессе еще не исследовались в контексте НС. ЭС, тромбоциты и лейкоциты образуют триаду, которая способствует возникновению и прогрессированию ПОН при неонатальном сепсисе. В этом контексте иммунотромбоз заслуживает целе-

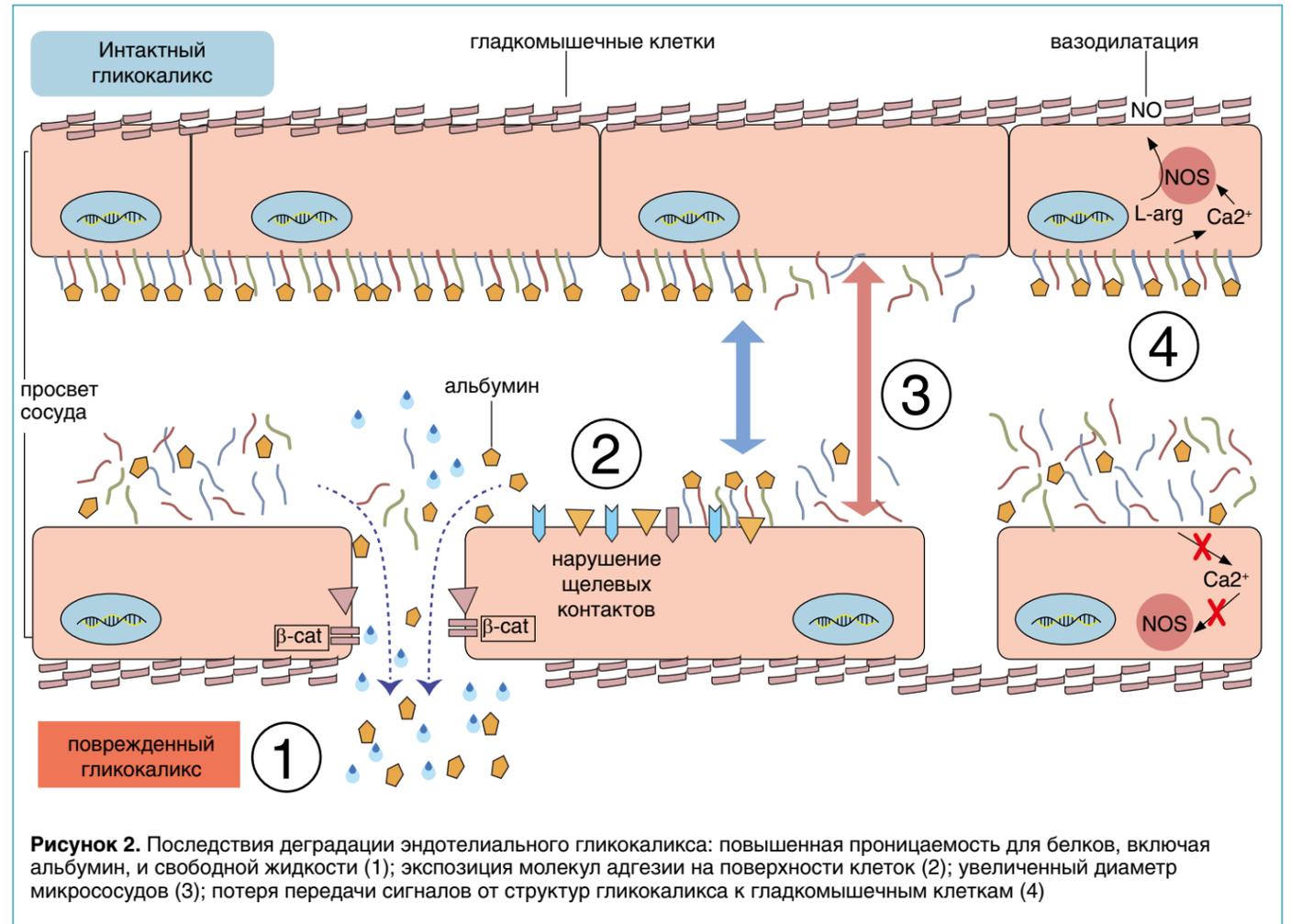


Рисунок 2. Последствия деградации эндотелиального гликокаликса: повышенная проницаемость для белков, включая альбумин, и свободной жидкости (1); экспозиция молекул адгезии на поверхности клеток (2); увеличенный диаметр микрососудов (3); потеря передачи сигналов от структур гликокаликса к гладкомышечным клеткам (4)

Как у человека, так и в экспериментальных моделях на животных показано, что значительное количество этих провоспалительных цитокинов может продуцироваться активированными эндотелиальными клетками (ЭК). Например, IL-18, и IL-18R экспрессируются ЭК, ассоциированными с атеромой, в то время как IL-6 и CXCL8 продуцируются в значительных количествах ЭК, стимулированными ЛПС, агонистами TLR2-рецепторов или другими циркулирующими провоспалительными цитокинами, такими как IL-1.

Необходима дальнейшая характеристика эндотелиальных провоспалительных цитокинов при НС, а также определение эффектов терапии, направленной на индуцированную цитокинами активацию эндотелия.

СОЗДАНИЕ ГРАДИЕНТА

Локальный эффект эндотелиальных цитокинов заключается в создании градиента, направляющего нейтрофилы и моноциты к периферическим тканям. Этот эффект, по-видимому, слабо выражен у новорожденных с сепсисом по сравнению со взрослыми, а также у недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными. Исследования *in vitro* показали, как хемотаксис и трансмиграция нейтрофилов нарушены у новорожденных с сепсисом из-за сниженной

высокой исходной активации неонатального эндотелия, возможно, опосредованной цитокинами, с последующим нарушением регуляции ключевых функций (экспрессия молекул адгезии) в случае развития синдрома системного воспалительного ответа.

Поврежденный или активированный ЭС в значительной степени способствует созданию протромботической среды. У взрослых диссеминированное внутрисосудистое свертывание вносит основной вклад в возникновение и прогрессирование полиорганной недостаточности (ПОН) при сепсисе и септическом шоке наряду с митохондриальной дисфункцией, прямой цитотоксичностью бактериальных токсинов и цитокин-индуцированным апоптозом. ПОН также типична для НС, и активированный/поврежденный ЭС может играть значительную роль в его патогенезе. В дополнение к стимулированию адгезии лейкоцитов за счет воздействия молекул адгезии активированный эндотелий высвобождает большое количество фактора фон Виллебранда (VWF), способствующего агрегации тромбоцитов, гранулоцитов и моноцитов. Гранулоциты, в свою очередь, высвобождают NETs, а активированные моноциты экспрессируют тканевой фактор, который поддерживает протромботический

направленных исследований для выяснения патогенеза и разработки новых стратегий лечения НС.

КОНЕЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

Несмотря на особую природу неонатального сепсиса и его тяжелые последствия, фундаментальные и трансляционные исследования эндотелиальной функции в раннем онтогенезе в норме и при патологии существенно отстают от исследований у взрослых. Исследования структуры эндотелия у новорожденных различного гестационного возраста, взаимодействий между ЭК, гликокаликсом, патогенами и клетками иммунной системы, а также влияния повреждения эндотелия на течение НС могут определить ключевую связь между сепсисом и полиорганными нарушениями.

Сотрудничество между исследователями и клиницистами в перинатологии имеет основополагающее значение для углубления знаний в области молекулярных путей и иммунологических механизмов, регулирующих дисфункцию эндотелия при НС, а также для разработки новых подходов к терапии, направленных на сохранение и восстановление функций эндотелия, и информирования о них, что может значительно улучшить краткосрочные и долгосрочные результаты в выживании новорожденных.

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ



Татьяна Михайловна ПЕРВУНИНА

Д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, педиатр



Елена Сергеевна ВАСИЧКИНА

Д.м.н., руководитель Научно-исследовательского центра неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной терапии» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, кардиолог



Елена Юрьевна ГУРКИНА

К.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, детский эндокринолог



Наталья Александровна ПЕТРОВА

К.м.н., заведующая НИЛ физиологии и патологии новорожденных ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, врач-неонатолог

РАРИТЕТ ИЛИ НЕТ?

Редкими в России предлагается считать заболевания с распространенностью не более 10 случаев на 100 000 человек. Сейчас в мире описано 6–8 тысяч таких болезней, причем этот список ежегодно пополняется 250–280 новыми нозологиями. Однако в официальный перечень орфанных заболеваний в нашей стране включено лишь 215 нозологических форм. Хотя на сегодня универсального определения редкого заболевания (РЗ) не существует, тем не менее такие болезни представляют собой гетерогенную группу клинических форм, характеризующихся низкой распространенностью и относительно высокими показателями смертности и инвалидизации.

По различным оценкам, около 80 % РЗ относятся к генетическим (моноклоновым) патологиям, которые довольно часто носят семейный характер. Медико-лабораторно-генетические методы исследования и, в частности, новые технологии секвенирования ДНК и РНК, безусловно, расширили границы понимания многих редких и малоизученных заболеваний, а также помогли в установлении ранее неизвестных и еще не описанных нозологических форм, нередко сопровождающихся тяжелой клинической картиной. Так, было подсчитано, что почти 50 % зарегистрированных РЗ диагностируются у детей, 30 % из них не доживают до 5 лет, а 12 % умирают в возрасте от 5 до 15 лет [Angural A, et al., 2020].

Термин «малоизученное заболевание» используется в тех случаях, когда, несмотря на проводимые исследования,

Центр компетенций «Наследственные, редкие и малоизученные заболевания»

Во всем мире растет глобальный интерес к проблеме орфанных заболеваний. Поиск путей ее решения привел к запуску ряда проектов, касающихся редких, неизвестных и малоизученных заболеваний, во многих странах, в том числе и в России.

причину болезни так и не удается установить. Речь идет о ранее описанных редких заболеваниях, которые в реальной клинической практике в большинстве случаев не диагностируются в силу их низкой встречаемости, о новых нозологических формах, не описанных ранее, об атипично протекающих заболеваниях. Трудности диагностики и отсутствие эффективного лечения многих таких заболеваний являются актуальными проблемами здравоохранения во всем мире.

НОВЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ

Растущий глобальный интерес к проблеме редких, неизвестных и малоизученных заболеваний и поиск ее решения вызвали к жизни новые проекты, связанные с исследованием таких заболеваний, во многих странах. Россия — не исключение. В марте 2021 года в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» на базе НЦМУ «Центр персонализированной терапии» был открыт центр компетенций (ЦК) «Наследственные, редкие и малоизученные заболевания».

Предпосылкой к этому шагу явилось формирование направления исследований и клинического наблюдения пациентов с РЗ разного возраста. За 11 лет существования перинатального центра его сотрудникам удалось помочь ощутить радость материнства более чем ста женщинам с различными формами редкой и наследственной патологии, такими как пароксизмальная ночная гемоглобинурия, несовершенный остеогенез, болезнь Гоше, апластическая анемия, болезнь Гиппеля — Линдау, нейромышечные заболевания, редкий дефицит факторов свертывания.

Детские отделения центра также всегда принимали наиболее сложных в диагностическом плане маленьких пациентов,

причем успешное завершение «квеста» постановки диагноза зачастую давало старт назначению патогенетической терапии, иногда off-label.

ЦК объединяет специалистов разных профилей на базе отделений перинатального центра, отделений педиатрии

Координация команды врачей-специалистов со специалистами лабораторно-диагностической службы (включая метаболомные исследования) и Института молекулярной генетики (включая полноэкзомное или полногеномное секвенирование) дает возможность поставить диагноз и подтвердить его генетическую



и реабилитации, детской кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии, нейрохирургии, онкологии, консультативно-диагностических отделений. В результате создается возможность работы мультидисциплинарной команды, проводятся онлайн-консилиумы, в том числе международные.

В рамках ЦК пациенты с малоизученными заболеваниями получают доступ к современным молекулярно-генетическим и метаболомным методам диагностики, новейшим инструментальным методам (полисомнография, слип-эндоскопия и многие другие). Преимущество ЦК состоит в возможности получения современной терапии, участия в клинических исследованиях.

природу. А фундаментальные исследования, направленные на создание клеточных и животных моделей, позволяют понять, как конкретные генетические изменения способствуют развитию заболевания, и являются базой для создания новых препаратов.

В центре используются все современные методы молекулярно-генетической диагностики:

- секвенирование таргетных панелей;
- секвенирование нового поколения по Сэнгеру;
- полноэкзомное и полногеномное секвенирование;
- хромосомный микроматричный анализ;
- метод FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*);
- MLPA (multiplex ligation dependent probe amplification — мультиплексная амплификация зонда, зависящая от лигирования).

Кроме специализированной высокотехнологичной помощи сразу стартуют реабилитационные мероприятия, которые проводятся не только в каком-то одном соответствующем отделении, а вплетены в работу всех отделений.

Отличительной особенностью ЦК является наличие отделения психосоциального сопровождения материнства и детства.

ШИРОКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

На базе ЦК проводятся сомнологические исследования. Значительная доля



наследственных синдромов ассоциирована с нарушениями дыхания во время сна, что оказывает выраженное влияние на физическое и психомоторное развитие ребенка. В центре не только проводится диагностика этих расстройств, но и подбирается респираторная терапия в соответствии с международными рекомендациями (CPAP, BiPAP). После устранения хронической ночной гипоксемии дети буквально оживают, набирают вес уже в первые недели после начала лечения. Родители обучаются проведению респираторной терапии во сне и продолжают ее уже дома.

Работа центра непосредственно интегрирована в научную деятельность НЦМУ, ЦК функционирует как клиническая площадка проекта «Изучение патогенеза редких, малоизученных и неизвестных ранее заболеваний: персонализированная генетическая диагностика, биомоделирование и поиск новых подходов к терапии и определению прогноза».

Глобальные задачи проекта:

- поиск молекулярно-генетических детерминант вышеперечисленных заболеваний;
- улучшение уровня диагностики и лечения редких и малоизученных заболеваний;
- сбор и обмен стандартизованными высококачественными клиническими и лабораторными данными, включая генотипирование, фенотипирование, разработку методов таргетной терапии и создание генотерапевтических препаратов.

Для молодых врачей и ученых разработан сертифицированный цикл «Клинические, генетические и биоинформационные подходы к диагностике редких и генетически детерминированных заболеваний» длительностью 144 часа.

По сложившейся традиции осенью в центре проводится конференция «Орфанные заболевания. Диагностика. Лечение. Реабилитация». В рамках конференции работает школа для пациентов и их семей.

Ниже перечислены группы заболеваний, которым уделяется особое внимание на конференции:

- Наследственные кардиомиопатии (КМП), в том числе с дебютом в возрасте до одного года. Специалистами центра идентифицированы причины развития обструктивной формы гипертрофической КМП (ГКМП), требующей хирургического вмешательства, а также определен спектр генетических вариантов, ассоциированных с ранним дебютом и плохим прогнозом ГКМП у детей до года. Исследованы генетические причины дилатационной КМП, ассоциированной с воспалительным фенотипом, и продемонстрирована связь причинных мутаций с развитием воспалительных изменений в миокарде. Получена государственная регистрация базы данных «Регистр пациентов детского возраста с аритмогенной кардиомиопатией».
- Наследственные гиповентиляционные синдромы (синдром центральной гиповентиляции), связанные с неэффективной центральной регуляцией дыхания во время сна. Из 38 таких больных, зарегистрированных в России, 21 ребенок наблюдается в нашем центре, причем каждый год число наблюдаемых пациентов увеличивается. Нам удалось реализовать полный цикл от диагностики до реабилитации и ежегодных check-up-обследований с коррекцией терапии, что позволяет проводить сравнительную оценку ее эффективности, корреляции «генотип — фенотип», а также получить максимально благоприятные результаты по сохранению неврологического и интеллектуального потенциала и качества жизни. Все наши пациенты живут дома.



гического и интеллектуального потенциала и качества жизни. Все наши пациенты живут дома.

- Митохондриальные миопатии, в том числе с недостаточностью тимидинкиназы 2 (TK2) — все выявленные в России пациенты с данным диагнозом наблюдаются и получают патогенетическую терапию в нашем центре.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Одним из ярких примеров сложного диагностического поиска стал клинический случай глубоко недоношенного мальчика с клинической картиной остро поражения печени. Ребенок родился от II преждевременных родов на сроке 25 недель с оценкой по шкале Апгар 5/7 баллов. В возрасте одного месяца в связи развитием обтурационной непроходимости было проведено оперативное лечение — двойная энтеростомия. В два месяца ребенку потребовалось дренирование брюшной полости в связи с развитием напряженного асцита, синдрома внутрибрюшного давления.

Отмечалось резкое нарастание печеночной недостаточности с повышением уровня трансаминаз (АЛТ — до 1550 Ед/л, АСТ — до 4187 Ед/л), коагулопатией (МНО — 10), гипопротейнемией, гипоальбуминемией, повышением уровня ферритина до 1917 нг/мл и альфа-фетопротейна (АФП) — до 192 798 нг/мл. Диагностировано развитие острой печеночной недостаточности новорожденного с фенотипом неонатального гемохроматоза (значения ферритина >800 нг/мл). Однако этиология острого поражения печени была неизвестна — требовалось проведение дифференциальной диагностики между тирозинемией 1-го типа, гестационной аллоиммунной болезнью печени плода и другими наследственными заболеваниями.

Первичное молекулярно-генетическое обследование выявило вариант галактоземии Дуарте в гетерозиготном состоянии, в связи с чем было принято решение о переводе ребенка на специализированную соевую смесь. Однако на фоне проводимой терапии сохранялся волнообразный холестаз с тенденцией к повышению уровня прямого билирубина и умеренным повышением уровня трансаминаз. При углублении молекулярно-генетического исследования методом параллельного секвенирования выявлена мутация в гене LARS, которая стала причиной развития младенческой печеночной недостаточности у этого пациента.

Центр компетенций, созданный на базе научного центра и многопрофильной клиники, позволяет реализовать в оптимальном сочетании как современное преемственное клиническое ведение пациента, так и научные исследования, направленные на понимание причин заболеваний и поиск новых подходов к терапии.

НОВОСТИ

Проблема на миллион

По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 400 миллионов пациентов с редкими (орфанными) заболеваниями, а в России, согласно отечественной статистике, таких больных (детей и взрослых) — около 16 тысяч. А по оценкам экспертов, на самом деле их гораздо больше — более 2 миллионов человек.

Российская Федерация достаточно поздно присоединилась к списку государств, регулирующих свою официальную политику в отношении оказания медицинской помощи (МП) пациентам с орфанными заболеваниями. Споспобствовала этому важному шагу дискуссия, развернутая широкой общественностью, обеспокоенной необеспеченностью пациентов с орфанными заболеваниями, в том числе детей, необходимыми препаратами.

В последние годы разработаны соответствующие нормативные акты, однако данная сфера по-прежнему связана с большим количеством сложностей, в частности — со сбоями в обеспечении пациентов необходимыми препаратами.

Недавний опрос среди медицинских работников продемонстрировал следующую показательную статистику:

- 84 % специалистов сообщили о проблемах с доступностью препаратов для орфанных больных;
- 52 % врачей выразили обеспокоенность тем, что процесс постановки диагноза орфанным пациентам затягивается на год и больше;
- 79 % коллег считают, что система лекарственного обеспечения орфанных пациентов должна быть изменена.

