

StatusPraesens

— педиатрия и неонатология —

#3 [89] 10 / 2022 / StatusPraesens



тема
№

Учимся на **ЧУЖИХ** ошибках

Рентгенологическое исследование при бронхиолите — больше вреда, чем пользы? • Генетические ножницы CRISPR/Cas9 — в чём фишка? • Ребёнок со *spina bifida* прооперирован: алгоритм наблюдения на участке • Кто лечит функциональные нарушения пищеварения — педиатр или гастроэнтеролог? • Неонатальный листериоз — реален, опасен и не имеет специфических признаков: разбор клинических случаев



Дорогие коллеги!



Вторая половина XX и начало XXI века оказались временем грандиозных открытий в медицине, биологии, фармакологии и генетике. Все они **кардинально** изменили представление о болезнях, но самое важное — дали клиницистам-практикам новые диагностические и лечебные инструменты. Эндоскопическая техника с высокой разрешающей способностью, молекулярные методы исследования, фетальная хирургия позволяют совершенно по-новому вести пациентов. Сегодня нам действительно **доступно многое** из того, что ещё не так давно казалось совершенно немыслимым!

Прогресс всегда сопровождает **смена мировоззрений**. Впрочем, считать, что абсолютно всё придуманное до нас устарело и должно быть тотчас забыто, — заблуждение. Невозможно строить новый мир, разрушив старый до основания. Тем не менее, **тщательно просеивая** всё привычное и знакомое сквозь призму доказательной медицины, необходимо оставлять лишь то, что **действительно работает** и приносит объективную пользу.

Все мы понимаем: лавинообразный поток публикаций — постоянное появление новых и порой противоречивых научных работ — требует значительных усилий и времени, чтобы в них разобраться. Однако все — и только начинающие свой профессиональный путь специалисты, и опытные врачи — должны иметь навыки самообразования и быть жадными до информации, при этом не только активно её искать, но и придирчиво анализировать.

Чтение журналов, участие в вебинарах и **крупных научных слётах** позволяет быть в тренде, не отставать от коллег и держать профессиональную планку на высоком уровне. С особой радостью мне хочется отметить, с каким **теплом** встречают друг друга клиницисты на **очных мероприятиях**, организованных StatusPraesens, с каким интересом вовлекаются в обсуждения практически значимых проблем во время дискуссий, как искренне поздравляют коллег с достигнутыми успехами!

Дорогие коллеги, наша сила в единстве, в поддержке, в обмене опытом и знаниями. Хочу пожелать вам вдохновения, здоровья, мира, благополучия и профессионального роста. Пусть работа приносит удовлетворение!

Главный внештатный детский специалист
аллерголог-иммунолог Минздрава Московской области,
докт. мед. наук, проф. **А.П. Продеус**

StatusPræ

педиатрия и

#3 [89] 1ф / 2ф22 / StatusPraesens

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
Контент-директор направления «Педиатрия»: Хильда Юрьевна Симоновская
Редакционный директор: канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская
Заместитель редакционного директора по педиатрии и неонатологии:
Дарья Владимировна Яцышина
Ответственный секретарь редакции: Алёна Сергеевна Митина
Научный эксперт: канд. мед. наук Светлана Ивановна Барденикова
Медицинские и литературные редакторы: Хильда Симоновская, Ольга Быкова, Сергей Лёкий,
Юлия Ермакова, Дарья Яцышина, Мила Мартынова, Виктория Москвичёва, Сергей Дьяконов
Препресс-директор: Нелли Демкова
Художественный директор: Лина Тавдугмадзе
Арт-директор: Латип Латипов
Руководитель группы вёрстки: Юлия Скучоткина
Выпускающий редактор: Анастасия Тюменцева
Инфографика и дизайн: Ирина Климова, Юлия Крестянинова, Ульяна Солокова,
Елена Шибарева
Корректоры: Елена Сосегова, Эльнара Фридовская
Руководитель отдела взаимодействия с индустрией: Юлия Серёгина (ys@praesens.ru)
Руководитель отдела продвижения издательских проектов: Ирина Громова (lg@praesens.ru)

