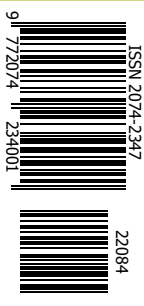


ВРАЧУ И ЧЕЛОВЕКУ!

Status Praesens

педиатрия и неонатология

#1 [84] 03 / 2022 / StatusPraesens



тема
№

Недетские ГОЛОВОЛОМКИ для педиатров и неонатологов



Запрет рекламы смесей: почему родители против? • Spina bifida: ребёнок всё-таки будет ходить! • Антибиотики при неонатальном сепсисе: результативный протокол-навигатор • Фетальная хирургия: пациент есть, но юридически — отсутствует • Скрининг на СМА: право двигаться и дышать • Нутритивная демедицина: вместо лечения достаточно правильно кормить?



Дорогие коллеги!

Показатель младенческой смертности, ставший одним из ключевых критериев в оценке качества работы системы здравоохранения, во многом зависит от **смежных показателей** — неонатальной и ранней неонатальной смертности. Труд всех медицинских работников, прилагающих свои усилия для оказания помощи беременной, роженице, родильнице и её новорождённому в перинатальный период, ориентирован на достижение общей цели. Это не только зависимость друг от друга, но и взаимное влияние.

Попытавшись увидеть картину в целом, мы убедились, что плотное междисциплинарное взаимодействие **не может быть ограничено** стенами родильного дома, оно должно стать одним из основных правил службы охраны материнства и детства. Это, разумеется, требует от нас коллегиальности в принятии сложных решений, и такая практика уже складывается на наших глазах. Например, при выявлении в ходе скрининга врождённых пороков развития у плода в состав пренатального консилиума необходимо привлекать врачей **разных специальностей**. При этом оперативные вмешательства на плоде всё чаще выполняют детские хирурги, а консолидацию всех мнений и общение с пациенткой берёт на себя её лечащий врач, акушер-гинеколог.

Другим примером успешного коллегиального решения сложных задач может стать иммунопрофилактика коклюша: известно, что вакцинация женщины с 27-й по 36-ю неделю гестации обеспечивает надёжный иммунитет её ребёнку в первые месяцы жизни, до формирования собственного поствакцинального иммунитета. К сожалению, в РФ ни национальный календарь, ни инструкция к соответствующему препарату **не предусматривают** обязательной ревакцинации для беременных, и эти правовые недочёты следует постепенно преодолевать. Именно понимание того, как опасен коклюш для непривитого младенца, даёт врачам силы разъяснять пациенткам отличия между отечественными и зарубежными подходами, целесообразность и значимость заблаговременного формирования гуморального иммунитета у матери, добиваться нужных профилактических результатов.

Таким образом, нельзя проводить смысловую черту между специальностями акушера-гинеколога, неонатолога и других врачей педиатрического профиля, разгораживать «наши» и «ваши» сферы ответственности. Чрезвычайно важно **ощущать сообщество**, слышать аргументы друг друга и все проблемы решать совместно, в едином перинатальном аспекте. Всем нам искренне желаю взаимопонимания!

Руководитель Московского перинатального центра городской клинической больницы №7 им. Л.А. Ворохобова,
канд. мед. наук **С.В. Мартиросян**

StatusPræns

педиатрия и

#1 [84] 1 / 2022 / StatusPræns

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

Официальное печатное издание Общероссийской информационно-образовательной инициативы «Педиатрия и неонатология: развитие клинических практик»



Президент журнала: проф. Дмитрий Олегович Иванов
Директор журнала: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова
Креативный директор: Виталий Кристал (vit@liu.ru)
Директор по развитию: Александр Васильевич Иванов
Редакционный директор: канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская
Заместитель редакционного директора: Хильда Юрьевна Симоновская
Аппарат ответственного секретаря редакции: Ольга Викторовна Еремеева, Алена Сергеевна Митина
Ответственный редактор номера: Хильда Юрьевна Симоновская
Научный эксперт: канд. мед. наук Светлана Ивановна Барденикова
Медицинские и литературные редакторы: Хильда Симоновская, Ольга Быкова, Сергей Лёкий, Диана Павленко, Дарья Яцыцина, Мила Мартынова, Виктория Москвичёва, Сергей Дьяконов
Препресс-директор: Нелли Демкова
Арт-директор: Лина Тавдугмадзе
Руководитель группы дизайна: Латип Латипов
Руководитель группы вёрстки: Юлия Скучочкина
Выпускающий редактор: Анастасия Тюменцева
Вёрстка: Галина Калинина
Инфографика и дизайн: Юлия Крестьянинова, Елена Шибалева
Корректоры: Елена Соседова, Эльнара Фридовская
Руководитель отдела взаимодействия с индустрией: Юлия Серёгина (ys@prænsens.ru)
Руководитель отдела продвижения издательских проектов: Ирина Громова (ig@prænsens.ru)

Учредитель журнала ООО «Статус прæнс» (105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1). Торговая марка и торговое имя StatusPræns являются исключительной собственностью ООО «Статус прæнс» / Издатель журнала. Журнал печатается и распространяется ООО «Медиабюро Статус прæнс» (105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1, подъезд 9, этаж 3) / Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций (свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-34773 от 23 декабря 2008 г.) / Тираж 5000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 22 апреля 2022 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1, бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902. Почтовый адрес: 105005, Москва, а/я 107. Интернет-представительство: prænsens.ru. E-mail: status@prænsens.ru. Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами в ООО ПО «Периодика», 105005, Москва, ул. Бауманская, д. 43/1, стр. 1, эт. 2, пом. III, комн. 6., www.periodika-printshop.ru. Заказ №27215. Присланные рукописи и другие материалы не рецензируются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право не вступать в дискуссии. Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции. Перепечатка материалов и иллюстраций из журнала возможна с письменного разрешения учредителя. При цитировании ссылка на журнал «StatusPræns. Педиатрия и неонатология» обязательна. Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели. Обложка: Лина Тавдугмадзе. Фото на обложке: © Freedom Master / Shutterstock. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков: Shutterstock, iStock, Adobe Stock, TACC.

© 000 «Статус прæнс»
© 000 «Медиабюро Статус прæнс»
© Оригинальная идея проекта: Рагзинский В.Е., Маклецова С.А., Кристал В.Г., 2007

praesens

неонатология

Редакционный совет

Иванов Дмитрий Олегович

президент журнала, засл. врач РФ, докт. мед. наук, проф., главный внештатный специалист неонатолог Минздрава РФ, ректор СПбГПМУ, зав. кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО того же университета, президент Общероссийской информационно-образовательной инициативы «Педиатрия и неонатология: развитие клинических практик» (Санкт-Петербург)

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

Каширская Елена Игоревна (Астрахань)
Корсунский Анатолий Александрович (Москва)
Лобзин Юрий Владимирович (Санкт-Петербург)
Мазанкова Людмила Николаевна (Москва)
Мальцев Станислав Викторович (Казань)
Малютина Людмила Вячеславовна (Московская область)
Мескина Елена Руслановна (Москва)
Мухаметшин Рустам Фаридович (Екатеринбург)
Овсянников Дмитрий Юрьевич (Москва)
Петренко Юрий Валентинович (Санкт-Петербург)
Петрова Анастасия Сергеевна (Московская область)
Петряйкина Елена Ефимовна (Москва)
Проваторова Мария Алексеевна (Московская область)
Продеус Андрей Петрович (Москва)
Сигоренко Евгений Иванович (Москва)
Таран Наталия Николаевна (Москва)
Фёдорова Лариса Арзумановна (Санкт-Петербург)
Шабалов Николай Павлович (Санкт-Петербург)
Шумилов Пётр Валентинович (Москва)
Яковлев Алексей Владимирович (Санкт-Петербург)

Status Praesens

— педиатрия и неонатология —

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

7

СЛОВО ГЛАВНОГО
РЕДАКТОРА

Жизнь продолжается

Отечественный опыт решения сложных задач в педиатрии и неонатологии. Нам есть чем гордиться

10

НОВОСТИ

13

РАБОТА НАД
ОШИБКАМИ

Катастрофа отменяется?

Spina bifida — не приговор: современные методы профилактики, коррекции и контроля

Красноярская А.А., Лёгкий С.В.

20

Сделано в Екатеринбурге

Успешный опыт внедрения локального протокола по стандартизации антибиотикотерапии у новорождённых

Ксенофонтова О.Л., Мартиросян С.В., Шестак Е.В., Догров Д.С. и др.

Неонатология — та область медицины, где АБ назначают особенно широко, а сопутствующие негативные эффекты выражены наиболее ярко. Например, каждый дополнительный день антибактериальной терапии у недоношенных с сепсисом и очень низкой массой тела (менее 1500 г) увеличивает вероятность некротизирующего энтероколита на 7–20%. Именно поэтому вопрос рационализации использования антибиотиков у младенцев стоит особенно остро.

30

Диетотерапия — ключ к абилитации

Питание как ключевой фактор выхаживания и обеспечения высокого качества жизни детей раннего возраста с различными врождёнными пороками и заболеваниями перинатального периода. Мнения экспертов

Павленко Д.В.

37

CONTRA-VERSION

Бесправный плод

Пробелы в законодательстве, затрудняющие совершенствование службы фетальной хирургии в России

Щапов Н.Ф.

Фетальная хирургия в России пока мало распространённый вид помощи. В стране всего два центра, где антенатально корригируют *spina bifida*, хотя таких детей рождается около 2 тыс. ежегодно. Несомненно, развитию направления серьёзно мешают пробелы в законодательстве.

Status Praesens

— педиатрия и неонатология —

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

46

Больше чем еда

Запрет рекламы заменителей грудного молока — бессмысленное ограничение прав и свобод или действительная необходимость?

Руднева О.Д., Перцева В.А.

На плечи специалиста, консультирующего молодую мать, ложится большая ответственность. Важно поддержать её тогда, когда ситуацию можно исправить, необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания, если этого требуют обстоятельства, и удержаться от осуждения. Запрет рекламы смеси, ориентированной на мать и её ближайшее окружение, снизит исходную предрасположенность женщин к неоптимальным стратегиям вскармливания младенцев и облегчит задачу оказания помощи в столь деликатном вопросе.

57

ДИСКУССИОННЫЙ
КЛУБ

Добродетель неторопливости

Нерешённые вопросы диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у новорождённых

Аксёнов Д.В.

63

ТЕХНОБУДУЩЕЕ

Пока не поздно

Диагностика и лечение спинальной мышечной атрофии: новый подход

Киселёв А.В., Маретина М.А., Готов А.С.

С 11 октября 2021 года в НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта стартовал пилотный скрининг новорождённых для выявления спинальной мышечной атрофии (СМА). Методика создана в отделе геномной медицины института, именно здесь впервые в нашей стране начато обследование исключительно с помощью российских технологий. Уже 30 декабря 2021 года тестирование было внедрено на территории всего Санкт-Петербурга, за 3 мес были обследованы 7200 младенцев. Продолжается масштабирование технологии на другие регионы.

71

CASUISTICA

Самая детская опухоль

Нейробластома у детей — алгоритм диагностики и тактика ведения

Сагоян Г.Б., Сулейманова А.М., Рубанская М.В., Казанцев А.П. и др.

78

В парниковых условиях

Пелёночный дерматит — от точного диагноза к правильному лечению

Зайцева О.В., Толстова Е.М.

84

ЛИТЕРАТУРА
И ИСТОЧНИКИ

ЖИЗНЬ ПРОДОЛЖАЕТСЯ

Отечественный опыт решения сложных задач в педиатрии и неонатологии. Нам есть чем гордиться



Засл. врач РФ, главный неонатолог Минздрава РФ, ректор СПбГПМУ, президент Общероссийской информационно-образовательной инициативы «Педиатрия и неонатология: развитие клинических практик», докт. мед. наук, проф. **Дмитрий Олегович Иванов**

Одним из самых долгожданных событий начала этой весны стало отчётливое снижение заболеваемости и смертности от COVID-19, что позволило начать постепенный процесс смягчения противоэпидемических ограничений и возврата к «допандемийной» жизни. Для отечественной педиатрии важно, чтобы этот бесценный опыт и дорого нам давшиеся уроки **не были забыты**. В начале 2022 года сотрудники клиники СПбГПМУ опубликовали книгу воспоминаний с говорящим названием «Дети ковидом не болеют: записки из красной зоны Педиатрического университета»¹. Коллекция эссе и очерков позволяет читателю проследить, как врачи шаг за шагом узнавали новое о SARS-CoV-2, развёртывали специализированные отделения, модифицировали схему оказания помощи, сталкивались с различными осложнениями и подбирали схемы их лечения.

Полагаю, подобная «книга памяти» должна быть составлена и сохранена **в каждом учреждении и отделении**, где оказывали помощь пациентам с COVID-19. Личные истории сотрудников, память о тех коллегах, кого забрала у нас пандемия, фотографии с момента вручения врачам медалей и памятных знаков, доклады и научные публикации, подготовленные по этой теме, и т.д. Жизнь продолжается, и в ней должно быть место **не только подвигу, но и памяти** о нём.

Тема номера журнала, который вы держите в руках, — «Недетские головоломки для педиатров и неонатологов: решение есть». Подняты и довольно подробно раскрыты весьма масштабные темы к обсуждению. Например, дискуссию о скудности правовой базы, регламентирующей оказание помощи при **пороках развития плода и новорождённого**, мы подняли два месяца тому назад в рамках научной программы VIII Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». Канд. мед. наук Николай Фёдорович **Щапов** взял на себя труд подготовить освещение трёх тематических дискуссий для журнала (с. 37–45) и уже координирует дальнейшие этапы составления конкретных предложений для дальнейшего рассмотрения в Минздраве РФ.

Очень ценно, что клиницисты готовы деятельно участвовать в разработке руководящих документов, но не менее значима общественная работа, направленная **в помощь самим врачам**. В материале на с. 13–19 речь идёт о масштабной программе фонда «Спина бифида»: несмотря на меры профилактики путём фортификации пищи и назначения фолиевой кислоты, в нашей стране ежегодно появляются на свет около 1,5 тыс. младенцев с расщеплением позвоночника. Лишь несколько лет тому назад отечественные хирурги начали выполнять антенатальные вмешательства в срок до 26 нед гестации, позволяющие во многом скорректировать этот порок развития. В материале представлен **алгоритм действий** при выявлении дефекта

и приведена **обнадёживающая статистика** исходов: после операции беременность удаётся пролонгировать в среднем до 36,5 нед, синдром Арнольда—Киари регрессирует, все дети могут ходить сами. Безусловно, дородовая хирургическая тактика формирует определённые риски для матери, но основная их часть связана с наличием рубца на матке и относится к управляемым факторам.



Депутаты Государственной думы РФ 18 января 2022 года в первом чтении единогласно приняли законопроект о внесении поправок в статью 25 Федерального закона №38-ФЗ «О рекламе». Согласно новым формулировкам, запланированы существенные ограничения возможностей рекламы смесей для искусственного вскармливания детей, ориентированной на широкого потребителя. Это полностью соответствует Международному своду правил по сбыту заменителей грудного молока², однако такое решение вызвало неоднозначную реакцию, в том числе среди врачей. Канд. мед. наук Ольга Дмитриевна Руднева и канд. мед. наук Виктория Александровна Перцева изучили весь спектр мнений по вопросу продвижения продуктов для вскармливания младенцев и попутно выявили немало **смежных тем**, требующих безотлагательного обсуждения (с. 46–55). Среди них — качество и источники финансирования консультаций по грудному вскармливанию, этические аспекты педиатрического и сестринского патронажа на амбулаторном этапе, высокая потребность родильниц в психологической помощи и др. Примечательно, что матери расценивают ограничение продвижения смесей как ограничение свободы выбора между естественным и искусственным вскармливанием, в то время как эксперты считают, что оценка показаний к докорму и использованию конкретной смеси — задача педиатра.

