

А.Г. Румянцев

ПРИОРИТЕТЫ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ ПЕДИАТРИИ В КОНТРОЛЕ МЛАДЕНЧЕСКОЙ И ДЕТСКОЙ СМЕРТНОСТИ*

ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, РФ



Демографические и медицинские показатели, такие как младенческая, детская и материнская смертность, отражают уровень государственной организации здравоохранения и здоровьесбережения населения. Сравнительные показатели с развитыми странами Европы и США свидетельствуют о последовательном улучшении этих показателей в Российской Федерации. Однако мировые тенденции демонстрируют наметившуюся стагнацию этих показателей, связанную с миграционными процессами, локальными войнами, угрозами нарастающих внешних причин, глобализацией распространения инфекций. В этой связи на первый план выступают фундаментальные научные исследования биологии развития плода и ребенка, его взаимоотношений с матерью в формировании иммунной системы и микробиоты. На основе молекулярно-генетических и биоинформационных исследований обсуждаются новые возможности для пренатального, неонатального и постнатального скрининга в диагностике наследственных, генетических заболеваний и синдромов, возможности мониторинга и профилактики перинатальных расстройств, распространенных инфекций и травм у детей с точки зрения биологического контроля демографических показателей в стране.

Ключевые слова: младенческая, детская и материнская смертность, пренатальный и неонатальный скрининг, постнатальный мониторинг первичных иммунодефицитов и профилактика генетических и инфекционных заболеваний.

Цит.: А.Г. Румянцев. Приоритеты фундаментальной педиатрии в контроле младенческой и детской смертности. *Педиатрия*. 2019; 98 (2): 8–13.

A.G. Rumyantsev

PRIORITIES OF FUNDAMENTAL PEDIATRICS IN CONTROL OF INFANT AND CHILD MORTALITY

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Demographic and medical indicators, such as infant, child and maternal mortality, reflect the level of public health organization and public healthcare. Comparative indicators with developed countries of Europe and the United States indicate a consistent improvement in these indicators in the Russian Federation. However, global trends demonstrate the emerging stagnation of these indicators associated with migration processes, local wars, threats of increasing external causes, globalization of infections. In this regard, fundamental research of fetus and child developmental

*Краткое изложение пленарного доклада на XXI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 15.02.2019 г.

Контактная информация:

Румянцев Александр Григорьевич – д.м.н., проф., акад. РАН, Президент НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный редактор журнала им. Г.Н. Сперанского Педиатрия
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (495) 287-65-70, E-mail: rum@niidg.ru
 Статья поступила 15.02.19, принята к печати 23.03.19.

Contact Information:

Rumyantsev Alexander Grigoryevich – MD., prof., academician of RAS, president of National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, chief editor of Peditria, Journal named after G.N. Speransky
Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7, Samory Mashela str., 1
Tel.: (495) 287-65-70, E-mail: rum@niidg.ru
 Received on Feb. 15, 2019, submitted for publication on Mar. 23, 2019.

biology, its relationship with the mother in formation of immune system and microbiota comes to the fore. Based on molecular genetic and bioinformatic research, new opportunities are discussed for prenatal, neonatal and postnatal screening in diagnostic of hereditary, genetic diseases and syndromes, the possibility of monitoring and preventing perinatal disorders, common infections and injuries in children from point of view of biological control of demographic indicators in the country.

Keywords: infant, child and maternal mortality, prenatal and neonatal screening, postnatal monitoring of primary immunodeficiencies and prevention of genetic and infectious diseases.

Quote: A.G. Rumyantsev. Priorities of fundamental pediatrics in control of infant and child mortality. *Pediatrics*. 2019; 98 (2): 8–13.

Сравнение показателей младенческой, детской и материнской смертности в Российской Федерации с мировыми показателями свидетельствует о том, что эти показатели неуклонно снижаются, что соответствует аналогичным тенденциям в развитых странах мира (рис. 1–3). По предварительным данным, в 2018 г. показатели младенческой смертности составили 5,5‰, детской – 70,9 на 100 тыс населения соответствующего возраста, материнской – 8,4‰.