Учредитель журнала ООО «Статус презенс» (105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1). Торговая марка и торговое имя StatusPraesens являются исключительной собственностью ООО «Статус презенс» / Издатель журнала. Журнал печатается и распространяется ООО «Медиабюро Статус презенс» (105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1, подъезд 9, этаж 3) / Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций (свидетельство о регистрации средств массовой информации ПИ №ФС 77-34773 от 23 декабря 2008 г.) / Тираж 5000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 31 октября 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: praesens.ru. E-mail: status@praesens.ru. Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами в ООО ПО «ИПК Парето-Принт», 170546, Тверская область, промышленная зона Боровлёво-1, комплекс №3А, www.pareto-print.ru. Заказ №0286/23. Присланные рукописи и другие материалы не рецензируются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право не вступать в дискуссии. Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции. Перепечатка материалов и иллюстраций из журнала возможна с письменного разрешения учредителя. При цитировании ссылка на журнал «StatusPraesens. Педиатрия и неонатология» обязательна. Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели. Обложка: Лина Тавдугмадзе. © HONG VO / Essentials/iStock. В журнале использованы фотоматериалы фотобанка iStock

© ООО «Статус презенс»
© ООО «Медиабюро Статус презенс»
© Оригинальная идея проекта: Радинский 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)
Петрайкина 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)

StatusPraes

педиатрия и неонатология

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

7

СЛОВО ГЛАВНОГО
РЕДАКТОРА

Эволюция врачебного сознания

Традиционные подходы и новые горизонты при ведении пациентов

10

НОВОСТИ

13

РАБОТА НАД
ОШИБКАМИ

Если компромисс неприемлем

Несоблюдение протоколов диетотерапии при функциональных нарушениях пищеварения и при аллергии к белкам коровьего молока — незнание или неумение? (По материалам выступлений проф. Г.А. Новика, доц. М.А. Ткаченко, доц. С.И. Бардениковой)

Лёкий С.В.

Почему при наличии и доступности рекомендаций по ведению пациентов с функциональными расстройствами пищеварения и аллергией к белкам коровьего молока точность выполнения алгоритмов до сих пор оставляет желать лучшего? Главная причина ошибок в рутинной практике при наблюдении детей — глубоко укоренившееся мнение и даже привычка первым делом прибегать именно к медикаментозному лечению. Другая насущная проблема — неверная организация маршрутизации: попытка сразу перенаправить ребёнка к гастроэнтерологу или дерматологу. При правильном подходе именно врач первичного звена должен идентифицировать всех без исключения детей с этими состояниями на своём приёме и чётко следовать правилам диетотерапии.



20

Стремление к эталону

Итоги переключки перинатальных центров РФ за 2021 год

Костин И.Н.

24

КАК ЭТО БЫЛО

Бережём традиции

IX Общероссийская конференция «FLORES VITAE. Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии». Как это было?

Из множества восхитительных моментов традиционно складывается особая мозаика сочинской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии», и в ней, конечно, «первую скрипку» играет научная программа — всегда актуальная и насыщенная: 4 дня, пять тематических залов, 117 спикеров-экспертов и 228 докладов, которые можно было посетить очно, а некоторые из них — посмотреть онлайн. Квинтэссенция всех научных и практических достижений, тщательно систематизированных в представленных выступлениях, чрезвычайно востребована профессиональным сообществом. Спикеры были на высоте, дискуссии нередко выходили далеко за рамки регламента, а в залах не было пустого места.

29

VIA SCIENTIARUM



Узкое место

Бронхиолиты: от своевременной диагностики к рациональной тактике ведения пациентов и мерам эффективной профилактики

Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В.

Острый бронхиолит — серьёзная проблема здравоохранения. Заболевание ежегодно поражает в мире 150 млн пациентов в возрасте до 2 лет, а в России затрагивает 114–137 из каждой тысячи детей — как минимум 13% из них нуждаются в госпитализации. Парадокс в том, что в установлении диагноза основным ориентиром служат клинические проявления, которые обладают крайне низким уровнем доказательности. Впрочем, и опора на рентгенологическое исследование также не лишена недостатков. Так, анализ использования методов лучевой диагностики демонстрирует, что этим пациентам чаще назначают антибиотики, вероятность госпитализации и количество дней, проведённых в стационаре, возрастает, хотя всё это никак не ускоряет процесс выздоровления.

38

Spina bifida: полная инструкция

Ведение детей со spina bifida: что нужно знать врачам и родителям?

Лихота А.А.