Важно отметить, что в нашей стране перечни орфанных заболеваний у взрослых и детей существенно отличаются. Список соответствующей патологии у взрослых регламентируется постановлением правительства РФ от 26.04.2012 № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» (ПП № 403). В этот список входят пароксизмальная

ночная гемоглобинурия (Маркиафавы — Микели); идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса); дефект в системе комплемента; преждевременное половое созревание центрального происхождения и ряд других нозологических форм.

Иначе обстоят дела с редкими заболеваниями у детей. Их перечень формируется в соответствии с постановлением правительства РФ от 21.05.2021 № 769 «Об утверждении Правил обеспечения оказания медицинской помощи (при необходимости за пределами РФ) конкретному ребенку с тяжелым жизнеугрожающим или хроническим заболеванием, в том числе редким (орфанным), либо группам таких детей». Согласно этому постановлению, перечень соответствующей патологии у детей до 18 лет утверждается экспертным советом фонда «Круг добра» исходя из следующих критериев:

- распространенность заболевания — не более 10 случаев на 100 тыс. населения и (или) хронический характер болезни с тяжелым течением, приводящим (без патогенетического лечения) к выраженным нарушениям жизненных функций или летальному исходу в детском возрасте;
- для лечения ребенка необходимо дополнительное финансовое обеспечение;
- имеются препараты патогенетического действия, медицинские изделия и средства реабилитации, зарегистрированные в РФ и (или) в Евросоюзе и США;
- существует метод лечения орфанного заболевания с научно доказанной эффективностью.

Сегодня перечень состоит из 21 заболевания: спинальная мышечная атрофия; болезнь Помпе; семейная средиземноморская лихорадка; периодический синдром (криопирин-ассоциированный или связанный с рецептором фактора некроза опухоли); гипофосфатазия; мукополисахаридоз IV A; нейробластома; миодистрофия Дюшенна — Беккера; муковисцидоз (в соответствии с утвержденными категориями); синдром короткой кишки; туберозный склероз; сахарный диабет 1 типа (дети от 0 до 4 лет); нейрональный цероидный липофусциноз 2 типа; первичная гипероксалурия I типа; острый лимфобластный и миелобластный лейкоз; Т-лимфобластная лимфома; первичный иммунодефицит; буллезный эпидермолиз; дефицит лизосомной кислой липазы.

Этот перечень орфанных заболеваний у детей должен пересматриваться не реже одного раза в два года.

ПРАКТИКУМ РЕАНИМАТОЛОГА

Генератор оксида азота «Тианокс» в неонатологии

Острая и хроническая неонатальная легочная гипертензия (НЛГ) сопровождается все критические (врожденные и приобретенные) синдромы у новорожденных. Все селективные вазодилататоры для детей первого месяца жизни имеют в России статус офф-лейбл. Принципиально новая технология генерации оксида азота из воздуха «Тианокс» изменила подходы к лечению в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных.



Артем Александрович БУРОВ

К.м.н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии отдела неонатальной и детской хирургии Института неонатологии и педиатрии, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ



Виктор Дмитриевич СЕЛЕМИР

Д.ф.-м.н., член-корреспондент РАН, директор НПЦ физики ФГУП «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики», профессор Саровского физико-технического института Национального исследовательского ядерного университета МИФИ

ЧТО МОЖЕТ ОКСИД АЗОТА

Сегодня накоплено довольно много знаний об эффектах эндогенного и экзогенного оксида азота (NO). Выделяют шесть основных терапевтических воздействий NO на организм человека:

- **Вазодилатирующий эффект.** Как известно, NO расширяет сосуды малого круга кровообращения, что приводит к снижению давления в системе легочной артерии, но не оказывает влияния на системную гемодинамику. Именно поэтому ингаляционный NO эффективен при лечении легочной гипертензии различного генеза.
- **Кардиопротективный эффект.** В последнее время растет количество работ, посвященных применению NO на разных этапах кардиохирургического вмешательства. Основная идея научного поиска состоит в более детальном изучении процессов, приводящих к снижению ишемического повреждения миокарда под воздействием NO. Активно используются технологии его доставки в аппарат искусственного кровообращения и даже подмешивания в контур экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).
- **Ингибирование адгезии и агрегации тромбоцитов:** дисфункция эндотелия легочных сосудов приводит к развитию тромбозов, прогрессированию легочной гипертензии и ухудшению оксигенирующей функции легких. Процессы подавления слипания тромбоцитов, в которых участвует NO, особенно актуальны, когда речь идет о лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19

или о комплексной терапии тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

- **Антибактериальный, антимикотический и противовирусный эффекты.** У пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями дыхательных путей, повышена активность особых ферментов — NO-синтаз, что приводит к избыточной продукции NO для защиты организма от вирусной, бактериальной или грибковой инвазии. Происходит это за счет механизма образования активных радикалов, таких как пероксинитрит (ONOO-). Применение NO во время пандемии коронавирусной инфекции SARS в 2002–2003 гг. также демонстрировало эффективность, хотя и не носило массового характера. Есть основания полагать, что своевременное начало ингаляционной терапии оксидом азота при новой коронавирусной инфекции (НКИ) может существенно снизить вирусную нагрузку и предотвратить переход заболевания на более тяжелую стадию.

Все больше медицинских отраслей проявляют заинтересованность в использовании ингаляционного NO. Наиболее перспективны из них неонатология, кардиохирургия, трансплантология, пульмонология, интенсивная терапия и неврология.

НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Персистирующая легочная гипертензия новорожденных (ПЛГН) остается тяжелым заболеванием с высокой летальностью при распространенности в пределах двух случаев на тысячу новорожденных. У большей части препаратов, используемых в качестве селективных вазодилататоров, отсутствует должная доказательная база. Основная проблема терапии ПЛГН в России заключается в off-label статусе препаратов, в то время как в США Управлением по санитарному контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) применение ингаляции NO в терапии легочной гипертензии (ЛГ) у новорожденных и недоношенных детей со сроком гестации не менее 35 недель было одобрено еще 23 года назад. У нас такое лечение все это время оставалось офф-лейбл.

С 2021 года неонатологами используется новая классификация легочной гипертензии у новорожденных с выделением острой и хронической стадии, а также трех этиологических типов данного заболевания. Речь идет о неправильном развитии легочной сосудистой сети с нормальной паренхимой легких и повышенным легочным сосудистым сопротивлением (ЛСС), дезадаптацией легочных сосудов с патологией паренхимы, изменении легочного кровотока и давления заклинивания легочных капилляров (PCWP)

из-за легочного венозного застоя и/или сердечной дисфункции.