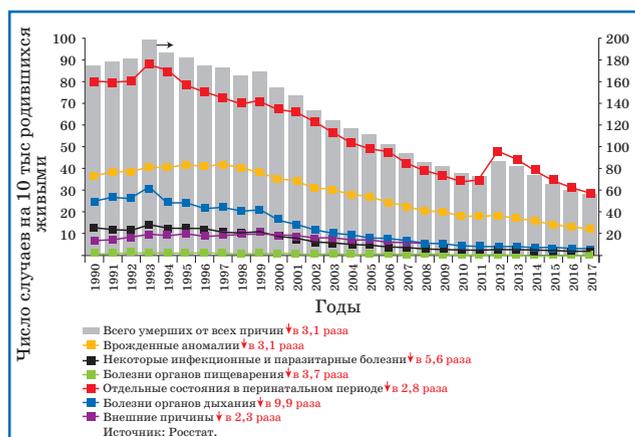


Рис. 1. Динамика показателей младенческой смертности в РФ с 1990 по 2017 гг.: младенческая смертность снижается по всем классам причин смертности, но наименее интенсивно – от внешних причин и отдельных состояний в перинатальном периоде.

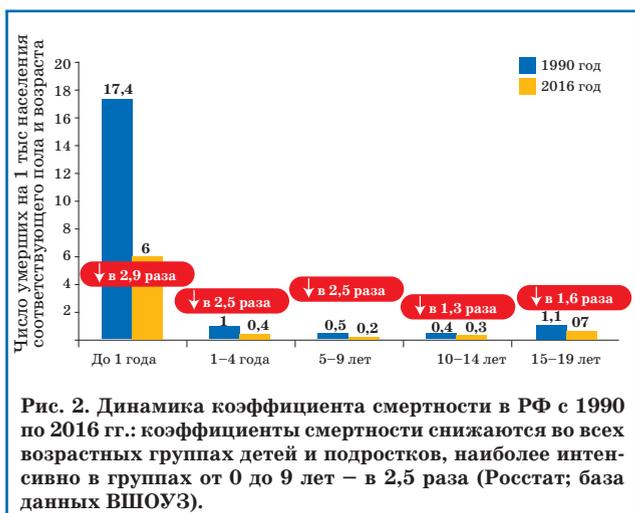


Рис. 2. Динамика коэффициента смертности в РФ с 1990 по 2016 гг.: коэффициенты смертности снижаются во всех возрастных группах детей и подростков, наиболее интенсивно в группах от 0 до 9 лет – в 2,5 раза (Росстат; база данных ВШОУЗ).

Национальный проект «Здравоохранение» в России предусматривает к 2024 г. дальнейшее снижение младенческой смертности на 18% (с 5,5 до 4,5 случаев на 1 тыс родившихся живыми),

детской смертности от 0 до 14 лет – на 40% (с 70,9 до 42,5 случаев на 100 тыс населения соответствующего возраста), материнской – на 20% (с 8,4 до 7,0 на 1000 детей, родившихся живыми). Прогресс в контроле демографических и медицинских показателей, характеризующий уровень национального здравоохранения и государственный контроль народосбережения, опирается на программы государственного финансирования материально-технической базы учреждений родовспоможения и детства и внедрения новых технологий ранней диагностики врожденных пороков развития, выхаживания недоношенных детей, профилактики болезней органов дыхания, инфекций и перинатальных расстройств.

Мировые тенденции в контроле демографических показателей свидетельствуют об их стагнации в развитых странах. Более того, миграционные процессы, локальные войны и продолжающееся неконтролируемое увеличение населения Африки и Юго-Восточной Азии, появление новых инфекций, глобализация эпидемий и другие процессы существенно корректируют оптимистические планы врачей. В течение последних 3 лет количество недоношенных детей в развитых странах растет, причем у них сохраняются высокие показатели смертности, инвалидности, увеличилась материнская смертность за счет женщин-мигрантов, не обеспеченных адекватным

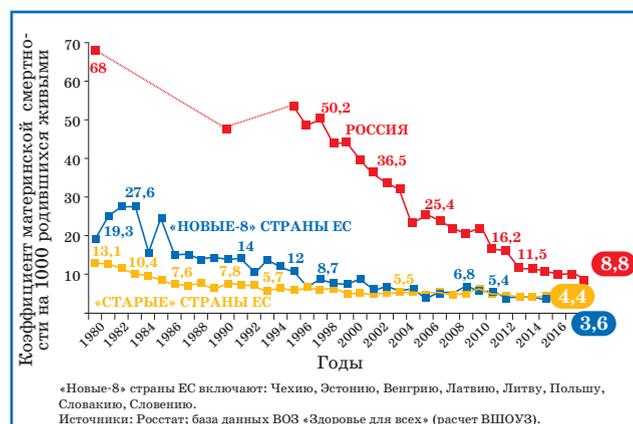


Рис. 3. Динамика коэффициента материнской смертности в 1980–2016 гг. в РФ и странах ЕС: коэффициент материнской смертности (число умерших женщин в период беременности или в течение 42 дней после ее окончания от любого патологического состояния на 1000 родившихся живыми в год) в РФ снижается, но в 2017 г. в 2,4 раза выше, чем в «новых-8» странах ЕС.