Хотя *spina bifida* — один из наиболее частых нелетальных врождённых пороков, ежегодное количество в 2 тыс. новых пациентов с этим недугом не способствует высокой настороженности клиницистов. Далеко не все врачи хорошо ориентируются в тактике как при обнаружении аномалии, так и в ходе дальнейшего наблюдения за ребёнком на педиатрическом участке. При этом постоянный уход в амбулаторных условиях помогает избежать неблагоприятных исходов, требующих госпитализации, оперативных вмешательств или неотложной помощи. Однако этот путь может быть существенно осложнён слабой осведомлённостью специалистов на местах.

53

ЧТО И ТРЕБОВАЛОСЬ
ДОКАЗАТЬ



Время делать выводы

Постковидный синдром: «дорожная карта» нарушений

Детярёва Е.А., Куфа М.А., Симоновская Х.Ю.

Поздние кардиальные и вегетативные последствия COVID-19: что нам о них известно? Трудно с уверенностью говорить о том, какие именно процессы лежат в их основе и можно ли ещё во время острой фазы инфекции снизить вероятность постковидного синдрома. Очевидно, что чёткое соблюдение стандартов лечения с первых дней заболевания, междисциплинарная настороженность при обследовании реконвалесцентов с сохраняющимися жалобами позволяет избежать многих нежелательных событий, в том числе грозных сердечно-сосудистых осложнений.

StatusPraesens

— педиатрия и неонатология —

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

59

ТЕХНОБУДУЩЕЕ

Промысел выше

Генная терапия: горизонты возможностей

Канивец И.В.

За несколько десятилетий разработок и клинических исследований уже накоплен некоторый арсенал препаратов генной терапии: средства для лечения миодистрофии Дюшенна, медикаменты, позволяющие жить пациентам с наследственными иммунодефицитами и другими тяжёлыми заболеваниями. Однако до недавнего времени в основе большинства подходов был лишь «трансфер» необходимых генов в клетку без удаления дефектного предшественника. Недавно учёные освоили, пожалуй, самый перспективный и тонко работающий метод — редактирование генов (так называемые генетические ножницы). С его помощью можно «вырезать» участок гена, причём сделать это с достаточно высокой точностью, вплоть до пары нуклеотидов.

67

BACK-UP

Семь бег — один ответ

Эфферентная терапия в лечении полиорганной недостаточности у детей

Вьюгов М.А., Ветров В.В., Воинов В.А., Иванов Д.О., Кувиков В.Ф.

Зачастую критические нарушения нарастают столь стремительно, а количество синтезируемых в организме токсических воспалительных субстанций столь велико, что собственные компенсаторные механизмы не могут справиться с ситуацией. И даже после ликвидации инфекционного очага, назначения антибактериальных препаратов и других средств эти биологически активные соединения продолжают оказывать негативное влияние. Одна из лечебных стратегий — снижение уровня медиаторов воспаления и иных молекул при помощи различных детоксикационных методов.

77

CASUISTICA

Яблоко для Белоснежки

Инфекция, вызванная *Listeria monocytogenes*, у новорождённых

Пастарнак А.Ю., Малютина Л.В., Борисова А.А., Корохова Е.Л., Крашенинникова Е.Ю.



Listeria monocytogenes редко вызывает заболевание у здоровых взрослых, однако во время беременности она крайне опасна. Бактерии способны проникать через плаценту и поражать плод, а на фоне неспецифического воспалительного процесса матери обуславливать развитие тяжёлого состояния новорождённого. Так, только у 5% инфицированных пациенток гестация завершается в срок и без осложнений, тогда как у 24% наблюдают антенатальную гибель плода, у прочих — преждевременные роды. Профилактические стратегии основаны на информировании беременных о необходимости изменения пищевого поведения и возможных симптомах инфекции, а ранняя диагностика заболевания требует тщательного сбора анамнеза матери.

84

ЛИТЕРАТУРА
И ИСТОЧНИКИ

ЭВОЛЮЦИЯ врачебного сознания

Традиционные подходы и новые горизонты при ведении пациентов

За последние 100 лет медицина шагнула далеко вперёд: мы научились выполнять **внутриутробные операции** и уже отточили их технику, освоили микрохирургию и органосохраняющие технологии, можем пересаживать органы и даже выращивать их в лабораторных условиях и, наконец, нашли способ редактирования генома **непосредственно внутри клетки** — с точностью до пары нуклеотидов.