Современные нутрициологические достижения позволяют рассматривать диетотерапию не только в контексте комплексного лечения метаболических и гастроэнтерологических заболеваний. Можно взглянуть шире: адекватное питание уже называют залогом успеха

кардиологических вмешательств, нейрореабилитационной работы, подготовки к трансплантации органов и т.д. (с. 30–34). Учесть все нюансы звучания столь сложного биохимического «оркестра» с поправкой на возраст и состояние пациента, правильно применить высокоэффективные и заметно различающиеся по составу специализированные продукты питания под силу лишь профессионалам. Вполне достаточно, если именно они будут **осведомлены о новинках** рынка фортификаторов и заменителей грудного молока.

Международный кодекс касается только заменителей грудного молока, бутылок и пустышек, но эти же разумные правила продвижения в целом применимы и для остальных лекарственных средств, часто назначаемых пациентам раннего возраста. В публикации проф. Ольги Витальевны Зайцевой и канд. мед. наук Евгении Михайловны Толстовой, посвящённой дифференциальной диагностике пелёночного дерматита, лишь на непосвящённый взгляд может казаться, что задача проста: «мажь красное белым». Профессионал знает, насколько многофакторна **полная** дифференциальная диагностика даже такого патогенетически очевидного состояния с грибковым поражением, псориазом, вирусными инфекциями, эксфолиативными формами аллергических реакций и т.д. В каждом из перечисленных случаев схему лечения необходимо дополнить специфическим компонентом, поскольку стандартных вмешательств (гигиенический режим, барьерно-репаративные средства) здесь будет категорически недостаточно.



Как и было анонсировано в прошлом номере, в статье на с. 20–29 мы публикуем подробный алгоритм рационального назначения антибиотиков новорождённым в условиях ОРИТН при подозрении на ранний или поздний неонатальный сепсис, разработанный коллективом Екатеринбургского клинического перинатального центра. Важно учесть, что для успешной адаптации этого опыта в других регионах необходимо организовать системный мониторинг спектра патогенов и их резистентности к основным применяемым антибиотикам и регулярно проводить

ревизию документа с учётом вновь выявляемых данных.

Инфографика на с. 24–25 спланирована как готовая «шпаргалка» для **безошибочной оценки показаний** к назначению антибактериальной терапии пациенту ОРИТН или к пересмотру ранее назначенной схемы применения антибиотиков.



Эксперты НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в своей публикации на с. 71–77 в очередной раз подняли острую тему ранней диагностики злокачественных новообразований у новорождённых. На примере нейробластом им удалось наглядно продемонстрировать, что **яркие, но неспецифические** симптомы (упорная водянистая диарея, колики, рвота и т.п.) ввиду недостаточной онконастороженности неонатолога, а затем участкового педиатра зачастую трактуют ошибочно. В контексте обсуждаемой нозологии авторы предлагают дополнить схему обследования новорождённых УЗИ органов брюшной полости, а также заостряют внимание читателей на таких специфических явлениях, как пальпируемое образование в брюшной полости и синдром опсоклонус-миоклонус.

О значимости ранней диагностики говорят также исследователи из лаборатории молекулярной генетики и геномной терапии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта. Им удалось разработать новую высокоэффективную методику **неонатально-го скрининга** на спинальную мышечную атрофию: в настоящее время эта методика с успехом применена в Санкт-Петербурге и вскоре будет распространена на другие регионы. Даже если у клинически здорового ребёнка выявлена рецессивная мутация в гене *SMN1* в гетерозиготном варианте, эта находка в перспективе может изменить к лучшему не одну судьбу. Всегда предпочтительно **знать о возможных рисках** — информированность даёт возможность продумать и предупредить негативные сценарии.

Приятного чтения! **SP**

Библиографию см. на с. 84–87.

катастрофа отменяется?

Spina bifida — не приговор: современные методы профилактики, коррекции и контроля



Авторы: Алиса Артуровна Красноярская, SMM-специалист клиники «РЖД-Медицина. Нижний Новгород» (Уфа); Сергей Витальевич Лёкий, StatusPraesens (Екатеринбург)

В России каждый год рождается около 1,5 тыс. детей с диагнозом *spina bifida*. Несмотря на существенный прогресс в управлении этим состоянием, многие врачи и родители до сих пор **не знают о перспективах лечения** людей с данным заболеванием, и чаще всего женщины получают рекомендации **прервать беременность**, если аномалия обнаружена на раннем сроке. Изменить состояние дел в этой сфере помогает российский фонд «Спина бифида», его специалисты более 5 лет занимаются улучшением **качества жизни** людей с данным пороком развития. Уже проделана огромная работа, благодаря которой и в РФ стали реальностью антенатальные вмешательства, излечивающие пациента.

До **середины 1950-х годов** многие младенцы **со спинномозговыми грыжами** погибали очень рано **из-за гидроцефалии и инфекции**. Сегодня ситуация меняется — часто родители при нелетальных аномалиях, таких как спина бифида, предпочитают **сохранять беременность**, а благодаря улучшению медицинской помощи показатели выживаемости этих детей очень высоки: **85–90% живут и растут с приемлемым качеством жизни**^{1,2}. *Spina bifida* — относительно частое нарушение развития нервной трубки, при этом у ребёнка **не страдает интеллект**, но присутствуют разного рода осложнения, связанные с расстройством спинномозговой иннервации преимущественно нижних конечностей, тазовых органов³, гидроцефалией и сирингомиелией, в большинстве случаев вызванных опущением миндалин мозжечка в затылочное отверстие (синдром Арнольда—Киари).

В ряде случаев дети рождаются **внешне здоровыми**, а аномалию обнаруживают уже у взрослых, в том числе при обследованиях по поводу беременности или при возникновении неспецифической симптоматики. При выраженных повреждениях позвоночного столба отклонения проявляются с первых дней, но пациенты при надлежащем уходе могут

вести **полноценную жизнь** — заниматься спортом, учиться и работать, создать семью и иметь детей, — но для этого нужны особые условия. В частности, доля людей, способных, несмотря на расщепление, ходить самостоятельно, со временем сокращается — с 51% в возрасте 9 лет **до 27% к 50 годам**⁴.

Брешь в броне

Spina bifida (от лат. — «расщеплённый позвоночник») — врождённый порок развития центральной нервной системы (ЦНС), связанный с неполным закрытием нервной трубки к 28 дням беременности, что и становится причиной формирования аномалий. При этом спинномозговой канал **остаётся незамкнутым**, а его содержимое в этом месте выпирает наружу в виде грыжи, содержащей спинной мозг, корешки, оболочки и сосуды. В мире встречаемость этого нарушения оценивают примерно в **3,5–24,3 случая на 10 тыс. новорождённых**⁵, т.е. ежегодно рождается около **150 тыс. младенцев** с этой аномалией⁶. Дефект может затрагивать любое количество костных сегментов и иметь разную локализацию: примерно 85% их расположено **в поясничной области**, а остальные

в вышележащих отделах — именно они ассоциированы с наиболее тяжёлыми расстройствами.

Существует несколько вариантов этой аномалии, которые различаются по степени тяжести. При **скрытом расщеплении** (*spina bifida occulta*) нет явных признаков мальформации и выбухания кожных покровов. В этом случае происходит изменение как минимум одного позвонка, но грыжевой мешок, содержащий участки спинного мозга и отходящих нервов, **не образуется**. При рождении иногда заметны **пятно или впадина** в области аномалии, однако чаще всего эта степень не сопровождается неврологической симптоматикой.

Если нарушение развивается по сравнительно частому варианту умеренной тяжести — **менингоцеле** (*meningocele*), — тогда канал остаётся открытым, а мягкие мозговые оболочки образуют грыжевое выпячивание за пределы костных структур, при этом нервная ткань остаётся интактной. У большинства детей в данном случае сохранна нормальная функция конечностей, но может быть частично нарушена работа мочевого пузыря или кишечника, например в виде **парезов**. При этой аномалии спинномозговой тяж бывает недоразвит. Пациентам с такой формой

необходимо оперативное лечение для **устранения грыжевого мешка** и профилактики вовлечения в процесс спинного мозга.

Миеломенингоцеле (*myelomeningocele*) — наиболее тяжёлая и самая распространённая форма *spina bifida*: спинальный канал не закрыт, так как имеются дефект кожи и «окно» в оболочках спинного мозга, поэтому спинной мозг с корешками предлежит в рану⁷, а спинномозговая жидкость вытекает наружу. Именно поэтому такие грыжи необходимо оперировать **в первые сутки жизни** — это обеспечивает герметизацию ЦНС и позволяет предотвратить инфекционные осложнения.

[85–90% детей со *spina bifida* живут с приемлемым качеством жизни. Однако доля пациентов, способных ходить самостоятельно, по мере взросления сокращается с 51% в 9 лет до 27% к 50 годам.]

При любых формах возможен вариант, когда спинной мозг **прикреплён к костной основе** на всём протяжении (в норме он оканчивается на уровне **первых поясничных** позвонков, а оставшаяся часть нервных волокон свободно расположена внутри канала). Фиксация чревата натяжением спинного мозга и снабжающих его сосудов, что может проявляться слабостью в ногах и нарушением функции тазовых органов.

Ещё один вид аномалии — **липоменингоцеле** — характеризуется **наличием** жировой ткани на поверхности спинного мозга с последующим его сдавлением и натяжением, что также сопровождается вышеперечисленной симптоматикой. Продолженный рост липомы и ухудшение неврологического статуса должны стать показанием для **оперативного лечения**.

Многие пациенты со спина бифида вынуждены передвигаться на инвалидной коляске, у некоторых имеет место недержание кала и мочи, у других развивается **гидроцефалия**, требующая установки шунта и постоянного контроля его эффективности⁸. Почти треть смертей у людей с миеломенингоцеле ассоциированы с отдалёнными **урологическими**

осложнениями², а на качество жизни наиболее выраженное негативное влияние оказывает **нейрогенный кишечник**⁹.

Гены, фолаты... что ещё?

Продолжается поиск причин и факторов, предрасполагающих к расщеплению позвоночника, однако об этиологии по-прежнему известно недостаточно. Оптимизм, возникший 30–40 лет назад по поводу возможного предотвращения таких аномалий приёмом **фолиевой кислоты**, оправдал себя **только отчасти**.

В США распространённость этого рода нарушений сократилась лишь на **19%** по итогам обязательного назначения препарата, при этом есть работы, которые вообще не показывают снижения, несмотря на использование добавок¹⁰.

Позитивный вклад фолатов в предотвращение *spina bifida* отмечали в развитых странах несколько десятков лет назад, когда была выявлена роль этого элемента в развитии плода и он стал незаменимым компонентом в программах **подготовки к беременности**⁶. Подобный эффект сейчас наблюдают в государствах с ограниченными ресурсами, где обогащение продуктов фолиевой кислотой началось лишь недавно⁵. Однако проведённые позднее популяционные исследования показывают, что распространённость заболевания на фоне приёма препарата снижается, но **не исчезает**, т.е. дефицит элемента — лишь один из **этиологических факторов**, хотя и весьма значимый. Именно поэтому российский **клинический протокол** «Прегавидарная подготовка» предполагает назначение с начала планирования беременности и до 12 нед гестации женщинам из группы низкого риска — 400 мкг/сут, умеренного — до 1000 мкг/сут, высокого — до 4000–5000 мкг/сут фолиевой кислоты.

Дозу 5 мг должны получать те, у которых ранее родился ребёнок с расщеплением позвоночника или если женщина сама имеет эту аномалию. Рекомендации о назначении витамина действуют в большинстве стран и детально прописаны в инструкциях ВОЗ^{7,11,12}.

Скромный популяционный ответ на приём фолиевой кислоты стал импульсом для продолжения поиска альтернативных **этиологических факторов**. В их числе **генетические вариации**, снижающие эффективность усвоения витамина (широко распространённые в популяции полиморфизмы 5-метилтетрагидрофолатредуктазы), а также возможность участия в патогенезе фолатнезависимых путей. Уже в 2012 году было ясно, что низкое потребление вещества с пищей ассоциировано **менее чем с третью** всех случаев дефектов нервной трубки¹³.

Существование наследственного фактора подтверждено исследованиями, включая близнецовые. Если один родитель страдает *spina bifida*, вероятность появления ребёнка с этим заболеванием в семье составляет **1–5%** случаев, когда расщепление у обоих, **риск возрастает до 15%**. Пара с одной аномальной беременностью в анамнезе имеет вероятность рецидива 1:20, а с двумя — 1:10, причём соотношение не увеличивается в дальнейшем¹⁴.

На сегодняшний день наиболее перспективный кандидат для **генетического скрининга** — уже упомянутый полиморфизм метилтетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*, C677T), однако, хотя он наиболее изучен с точки зрения расщепления позвоночника, исследования не были уверенно воспроизведены в группах населения по всему миру. Это указывает на то, что его нельзя считать ни главным, ни общим фактором для разных этносов. Другие **претенденты** — ген полярности планарных клеток (*PCP*), неядерный *PCP* *SCRIB*, *NKX2-8*, *PTCH1*, *PON1*, *PARD3*, *GPC5*, *COMT*, *AMT* и *GLDC*, на сегодняшний день в списке **48 аллелей**, рассматриваемых в качестве факторов риска¹⁵.

Помимо выявления связи с дефицитом фолиевой кислоты, есть попытки поиска ассоциаций риска расщепления позвоночника и **других** клинических или анамнестических факторов. В числе рассматриваемых в первую очередь — диабет и **избыточная масса** тела у матери,

а также воздействие противоэpileптических и других тератогенных препаратов во время беременности.

В частности, исследования демонстрируют рост вероятности *spina bifida* у плода в **1,9–3,5 раза** при ожирении беременной. Материнский сахарный диабет сам по себе признан независимым фактором риска пороков развития ЦНС у плода, и вероятность пропорциональна уровню глюкозы в крови женщины в I триместре.

Безусловно, следует соблюдать осторожность, применяя средства, влияющие на **метаболизм фолатов**, например триметоприм^{7,16}. Лечение эпилепсии ещё до зачатия должно быть направлено на **минимизацию дозы** и замену препаратов на средства с **наименьшим** тератогенным действием.

Помимо обстоятельств, предположительно способствующих возникновению спина бифида, следует обращать внимание на те, которые повышают вероятность **ранней гибели** младенцев, родившихся с этой аномалией. К выявленным факторам риска по детской смертности относят молодой возраст матери, **курение**, латино- и афроамериканскую расовую принадлежность, **низкий вес** при рождении, наличие сопутствующих врождённых дефектов и вышерасположенных поражений позвоночника¹⁷.

Пошаговый алгоритм

Совершенно очевидно, что ни исключение факторов риска, ни генетическое тестирование **не гарантируют** отсутствия спина бифида у ребёнка, поэтому так важно антенатальное обнаружение порока. Во-первых, для тех семей, кто предпочтёт **не** пролонгировать гестацию, нужно **принять решение** о прерывании в установленный законом срок. Второй важный повод выявить расщепление как можно раньше — возможность скорректировать порок хирургическими методами **внутриутробно**, и это нужно сделать до 26 нед гестации. Из доступных сегодня способов диагностики применяют визуальные методы — УЗИ, МРТ¹⁸ — и тестирование на α -фетопротеин во II триместре¹⁹.