дородовым патронажем. В США, совокупный вклад в здравоохранение которых составляет 17,2% доли ВВП, в течение последних 10 лет показатели младенческой смертности не демонстрируют определенного эффекта и находятся в пределах 5,8‰, а показатели материнской смертности достигли 26,4‰.*

В этой связи на первый план борьбы за сохранение здоровья детей выступают фундаментальные научные открытия в педиатрии, к которым в первую очередь могут быть отнесены новые данные о взаимоотношениях матери и ребенка (рис. 4). Мать и плод обмениваются клетками, формируя биологическую химеру, способную не отторгнуть друг друга в течение беременности. Клетки плода обнаруживаются в крови матери между 4-й и 6-й неделями гестации, достигая пика до 100% на 36-й неделе гестации. При нормальной беременности во II триместре число клеток плода в венозной крови матери составляет 1–6 клеток/мл, а при патологии беременности количество циркулирующих клеток плода возрастает до 20–1500 клеток/мл. Этот факт использован для революционного развития пренатальной диагностики на основе секвенса и расшифровки генома плода, что сделало возможным разработку и использование официальных коммерческих тестов на генетические аутовоспалительные и иммунодефицитные заболевания и синдромы. Важно, что эти исследования не требуют амнио- и кордоцентеза, а возможности, которые представляет собой развитие генотехнологий, дают возможность работать не только с геномом, но и с экзомом, проводить протеомный и другие виды анализов.

Многочисленные белки и клеточные элементы матери, передающиеся плоду, в частности, иммунные эффекторы и антитела, с одной стороны, обеспечивают новорожденному необходимую защиту от инфекционных патогенов в раннем возрасте, а, с другой – способны вызвать ряд патологических процессов (табл. 1). Приведенные в табл. 1 данные свидетельствуют о том, что вышеназванные процессы составляют комплекс перинатальных расстройств, связанный с нарушениями иммунитета новорожденных, сходными с реакциями трансплантат против хозяина или хозяин против трансплантата, что требует принципиальных изменений в развитии диагностических и лечебных опций, способных предупредить или эффективно ликвидировать возникающие расстройства у новорожденных.

Существенный прогресс достигнут в перинатальной эпидемиологии, прежде всего в выявлении пороков сердца и сосудов и их коррекции с использованием внутриутробных хирургических операций или постнатальной плановой хирургии в первые дни жизни ребенка.

Традиционный фокус неонатального скрининга на наследственные метаболические нару-