К острой неонатальной легочной гипертензии относятся:

1. **Неправильное развитие легочной сосудистой сети** с нормальной паренхимой легких и повышенным ЛСС. Речь идет об альвеолярно-капиллярной дисплазии, гипоплазии легких, ацинозной дисплазии, легочной интерстициальной лимфангиэктазии, идиопатической легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), ЛГ при трисомии 21-й хромосомы, болезнях обмена, хронической плацентарной дисфункции, полицитемии.
2. **Дезадаптация легочных сосудов с патологией паренхимы** включает респираторный дистресс-синдром (РДС), транзиторное тахипноэ новоро-

дочная дисплазия, выделяемая в группе дезадаптации легочных сосудов с патологией паренхимы.

ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

Лечение острой и хронической неонатальной ЛГ главным образом симптоматическое. Оно направлено:

- на достижение прогрессивного снижения соотношения сопротивления легочных сосудов (СЛС) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС);
- поддержание адекватной оксигенации тканей до того момента, как снизится СЛС.

Специализированная терапия проводится в отношении всех сопутствующих паренхиматозных заболеваний легких. Алгоритм интенсивной терапии острой



Рисунок 1. Новорожденный в отделении реанимации при неонатальном сепсисе

дочных, синдром аспирации мекония, врожденную и неонатальную пневмонию, синдром утечки воздуха, врожденный и ранний неонатальный сепсис, тяжелую асфиксию при рождении.

3. **Изменение легочного кровотока и давления заклинивания легочных капилляров (PCWP)** в связи с легочным венозным застоем и/или сердечной дисфункцией, включая мальформации, лево-правый шунт при открытом артериальном протоке (ОАП), врожденный порок сердца (ВПС) — тотальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛ), синдром гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС), коарктацию аорты (КоА); диастолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ), недостаточность функции ЛЖ, цитомегаловирусную инфекцию.

В хронической неонатальной ЛГ центральную позицию занимает бронхоле-

НЛГ заключается в последовательном соблюдении следующих принципов:

1. Строгий лечебно-охранительный режим с применением адекватной седации и анальгезии для предотвращения развития легочно-гипертензивных кризов.
2. Респираторная терапия, направленная на оптимизацию или снижение легочного объема в зависимости от наличия фонового паренхиматозного заболевания легких (рис. 1).
3. Инотропная/вазопрессорная терапия и оптимизация инфузионной терапии, направленной на достижение верхней границы нормы артериального давления (АД).
4. Применение вазодилататоров для снижения тонуса легочных сосудов.
5. ЭКМО как вершина всей интенсивной терапии при невозможности стаби-

лизации состояния новорожденного на фоне проводимой терапии и необходимости дать отдых его легким и сердцу.

Один из основных и наиболее важных компонентов терапии острой и хронической НЛГ — использование селективных вазодилататоров. Однако сегодня в РФ отсутствуют лекарственные средства, зарегистрированные для применения у новорожденных по этим показаниям. К препаратам первой линии терапии относится NO. При недостаточном и/или отрицательном ответе на проводимую ингаляцию NO к лече-

NO увеличивает парциальное давление артериального кислорода (PaO₂) путем расширения легочных сосудов в отделах легкого с наилучшей вентиляцией, перераспределяя таким образом легочный кровоток от отделов с низким уровнем вентиляции/перфузии (V/Q) к отделам с нормальными уровнями.

NO системно поглощается при вдыхании. Большая его часть пересекает легочное капиллярное русло, где соединяется с гемоглобином, который насыщен кислородом на 60–100 %. При таком уровне насыщения кислородом NO соединяется преимущественно с оксигемоглобином,

оснащенных устройствами регулирования потока и приборами мониторинга концентрации ингаляционных газов. Стоимость дозирующей системы и системы мониторинга — до 3 млн рублей. Необходимость периодической закупки баллонов с NO и сложная логистика существенно ограничивают доступность NO-терапии в практической медицине. Средняя стоимость пятидневного курса ингаляционной NO-терапии в США составляет 12 тыс. долларов. При этом, согласно приложению № 6 к «Порядку оказания медицинской помощи по профилю "неонатология"», утвержденному приказом Минздрава РФ от 15 ноября 2012 г. № 921н, установка для проведения ингаляции оксидом азота входит в стандарт оснащения отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

ПЕРЕДОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

Во ФГУП «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики» (РФЯЦ-ВНИИЭФ) в 2018 году была разработана технология синтеза оксида азота в газовом разряде (ГР) из окружающего воздуха. Технология основана на процессе окисления атмосферного азота в неравновесной плазме ГР и отличается высокой точностью наработки и стабильным поддержанием концентрации NO в дыхательной смеси.

На основе технологии разработан и создан аппарат для ингаляционной терапии оксидом азота АИТ-NO-01 «Тианокс» (рис. 2), получивший регистрационное удостоверение в 2020 году. Аппарат обеспечивает синтез NO из воздуха непосредственно во время проведения терапии и подачу оксида азота в дыхательный контур пациента, а также регулировку и непрерывный мониторинг концентрации NO в дыхательной смеси. Технические решения, используемые в аппарате, защищены пятью патентами РФ, а сам он не имеет аналогов в мире.

Технические характеристики аппарата «Тианокс»:

- исходный газ — воздух;
- терапевтические дозы NO в дыхательном контуре — от 1 до 100 ppm;
- шаг регулирования концентрации NO — 1 ppm;
- температура газа на выходе из аппарата — комнатная;
- мониторинг NO, NO₂ — непрерывный;
- установка пороговых концентраций — NO max, NO min, NO₂ max;
- продувка измерительных датчиков — автоматическая;
- габаритные размеры: диаметр основания — 0,7 м, высота — 1,4 м;



Рисунок 2. Аппарат для ингаляционной терапии оксидом азота АИТ-NO-01 «Тианокс»

- питание — 220В / 50Гц;
- потребляемая мощность — не более 100 Вт.

Все узлы и блоки аппарата размещены на передвижной стойке с пятилучевым основанием. В центральной части стойки расположено выдвижное устройство для стопорения движения.

Схема работы аппарата приведена на рис. 3. Синтез NO осуществляется в разрядной камере в импульсно-периодическом разряде из окружающего воздуха. Синтезируемая в генераторе NO-содержащая газовая смесь с объемной скоростью 0,45 ± 0,2 л/мин поступает в блок очистки. Принцип его действия основан на процессе химической адсорбции NO₂. Далее газ подается в терапевтический контур пациента. В контуре NO перемешивается с основным дыхательным потоком, который может подаваться из внешнего автомата (аппарат ИВЛ, компрессор, концентратор кислорода и т.п.) или из встроенного блока подачи воздуха аппарата.