Парадоксально, что на перекрестье столь, казалось бы, фантастических реалий вновь и вновь звучат сообщения об ошибочной тактике при решении рутинных задач. Так, при лечении банальных вирусных респираторных инфекций пациентам **всё ещё необоснованно** назначают антибиотики (93%, причём нередко **уже с первого дня** заболевания), а трети из них — препараты с недоказанной эффективностью¹. Кроме того, при этих состояниях достаточно широко распространена полипрагмазия — от 29 до 78% в зависимости от региона РФ².

Ни один специалист не может позволить себе постоянно «пребывать в зоне комфорта» — работать так, как учили ещё в институте, использовать традиционные средства терапии, не сверяя их с **обновлёнными** научными данными и клиническими рекомендациями. Ещё совсем недавно внушительный список медикаментозных назначений **воспринимали как данность**, а использование «местечковых средств» ни у кого не вызывало удивления. Так, годами в различных ЛПУ при бронхитах и пневмониях практиковали ингаляции из суспензий и растворов, не имеющих в качестве точки приложения слизистую оболочку органов дыхания и в целом непригодных для небулайзеров.

В наши дни концепция поменялась — врач **должен отказаться** от того, что не приносит пользы. Особенно в неонатологии и педиатрии, где необоснованные рекомендации совершенно недопустимы. Нужно методично и скрупулёзно «просеивать» методы лечения, **оставляя в повседневном** употреблении только те, что **имеют доказательную базу** и дают достоверные терапевтические результаты. Кроме того, немаловажно разбирать недочёты, анализировать промахи и расширять врачебный кругозор. Тема этого номера — **«Учимся на чужих ошибках»**, и каждая публикация призвана ответить **на прикладные вопросы**: как подтвердить диагноз и помочь пациенту, что назначать, а от чего отказаться, к какому специалисту обратиться за дополнительной помощью и на каком этапе?



Как обычно, в этом выпуске журнала StatusPraesens читателей ждёт немало дискуссионных тем и поводов задуматься о профессии с **практической точки зрения**. Так, в одной из статей — «Стремление к эталону» — продемонстрированы итоги переключки перинатальных центров. Этот **любопытный проект** стартовал в рамках «Сочинских контраверсий» в 2014 году, и тогда в нём приняли участие всего пять учреждений, «с опаской» впервые обнародовав результаты своей работы.

За несколько минувших лет интерес к этому проекту заметно вырос: в текущем году в нём принял участие уже **51 перинатальный центр**, и это почти в 10 раз больше, чем было на старте. География участников постоянно расширяется: помимо тех,

[Тяжесть COVID-19 с очередными волнами ослабевает, однако вирус после острой фазы болезни оставляет не очень специфические, но крайне неприятные последствия, которые могут длиться месяцами.]

кто регулярно представляет результаты своей работы, ежегодно появляются дебютанты. Руководители организаций перестали осторожно относиться к публикации и разбору показателей, увидев в переключке **работающую платформу** для анализа и ознакомления с лучшими практиками.

Стоит отметить, что основная задача мероприятия состоит не только в том, чтобы выявить наиболее успешные по итогам минувшего года медицинские организации. Особенно важно отметить дальнейшие пути по улучшению результатов, **поделиться опытом** и отработанными эффективными подходами. И всё это в **доброжелательной атмосфере**, что отличает переключку «Сочинских контраверсий» от официальных государственных отчётов!

Даже не выиграв приза на «профессиональном слёте», руководители получают уникальную возможность совместно с **заинтересованными** коллегами проанализировать существующие тренды и оценить динамику показателей (материнская и перинатальная смертность в конкретных учреждениях и в регионах, доля оперативных родовразрешений и проч.). Благодаря переключке можно увидеть, как **собственная организация** выглядит на общем фоне, какие «болевые точки» ускользают из виду, на какие нюансы нужно обратить пристальное внимание и можно ли найти резерв для улучшения работы ключевых учреждений родовспоможения и неонатальной помощи.