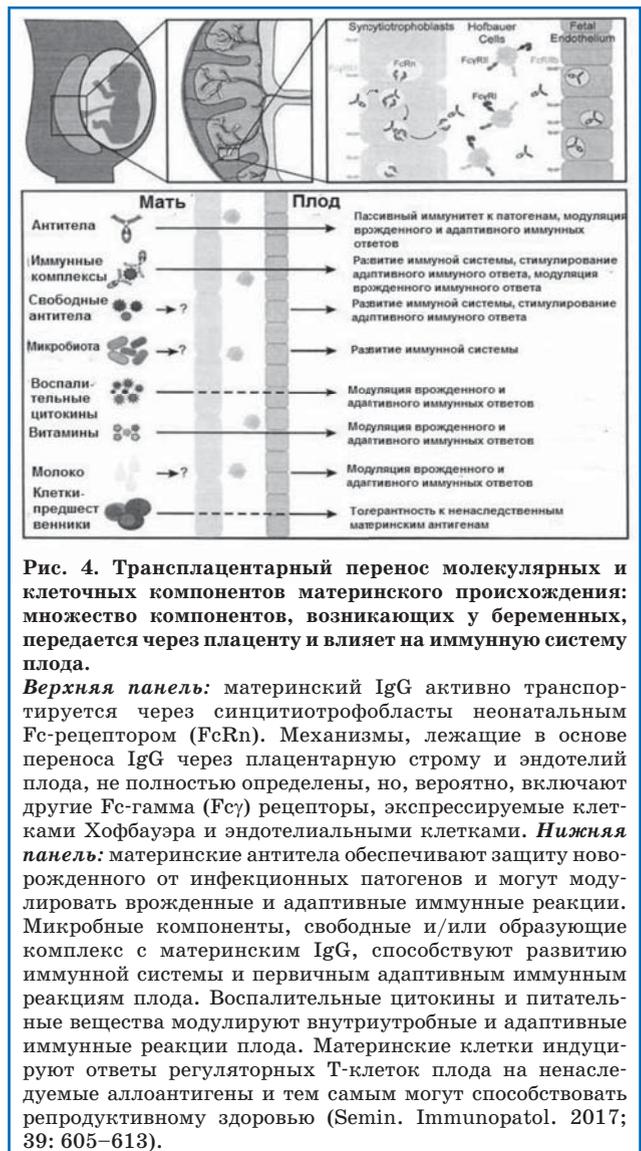


Рис. 4. Трансплацентарный перенос молекулярных и клеточных компонентов материнского происхождения: множество компонентов, возникающих у беременных, передается через плаценту и влияет на иммунную систему плода.

Верхняя панель: материнский IgG активно транспортируется через синцитиотрофобласты неонатальным Fc-рецептором (FcRn). Механизмы, лежащие в основе переноса IgG через плацентарную строму и эндотелий плода, не полностью определены, но, вероятно, включают другие Fc-гамма (Fcγ) рецепторы, экспрессируемые клетками Хофбауэра и эндотелиальными клетками. **Нижняя панель:** материнские антитела обеспечивают защиту новорожденного от инфекционных патогенов и могут модулировать врожденные и адаптивные иммунные реакции. Микробные компоненты, свободные и/или образующие комплекс с материнским IgG, способствуют развитию иммунной системы и первичным адаптивным иммунным реакциям плода. Воспалительные цитокины и питательные вещества модулируют внутриутробные и адаптивные иммунные реакции плода. Материнские клетки индуцируют ответы регуляторных Т-клеток плода на ненаследуемые аллоантигены и тем самым могут способствовать репродуктивному здоровью (Semin. Immunopatol. 2017; 39: 605–613).

шения или заболевания (государственный скрининг в России на 5 заболеваний, коммерческий тест «Пяточка» на 36 обменных заболеваний и др.), которые отвечают за значительную заболеваемость и смертность, если лечение не начать рано, также смещается к генетическому и мутационному сканированию всего генома плода с использованием анализа бесклеточной ДНК ребенка в венозной крови матери в те же сроки, что и хромосомные заболевания, т.е. на 5–6-й неделе гестационного возраста.

Эпидемиологические, клинические, клеточные и молекулярные данные указывают на то, что условия жизни плода играют решающую роль в дальнейшем развитии ребенка. Исследования в области биологического программирования плода представляют научный и практический интерес. Например, биология теломер может представлять общие механизмы программирования плода и, главное, связывания с последующей предрасположенностью к комплексным расстройствам здоровья.

Исследования последних лет показали, что множественные факторы влияют на процесс

Антитела матери, передающиеся транспланцентарным путем и способные вызвать заболевания у плода/ребенка

Материнские антитела	Ассоциированное заболевание
Антиэритроцитарные	Неонатальная анемия
Антитромбоцитарные	Неонатальная тромбоцитопения
Антинейрофильные	Неонатальная нейропения
Антилимфоцитарные	Неонатальная лимфопения
Антитела к цитоплазматическим антигенам нейтрофилов (ANCA)	Неонатальный васкулит
Моноклональные IgG	Криоглобулинемия типа I Гломерулонефрит
Антинуклеидные антитела	Неонатальные болезни печени
Антифосфолипидные антитела	Преэклампсия, гибель плода
Антитиреоидные антитела	Неонатальные гипер/гипотиреоз
Антитела к десмоглину	Неонатальная пузырчатка
Антитела к миолемме	Фетальные аритмии
Антитела к рецептору ацетилхолина	Неонатальная тяжелая миастения
Антитела к ганглиозиду GM-1	Неонатальная болезнь нижних мотонейронов
Антитела к рецептору фонатов	Дефекты нервной трубки
Антитела к внутреннему фактору	Неонатальный дефицит витамина B ₁₂
Антитела к неизвестным мишеням	Неонатальный гемахроматоз (цирроз, фиброз и печеночный сидероз)

формирования иммунитета новорожденных. В этом участвуют медиаторы воспаления, микро-элементы, микробные, грибковые и вирусные продукты. Врожденные и адаптивные иммунные реакции у новорожденных также зависят от диеты матери и незаменимых микроэлементов. Все больше данных свидетельствует о том, что материнский микрохимизм и его компоненты являются ключевыми составляющими для развития иммунной системы в утробе матери и после рождения. Фактически врачи получили доступ к осмыслению программирования иммунной системы новорожденных и управлению его гомеостатической регуляции. Так, недавно разработан и введен в неонатальный скрининг в США и большинстве стран ЕС тест на нарушения иммунитета. Широкие исследования нарушений клеточной регуляции ведутся в странах Юго-Восточной Азии. Неонатальный скрининг в России для диагностики первичных иммунодефицитов с оценкой нарушений клеточной регуляции по определению нативных Т- (ТРЕК) и В- (КРЕК) лимфоцитов должен быть обязательно организован. Первые исследования теста (ТРЕК+КРЕК) отечественного производства* показали, что количество диагностированных первичных иммунодефицитов превышает эффективность сосудистого скрининга 5 заболеваний; кроме того, тест позволяет выделить группу риска, дети которой могут наблюдаться педиатром и обследоваться с помощью генетических панелей на иммунодефицит или другие генетические заболевания.**

Недавние исследования показали, что материнская микробиота передается при рождении новорожденному и оказывает влияние на

развитие и функционирование иммунитета в дальнейшей жизни ребенка. И это не случайно. Количество, например, бактериальных клеток в организме человека около $3,8 \cdot 10^{13}$, т.е. больше, чем клеток в теле человека ($3 \cdot 10^{13}$), а с учетом вирусов, грибов, архей, простейших их количество во много раз больше. Так, количество генов в метагеноме микробиоты кишечника человека составляет более 530 тыс генов, в то время как у человека – около 30 тыс генов. Изучение постнатального развития микробиоты с использованием количественной ПЦР, секвенирования генов *16S rRNA*, полногеномного секвенирования, можно надеяться, полностью изменит наше отношение к пониманию ущербности диагноза и бесполезной коррекции дисбактериоза (рис. 5 и 6) в постнатальном периоде.

Микробиота ребенка персонифицирована и окончательно устанавливается в возрасте 2 лет.

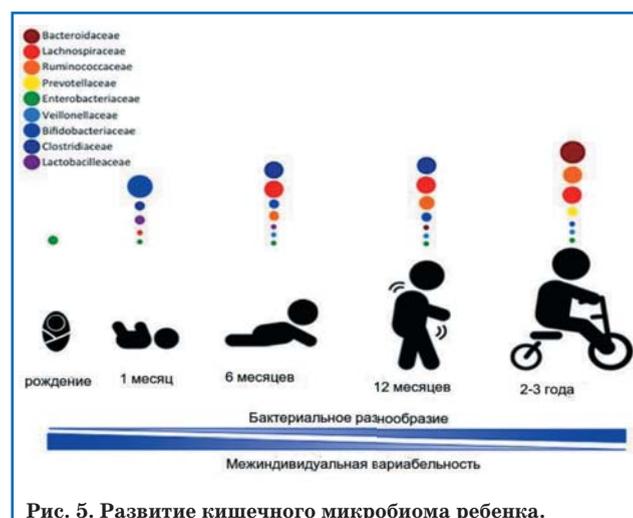


Рис. 5. Развитие кишечного микробиома ребенка.

* Набор тестов ООО «АБВ-тест» (Россия) для определения первичных иммунодефицитов (info@abc-test.ru).