В подавляющем большинстве случаев открытые дефекты позвоночника связаны с мальформацией Арнольда—Киари*. **УЗИ задней черепной ямки** наряду с поиском других косвенных церебральных признаков (вентрикуломегалия и фронтальный гребешок) позволяет значительно повысить качество диагностики во II триместре беременности, при этом ни один из этих маркёров **не достигает 100% точности**²⁰. Много усилий предпринимают для улучшения выявления этого порока развития до 12 нед^{21,22}. Так как аномалия вызывает каудальное смещение среднего мозга и изменение IV желудочка, на ранних сроках сонографически это выражается увеличением соотношения между толщиной ствола и расстоянием между ним и затылочной костью. Ещё один признак — уменьшение переднеаксиллярного **лицевого угла** плода²³. Продолжаются попытки найти более точные маркёры, не связанные с измерениями (они часто оказываются слабоспецифичными)²⁴.

Диагностика расщепления позвоночника — ключевой момент для семей, когда происходит обмен информацией, способной **навсегда изменить** отношения между людьми независимо от дальнейших действий. Крайне важно, чтобы сведения, которыми делятся с родителями врачи при пренатальном консультировании, были своевременными, **объективными** и основанными на фактических данных. Большое значение имеет ясность в отношении **типа дефекта**, так как закрытые виды не представляют непосредственной угрозы для здоровья ребёнка, а при открытых **ответственности** за принятые решения серьёзно возрастает.

Способ передачи сообщения о диагнозе имеет важное значение — люди могут испытывать сильные эмоции, такие как неуверенность, замешательство, горе, беспокойство и гнев. В то же время им необходимо усвоить большой объём данных о **допустимых вариантах**,

понять риски и **возможности**. Предоставленные сведения должны подробно описывать ожидаемое клиническое течение состояния на протяжении всей жизни, и в идеале в процессе должна быть задействована команда специалистов, **имеющих опыт** оказания медицинской помощи лицам со спина бифида. Эта информация должна быть **индивидуализирована**, её следует предоставить нейтральным и одновременно **сочувственным образом**, отвечающим потребностям, ценностям и убеждениям каждой семьи²⁵.

Необходимость раннего выявления — повод для родителей заранее знать об этой аномалии и своевременно **проходить обследования** при беременности. При таком диагнозе до 12 нед включительно женщина может прервать беременность по своему желанию, либо на сроке **23–26 нед** возможно внутриутробное вмешательство, минимизирующее вероятность моторных, урологических и неврологических осложнений у ребёнка. Сейчас эти операции выполняют в НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова, в клиническом госпитале MD Group в Москве и в частном госпитале «Лапино» в Красногорске. В России с 2016 года такие вмешательства **бесплатны** для родителей.

Для обследования и подготовки к операции будущим мамам необходимо приехать на консилиум в НЦ им. В.И. Кулакова, а также пройти экспертное **УЗИ** плода. Следующий этап — пункция с последующим **генетическим тестированием** околоплодных вод, а также МРТ плода для детального исследования как самого дефекта,

* Мальформация Арнольда—Киари — опущение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие со сдавлением продолговатого мозга и нарушением циркуляции ликвора. Заболевание проявляется симптомами поражения продолговатого мозга, мозжечка (затылочные боли, нарушение глотания, атаксия) разной выраженности, а также развитием гидроцефалии и сирингомиелии.

[После пренатального подтверждения открытой *spina bifida* до 90% семей решают прервать беременность. Этот показатель должен снизиться по мере роста доступности антенатальной коррекции.]

так и сопутствующих состояний. Хирургическую коррекцию проводят на сроке до 26 нед **включительно**. После вмешательства женщинам предлагают поселиться рядом с центром, чтобы обеспечить регулярность осмотров, а впоследствии и родоразрешение. Квартиру для проживания **снимает и оплачивает** фонд «Спина бифида».

Если диагноз сформулирован поздно либо есть **противопоказания** к такой операции (многоплодная беременность, внутриутробная инфекция, сахарный диабет, тахикардия и т.д.), необходимое вмешательство можно провести сразу после родов. В этом случае операцию проходят в НЦ им. В.И. Кулакова или на базе клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва в течение **первых 24 ч** жизни, а также в 9-й городской больнице им. Г.Н. Сперанского.

[Антенатальную коррекцию *spina bifida* выполняют в НЦ им. В.И. Кулакова, в клиническом госпитале MD Group и в госпитале «Лапино». С 2016 года эти вмешательства бесплатны для родителей.]

Всем пациентам со *spina bifida* необходимо **регулярно** проходить МРТ и электронейромиографию, обследоваться у уролога, нейрохирурга, ортопеда, физио- и эрготерапевта. В связи с этим после операции начинается **важный этап** в развитии семьи, ориентированный на поддержание качества жизни пациента. Особого внимания требуют отношения между родителями, адаптация братьев и сестёр, родительская компетентность и работа по менеджменту стресса. Есть доказательства того, что психологическое сопровождение семей, в которых родился ребёнок со *spina bifida*, может **укрепить брак**, а некоторые сиблинги пациентов сообщали, что такой опыт формирует особенно прочные узы²⁶ и положительно сказывается на качестве жизни⁹.

Важный аспект — **вовлечённость** пациентов со спина бифида в общественную жизнь, накопление субъективного опыта сопричастности окружающим событиям, формирующее мотивацию, настойчивость, социальные связи и навыки. По сравнению с полностью здо-

ровыми детьми пациенты со *spina bifida*, как правило, участвуют в **меньшем количестве** школьных, развлекательных и прочих мероприятий, причём ситуация **усугубляется с возрастом**. При этом активность имеет решающее значение, поскольку она **напрямую сказывается** на поведенческом и эмоциональном благополучии, отношениях с людьми, а также на психическом и физическом здоровье²⁷.

Вовлечённость в социальную жизнь по праву признана наиболее важным результатом реабилитационных мероприятий и одним из основных **прав человека**. Интересно, что на степень активности в основном влияют личные факторы и окружающая среда, в то время как взаимосвязь между степенью физических нарушений и жизненной активностью **не была** подтверждена. Важно,

чтобы родители, опекуны и специалисты помогающих профессий понимали природу и закономерности работы с ребёнком, имеющим *spina bifida*. К примеру, известно, что **чрезмерно защищённые** дети не обладают достаточной самостоятельностью в принятии решений или опытом социального взаимодействия вне школы, **зависят от взрослых**, у них снижено целенаправленное и иницирующее поведение²⁸.

Непростой выбор

В Европе после пренатального выявления открытой *spina bifida* до 90% семей решают прервать беременность (в ряде стран такая возможность не зависит от гестационного возраста), однако этот показатель со временем должен существенно снизиться — по мере **роста доступности** антенатальной коррекции²⁹.

Вмешательство, проводимое после рождения, способно закрыть дефект кожи и оболочек спинного мозга, но слабо влияет на восстановление вовлечён-

ной в грыжу нервной ткани и симптомы гидроцефалии. На этом фоне спинальные расстройства ниже уровня поражения обычно оказываются стойкими, а гидроцефалия требует шунтирования. При этом дородовая коррекция в целом демонстрирует **лучшие исходы**: у части детей в отдалённом катамнезе **вообще нет отклонений** — они ходят самостоятельно и живут обычной жизнью без шунтов и нарушений функции тазовых органов. К сожалению, хотя *spina bifida* представляет собой один из **наиболее частых** врождённых дефектов, количество антенатальных вмешательств (а значит, и выборка для оценки долгосрочных эффектов операции) до сих пор **относительно невелико**³⁰.

У обнадеживающих результатов внутриутробной коррекции есть патогенетическое обоснование. Миелоцеле после рождения представляет собой результат **двух поражений** — аномальной архитектуры нервной ткани в области расщеплённого позвоночника и прогрессирующего повреждения незащищённой и чрезвычайно хрупкой обнажённой ткани спинного мозга, особенно в **III триместре** беременности. После интранатального вмешательства благодаря выравниванию давления в желудочках мозга и в спинномозговом канале мозжечок поднимается обратно в полость черепа, купируются гидроцефалия и синрингомиелия, а **вторичного** повреждения ткани спинного мозга не происходит вовсе. Отчёты подтверждают, что краткосрочные результаты антенатального вмешательства достоверно лучше итогов постнатально выполненной операции, поэтому дородовая коррекция постепенно становится **новым стандартом** лечения^{31–33}.

В то же время пренатальная операция — это **не гарантия** полного выздоровления: частота установки вентрикулоперитонеального шунта в выборке этих детей составила 44% (против 84% для послеродовой коррекции дефекта), грыжи заднего мозга в возрасте 12 мес — 64% (по сравнению с 96%) и самостоятельной ходьбы в возрасте 30 мес — 45% (против 24%). Важно отметить, что после интранатальной коррекции растёт частота нарушений, связанных с **недоношенностью** и спонтанным разрывом оболочек (44%). Роды происходят в среднем на 34-й

неделе (против 37 нед в контрольной группе)^{34,35}, что может быть дополнительным фактором риска для нейрокognитивного развития³⁶. Ещё одно, пока малоизученное следствие внутриутробного вмешательства — послеродовые кисты включения в спинном мозге³⁷. Тем не менее технологии совершенствуются, что положительно сказывается и на результатах: у детей, оперированных в НЦ им. В.И. Кулакова, обратное развитие синдрома Арнольда—Киари произошло у всех больных, шунтирование потребовалось только 5% пациентов, тазовые расстройства были выявлены у 36%, самостоятельно передвигаются все дети, а родоразрешение удалось отсрочить до гестационного возраста 36,5 нед. Эти успехи чрезвычайно обнадеживают.

В то же время улучшение исходов внутриутробной операции для ребёнка сопровождалось более высокой материнской заболеваемостью, а также ростом рисков акушерских осложнений при последующих беременностях. В числе рисков для женщин фигурировали отслойка плаценты (6%) и послеоперационный отёк лёгких (5%). Оценка рубца на матке при родах показала частичное расхождение у 9% и полное — у 2%, также сообщалось об увеличении частоты переливания крови (9%). Один из систематических обзоров показал, что после операции плоду у 48% пациенток последующая беременность была осложнена преждевременными родами в 20% и разрывом матки — в 11% наблюдений^{38,39}. Возможным решением, сохраняющим преимущества внутриутробной коррекции и снижающим риск материнских осложнений, может стать мини-гистеротомия (разрез 4 см вместо традиционного 6–8 см)⁴⁰ или фетоскопический подход, когда операцию проводят при помощи оптоволоконной техники⁴¹.

Роль фонда: главное

Нет сомнений в том, что родителям, чей ребёнок родился с врождённой аномалией позвоночника, сложно обеспечить ему необходимое лечение и высокое качество жизни. С 2016 года российский благотворительный фонд «Спина бифида» помогает семьям, формируя комплекс-

ную поддержку людям любого возраста с врождённой спинномозговой грыжей. В реестре этой организации сейчас около тысячи подопечных, и каждый день приходит как минимум одна заявка от новой семьи. Есть и пациенты, лишившиеся попечения родителей, — их сегодня 130 человек, и фонд оказывает им поддержку в рамках специального проекта помощи детям-сиротам.

Основатель фонда — Инна Инюшкина — сама столкнулась с этой проблемой, что и стало отправной точкой для начала работы. Ей помогли другие родители таких «особенных» детей, журналисты, общественные деятели — Валерий Панюшкин, Митя Алешковский и Екатерина Сарабьева. Все программы этой организации ориентированы на улучшение качества жизни детей со спина бифида, и существует уже несколько постоянно действующих направлений деятельности.

[Если вмешательство проведено после рождения, спинальные расстройства ниже уровня поражения обычно оказываются стойкими, а гидроцефалия, как правило, требует шунтирования.]

- Помощь беременным с выявленной у плода *spina bifida*.
- Формирование экспертных групп и организация мероприятий для медицинского сообщества.
- Обучение специалистов для работы с детьми — медицинских работников, физио- и эрготерапевтов, спортивных тренеров и др.
- Поддержка детей в сиротских учреждениях.
- Помощь детям, живущим в семьях.

Инна Инюшкина подчёркивает, что поддержка, оказываемая фондом, может быть медицинской, юридической, психологической, информационной, адресной и любой другой. При этом одно из главных направлений — программа для женщин, узнавших во время беременности о том, что у ребёнка имеет место расщепление позвоночника. Таким семьям помогают как в проведении внутриутробной операции, так и в организации хирургического вмешательства после рождения.



Дмитрий Юрьевич Зиненко, докт. мед. наук, проф., зав. нейрохирургическим отделением НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Начинание во многом опирается на поддержку профессионалов, обладающих соответствующими знаниями и навыками. Проф. Дмитрий Юрьевич Зиненко познакомился с Инной Инюшкиной ещё на этапе создания организации. Сегодня, кроме решения непосредственно медицинских задач, он находит конкретные ответы по всем ключевым направлениям. Вместе с неврологом Евгенией Маратовной Бердичевской они ежедневно проводят очные консультации в Москве и онлайн — для жителей других городов, а также охотно делятся с коллегами и пациентами записями вебинаров и лекций по теме *spina bifida*.

«Всю свою карьеру я занимался детьми с подобными аномалиями развития, но это были штучные вмешательства. Сейчас благодаря фонду в стране появилась организующая сила, поэтому за последние 5 лет я прооперировал больше пациентов с таким диагнозом, чем за предыдущие 30 лет. При этом раньше я полагал, что из-за врождён-

ного характера порока мы не можем ничего изменить кардинально даже хирургическим путём», — рассказывает Дмитрий Юрьевич.

Как оказалось, эффективность улучшения исходов напрямую зависит от срока коррекции. Вместе с коллегами из НЦ им. В.И. Кулакова Дмитрий Зиненко начал проводить внутриутробные вмешательства по коррекции *spina bifida* 3 года назад, а к концу 2021 года выполнил уже 15 таких операций. Всего в России за время работы фонда целостность позвоночника удалось восстановить у 50 плодов.

С 2016 года налажена маршрутизация оказания помощи беременным: есть гинекологи, готовые вести пациенток со *spina bifida* у плода; роддома, где их ждут; врачи, способные успешно выполнить внутриутробное вмешательство. Часто ребёнок со *spina bifida* рождается в регионе, где врачи не сталкивались с этой аномалией и не знают, как действовать. В этих случаях важно организовать консультацию в Москве. «Мы стараемся сделать так, чтобы как можно больше беременных узнали, что в столице есть эксперты, готовые помочь будущим мамам. Фонд оплачивает проезд и проживание

в Москве, питание, такси, то есть все расходы, необходимые для того, чтобы женщины из регионов чувствовали себя комфортно и спокойно готовились к операции», — делится основатель фонда.

При этом одна из важнейших задач — приблизить помощь к тем, кто проживает далеко от федеральных центров. Над образовательной частью работает большая команда экспертов — они взаимодействуют с региональными врачами и готовят материалы для онлайн-института «Спина бифида», по которым удалённо смогут заниматься специалисты во всей России. Пока идёт подготовка девяти курсов, а в будущем их число планируют увеличить до двадцати.