Непосредственно перед подачей пациенту из дыхательного контура забирается проба газа для анализа в блоке мониторинга. Объемная скорость газа, поступающего на мониторинг, — 0,45 ± 0,2 л/мин. Для анализа поступающего газа в блоке мониторинга применяются электрохимические измерительные датчики NO и NO₂. Сигналы с датчиков подаются на нормирующие усилители, после чего переводятся в цифровой вид на аналого-цифровом преобразователе и поступают на обработку в микропроцессорный контроллер.

Микропроцессор выполняет пересчет сигнала в измеряемую величину с учетом единиц измерения (ppm для NO и NO₂) и выводит результат измерения на дисплей, расположенный на передней панели блока. Для поддержания точности измерений периодически включается режим продувки электрохимических датчиков воздухом. Продувка

Оксид азота больше не является офф-лейбл терапией! Его ингаляции через генератор проводятся на оборудовании с регистрационным удостоверением по медтехнологии, описанной в клинических рекомендациях «Легочная гипертензия у детей» и других руководствах. Теперь не нужно оформлять дополнительные согласия на использование NO

нию подключают инфузию простагландина E1. При легочно-гипертензивном кризе (ЛГК) максимальную эффективность показала инфузия левосимендана. Его же рекомендуется применять и при максимальных уровнях инотропной терапии.

Вторая линия терапии предполагает пероральный прием силденафила и бозентана. Ее следует рассматривать и при отсутствии возможности применения рекомендованных селективных вазодилататоров. Все перечисленные препараты в неонатологии относятся к категории офф-лейбл.

ГАЗОВАЯ СМЕСЬ

Особое место в списке вазодилататоров занимает самый необычный препарат в практике неонатологов — газовая смесь оксида азота в азоте, единственная, подтвердившая свое вазоактивное действие у новорожденных в многоцентровых клинических исследованиях. В конце 1999 года в США FDA одобрило ингаляцию оксида азота для лечения ЛГ у новорожденных и недоношенных детей со сроком гестации не ниже 35 недель.

NO — прозрачный газ без цвета и запаха, достаточно летучий и неустойчивый. Молекула NO — короткоживущее соединение. Срок ее стабильного существования во внешней среде составляет около 10 секунд, в организме человека — 2–4 секунды.

Оксид азота для ингаляции — это газобразная смесь окиси азота и азота: 0,08 % и 99,92 % соответственно для 800 ppm (частей на миллион) и 0,1 % и 99,9 % соответственно для 1000 ppm. NO, производимый многими клетками тела, способствует расслаблению гладких мышц кровеносных сосудов. Оксид азота связывается с гемовой группой цитозольной формы гуанилатциклазы, активируя ее и повышая внутриклеточные уровни циклического гуанозин-3',5'-монофосфата, что приводит к расширению кровеносных сосудов.

При ингаляции NO выборочно расширяет легочную сосудистую систему, оказывая минимальное воздействие на сосуды большого круга кровообращения за счет активного связывания гемоглобина. Существует мнение, что

образуя метгемоглобин и нитрат. При низкой насыщенности кислородом NO может объединиться с дезоксигемоглобином, временно образуя нитрозилгемоглобин, который под действием кислорода превращается в окиси азота и метгемоглобин. В пределах легочной системы NO способен соединяться с кислородом и водой, образуя диоксид азота и нитрит, которые вступают в реакцию с оксигемоглобином, в результате чего возникают метгемоглобин и нитрат. Эти конечные продукты оксида азота преимущественно и поступают в системный кровоток.

Способ применения и дозы. Стартовая терапия: 20 ppm, при необходимости дробное увеличение до 40 ppm. Если в течение 30 минут эффекта от NO не наблюдается, необходимо отключить подачу газовой смеси и потом возобновить ингаляцию оксида азота через 6 часов. При положительном эффекте проводится снижение до 5 ppm за 6–24 часа с шагом в 2–5 ppm каждые 6 часов; снижение до 1 ppm в течение 1–5 суток с шагом в 1 ppm в течение 6–12 часов. Критерии отмены терапии оксидом азота: PaO₂ >50–60 мм рт. ст., FiO₂ <0,6, NO = 1 ppm в течение 60 минут. Продолжительность терапии определяется состоянием больного.

За рубежом и в нашей стране NO для ингаляций получают путем химического синтеза на стационарных станциях. Затем баллоны со смесью NO и азота поставляются в лечебные учреждения. Подачу NO из баллонов в дыхательный контур пациента осуществляют при помощи дозирующих



Рисунок 3. Схема работы генератора оксида азота «Тианокс»

ПРАКТИКУМ РЕАНИМАТОЛОГА

Генератор оксида азота «Тианокс» в неонатологии

◀ Продолжение, начало на стр. 8

производится автоматически и не требует вмешательства оператора, а ее периодичность определяется системой внутренней диагностики. После мониторинга газовая смесь проходит очистку от нитрозных газов в нейтрализаторе.

Нейтрализатор представляет собой двухкомпонентный адсорбционно-каталитический деструктор. Аппарат может работать с различными типами дыхательных контуров, конкретное исполнение которых зависит от методики проведения NO-терапии. Подключение аппарата к дыхательному контуру осуществляется подсоединением линии подачи NO и линии мониторинга NO и NO₂ к магистрали вдоха пациента (рис. 4). На линии подачи NO к штуцеру (1) блока очистки подсоединяется трубка (2). Второй конец трубки через

вирусо-бактериальный гидрофобный фильтр (5) подсоединяется к магистрали вдоха пациента (6). Гидрофобные фильтры установлены для предотвращения опасности перекрестной контаминации пациента и аппарата. На линии мониторинга к штуцеру блока мониторинга (3) подсоединяется трубка (4). Второй конец трубки (2) через вирусо-бактериальный гидрофобный фильтр (5) подсоединяется к магистрали вдоха пациента (6).