**Русский медицинский журнал. 2018; 9: 29–32.

Влияние недоношенности и ВРТ/ЭКО на младенческую и детскую смертность

- Невынашивание занимает первое место среди причин смерти новорожденных (98–120 и более детей на 100 000 живорожденных, что равно примерно 1% и более в показателе младенческой смертности)
- Невынашивание связано с преждевременными родами (24–36 завершенных недель беременности); количество недоношенных детей имеет тенденцию к росту в течение последних 10 лет; показатели невынашивания различаются по регионам, коррелируют с показателями младенческой смертности и зависят от взаимодействия с акушерами
- Организационные (контроль угрозы выкидыша, асептика, антисептика, особенности внутриутробного развития, лабораторный контроль гемостаза/тромбофилии) и научные перспективы (глубокий пренатальный и неонатальный скрининг, контроль микрохимизма, обеспечение гомеостаза плода и новорожденных, научно-обоснованное питание) способны снизить число недоношенных детей
- ВРТ/ЭКО в России составляет >150 000 случаев в год; количество ВРТ за 10 лет выросло более чем в 10 раз; выход технологий – 30–35%; количество родившихся в результате ЭКО детей составляет от 2% и более от числа естественных родов
- Отрицательное влияние ВТР/ЭКО на развитие и здоровье новорожденных не доказано

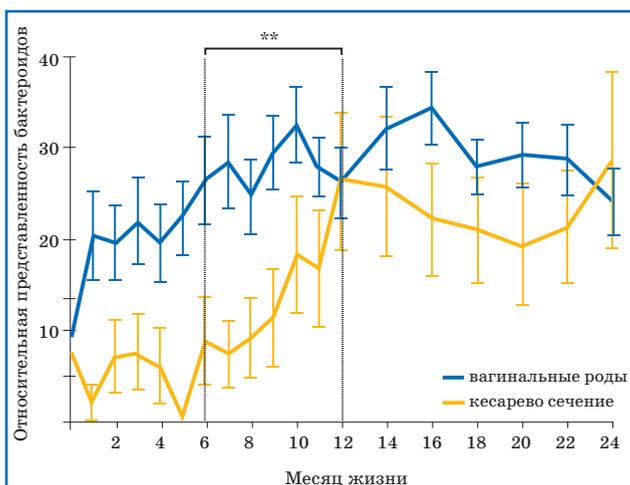


Рис. 6. Рождение при помощи кесарева сечения меняет представленность бактерий рода *Bacteroides*.

Бактерии данного рода участвуют в ферментации широкого спектра производных сахаров растительного происхождения, превращая их из потенциально токсичных веществ в полезные. Также они участвуют в метаболизме желчных кислот. Эти изменения сохраняются в течение первых 2 лет жизни (Science Translational Medicine. 2018; 8: 343–350).

Попытки модифицировать микробиоту матери во время беременности или лактации бифидобактериями или олигосахаридами, способствующими росту бифидобактерий, с целью влияния на иммунные параметры новорожденных оказались несостоятельными. В конечном итоге, дети, рожденные кесаревым сечением, к 2-м годам приходят к такому же знаменателю, что и дети, рожденные естественным путем. Эти данные свидетельствуют о том, что микробиота матери формируется внутриутробно, что вероятный механизм индукции микробиоты и воспитания толерантности (иммунитета плода) лежат в особенностях питания плода, формирования мекония и его утилизации примитивными макрофагами, с целью индукции адаптивного иммунитета.

Не исключено, что в плаценте может содержаться специфическая микробиота, которая может влиять на иммунный гомеостаз плода. Вне зависимости от будущего развития событий контроль колонизации и формирования микро-

биоты с использованием определения нуклеиновых кислот, сульфатов и патогенов позволяет управлять адаптацией новорожденного ребенка и детей раннего возраста.

Влияние недоношенности ребенка и ВРТ/ЭКО, как одного из вариантов технического многоплодия, представлено в табл. 2. Как следствие представленных данных, педиатры должны войти в контакт с акушерами для сокращения числа преждевременных родов и смертности по этой же причине. Для этого имеются технологии, перечисленные в табл. 2. Кроме того, имеются данные о связи материнской смертности со смертностью новорожденных. В то же время педиатры должны поддерживать ВРТ/ЭКО, так как все проблемы детей, рожденных в результате вспомогательных технологий, чаще всего зависят от эпигенетики их матерей и техники ЭКО. К счастью, акушеры в нашей стране в сотрудничестве с генетиками сделали прорыв в профилактике моногенных наследственных заболеваний, транслокаций, парацентрических инверсий и других заболеваний, проводя генетическую предимплантационную селекцию здоровых и/или гетерозиготных эмбрионов.