В 20 регионах России уже есть обученные специалисты, они приезжают на дом, осматривают ребёнка со *spina bifida*, изучают условия, в которых он проживает, составляют для него программу развития на ближайший год в зависимости от возраста и потребностей. При этом они обязательно оценивают, нужна ли психологическая или юридическая помощь, можно ли адаптировать среду пребывания, нужна ли коляска или ортезы, какие требуются дополнительные

Клиническое наблюдение

Пациентка В. в возрасте 41 года в сентябре 2021 родила доношенную девочку со спина бифида. У пары уже есть двое здоровых близнецов в возрасте 6 лет. Из анамнеза известно, что во время первого скрининга в 12 нед нарушений развития плода выявлено не было.

При обследовании на сроке беременности 20 нед в ходе УЗИ у плода было обнаружено расщепление позвоночника (*spina bifida*). После консультации с заведующим отделением и медицинским генетиком женщине дали направление на перинатальный консилиум. Получив заключение, пациентка прочитала в интернете материалы об этом нарушении, на сайте фонда «Спина бифида» нашла информативное видеосюжет с акушером-гинекологом Р.Г. Шмаковым и нейрохирургом Д.Ю. Зиненко, посвящённое возможностям антенатальной коррекции порока, и отправила запрос на консультацию.

Через 2 дня после постановки диагноза шесть врачей городского перинатального центра рекомендовали пациентке прерывание беременности, мотивируя это тем, что ребёнку угрожает тяжёлая степень инвалидности. На вопрос женщины о возможности внутриутробной операции участники консилиума сообщили, что статистика подобных вмешательств незначительна, а вероятность успешного исхода труднопредсказуема.

В этот же день В. получила приглашение в НЦ им. В.И. Кулакова. Беременность была желанной, и будущие родители решили использовать все возможности, чтобы сохранить жизнь и здоровье ребёнка. Женщина прошла необходимое обследование по месту жительства и отправилась в Москву. Врачи центра сообщили, что операция возможна, есть шанс на благополучный исход. Фонд «Спина бифида» включил В. в программу бесплатного такси «По-

мощь рядом», причём не только в Москве, но и в родном городе (Санкт-Петербурге).

Проведение процедуры было запланировано на 23-ю неделю гестации, до этого пациентку госпитализировали на 2 дня в Санкт-Петербурге для МРТ-сканирования и амниоцентеза. В НЦ им. В.И. Кулакова она приехала за сутки до нужной даты — здесь провели необходимые анализы и выполнили вмешательство, продолжавшееся более 3 ч: его акушерскую часть взяли на себя врачи НЦ им. В.И. Кулакова, а коррекцию дефекта у плода выполнили нейрохирурги НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева.

Вмешательство прошло без осложнений, послеоперационное восстановление заняло 2 нед. На сроке беременности 30 нед В. снова вернулась в Москву и жила неподалёку от НЦ им. В.И. Кулакова до естественных родов в сроке 36 нед 3 дня. К 3 мес жизни у ребёнка сохранена подвижность и чувствительность нижних конечностей, нет прогрессирования гидроцефалии и не подтверждается синдром Арнольда—Киари. Мать и младенец постоянно находятся под наблюдением врачей как по месту жительства, так и в формате дистанционных консультаций с московскими специалистами. Ближе к году девочке предстоит пройти МРТ и комплексное уродинамическое обследование для контроля состояния спинного мозга и мочеполовой системы.

Также пациентка В. связалась со специалистами городского перинатального центра, где ей рекомендовали прерывание беременности. Теперь они тоже наблюдают за здоровьем девочки. Есть надежда, что наглядный опыт благополучного исхода поспособствует обновлению рекомендаций в подобных ситуациях: узнав о диагнозе, важно тщательно изучить особенности клинической ситуации и безотлагательно обратиться в фонд «Спина бифида».

обследования и т.д. Таким образом, эксперты подходят к вопросу улучшения качества жизни пациента системно, а фонд оказывает необходимую консультационную, логистическую и финансовую помощь.

Помимо самой медицинской помощи огромный пласт работы — информирование общества об этом заболевании, в том числе о том, что сегодня есть способы **предотвратить инвалидность** у новорождённого с таким диагнозом. Пока в России доминирует тренд на прерывание беременности при спина бифида — из-за стереотипа, что ребёнок обязательно будет глубоким инвалидом. Именно поэтому задача сотрудников фонда состоит в **изменении отношения** к ситуации. В настоящее время трудностей с диагностикой нет: специалисты знают о характерных проявлениях при УЗИ. Ключевая проблема — **низкая осведомлённость** родителей и врачей о тех преимуществах, которые несёт фетальное устранение грыжи, — эти дети изначально **интеллектуально сохранены**, а вовремя проведённая хирургическая коррекция спасает их двигательные возможности, тазовые функции и значительно повышает качество жизни. К сожалению, до сих пор семьям настойчиво предлагают **«избавиться»** от проблемы, пока позволяют сроки».

Сотрудники «Спина бифида» открыты и для консультаций, и для общения с коллегами и родителями, и для волонтерства. Они рассказывают о **преимуществах** проведения внутриутробных операций для коррекции расщеплённого позвоночника по разным каналам: в СМИ, социальных сетях и другими доступными способами. Например, в 2019 году была организована **международная конференция** для ознакомления отечественных врачей с технологией. В 2022 году фондом запланирован запуск двух новых проектов, ориентированных в том числе на привлечение **внимания общественности** к проблеме. Первый — для подростков — будет развивать **спортивные инициативы** и поддерживать подготовку людей со спина бифида к соревнованиям разного, в том числе мирового уровня. Второй нацелен на тех, кто уже достиг **18-летнего возраста**, этим подопечным специалисты будут содействовать в разных сферах — получении профессии, создании семьи, ведении беременности и родов, оказании юридической помощи в жизненных ситуациях.



Исходы лечения детей со *spina bifida* удаётся улучшить благодаря специалистам, изучающим лучший **мировой опыт** и делающим его достоянием российского здравоохранения. В то же время достижения медицины **не исчерпывают всех аспектов** необходимой помощи — нужны информационная, методическая, финансовая и моральная поддержка, вовлечённость, **участие** в чужой судьбе. Такой «тыл» врачам и пациентам, столкнувшимся с распространённым врождённым пороком, обеспечивают энтузиасты благотворительного **фонда «Спина бифида»**. Обратиться за помощью можно по адресу: Москва, ул. Б. Черёмушкинская, д. 20, корп. 4, пом. II, комн. 2; тел.: +7 (905) 718-40-86; сайт <https://helpspinabifida.ru/>.

Библиографию см. на с. 84–87.



ИНСТИТУТ
SPINA
BIFIDA

для МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ С БЕРЕМЕННЫМИ, ВЫНАШИВАЮЩИМИ ПЛОД С ПАТОЛОГИЕЙ SPINA BIFIDA, А ТАКЖЕ С РОДИТЕЛЯМИ РЕБЕНКА СО SPINA BIFIDA

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ КУРС

Курс разработан на основе рекомендаций ведущих российских и зарубежных специалистов и направлен на повышение качества оказываемой помощи пациентам в ситуации выявления врождённых пороков развития и перинатальной потери.

ЗАДАЧИ КУРСА:

1. Повышение качества взаимодействия в диаде «медицинский работник – пациент»
2. Развитие коммуникационных компетенций и стрессоустойчивости медицинских работников
3. Повышение удовлетворенности пациентов взаимодействием с медицинскими сотрудниками
4. Содействие уменьшению количества жалоб, связанных с коммуникацией с медработниками
5. Профилактика эмоционального выгорания у медицинских работников



СУХАНОВА ЕЛИЗАВЕТА ИВАНОВНА
МЕТОДИСТ, ВЕДУЩАЯ И КУРАТОР КУРСА

- Социальный, клинический, перинатальный психолог
- Руководитель психологической службы Благотворительного фонда «Свет в руках»
- Медицинский психолог ФГБУ «НИИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России



ГАВРИЛОВА ЭМИЛИЯ АНДРЕЕВНА
ВЕДУЩАЯ КУРСА

- Ведущий эксперт Благотворительного фонда «Спина бифида»
- Гидиатр
- Куратор направления Spina Bifida центра врожденной патологии клиники GMS

- **Длительность:** 8 акад. часов
- **Формат:** лекции в записи
- **Сертификат** по завершению обучения
- **Набор в группы:** с февраля по июль 2022
- **Стоимость:** бесплатно

Организатор: Институт Spina Bifida – онлайн-ресурс, созданный Благотворительным фондом «Спина бифида» для обучения медицинских сотрудников и специалистов, работающих с детьми с диагнозом spina bifida, а также родителей детей со spina bifida. Записаться на обучение можно на сайте фонда «Спина бифида» www.helpspinabifida.ru

Реализация при поддержке Фонда «Абсолют помощь» и технического партнера Мед Студия – портала медицинского онлайн-образования.

На правах рекламы

ПОКА НЕ ПОЗДНО

Диагностика и лечение спинальной мышечной атрофии: новый подход



Авторы: Антон Вячеславович **Киселёв**, канд. биол. наук, зав. лабораторией молекулярной генетики и геномной терапии отдела геномной медицины НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; Марианна Александровна **Маретина**, мл. научный сотрудник того же НИИ; Андрей Сергеевич **Глотов**, докт. биол. наук, руководитель отдела геномной медицины того же НИИ (Санкт-Петербург)

Копирайтинг: Сергей Лёкий

С 11 октября 2021 года в НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта стартовал **пилотный скрининг** новорождённых для выявления спинальной мышечной атрофии (СМА). Методика создана в отделе геномной медицины института, именно здесь впервые в нашей стране начато обследование исключительно с помощью российских технологий. Для анализа достаточно взять небольшое количество **крови из пятки** ребёнка и поместить её на особую фильтр-карту. Уже 30 декабря 2021 года тестирование организовали на территории всего Санкт-Петербурга, за 3 мес были обследованы **7200 младенцев**. Больных СМА в их числе не обнаружили, но выявили 155 гетерозиготных обладателей мутации. Эта анамнестическая информация, внесённая в историю развития ребёнка, очень важна при планировании последующего деторождения в той же семье.

СМА — наследственное заболевание, связанное с мутациями в «гене выживания моторных нейронов» (survival motor neuron gene, *SMN1*)¹, под воздействием которых мотонейроны начинают **разрушаться**, мышцы перестают получать нервные импульсы и постепенно атрофируются. Выделяют **пять типов СМА**, различаемых по степени тяжести и срокам возникновения симптомов. Наиболее частый — болезнь Верднига—Гоффмана, или СМА I типа: такие пациенты не держат голову, не могут сидеть, у них развивается паралич мышц ног и тела, включая дыхательные.

Симптомы этого типа появляются в первое полугодие жизни, без терапии дети доживают только до 2-летнего возраста. Уже разработаны и одобрены **три препарата** для лечения СМА — нусинерсен, онасемноген абепарвовек и ридиплам, они способствуют синтезу полноценного **белка SMN**. При этом лекарства **неспособны** восстанавливать уже разрушенные клетки, именно поэтому

начинать терапию следует **как можно раньше**, пока негативные явления ещё не развились.

Сегодня существуют **надёжные методы** для диагностики СМА на пре- и постнатальных этапах развития организма. Неонатальный скрининг позволяет выявлять генетические нарушения до появления симптомов у всех обследуемых детей, развитие **собственной технологии** скрининга находится на этапе масштабирования успешного опыта. Массовое применение тестирования поможет предупредить инвалидизацию и снизить детскую смертность от СМА.

SMN2 и другие

СМА передаётся по аутосомно-рецессивному типу и по частоте **летальных исходов** в списке наследственных нервно-мышечных болезней у детей следует сразу за миодистрофией Дюшенна.

[Участок ДНК, ответственный за СМА, крайне нестабилен. Замены этого локуса в ДНК эмбриона могут произойти после имплантации. Примерно в 2% случаев СМА регистрируют новые мутации.]

Нарушение обнаруживают в среднем у одного ребёнка из каждых 6–10 тыс. новорождённых (0,01–0,016%). Симптомы СМА могут значительно **варьировать** как по времени появления, так и по выраженности. Для удобства варианты течения разделены на пять типов, однако существует довольно **много форм**, между которыми не всегда есть отчётливые различия². Наиболее опасна эмбриональная (тип 0) — при ней часто наблюдают **гибель плода** или же ребёнок умирает вскоре после рождения. При болезни Верднига—Гоффмана, на которую приходится до 50% всех случаев СМА, основная причина смерти — поражение лёгких из-за **парезов диафрагмы** и других дыхательных мышц.

Для СМА II типа характерны тремор и арефлексия. Такие пациенты чаще всего не стоят и не ходят, но могут сами сидеть. Симптоматика развивается к 6–18 мес после рождения, а живут такие люди до **25–40 лет**³. При III форме первые проявления наблюдаются после 18 мес, больные способны ходить с поддержкой. Длительность жизни составляет до 75% от среднепопуляционной. Наименее тяжёлая форма — IV — **не влияет** на продолжительность жизни, слабо выраженная симптоматика возникает после 20-летнего возраста, однако поздние типы встречаются заметно реже детских⁴.

Основной «виновник» патогенетических изменений при СМА — мутации в **гене SMN1**, регистрируемые в популяции с частотой 1:40–1:50⁵. К задачам белка SMN, кодируемого соответствующим геном, относится участие в транскрипции малых ядерных РНК, необходимых **для экспрессии генов**. Также SMN способен **двиганию мРНК** по аксонам и обеспечивает передачу нервно-мышечного сигнала.

В человеческом геноме у гена **SMN1** есть высокоомологичный паралог* — ген **SMN2**, который является главным модулятором тяжести СМА и отличается от гена **SMN1** лишь несколькими

изменениями в последовательности⁶. Из них критической является только замена в 7-м экзоне гена **SMN2**, которая приводит к нарушению процесса созревания матричной РНК данного гена, поэтому только 10% зрелых матричных РНК гена **SMN2** не лишены 7-го экзона². В результате ген **SMN2** производит активного белка SMN не более чем 10% от нормы.

Главное отличие гена **SMN2** — замена **цитозина на тимин** в 6-м нуклеотиде 7-го экзона гена **SMN**, при этом изменяется процесс создания зрелой РНК — **сплайсинга**^{7,8}. В геноме может присутствовать как один, так и **большее число** генов **SMN2** (свыше пяти), причём чем меньше число копий, тем тяжелее протекает заболевание. У 5% здоровых людей ген **SMN2** отсутствует полностью. Определив количество копий гена, можно прогнозировать характер клинических проявлений с определённой долей вероятности, так как зависимость между числом копий гена **SMN2** и тяжестью СМА не абсолютная. У детей со СМА I типа обычно находят одну-две копии гена **SMN2**, пациенты со СМА II типа, как правило, имеют три копии гена **SMN2**, а при СМА III типа обнаруживают три-четыре копии гена **SMN2**⁹.

Результатом нарушения сплайсинга становится то, что **90% мРНК**, считанных с **SMN2**, не имеют 7-го экзона. Молекула белка, синтезированного на основе такой дефектной РНК, короче нормальной, именно поэтому он **не способствует** выживанию моторных нейронов¹⁰. Последние медленно растут, их аксоны меньшего размера, разрушаются нервные окончания, в **синапсах** скапливаются нейрофиламенты, нарушены формирование и передача электрического потенциала.