Тип соединения с аппаратом — разъем типа Luer lock. Регулировка концентрации NO в дыхательном контуре производится по показаниям блока мониторинга. Измерение концентрации производится в непрерывном режиме. Влияние аппарата на исходный поток дыхательной смеси сведено к минимуму за счет согласования объемной скорости потока,

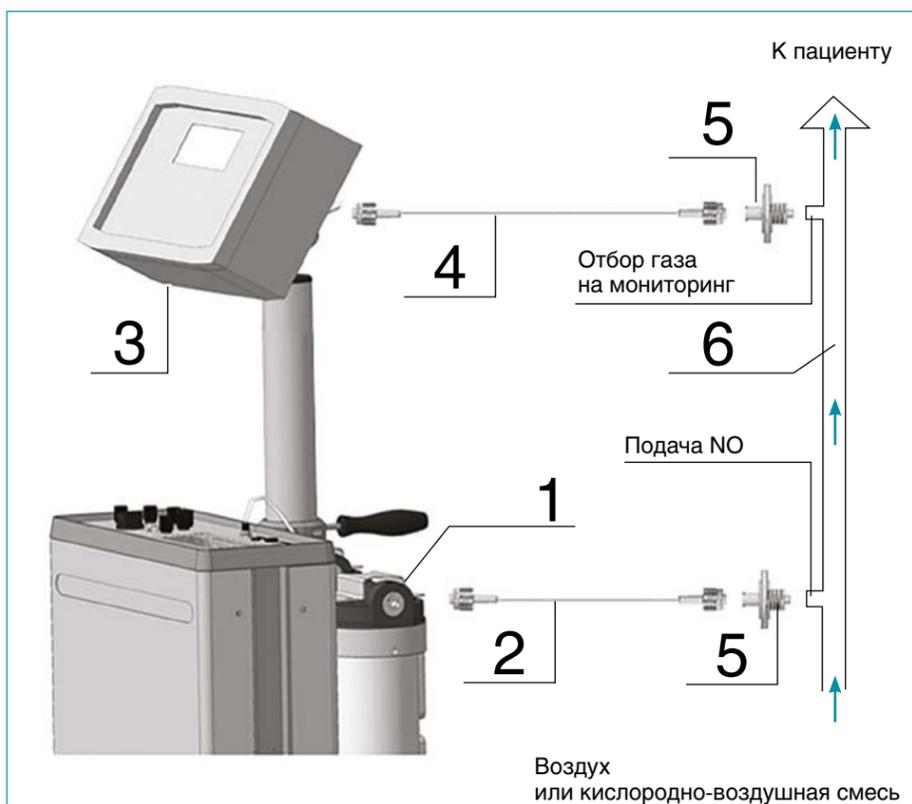


Рисунок 4. Подключение аппарата к дыхательному контуру осуществляется подсоединением линии подачи NO и линии мониторинга NO и NO₂ к магистрали вдоха пациента



Рисунок 5. Генератор оксида азота «Тианокс» 109 вырабатывает NO для новорожденного с острой НЛГ

подаваемого в дыхательный контур, и потока, забираемого на газоанализ.

Точность поддержания и широкий диапазон выходных концентраций оксида азота позволяют реализовать все известные методики ингаляционной NO-терапии.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

С 2020 по 2022 г. в отделении анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии отдела неонатальной и детской хирургии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России проведена ингаляция NO через генератор оксида азота «Тианокс» 109 новорожденным с острой НЛГ: 75 детям с врожденной диафрагмальной грыжей, трем — с кистозно-аденоматозной мальформацией легкого (большие и огромные комплексы), одному — с врожденным пороком развития и синдромом утечки воздуха (рецидивирующий пневмоторакс), одиннадцати — с врожденной пневмонией, пяти — с неонатальным сепсисом, двум — с неиммунной водянкой плода и новорожденного, еще

двум — с критическими ВПС, десяти — с множественными пороками развития (рис. 4). В 2023 году планируется использование аппарата у новорожденных с хронической НЛГ (бронхолегочная дисплазия).

Основным организационным выводом, сделанным по результатам работы с генератором оксида азота, стало понимание: оксид азота больше не является off-label терапией! Ведь использование ингаляции NO через генератор осуществляется с применением медицинского оборудования, имеющего регистрационное удостоверение по медицинской технологии, описанной в клинических рекомендациях «Легочная гипертензия у детей», а также методических и национальных руководствах. И, главное, теперь не требуется оформления никаких дополнительных согласий на использование NO.

Хочется остановиться на технических и медицинских преимуществах аппарата:

- время подключения NO сократилось до 45 секунд, уменьшилось также время на принятие решения о подключении NO дежурными анестезиологами-реаниматологами;
- не нужно больше тратить драгоценные минуты на переключение баллонов с оксидом азота — в результате исчезли ЛПК, связанные с таким переключением;
- не требуется проведения процедуры по калибровке сенсоров мониторинга NO и NO₂;
- расширились показания для подключения ингаляции оксида азота. Так, в 2022 г. проведена первая транспортировка новорожденного с использованием генератора оксида азота «Тианокс». В перспективе в РФЯЦ-ВНИИЭФ совместно с ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России запланированы разработка и создание переносной версии «Тианокса».

Итак, ингаляция NO у новорожденных и недоношенных детей — это проверенная «спасающая» технология с высоким уровнем доказательности при острой и хронической НЛГ (рис. 5). Применение технологии ингаляции NO с помощью генератора оксида азота — доступная и максимально разработанная методика в неонатологии. 🌐

АБВ
ПРЕСС

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО —
СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

abvpress.ru
medvedomosti.media
netoncology.ru

Урология сегодня

Онкология Сегодня

ОНКОУРОЛОГИЯ

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

Российский Биотерапевтический Журнал

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

Акушерство и гинекология

Невро-мышечные БОЛЕЗНИ

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

САРКОМЫ

Тазовая хирургия и онкология

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

КЛИНИЦИСТ

MD-ONCO

Московская Эндокринология СЕГОДНЯ

Гастроэнтерология СЕГОДНЯ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

КЛИНИЦИСТ

СА A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание



FarmaMondo

ОТКРЫВАЯ ДОСТУП К ИННОВАЦИОННЫМ ПРЕПАРАТАМ

100+

ЛЕТ ОПЫТА

70+

СТРАН

3000+

ГЛОБАЛЬНАЯ СЕТЬ МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНТАКТОВ

ФАРМАМОНДО – швейцарский глобальный поставщик медицинских услуг. Обладая высокой экспертизой в вопросах этики, нормативной документации, работая в тесном сотрудничестве с медицинским сообществом, мы обеспечиваем доступ к передовым инновационным медицинским технологиям и препаратам по всему миру.

НАШИ ПАРТНЕРЫ



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ КОМПАНИИ

Мы работаем с инноваторами в областях онкологии, гематологии, неврологии, эндокринологии, иммунологии, кардиологии и многих других



ПАЦИЕНТСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ

Совместно с пациентскими организациями мы стремимся к тому, чтобы каждый пациент получал необходимое ему, современное лечение



МЕДИЦИНСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ И АПТЕКИ

Мы работаем с сотрудниками здравоохранения по всему миру, чтобы эффективные разработки становились доступными в каждой стране и в каждом регионе



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СООБЩЕСТВА

В партнерстве с национальными и международными профессиональными медицинскими сообществами мы стремимся сделать передовые инновационные методы лечения общедоступными для врачей

НОВОСТИ



ВОЗ требует повысить выживаемость новорожденных

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) настаивает на необходимости повышения показателей выживаемости и благополучного развития новорожденных.