Недавние исследования под эгидой Союза педиатров России показали необходимость профилактики травм и несчастных случаев у новорожденных детей и подростков. Показано влияние легких черепно-мозговых травм на будущее развитие детей и их работоспособность. Легкие травмы могут быть связаны с синдромом тряски (шейк-синдром) при неправильном укачивании и грубом поведении родителей и старших сибсов. 7% новорожденных погибают на догоспитальном этапе, 40% – на втором году жизни и в дальнейшем число смертей от внешних причин растет до 90% и более у старших подростков 15–17 лет. Междисциплинарный и межведомственный подход к профилактике травматизма у детей должен быть предметом специальных межведомственных программ «Здоровье детей» в субъектах и, особенно, мегаполисах России.

Профилактика распространенных инфекций у детей является краеугольным камнем вли-

яния на демографические показатели страны. Необходимость введения в национальный календарь вакцин против ветряной оспы, гемофильной инфекции, гепатита А, менингококковой, ротавирусной и папилломовирусной инфекций настойчиво и последовательно доводится Союзом педиатров России до государственных структур. Надо отдать должное регулирующим органам, что все представленные вакцины зарегистрированы в России и могут использоваться населением. Более того, в практике, особенно в мегаполисах, в ходу не только российский, но и европейский и американский календари профилактических прививок. Отговорки на ограниченность ресурсов для бесплатного обеспечения всех детей необходимыми вакцинами несостоятельны. Введение этих прививок в национальный календарь реально снизит младенческую и детскую смертность, а также заболеваемость детей, взрослых и лиц старшего возраста.

Влияние образа жизни родителей на детей неоспоримо, как и связанные с ним осложнения, такие как диабет, гипертония и сердечно-сосудистые заболевания. К ним с полной уверенностью следует добавить респираторные и другие инфекции, для которых должны быть продуманы и предложены необходимые ревакцинации на основании доказанной с возрастом утраты эффективности детских и подростковых вакцинаций.

Следует также отметить необходимость развития и внедрения в практику высокотехнологичных методов диагностики и лечения детей. На примере детской гематологии/онкологии в России показано, что использование принципов доказательной медицины в течение 25 лет, а именно: организация проспективных многоцентровых кооперированных исследований эффективности лечения рака у детей в России (с 2000 г. в исследованиях участвуют Белоруссия, Казахстан, Узбекистан, Киргизия и Армения) и административного ресурса (работа с законодательной и исполнительной властью в регионах) привела к достижению мировых результатов в лечении этой группы детей, что было определено на 68-й сессии ООН в 2018 г., посвященной контролю неинфекционных заболеваний в мире.

Вклад гематологов/онкологов в снижение детской смертности у детей старше года позволил поставить под контроль значительную группу пациентов, обеспечив увеличение долгосрочной выживаемости больных в 10 раз с 6,9% в 1991 г. до 90% и более в 2018 г.

Поскольку существует тенденция развития и управления медицинскими услугами, в т.ч. в бурно развивающейся цифровой медицине, крайне важно предотвратить ошибки в стационарной, амбулаторной помощи и медицинской помощи в дошкольно-школьных и других образовательных организациях. Чаще всего данные ошибки включают сбои в междисциплинарных связях, мониторинге расстройств здоровья и болезней и, следовательно, в лечении. Кроме того, важно обеспечить непрерывность наблюдения и лечения с детского до переходного возраста. Мы должны позаботиться о тех пациентах с врожденными дефектами и приобретенными заболеваниями, которых будем передавать во взрослую сеть. Переход от поставщика первичной медицинской помощи в систему первичной медицинской помощи для взрослых является задачей управления здравоохранением, направленной на удовлетворение медицинских, психосоциальных и образовательных потребностей подростков и молодых людей с хроническими заболеваниями и инвалидностью с детства.

Использование математических моделей в практике, таких как моделирование гемодинамики, сердечного выброса, насыщения кислородом венозной крови, системной и церебральной доставки кислорода для контроля пороков сердца у детей, компьютерные программы принятия решения о лечении конкретных больных, использование их в медицинском образовании, разработка роботопротезированных аппаратов для детей с двигательными расстройствами, внедрение нанотехнологий, новых материалов для имплантатов, систем доставки лекарств, и, наконец, клеток-регуляторов и генномодифицированных клеточных продуктов – новации, за которыми реальные перспективы контроля младенческой и детской смертности.

Rumyantsev A.G.  0000-0002-1643-5960