Всё перечисленное приводит к **утрате** двигательных нейронов, а мышцы, лишённые иннервации, атрофируются^{11–13}. При этом всё больше данных о том, что помимо мышечных структур при СМА могут страдать **другие ткани** и органы —

первично поражаются сосуды, сердце, печень, поджелудочная железа, головной мозг и др.^{14,15}

Следует заметить, что **не все фенотипы** и степень тяжести СМА можно объяснить мутациями **SMN2**. Именно поэтому исследователи ищут **другие факторы**, способные повлиять на ход болезни¹⁶. Известно, что повышенная активность гена-регулятора динамики актинового цитоскелета **PLS3** или снижение уровня экспрессии гена **NCALD** **смягчают** течение недуга, так как они улучшают эндодцитоз, нарушенный при СМА^{17,18}.

Вероятно, важную роль в патогенезе и определении тяжести СМА имеет **метилование ДНК**. Влияние этого процесса на работу нервной системы и развитие нейродегенеративных заболеваний уже продемонстрировано для нескольких **других нарушений**^{19,20}. Для СМА наличие связи было показано ещё в 2009 году исследованиями Хауке (Hauke J.) с коллегами — на течении болезни сказывается уровень метилирования CpG-динуклеотидов промоторной области гена **SMN2**. Эти же авторы предложили использовать подавление данной реакции как **способ лечения** — воздействие препаратами на фибробласты от пациентов со СМА **восстанавливало** в той или иной мере количество РНК и белка SMN нормального размера²¹.

Российско-шведское полногеномное исследование в 2013 году подтвердило различие в метилировании некоторых областей для **40 генов** между здоровыми людьми и теми, у кого выявлена тяжёлая (I–II) или лёгкая форма (III–IV) СМА²². Белки, кодируемые этими участками, вовлечены в процессы, связанные со СМА и определяющие **характер течения** этого заболевания. В их числе влияние на функции самого SMN, транспорт веществ по аксонам, нейрогенез и некоторые другие. Более поздние работы продемонстрировали схожие результаты^{23,24}.

Ещё одно направление воздействия на молекулярные и биохимические процессы развития СМА — применение в качестве лекарства **антисмысловых**

* Паралоги — гомологичные гены, принадлежащие одному организму. Они возникают в результате дупликации гена и могут разойтись в процессе эволюции настолько, что начнут выполнять разные функции.

олигонуклеотидов*. Их действие в качестве терапевтических средств приводит к нормализации структуры пре-мРНК гена *SMN2*. Совместное их использование с другими модификаторами тяжести СМА, например с упомянутыми ранее активаторами *PLS3* или депрессорами *NCALD*, способно уменьшать выраженность клинической картины у детей с мутациями гена *SMN1*^{25–27}.

Начать до рождения

Первую диагностику СМА в Санкт-Петербурге провели в НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта в 1998 году, всего за 23 года процедуру анализа на мутации *SMN1* в институте прошли почти 550 семей, у 297 детей подозрения на СМА были подтверждены. Из всех прошедших обследование пациентов 219 были в возрасте до 1 года, а количество выявленных обладателей СМА в этой когорте составило 131. Такой высокий процент обнаружения на первом году жизни свидетельствует о значительной частоте встречаемости младенческих форм болезни.

Поскольку до 95% случаев СМА вызваны мутациями в 7-м экзоне гена *SMN1*, первый этап диагностики болезни — поиск «гомозиготных делеций» в этой локации. Первоначально с этой целью использовали методики ПЦР, способные выявить полиморфизмы длин фрагментов разделённой с помощью ферментов на короткие отрезки или одноцепочечной ДНК. Эти способы давали возможность лишь качественным образом оценить состояние гена *SMN1* без точной оценки гетерозиготного носительства мутации^{28–30}.

Со временем совершенствование методов генетических исследований не только позволило обнаруживать делеции, вставки или замены нуклеотидов, но и количественно определять число копий гена *SMN2* для пациентов с подтверждённым диагнозом СМА. Это позволяет прогнозировать тяжесть течения и оценивать предполагаемую эффективность терапии препаратами, действующими на продукт гена *SMN2*³¹. К числу способов, предоставляющих подобные возможности, относят количественную ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) и мультиплексную амплификацию лигированных

зондов (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA).

Эти методы успешно выполняют свою главную задачу — различать *SMN1* и *SMN2*, высокоомологичные гены-паралоги: для этого нужны способы, позволяющие искать даже огнуклеотидные замены. Чтобы повысить точность ПЦР-РВ, используют так называемые защёлкнутые LNA-нуклеотиды (locked nucleic acid) или MGB-группы (minor groove binder). А молекулярные зонды для MLPA устроены таким образом, чтобы находить единичные изменения именно в 7-м экзоне^{32,33}. Следует заметить, что около 3–5% эпизодов СМА обусловлены точечными мутациями *SMN1*, не связанными с этим наиболее распространённым локусом³⁴. В таких случаях при появлении клинических признаков СМА и выявлении гетерозиготных делеций пациентам проводят полное секвенирование гена *SMN1*.

Если ребёнку диагностируют СМА, его родителям и даже ближайшим родственникам стоит пройти исследование на гетерозиготные изменения гена *SMN1*, так как у следующих детей той же пары вероятность повторения диагноза составляет 25%. Если носительство выявлено, при наступлении очередной беременности на сроке 9–12 нед выполняют биопсию хориона с последующим генетическим исследованием полученного материала. В связи с определённым риском такого метода забора биоматериала для плода значительное распространение получает неинвазивное пренатальное тестирование — способ, подходящий для выявления и других заболеваний, вызванных мутацией одного гена. При нём фетальную ДНК получают из крови матери и делают анализ традиционными методами^{35,36}.

При ЭКО возможно выбрать эмбрион, не несущий мутантного гена. Для этого на третий день исследуют несколько бластомеров или на пятый — клетки трофобласта. Современные техники клеточной биопсии позволяют отделить материал для исследования у эмбриона,

состоящего всего из 8–10 клеток, без ущерба для имплантации и дальнейшего развития³⁷. Полученный материал исследуют, либо выявляя делеции 7-го экзона, либо определяя ассоциированные с этим нарушением биомаркеры³⁸.

Пренатальная диагностика позволяет выявить отклонения очень рано и своевременно скорректировать план ведения беременности. Специалисты НИИ им. Д.О. Отта начали проводить скрининг первыми в России и уже выполнили более ста тестирований. Преприимплантационное же исследование вообще в большинстве случаев гарантирует рождение ребёнка без СМА даже при носительстве гена *SMN1* у родителей. В нашем институте такая манипуляция доступна с 2014 года, но при всех её преимуществах пока проведены только две операции вследствие ряда причин:

- высокой стоимости анализа наряду с дороговизной и сложностью самой процедуры ЭКО;
- малого количества генетического материала;
- необходимости получения и анализа ДНК больного предыдущего ребёнка для выявления генетических маркеров, сцепленных с нарушением;
- вероятности контаминации ДНК, полученной от эмбриона, в ходе тестирования;
- риска ошибок из-за большого количества повторяющихся последовательностей, псевдогенов и ретротранспозонных** элементов.

Следует также отметить, что участок ДНК, ответственный за СМА, крайне нестабилен. Замены этого локуса в ДНК эмбриона могут произойти уже после его

* Антисмысловые олигонуклеотиды — одноцепочечные РНК длиной 16–18 нуклеотидов, комплементарные мРНК, производимой в клетке, или гену-мишени. Вводимые в качестве препарата, они способны подавлять или активировать работу генов.

** Ретротранспозоны — генетические элементы, которые могут самовоспроизводиться в геноме и часто встречаются в ДНК многих эукариотических организмов.

[Поиск нарушений в гене СМА у родителей не позволяет определять точечные мутации. В сочетании с делецией у другого родителя они вполне способны запустить патогенез СМА у ребёнка.]

имплантации. Причём это может быть не только замещение или выпадение отдельных нуклеотидов — иногда мутация затрагивает **целый экзон**^{39,42}. Исследователи полагают, что примерно 2% случаев СМА — абсолютно новые мутации без носительства у одного из родителей^{43,44}. Таким образом, варианты генотипа у новорождённого **могут отличаться** по количеству и вариантам *SMN* от верно определённого в ходе преимплантационного исследования.

Вероятно, оптимальным решением в предотвращении заболеваний, связанных с мутациями одиночных генов, включая СМА, могло бы стать **обследование супругов** на гетерозиготное носительство вариаций гена *SMN1*. Мы ещё в 2008 году ввели в свою практику карту репродуктивного здоровья будущих родителей, подразумевающую их **генетическое тестирование** на самые опасные и часто встречающиеся болезни, передающиеся потомству⁴⁵. Рецессивный характер наследования СМА позволяет делать анализ только одному человеку из пары.

Подход к обследованию супругов на носительство имеет свои **недостатки**. Первый — возможность ложноотрицательных тестов. Обычно такой результат связан с присутствием в генотипе **нескольких копий *SMN1***. У некоторых этносов может часто встречаться сочетание аллелей 2+0 и 3+0, что затрудняет определение гетерозиготного носительства⁴⁶. Второй недостаток поиска нарушений у родителей в том, что наиболее распространённые методы генетического анализа не позволяют находить **точечные мутации**, а они, сочетаясь с делецией у другого родителя, могут способствовать запуску патогенеза СМА у ребёнка⁴⁷.

Возможность излечения

Когда стало ясно, что СМА имеет **генетически обусловленное** происхождение, исследователи на клеточных моделях и трансгенных мышцах с подавленным *SMN1* начали искать способы воздействия на патогенез заболевания. Одной из подсказок стал тот факт, что чем больше копий *SMN2* в генотипе, тем **менее выражено** заболевание. Соответ-

[Вектор на основе агеноассоциированного вируса, входящий в состав онасемногена абепарвовета, не имеет факторов патогенности и размножения, т.е. не функционален как потенциальный возбудитель.]

ственно, не весь белок, синтезируемый на таких мРНК, неполноценен, а значит, можно увеличить синтез полноразмерного, терапевтическим вмешательством **исправив сплайсинг *SMN2***.

Препаратом, который на первых этапах исследований помог увеличить долю «правильных» мРНК, экспрессируемых мутантным геном, оказалась **вальпроевая кислота**. Она стимулировала выработку SR-белков и фактора Htra2-β1, а они в свою очередь улучшали сплайсинг *SMN2*, снижая тяжесть симптомов⁴⁸. Ещё один механизм влияния этого лекарственного средства — подавление ферментов, **деацетилирующих гистоны** (они компактизируют ДНК в клетке). Это облегчает доступ транскрипционных белков к генам и увеличивает промоцию *SMN2*.

В НИИ им. Д.О. Отта мы исследовали действие препаратов на основе вальпроевой кислоты с 2003 года. У детей на этом фоне **возрастала** двигательная и электронейромиографическая активность, происходило смягчение клинических проявлений^{49,50}. В то же время эти средства обладают умеренной эффективностью и проявляют своё действие довольно **избирательно**, вследствие чего результат сложно прогнозировать.

В 2016 году Американское агентство по контролю лекарственных препаратов (Food and Drug Administration) зарегистрировало средство, воздействующее на главный модулятор патологических изменений — ген *SMN2*. Им стал **нусинерсен**, разработанный компанией Biogen. В нашей стране лекарство стало доступно с 2019 года. Это антисмысловый олигонуклеотид, при соединении с комплементарным участком *ISS-PI* в 7-м интроне гена *SMN2* он **препятствует связыванию фактора hnRNP A1**, негативно влияющего на сплайсинг, тем самым средство исправляет процесс сборки мРНК.

Лекарство необходимо вводить в **позвоночный канал** или в субарахноидальное пространство, в сравнении с плацебо терапия значительно увеличивает вы-

живаемость и уменьшает выраженность **моторных расстройств**^{51,52}. Использование препарата начинают с курса из трёх инъекций каждые 14 дней, затем ещё одну выполняют через 30 сут. Такой режим позволяет достичь **необходимой концентрации**, а все последующие дозы вводят каждые 4 мес. Для эффективной работы средства важно начать его применение до появления симптомов. Также следует заранее определить **количество копий гена *SMN2*** — исследования демонстрируют, что результат гораздо лучше при наличии трёх копий по сравнению с двумя⁵³. Из недостатков следует отметить необходимость **пожизненного** интратекального назначения.

Созданный компанией Novartis и одобренный к применению в 2019 году препарат **онасемноген абепарвовет** в России был зарегистрирован в декабре 2021 года. Принцип действия этого рекомбинантного средства генной терапии — **доставка «правильной» копии *SMN1*** в ядро соматических моторных нейронов, где он освобождается от транспортной системы, длительно циркулирует и продуцирует **полнофункциональный** белок выживания мотонейронов. Если выполнить инъекцию до появления симптомов, двигательные функции полноценно развиваются — ребёнок будет сидеть, ходить и дышать нормально, значительно **возрастает продолжительность жизни**. Первые предрегистрационные испытания у пациентов, получавших инфузию примерно в 6-месячном возрасте, демонстрировали настолько убедительные результаты, каких никогда ранее не удалось достичь для I типа СМА⁵⁴.

Средством доставки *SMN1* в клеточную клетку в составе онасемногена абепарвовета служит вектор, созданный на основе **агеноассоциированного вируса 9-го серотипа**, у которого удалены факторы патогенности и размножения, т.е. он **не функционален** как возбудитель. Цепочка нуклеотидов «лечебного» *SMN1* в большинстве случаев **не интегрируется** в хромосомы, что снижает риски нега-

тивного влияния на геном (например, инсерционного канцерогенеза). Однако при делении клеток количество такого типа экстрахромосомного гена в каждой из дочерних **снижается**. Это, вероятно, не актуально для нейронов, в связи с чем можно полагать, что введённая ДНК в этих клетках будет эффективна пожизненно.

Препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому легко **попадает в клетки** двигательных нейронов. Его назначают **один раз в жизни** до 2-летнего возраста тем пациентам, количество копий *SMN2* в генотипе которых **не превышает трёх**, что можно считать ограничением к подбору пациентов. Способ применения — необходимое количество вводят за 60 мин внутривенно капельно. Из **побочных действий** на сегодня у некоторых пациентов описана гепатотоксичность⁵⁵.

Помимо учёта количества копий *SMN2* в геноме, у препарата есть ещё одно **серьёзное ограничение** — титр иммуноглобулинов к 9-му типу вируса (они способны связывать лекарство в крови пациента) не должен превышать 1:50⁵⁶. На фоне высокой распространённости этого патогена дети быстро контактируют с ним и **вырабатывают иммунитет**, а у некоторых он пассивно возникает ещё до рождения при поступлении материнских антител (АТ)⁵⁷. С возрастом вероятность нейтрализующего ответа возрастает — к 5 годам АТ есть у большинства детей, а у 7,7% уровень **превышает 1:50**. Эти факты требуют особых мер перед назначением — выявления наличия АТ сразу после рождения для исключения состоявшейся трансплацентарной передачи с **гальнейшим контролем**, а также расчёта количества вводимых вирусных частиц на массу тела. Наконец, за 24 ч до приёма и ещё 30 дней после требуется назначение ребёнку 1 мг/кг в сутки **прегнизолона**, это уменьшает вероятность агрессии АТ в отношении вирусного вектора⁵⁸.