ТРЕВОЖНАЯ СТАТИСТИКА

Несмотря на общемировое снижение числа случаев смерти новорожденных с 5 миллионов в 1990 г. до 2,4 миллиона в 2019 г., сокращение этого показателя можно считать лишь промежуточным достижением современной медицины. ВОЗ призывает педиатров и дальше бороться за детские жизни, принимая во внимание тот факт, что наибольший риск смерти угрожает малышам в первые 28 дней после появления на свет.

В 2019 г. 47 % всех случаев смерти детей в возрасте до пяти лет в мире произошли в неонатальный период, при этом около одной трети из них умерли в течение суток после рождения, а три четверти — на первой неделе жизни.

Смерть детей в течение первых 28 дней после рождения, напоминают эксперты ВОЗ, происходит из-за врожденных пороков и патологических состояний, связанных с отсутствием качественной помощи при родах либо квалифицированного ухода и лечения сразу после рождения и в течение первых дней жизни.

В большинстве случаев причиной смерти новорожденных становятся преждевременные роды, осложнения интранатального периода (асфиксия в родах или отсутствие дыхания при рождении), инфекции и врожденные пороки внутриутробного развития.

В России подавляющее большинство детей появляются на свет в роддомах, но в мире это далеко не всегда так. По статистике, у женщин, получающих патронажную помощь профессиональных акушерок, прошедших соответствующее обучение, вероятность потерять ребенка снижается на 16 %, а риск преждевременных родов — на 24 %.

УРОВЕНЬ РИСКА

В 2019 году в течение первого месяца жизни умерли 2,4 миллиона детей. Каждый день обрывается жизнь приблизительно 6 700 новорожденных, что, как уже говорилось, составляет 47 % всей летальности у детей до пяти лет. А в 1990 году этот показатель был равен 40 %. И это при том, что за последние 30 с лишним лет удалось достичь



значительного прогресса в обеспечении выживания новорожденных, сократив их смертность вдвое. Вместе с тем снижение летальности среди новорожденных в 1990–2019 гг. происходило медленнее, чем среди детей младше пяти лет.

Доля неонатальной смертности в структуре летальности по-прежнему относительно низка в странах Африки к югу от Сахары (36 %), которая остается регионом с самыми высокими показателями смертности детей до пяти лет. В Европе и Северной Америке, где смертность детей этого возраста является самой низкой в регионе, на неонатальный период приходится 54 % летальных случаев у детей, не достигших пятилетнего возраста. Особенно выделяется Южная Азия, где доля случаев смерти новорожденных одна из самых высоких (62 %) при относительно высоких показателях смертности детей в возрасте до пяти лет.

В 2019 г. самый высокий уровень смертности новорожденных, составивший 27 случаев на тысячу живорождений, отмечался в странах Африки к югу от Сахары, за которыми следовали Центральная и Южная Азия (24 летальных исхода на тысячу живорождений). У ребенка, родившегося к югу от Сахары или в Южной Азии, вероятность умереть в первый месяц жизни в 10 раз выше, чем у появившегося на свет в западной стране с высоким уровнем дохода.

ПРИЧИНЫ И СТРАТЕГИЯ

Подавляющее большинство всех случаев смерти в неонатальный период (75 %) приходится на первую неделю жизни, причем около миллиона новорожденных умирают в течение первых 24 часов. В 2017 г. причинами неонатальной летальности были преждевременные роды, осложнения интранатального периода (родовая асфиксия или отсутствие дыхания при рождении), инфекции и врожденные пороки развития (ВПР). По завершении неонатального периода и в течение последующих пяти лет жизни основными причинами смерти становятся пневмония, диарея, ВПР и малярия, а в качестве сопутствующего фактора выступает неполноценное питание, повышающее подверженность детей тяжелым заболеваниям.

ПРИОРИТЕТНЫЕ СТРАТЕГИИ

Подавляющее большинство случаев смерти новорожденных приходится на страны с низким и средним уровнем дохода. Широкий

охват матерей и детей качественной дородовой, квалифицированной перинатальной и послеродовой помощью, а также выхаживание недоношенных и больных детей позволяют повысить выживаемость и укрепить здоровье новорожденных, избежав предотвратимых случаев мертворождения. Там, где успешно действуют программы патронажной акушерской помощи, патронаж способствует снижению числа преждевременных родов на 24 %.

Программа патронажной акушерской помощи представляет собой модель, в рамках которой акушерка или группа акушерок оказывают помощь одной и той же женщине в течение беременности, родов и в послеродовой период, обращаясь при необходимости за поддержкой к врачам. Увеличение числа родов в медицинских учреждениях (почти 80 % во всем мире) создает широкие возможности для обеспечения базового ухода за новорожденными, а также для выявления и ведения новорожденных из группы повышенного риска.

Лишь немногие женщины и новорожденные остаются в медицинском учреждении в течение рекомендованных 24 часов после рождения — критического периода, чреватого развитием осложнений. Кроме того, многие новорожденные умирают дома из-за ранней выписки из больницы, недоступности помощи и несвоевременного обращения за ней. Важнейшую роль в обеспечении охвата помощью новорожденных и их семей играют четыре рекомендуемых послеродовых осмотра в медицинском учреждении или на дому.

БАЗОВЫЙ УХОД

Всех новорожденных необходимо обеспечить следующими видами помощи:

- содержание в тепле (обеспечение контакта кожа к коже между матерью и ребенком);
- гигиенический уход за пуповиной и кожей;
- раннее и исключительно грудное вскармливание;
- осмотр для выявления признаков серьезных заболеваний или потребностей в дополнительном уходе (например, у новорожденных с низкой массой тела, больных или детей от ВИЧ-инфицированных матерей);
- профилактические мероприятия (например, вакцинация БЦЖ и против гепатита В, офтальмологическая профилактика).



Десять стран с самыми высокими показателями смертности новорожденных, 2019 г.

Страна	Число случаев смерти новорожденных за год
Индия	522 000
Нигерия	270 000
Пакистан	248 000
Эфиопия	99 000
Республика Конго	97 000
Китай	64 000
Индонезия	60 000
Бангладеш	56 000
Афганистан	43 000
Танзания	43 000