Появлением препарата, принимаемого *per os*, — **рисдиплама** — ознаменовался 2020 год, причём его почти одновременно зарегистрировали и в Америке, и в нашей стране компании Roche и PTC Therapeutics. Препарат **улучшает сборку** большего количества полноценных мРНК на дефектном гене *SMN2* путём включения 7-го экзона⁵⁹. Средство на-

значают **каждый день** через пероральный шприц в виде суспензии, предварительно разведённой из порошка. Рисдиплам хорошо проникает в ликвор и спинной мозг, но он также воздействует на **прочие ткани** и другие гены и, вероятно, по этой причине очень часто вызывает сыпь, диарею и обладает эмбриофетальной токсичностью. Предрегистрационные исследования продемонстрировали как моторные улучшения, так и **пролонгацию жизни** при вариантах СМА I—III^{60,61}.

Известно, что около 40 генов могут влиять на тяжесть симптомов СМА, поэтому новые разработки терапевтических стратегий связаны не только с самим *SMN2*, но и с **воздействием на мРНК** или *SMN*-белок для их стабилизации и повышения функциональности. Идёт поиск **опосредованных промоторов** и медиаторов, способных облегчать состояние пациентов через улучшение работы мышц, стимуляцию нервно-мышечной передачи, питание нервной и мышечной ткани⁶².

[СМА I типа (болезнь Верднига—Гоффмана) — наиболее частый вариант СМА (до 50%). Эти пациенты не держат голову, не сидят, сравнительно быстро теряют контроль даже за дыхательными мышцами.]

В НИИ им. Д.О. Отта продолжается развитие ещё одного интересного направления — поиска и использования возможностей индуцированных плюрипотентных **стволовых клеток** (ИПСК). Почти 15 лет назад на животных моделях было продемонстрировано, что добавление этих клеток в ликвор отчасти **облегчает симптомы** СМА⁶³. В Институте цитологии и генетики Сибирского отделения РАН удалось вырастить из ИПСК двигательные нейроны от исследованных нами пациентов со СМА^{64–66}. Эти разработки можно использовать как для совершенствования терапии, так и для исследования воздействия новых препаратов.

Дополнительные направления работы в НИИ им. Д.О. Отта — поиск новых антисмысловых олигонуклеотидов, а также **лиганд-направленных** способов доставки терапевтических нуклеиновых кислот в нейроны и другие клетки⁶⁷. На преclinical стадии

исследований мишенью могут быть **фибробласты** больных СМА — мы уже получили положительные результаты после введения в них ряда соединений, способных увеличивать содержание корректных версий мРНК и функционального *SMN*-белка^{68,69}. Также в качестве стратегии можно рассматривать **комбинации средств**, действующие на разные механизмы и этапы патогенеза^{70,71}.

Скрининг каждому

У детей с болезнью Верднига—Гоффмана (I тип), составляющей более **50% всех случаев** СМА, значительная доля двигательных нейронов **погибает** в течение нескольких месяцев после рождения. Для предотвращения разрушения этих клеток диагноз генетической «поломки» важно установить буквально сразу после появления ребёнка на свет, а лечение должно стартовать в **первые недели** жизни⁷². Уже

ясно, что **раннее начало** терапии СМА в значительной мере определяет её эффективность⁷³. Медлить, дожидаясь проявлений, нельзя, поскольку все существующие препараты лишь предупреждают или тормозят дегенерацию мотонейронов, но **не способны их восстановить**⁷⁴.

В то же время при существующей практике обследование часто начинают только после появления **первых симптомов**. Систематический обзор 21 публикации продемонстрировал, что начальные проявления у детей, имеющих форму СМА I, возникают в среднем в 2,5 мес жизни, тогда как диагноз им ставят в 6,3 мес. Аналогичное **опоздание** отмечено и при СМА II и III типа: для первого указанные сроки составляют 8,3 и 20,7 мес, для второго — 39 и 50,3 мес⁷⁵.

Решением может стать организация **массового неонатального скрининга** на СМА. Это заболевание полностью подходит под параметры возможности и рациональности его проведения, опре-

деляемые в соответствии с критериями **Вильсона—Джаннера** (Wilson—Jungner), действующими с 1968 года⁷⁶.

1. Заболевание представляет серьёзную **общественную проблему**.
2. Развитие болезни изучено.
3. Наличествует **ранняя стадия**, которую можно выявить при скрининге.
4. **Есть тест** для выявления этой ранней стадии.
5. Тест для выявления ранней стадии приемлем.
6. Раннее терапевтическое вмешательство **эффективнее позднего**.
7. Определены промежутки между повторными тестами.
8. Существуют дополнительные способы диагностики и лечения по результатам скрининга.
9. **Польза от программы** превышает сопровождающий её физический и психологический вред.
10. Соотношение **стоимость/польза** не превышает таковую у других программ.

[2020 год был ознаменован появлением первого препарата для лечения СМА, предназначенного для приёма внутрь, — рисдиплама. Его почти одновременно зарегистрировали в Америке и в РФ.]

В некоторых странах **уже работают** программы для раннего выявления СМА у детей. В стартовавшем в 2014 году на Тайване скрининге обследовано 120 267 пациентов, и диагноз подтверждён у семи младенцев⁷⁷. После пилотного проекта 2016 года в Нью-Йорке этот анализ в 2018 году ввели в американскую рекомендуемую **единую панель скрининга** для новорождённых, что позволило за последующие 4 года выявить на доклинической стадии не менее 45 случаев^{78,79}. К середине 2021 года такие проекты были развернуты уже в 38 штатах — это означает, что **около 85% детей**, появляющихся на свет в США, проходят неонатальное тестирование на СМА⁸⁰.

В подобной немецкой программе, существующей уже 2 года, обследовано 297 163 новорождённых и выявлено 43 больных (0,014%)⁸¹. Схожие результаты получены в бельгийском скрининге — пять детей из 35 тыс. протестиро-

ванных имели гомозиготную мутацию гена СМА⁸². Австралийский опыт применения дал меньшую частоту выявления — 0,0088% (девять из 103 903 младенцев)⁸³.

Программы тестирования на СМА существуют в Японии, Канаде, Италии. Европейские страны образовали в 2020 году Альянс по неонатальному тестированию на СМА с задачей запустить скрининг **на всём континенте** до 2025 года. Таким образом, в мире счёт проведённых анализов идёт уже на миллионы — на текущий момент в упомянутых государствах проведено 3 674 277 обследований, выявлено 288 потенциально больных детей с общей частотой встречаемости 0,0078%⁸⁴.

В России эта работа была начата в 2019 году, когда в Москве стартовал **пробный проект** скрининга новорождённых на СМА. За более чем 3 года обследованы 19 302 младенца и найдены **три обладателя** гомозиготной мута-

ции гена *SMN1*⁸⁵. Хочется надеяться, что разработка собственной методики скрининга с использованием **отечественных** генетических технологий в НИИ им. Д.О. Отта обеспечит всё необходимое для более массового тестирования.

Наиболее подходящий способ для выявления СМА основан на **методе ПЦР**, использующем анализ кривой плавления или особые зонды с детекцией в реальном времени. С его помощью по **сухому пятну крови** в качестве изучаемого образца ДНК удаётся на первом этапе обнаружить делеции 7-го экзона гена *SMN1*, что со специфичностью анализа 100% в 95–98% случаев позволяет подтвердить гомозиготные нарушения. Недостающие 2–5% точности связаны с тем, что этот вид исследования **не позволяет** искать точечные мутации. Следующим шагом ребёнку с выявленными отклонениями выполняют **контрольный тест** с помощью MLPA или ПЦР-РВ и подсчёт количества копий *SMN2*.

Все ранее предложенные системы тестирования поступали из-за рубежа, что сопряжено с **высокой стоимостью**, вариативностью сроков поставки и т.д. Один же из критериев Вильсона—Джаннера для программ скрининга — **экономическая эффективность** и баланс со всеми медицинскими затратами на это заболевание. Методика, которую мы апробируем и совершенствуем в Санкт-Петербурге, нацелена на создание быстрого, недорогого и не сопряжённого со значительными трудом- и времязатратами **отечественного набора** для выявления СМА у новорождённых.

В отличие от многих других методов наш метод позволяет использовать неочищенную ДНК из **сухих пятен крови**, оставленных на специальных фильтр-картах после прокола пятки новорождённого, которые затем исследуют при помощи **ПЦР-РВ**. Вся процедура от момента получения образца до отправки готового результата занимает **1–2 дня**.

Ориентировочная потребность Санкт-Петербурга в анализах, основанная на количестве родов, — **200 ежедневных** тестирований. В ходе эксперимента мы исследовали за 2 дня 400 образцов, в результате чего выявили восемь детей с одной копией гена *SMN1*, что соответствует частоте носительства СМА 1:50. По две копии *SMN1* найдено у 360 и по три — ещё у 32 участников. Для каждого значения копий гена *SMN1* получены чёткие непересекающиеся диапазоны с подтверждением различий дисперсионным анализом ($p < 0,001$).



Создание препаратов, способных не только уменьшить тяжесть, но и **прегортратить** развитие СМА, дало понимание: лечение следует начинать **до появления** симптомов, в связи с чем диагноз нужно ставить максимально рано. Существует достаточно методов и уровней выявления дефектного гена, но они весьма **трудоемки и недёшевы**, а обследовать детей предстоит массово, быстро и недорого. Такая задача под силу **неонатальному скринингу** на основе отечественных технологий, уже сейчас продолжается этап внедрения методики по всей стране. **SP**

Библиографию см. на с. 84–87.

самая детская опухоль

Нейробластома у детей — алгоритм диагностики и тактика ведения



Авторы: Гарик Барисович Сагоян, научный сотрудник, врач детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; Амина Магомедовна Сулейманова, научный сотрудник, врач детский онколог того же НИИ; Марина Владимировна Рубанская, канд. мед. наук, ст. научный сотрудник того же НИИ; Анатолий Петрович Казанцев, докт. мед. наук, зав. хирургическим отделением №2 того же НИИ; (ветлана Рафаэлевна Варфоломеева, докт. мед. наук, проф., директор того же НИИ (Москва)

Копирайтинг: Сергей Лёкий, Ольга Быкова

Нейробластому (НБ) можно назвать «детской опухолью», это наиболее распространённое злокачественное новообразование (ЗНО) у детей первого года жизни¹. При этом его симптомы весьма неспецифичны, из-за чего пациенты поступают в непрофильные отделения с жалобами на **длительную диарею**, лихорадку, боль в животе, кашель^{2,3}. Уводящие от верификации столь грозного диагноза клинические маски существенно затрудняют диагностику и начало оказания специализированной помощи. У болезни есть как патогномичные симптомы, так и **надёжные** методы обнаружения, предположить диагноз можно во время ультразвукового исследования (УЗИ), а иногда даже при пальпации живота⁴. Тем не менее к моменту первого обследования брюшной полости патологический процесс **может зай-ти далеко**. Что может и должен сделать клиницист для того, чтобы нейробластома либо её метастазы были обнаружены вовремя? Разберёмся.

Нейробластомы представляют собой злокачественные опухоли, образующиеся из **нейробластов** нервной гребешка, клеток-предшественников симпатической нервной системы. Согласно классификации по системе Shimada (the Shimada system), модифицированной Международным комитетом по патоло-

гии нейробластом (International neuroblastoma pathology committee), выделяют несколько гистологических подтипов нейрогенных ЗНО: НБ **различной степени** дифференцировки, узловую и смешанную ганглионейробластому (ГНБ), а также ганглионеврому (созревающую или зрелую)⁵.

[Обнаружить опухоль следует как можно раньше, в идеале — ещё у плода: эксперты указывают, что визуализировать новообразование почти всегда возможно при УЗИ плода в срок более 32 нед.]

НБ относят к самому частому варианту экстракраниальных солидных опухолей раннего возраста. У детей 0–14 лет заболеваемость НБ составляет $0,95\text{--}1,4$ на 10^6 тыс., на её долю приходится 8–10% всех ЗНО, а в структуре смертности от этих заболеваний она занимает **третье место** после лейкозов и опухолей центральной нервной системы (ЦНС), достигая 15%. Примерно 95% НБ обнаруживают у детей до 5 лет, а 28,6–35% всех случаев диагностируют на **первом году жизни**^{6,7}.

Знать, где искать

Чаще всего НБ возникает спорадически: в популяционных эпидемиологических исследованиях было показано, что наследственная предрасположенность редка и лишь у $0,7\text{--}1,2\%$ пациентов болезнь имеет семейный характер (ассоциирована с герминальными мутациями в генах *ALK* и *RHOX2B*)⁸. Возможно развитие НБ в рамках определённых генетических заболеваний, таких как нейрофиброматоз 1-го типа (NF1) и синдромы Сотоса (NSD1), Уивера (EZH2), Ли–Фраумени (TP53), Костелло (HRAS), Нуан (PTPN11), семейной параганглиомы/феохромцитомы (SDHB) и Беквита–Видемана (CDKN1C, H19, ICR1, KCNQ1OT1)⁹.

[Если у ребёнка с синдромом опсоклонус-миоклонус не выявлена опухоль, обследование следует повторять каждые полгода в течение 2 лет, ребёнка совместно ведут педиатр, невролог и онколог.]

Крайне редко диагностируют **билатеральную НБ**, эта форма поражает оба надпочечника и, по данным литературы, чаще развивается у детей до 6 мес. Она имеет определённые клинические характеристики и, хотя её нередко обнаруживают у пациентов со стадией заболевания 4S, **благоприятный прогноз**, в отличие от детской унилатеральной адренальной НБ¹⁰.

Наиболее распространённая локализация НБ — **область надпочечников** (35–40% случаев), паравerteбральные забрюшинные нервные ганглии (30–

35%), средостение (16–20%). Не так часто опухоль выявляют в области шеи (2%) и малого таза (1–3%). Необходимо отметить, что НБ может **поражать ЦНС** или вегетативную нервную систему, что встречается очень редко и имеет клинические и прогностические особенности. Примерно в 1% эпизодов очаг первичной опухоли идентифицировать не удаётся^{11–13}.

НБ часто **метастазирует** в регионарные и отдалённые лимфатические узлы, костный мозг, кости, ЦНС, орбиту, печень и кожу; редко — в лёгкие или плевру (до 5%). Диссеминированные формы НБ с поражением кожи и печени диагностируют преимущественно у детей первого года жизни¹⁴. В ряде случаев процесс протекает **бессимптомно**, и его обнаруживают случайно при диспансеризации или обследовании по поводу другого заболевания.

Опередить болезнь

Наилучшая клиническая стратегия — найти опухоль как можно раньше, в идеале — **ещё у плода**. Хотя пренатальное обследование в основном позволяет спрогнозировать риски осложнений при беременности и выявить пороки, в неко-

торых случаях можно увидеть и ЗНО, в частности надпочечника: эксперты указывают, что визуализировать опухоль возможно при УЗИ плода после 32 нед беременности. В Северной Америке примерно у 100 детей в год НБ обнаруживают либо **пренатально**, либо в возрасте до 3 мес. По данным экспертов Центра статистики (Data center) и Детской онкологической группы (Children's oncology group, COG), 5% всех НБ интерпретируют как «неонатальные» — это означает, что диагноз поставлен до родов или в **первые 28 дней** жизни ребёнка^{15–17}.

Всем детям до 3 мес с выявленной НБ нужно оценить клинический статус с особым вниманием на состояние **кожного покрова**, выполнить клинический и биохимический анализ крови, УЗИ шеи, брюшной полости (особенно печени), таза и головного мозга, а также провести тест на онкомаркеры^{*18}. При отсутствии жизнеугрожающих состояний пациенты до 3 мес остаются под динамическим наблюдением, поскольку в этот срок возможна **спонтанная регрессия** опухоли¹⁹. Если образование не исчезает до этого возраста, выполняют весь спектр обследования и решают вопрос о дальнейшей тактике ведения. К активным действиям переходят **немедленно**, если из-за локального роста первичной опухоли (при стадиях 1–3) или органомегалии (при стадии 4S) возникает угроза жизни пациента, обусловленная одним или несколькими из следующих расстройств:

- тяжёлым общим состоянием;
- нарушениями питания, ведущими к снижению разового объёма кормления и/или потере веса;
- **дыхательной недостаточностью**, определённой по потребности в кислороде или по содержанию CO_2 свыше 60 мм рт.ст.;
- сосудистой недостаточностью (гипотензия или гипертензия в соответствии с возрастными нормами артериального давления);
- печёночной недостаточностью, определяемой как III степень **токсичности по билирубину**, фибриногену или тромбиновому времени в соответствии с критериями Национального института рака США (National cancer institute common toxicity criteria);
- почечной недостаточностью (нарушение выделения мочевины или креатинина, вновь развившийся гидроуретер или гидронефроз или усугубление степени дилатации ранее диагностированного);
- **интраспинальным** распространением опухоли или вновь появившимся

* Онкомаркеры (опухолевые маркеры) — вещества, повышенная концентрация которых в крови или в любой другой жидкости организма может указывать на наличие злокачественного процесса. Их уровень измеряют в диагностических целях, а также для контроля эффективности лечения.

[Нейробластома — наиболее распространённая злокачественная опухоль у детей первого года жизни, как правило, имеющая врождённый характер. К сожалению, в половине случаев её диагностируют с запозданием, уже на этапе массивного метастазирования, что резко снижает выживаемость.]



Рис. 1. Перiorбитальные экхимозы у пациента с нейробластомой с метастатическим поражением костей орбиты у ребёнка 3 лет.



Рис. 2. Экзофтальм, связанный с метастазированием в орбиту, у ребёнка 5 мес.



Рис. 3. Метастатические очаги в мягкие ткани стопы у пациента 2 мес с нейробластомой.

образованием этой локализации по результатам МРТ независимо от наличия симптомов;

- недостаточностью других органов или систем.

В более позднем возрасте клиническая картина НБ **полиморфна**, а первоначальные симптомы неспецифичны и могут имитировать иные болезни. Наиболее частые проявления НБ — **пальпируемое** образование в животе и боль, связанная с инфильтративным ростом и последующим сдавлением близлежащих органов и тканей. При локализации очага в средостении на первый план выходят **кашель, одышка и дисфагия**. Если НБ расположена в области шеи или в верхней части груди, может возникать **синдром Горнера** — птоз, миоз, экзофтальм. При нём глазное яблоко западает, зрачок с одной стороны уменьшен, а веко свисает (опущено). НБ — агрессивное ЗНО, способное к бурному росту, что обуславливает довольно раннее появление **опухолевой интоксикации** с характерными для онкологического заболевания слабостью, похуданием, вялостью, рвотой, бледностью и лихорадкой. При инвазии в спинномозговой канал и сдавлении периферических нервных стволов возможно развитие парезов, **параличей**, отёка конечностей, а также нарушение функции тазовых органов — запор или

недержание кала, дисфункция мочевого пузыря^{12,13,20}.

Клинические симптомы, обусловленные **метастазами**, также весьма разнообразны в зависимости от локализации²¹:

- перiorбитальные экхимозы — «глаза енота» или симптом «очков» (рис. 1);
- **экзофтальм** при метастазировании в орбиту (рис. 2);
- пальпируемые безболезненные **подкожные узелки** голубоватого цвета (рис. 3);
- боли в костях, пальпируемые болезненные образования в проекции костей;
- **нарушение зрения**, вплоть до полной слепоты;
- анемический или геморрагический синдром (при инфильтрации опухолевыми клетками костного мозга).

Ряд симптомов, не связанных непосредственно с анатомической локализацией опухоли, объединяют термином «**паранеопластические синдромы**». Так называют проявления со стороны орга-

нов и систем, **удалённых от основного очага** или метастазов, вызванные продукцией злокачественными клетками **активных веществ**, негативно влияющих на метаболизм, иммунитет и регуляторные системы большого²². При НБ к таким признакам относят синдром **опсоклонус-миоклонус (ОМС)**, секреторную диарею, артериальную гипертензию, гиперемия лица, потливость, раздражительность, редко — гипоталамическую дисфункцию^{23–25}.

До 50% случаев ОМС, у которого предполагают аутоиммунный патогенез, ассоциированы с НБ, но при НБ его частота не превышает 1–3%. Для этого явления, также известного как синдром «**танцующих глаз**» или энцефалопатия Кинсбурна, характерны три основных симптома:

- **опсоклонус** — совместные быстрые нерегулярные и неравномерные по амплитуде движения глазных яблок, обычно в горизонтальной плоскости, наиболее выраженные в начале фиксации взгляда;

[Паранеопластический синдром представляет собой комплекс патологических явлений, вызванных системным действием биологически активных субстанций, синтезируемых злокачественными клетками.]

Надёжный алгоритм

К сожалению, 50% случаев НБ обнаруживают уже на этапе метастазирования в отдалённые от первичного очага органы. С учётом возраста, стадии и данных цитогенетического анализа примерно 40–50% пациентов с выявленной НБ относят к группе **высокого риска**, требующей интенсивного противоопухолевого лечения²⁶. После подтверждения ЗНО для уточнения диагноза и оценки распространённости процесса важно выполнить весь **алгоритм обследования**, состоящий из большого количества шагов²².

1. Определение концентрации опухолевых маркёров.

- **Метаболиты катехоламинов** (гомованилиновой и ванилилминдальной кислот) в моче — метод, позволяющий установить или исключить диагноз НБ. У детей с именно этой опухолью наблюдают резкое повышение экскреции указанных веществ почти в 85% случаев.
- **Нейронспецифическая энлаза** — гликолитический энзим в виде двух изоформ $\alpha\gamma$ и $\gamma\gamma$, содержащийся в головном мозге и нейроэндокринных тканях. У детей с НБ высок также уровень содержания НСЕ в сыворотке, но это **неспецифичный** маркёр — такие же показатели бывают и при других формах ЗНО, таких как нефробластома, саркомы Юинга и мягких тканей, лимфома, острые лейкозы. На уровень НСЕ влияет хранение образца при комнатной температуре, поэтому негемолизированная цельная кровь должна быть исследована в течение **2–6 ч на месте**. Если образец отправляют в другую лабораторию, необходимо использовать только сыворотку. Результат зависит от

[Схема лечения зависит от прогностических факторов, поэтому пациентов с учётом стадии, возраста, генетических маркёров делят на три группы: наблюдения, промежуточную и высокого риска.]

возраста пациента и оборудования, используемого для теста. Показатели «норма» или «повышение» следует определять по **референсным значениям** учреждения, где проводят измерение.

- **Лактатдегидрогеназа** — цинксодержащий внутриклеточный фермент, катализирующий окисление молочной кислоты в пируват и содержащийся практически во всех клетках организма. Наиболее активна в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, почках, печени и эритроцитах, концентрация вещества **возрастает** при многих ЗНО. При эффективном лечении уровень фермента снижается, что иногда применяют для динамического наблюдения за онкологическими больными. Необходимо уточнить, что ввиду **неспецифичности** данного анализа его результат следует трактовать в комплексе с другими лабораторными исследованиями и динамикой клинической картины.
- **Ферритин** — его уровень в сыворотке крови **повышается** у детей с онкологическими заболеваниями, а в процессе лечения снижается до нормального значения в период ремиссии. Рост показателя у пациентов с НБ предположительно происходит из-за поражения костного мозга и сопутствующей анемии, когда увеличивается количество неиспользуемого желе-

за, а нейробласты наращивают синтез ферритина и его секрецию в плазму. Показатели этого маркёра **почти нормальные** у пациентов с НБ 1–2-й стадий, но заметно изменены при 3–4-й, а также при воспалительных миофибробластических опухолях.

2. **Клинический анализ** крови для выявления анемического синдрома и/или наличия тромбоцитопении.

3. **Анализ биохимических показателей** крови для определения функции почек и печени — в дальнейшем измерения необходимо повторять при проведении химиотерапии.

4. **Пункция костного мозга** — так как его поражение при НБ очаговое, взятие материала обязательно из четырёх точек: у детей до 12 мес — из голеней и пяточных костей, у старших — из подвздошных гребней.

5. **Трепанбиопсия** костного мозга из двух точек задних подвздошных костей у детей старше 18 мес.

6. **УЗИ** шеи, головного мозга (если родничок открыт), средостения, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза.

Помогает выявить опухоль, характер и объём поражения, а также оценить состояние органов (**в первую очередь печени**) и уточнить наличие метастазов. Способ **не позволяет** поставить окончательный диагноз, например, объёмное образование в надпочечнике может быть кровоизлиянием в орган²⁷.

[Общая 5-летняя выживаемость пациентов с нейробластомой при 1-й стадии составляет 98%, при 2-й достигает 94%, при этом довольно резко снижается до 57–67% при 3-й стадии, а при 4-й снижается до 32–50%. Сложно переоценить значимость раннего выявления этой высокоагрессивной опухоли.]

7. Рентгенографическое, а при необходимости томографическое **сканирование органов** грудной клетки для выявления внутригрудной опухоли или метастазов. Выполняют как при первичном обследовании, так и в процессе терапии и при наблюдении за пациентом после лечения.

8. КТ- или МРТ-сканирование вовлечённой **анатомической области** — во время него можно определить расположение, размеры и степень распространения опухолевого поражения. При паравертебральной локализации делают **МРТ спинного мозга** с целью исключения интрафораминальной и интраспинальной инфильтрации.

9. **Сцинтиграфия** с ^{123}I -МЙБГ, включая однофотонную эмиссионную КТ, — около 95% НБ ^{123}I -МЙБГ-позитивны (рис. 4).

10. **Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)** с 18F-фтордезоксиглюкозой²⁸ (рис. 5) — исследование выполняют всем пациентам с негативными результатами при использовании сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ.

11. **Остеосцинтиграфия** с технецием — исследование выполняют всем пациентам с 4-й стадией заболевания с подозрением на метастатическое поражение костей, негативными результатами при использовании сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и невозможностью выполнения ПЭТ.

12. МРТ головного мозга при 4-й стадии и/или наличии **неврологической симптоматики** и/или поражения костей черепа (рис. 6).

13. **Гистологическое и иммуногистохимическое** исследования опухолевого материала — основной метод окончательной верификации диагноза у пациентов с НБ.

14. Оценка **молекулярно-генетических маркёров** в ткани опухоли или костном мозге (если поражение опухолевыми клетками превышает 60%). Принадлежность к группе **высокого риска** определяют по присутствию MYCN-амплификации, делеции и дисбаланса или потери гетерозиготности по локусу 1p. Если этих признаков нет, риск оценивают как «нормальный».

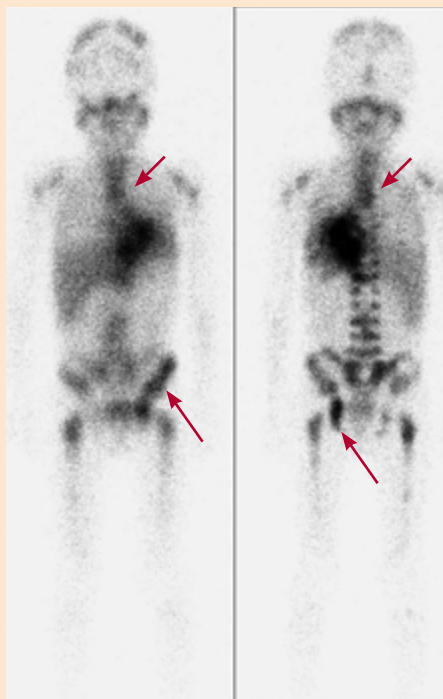


Рис. 4. ^{123}I -МЙБГ-сцинтиграфическое обследование ребёнка с НБ. Определяются очаги патологического накопления радиофармпрепарата в первичной опухоли, метастазах в костях (стрелки).

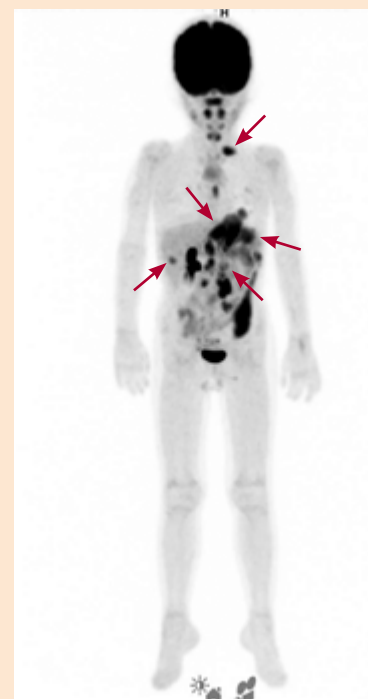


Рис. 5. ПЭТ ребёнка с НБ. Определяются очаги патологического накопления радиофармпрепарата в первичной опухоли, метастазах в надключичных и забрюшинных лимфоузлах слева и в печени (стрелки).

[Чаще всего нейробластома возникает спорадически: семейный характер опухоль имеет не более чем у 1,2% пациентов. В ряде случаев заболевание ассоциировано с другими генетическими аномалиями.]

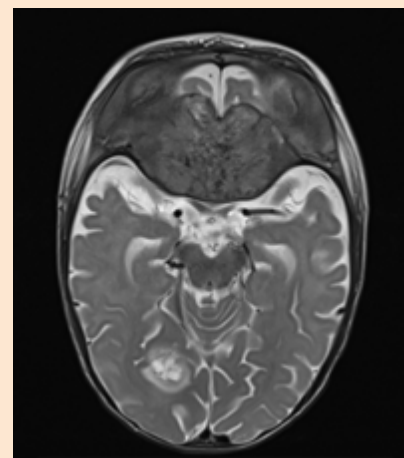
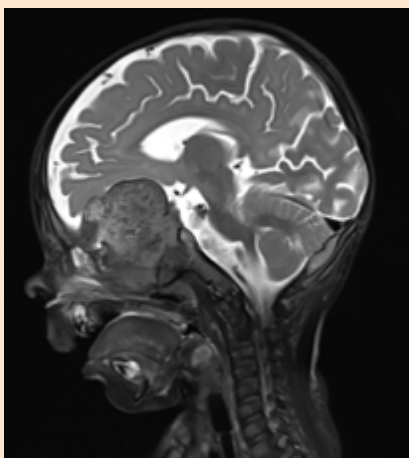


Рисунок 6. МРТ головного мозга у ребенка 5 мес. Отмечается метастатическое поражение головного мозга у пациента с 4-й стадией нейробластомы. А. Фронтальный срез. Б. Сагиттальный срез. (фото из личного архива).

• **миоклонус** — подёргивания неэпилептического характера, которые захватывают туловище, конечности и лицо;

• **атаксия**.

Возникновение этих клинических признаков часто ассоциировано с нарушением сна и когнитивными расстройствами, а также с поведенческими отклонениями — наиболее характерны плаксивость, раздражительность, **агрессия** по отношению к родителям или к себе. Все дети с ОМС должны быть обследованы с целью исключения НБ, и **ключевые** методы выявления — КТ или МРТ шеи, грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Важно отметить, что при отсутствии данных, подтверждающих наличие опухоли у детей с ОМС, диагностический поиск следует повторять **1 раз в 6 мес** на протяжении 2 лет. При этом пациент нуждается в диспансерном наблюдении педиатра, невролога и **детского онколога**. Если по истечении рекомендуемого срока (24 мес) у ребёнка с ОМС не выявлено данных за НБ, его снимают с онкологического учёта^{24,29}.

[При отсутствии жизнеугрожающих состояний пациентов с нейробластомой младше 3 мес продолжают динамически наблюдать, поскольку в этот срок возможен спонтанный регресс опухоли.]

У ряда пациентов возрастает продукция вазоинтестинального пептида, который обладает выраженным расслабляющим действием на гладкие мышцы кровеносных сосудов и сфинктеры ЖКТ, увеличивает **кишечную секрецию**, количество ферментов и бикарбонатов, выделяемых поджелудочной железой, тормозит выработку соляной кислоты обкладочными клетками желудка. Результат этих изменений — длительная, многократная, плохо купируемая **водянистая диарея** объёмом более 0,8–1 л/сут с обезвоживанием, гипокалиемией и ахлоргидрией. Сложно диагностировать НБ в дебюте заболевания у пациентов с таким симптомом в качестве основного — у детей слишком **широк спектр причин** для возникновения жидкого стула, а нейрогенные опухоли состав-

ляют только 1% из них. При подобных проявлениях у ребёнка раннего возраста необходимо проведение онкологического скрининга²⁵. Учитывая высокую скорость развития патологического процесса и его клинические маски с наиболее распространёнными «младенческими» болезнями, важной **частью первичного онкоскрининга** должно стать **УЗИ брюшной полости** новорождённым с упорной симптоматикой кожной атопии, труднокупируемой аллергии к белкам коровьего молока.

Классифицировать правильно

Диагнозы НБ и ГНБ устанавливают на основании обнаружения **характерных клеток** при гистологическом исследовании ткани опухоли (с иммуногистохимическим анализом или без такового) или же в пунктатах и трепанобиоптатах костного мозга. Во всех случаях дополнительно требуется подтверждение повышенного уровня **метаболитов**

катехоламинов в сыворотке крови и/или моче. Распространённость процесса классифицируют в соответствии с международными критериями стадии при НБ (International neuroblastoma staging system, INSS), которые относятся к **постхирургической** системе оценки³⁰.

• **Стадия 1:**

— макроскопически **полностью удалённое** образование с микроскопически остаточной опухолью или без неё без поражения ипсилатеральных и контрлатеральных лимфатических узлов;

* Стадию заболевания при первично-множественных опухолях (например, очаги в обоих надпочечниках) оценивают по наиболее поражённой стороне и обозначают буквой М.

** За срединную линию принимают позвоночный столб. Опухоли, расположенные на одной стороне и пересекающие срединную линию, должны инфильтрировать противоположный край позвоночного столба.

— ипсилатеральные лимфатические узлы **не поражены**, что подтверждено микроскопически (допускается вовлечение непосредственно прилежащих к опухоли полностью удалённых лимфатических узлов).

• **Стадия 2а:**

— макроскопически **полностью удалённое** срединно расположенное образование с микроскопически остаточной опухолью или без неё **с поражением** ипсилатеральных и без поражения контрлатеральных лимфатических узлов;

— макроскопически не полностью удалённая **локализованная** опухоль*;

— ипсилатеральные, не связанные с опухолью лимфатические узлы **не поражены**, что подтверждено микроскопически.

• **Стадия 2б:**

— макроскопически **полностью удалённое** срединно расположенное** образование с или без микроскопически остаточной опухоли **с поражением** ипсилатеральных и контрлатеральных лимфатических узлов;

— **локализованная** опухоль макроскопически полностью или не полностью удалённая;

— поражение ипсилатеральных, не связанных с опухолью лимфатических узлов (отсутствие вовлечения увеличенных **контрлатеральных** лимфатических узлов должно быть подтверждено микроскопически).

• **Стадия 3:**

— **не полностью** удалённая унилатеральная опухоль, переходящая срединную линию**, с поражением лимфатических узлов или без такового;

— локализованная унилатеральная опухоль с поражением **контрлатеральных** лимфатических узлов;

— не полностью удалённая срединная опухоль с **билатеральным** распространением путём инфильтративного роста или двусторонним поражением лимфатических узлов.

■ Стадия 4: любая первичная опухоль с диссеминацией в удалённые лимфатические узлы, кости, костный мозг, печень, кожу и/или другие органы, за исключением ситуаций, описанных при стадии 4s.

■ Стадия 4s: локализованная опухоль (соответствующая стадиям 1, 2a или 2b) с диссеминацией, ограниченной только печенью, кожей и/или костным мозгом, у детей младше 1 года*.

Так как терапия НБ зависит от сочетания прогностических факторов, пациентов делят на группы риска.

В России клинические рекомендации по диагностике и лечению этого заболевания основаны на протоколе NB2004, первоначально разработанном специалистами из Германии³¹.

■ **Группа наблюдения:**

- стадия 1; возраст 0–18 лет; отсутствие амплификации гена *MYCN*;
- стадия 2; возраст 0–18 лет; отсутствие амплификации гена *MYCN*; отсутствие аберраций 1p (del1p, imb1p);
- стадия 3; возраст 0–2 года; отсутствие амплификации гена *MYCN*; отсутствие аберраций 1p (del1p, imb1p);
- стадия 4s; возраст до 1 года; отсутствие амплификации гена *MYCN*.

■ **Промежуточная группа:**

- стадия 2/2; возраст 0–18 лет; отсутствие амплификации гена *MYCN*; наличие аберрации 1p (del1p, imb1p);
- стадия 3; возраст 2–18 лет; отсутствие амплификации гена *MYCN*;
- стадия 4; возраст до 1 года; отсутствие амплификации гена *MYCN*.

■ **Группа высокого риска:**

- стадия 4; возраст 1–18 лет;
- амплификации гена *MYCN* независимо от стадии заболевания и возраста (0–18 лет).

[Основной метод окончательной верификации диагноза нейробластомы — постхирургический, он включает гистологическое и иммуногистохимическое исследования удалённого опухолевого материала.]

Шансы есть

В настоящее время общая 5-летняя выживаемость пациентов с НБ при 1-й стадии составляет 98%, при 2-й — 94%, но резко снижается до 57–67% при 3-й и до 32–50% при 4-й³². В случае локализованных вариантов (4s) шанс прожить 5 лет есть у 75% заболевших. Такой прогноз отчётливо демонстрирует, что раннее выявление — важнейшая задача в борьбе с НБ. Инициальный объём терапии пациентов, стратифицированных в группу наблюдения, зависит от распространённости опухолевого процесса и наличия жизнеугрожающих состояний на момент постановки диагноза. Хирургическое вмешательство рассматривают в качестве основного метода лечения. В случае сохранения угрозы жизни показана химиотерапия.


Всем пациентам группы промежуточного риска показана интенсивная индукционная полихимиотерапия (ПХТ) из шести альтернирующих курсов с отсроченным хирургическим вмешательством. Следующий этап — четыре курса терапии циклофосфамидом с возможным последующим дифференцировочным лечением 13-цис-ретиноевой кислотой (девять курсов). Дистанционное облучение на ложе первичной опухоли выполняют при наличии метаболически активного ЗНО после этапа ПХТ.

Всем пациентам, отнесённым к группе высокого риска, показана ПХТ (шесть альтернирующих курсов и отсроченное хирургическое вмешательство). Затем выполняют высокодозную ХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В случае сохранения

метаболически активной опухоли после ИИПХТ перед ауто-ТГСК проводят лечение метайодбензилгуанидином (¹²³I-МИБГ). В дальнейшем в рамках протокола рекомендованы девять дифференцировочных курсов 13-цис-ретиноевой кислоты в качестве постконсолидирующего средства.

Дистанционную лучевую терапию на ложе первичной опухоли в этой группе проводят после восстановления при наличии метаболически активной опухоли. Результаты лечения данной когорты, несмотря на мультимодальный подход, долго оставались крайне неудовлетворительными. Однако в настоящее время пациентам, у которых получен хороший ответ на предыдущих этапах, в качестве постконсолидации применяют иммунотерапию анти-GD2-моноклональными антителами, которые улучшают общую и бессобытийную выживаемость.



Самая частая и злокачественная опухоль раннего возраста протекает с минимальными рисками, если НБ обнаружили вовремя — антенатально или у младенца младше 3 мес — и вовремя начали лечение. Реальные инструменты для обеспечения благоприятных исходов таковы: ответственный подход к ультразвуковому пре- и неонатальному скринингу³³, обязательное УЗИ при выявлении упорной диареи, колик, кашля и других неспецифических симптомов, сохранение высокой онконастороженности всеми врачами, оказывающими помощь детям. 

* При стадии 4s на скинтиграфии с метайодбензилгуанидином отсутствует патологическое накопление препарата в костном мозге, а его поражение должно быть минимальным и не превышать 10% от числа ядродержащих клеток при оценке миелограммы или трепанобиоптата. Более массивное поражение костного мозга трактуется как 4-ю стадию.

[Важная часть первичного онкологического скрининга у младенцев — УЗИ органов брюшной полости, в первую очередь у детей с упорной диареей, коликами и некупируемыми симптомами АБКМ.]

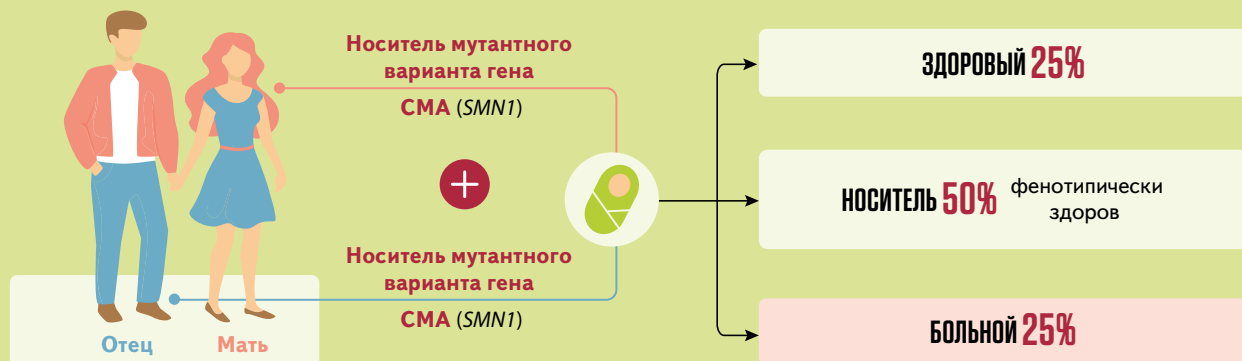
Библиографию см. на с. 84–87.

ПРАВО ДЫШАТЬ И ХОДИТЬ

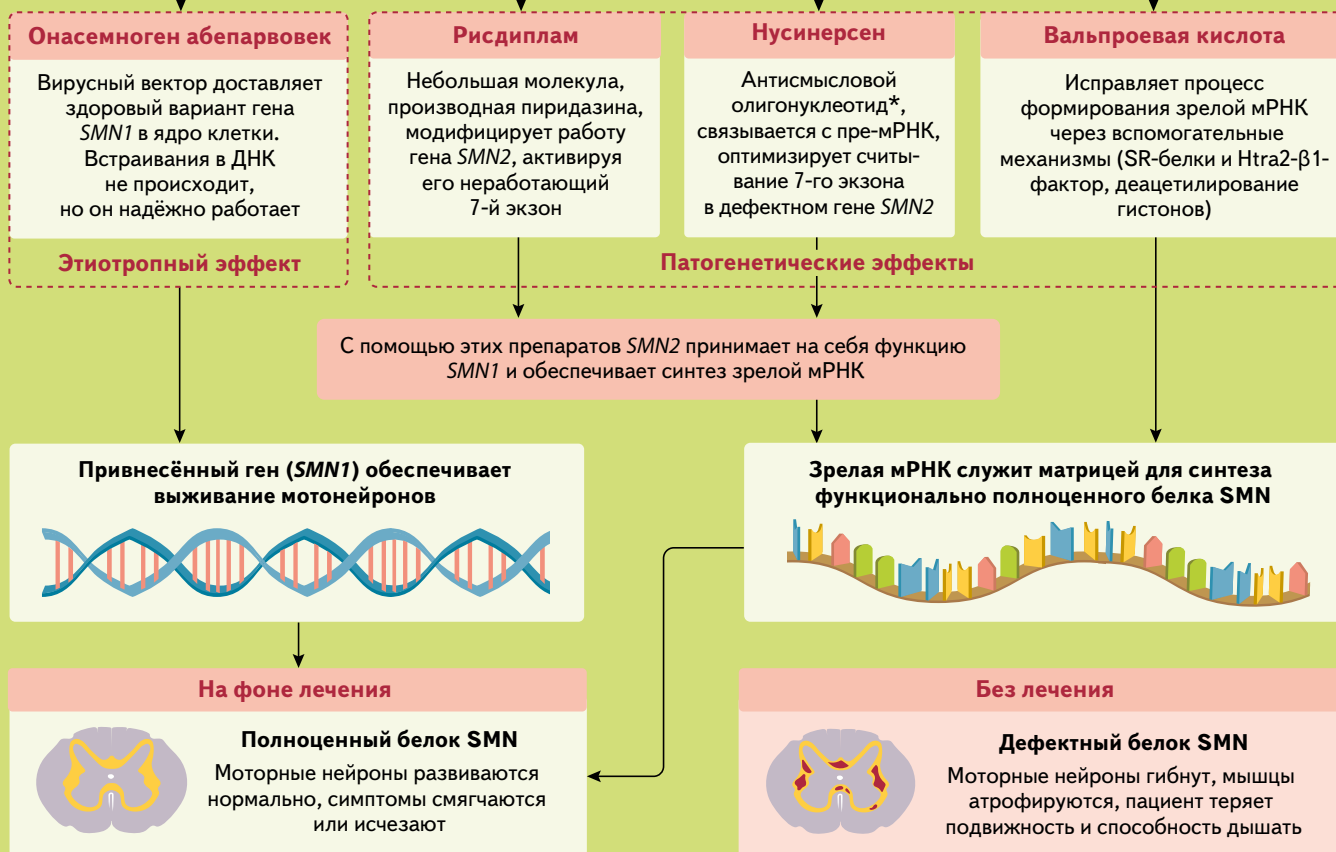
ЛЕЧЕНИЕ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ: ЭТИОТРОПНЫЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ



ОБЛАДАТЕЛИ ГЕННОГО ДЕФЕКТА: НЕ ВСЕ ОНИ БОЛЬНЫ СМА!



КАК РАБОТАЮТ РАЗЛИЧНЫЕ ЛЕКАРСТВА ОТ СМА?



Вывод:

СМА — тяжёлое **наследственное** заболевание, передающееся **аутосомно-рецессивным** путём. Ранняя диагностика и **безотлагательное** начало лечения позволяют **своевременно** остановить развитие патологического процесса или даже частично восстановить ранее утраченные функции. Этиотропный препарат можно применить однократно, а патогенетические требуют повторных введений пожизненно.

* Антисмысловые олигонуклеотиды — одноцепочечные РНК длиной 16–18 нуклеотидов, комплементарные мРНК, производимой в клетке, или гену-мишени. При введении в качестве лекарства они способны подавлять или активировать работу генов.