В контексте уже упомянутой темы вирусных инфекций нужно акцентировать внимание: COVID-19 теперь не кажется таким пугающим, как это было в начале пандемии, но и переводить его в разряд **очередного ОРВИ** пока рано. Связано это уже не с его тяжестью — она как раз с очередными волнами ослабевает, — а тем, что вирус после острой фазы болезни оставляет не очень специфические,

но крайне неприятные последствия, которые **могут длиться месяцами**. Чаще всего это усталость, непереносимость физических нагрузок, мышечные и головные боли, одышка, но есть и **угрожающие жизни** проявления — тромбоз, миокардит, нарушение мозгового кровообращения. Всё это получило название «постковидный синдром», или **long COVID**, и, к сожалению, в **педиатрической популяции** он встречается не реже, чем у взрослых. В публикации, подготовленной под руководством проф. Елены Александровны **Дегтярёвой**, особое внимание уделено дисрегуляции вегетативной нервной системы, ассоциированной с предшествующей инфекцией SARS-CoV-2.

С определённой регулярностью в мире появляются нормативные документы по диетическим и лечебным стратегиям при возникновении у детей аллергии к **белкам коровьего молока**. Причём в одной из самых новых версий **зарубежных** рекомендаций речь идёт о том, что важность проблемы **преувеличена**: существует высокий уровень **гипердиагностики** этого состояния, а критерии введения **элиминационных диет** для матери и младенца должны быть пересмотрены. С такими утверждениями **не согласны** участники секционного заседания, прошедшего в рамках IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии». С их позицией, методами диагностики и лечения аллергии к белкам коровьего молока, а также с **правилами подбора** искусственных смесей можно ознакомиться в статье, подготовленной по материалам выступлений спикеров.

Бронхиолит считают самоограничивающимся заболеванием. Тем не менее такая **наиболее частая причина** по-

ражений нижних дыхательных путей у детей в возрасте **до года** служит показанием для госпитализации, а летальность у иммунокомпрометированных пациентов может достигать **критической отметки — 70%**. Подозревая бронхиолит, врачу нужно уверенно «отодвинуть в сторону» по меньшей мере восемь других нозологических единиц. Парадокс в том, что в неосложнённых случаях этот диагноз устанавливают ребёнку **на основании клинических признаков**, которые при этом обладают **крайне низким уровнем** доказательности (!). Такие нюансы диктуют необходимость **внимательного изучения** материалов проф. Дмитрия Юрьевича **Овсянникова** и канд. мед. наук Ирины Владимировны **Крешеминской**, где освещена тема ведения детей с бронхиолитами.

Несмотря на горизонты возможностей, противоречивые дискуссии о генной терапии продолжаются, а некоторые из её подходов по-прежнему **запрещены законодательно**. Пока с уверенностью можно сказать, что это передовой край науки, демонстрация технологических возможностей человечества и один из **самых дорогостоящих** классов препаратов, которые, тем не менее, спасли уже большое количество жизней пациентов с наследственными нарушениями. В статье «Промысел свыше» — история возникновения и развития генной терапии, **используемые стратегии**, перспективы, а также курьёзы, связанные с этим многообещающим, хотя и спорным по некоторым аспектам терапевтическим направлением.

Уже не первый номер журнала выходит с материалом о *spina bifida* — врождённом дефекте развития нервной трубки. Если с помощью скринингового ультразвукового исследования **выявить** состояние **до 22 нед гестации**, можно выполнить **внутриутробную операцию** на спинном мозге плода. В этой ситуации удастся сохранить **подвижность нижних конечностей** и функции тазовых органов будущему ребёнку. Однако такие результаты почти невозможны в случае вмешательства **после родов**.

Центров фетальной хирургии *spina bifida* в России, а также образователь-

ных программ, направленных на повышение осведомлённости специалистов амбулаторного и стационарного звена, крайне мало. Именно поэтому врачи **не всегда** знают о современных подходах к диагностике и коррекции порока, а также о правилах последующего **наблюдения таких пациентов**. Специалисты фонда «Спина бифида» подготовили статью, которую смело можно назвать инструкцией по ведению больных на педиатрическом участке. Занимаясь вот уже более 5 лет этой проблемой, эксперты консультируют беременных и детей при выявлении такой аномалии. Кроме того, на базе фонда открыт институт, где **любой желающий врач** может пройти курсы по реабилитации, психологической поддержке семей и раннему развитию ребёнка со *spina bifida*.



Listeria monocytogenes нередко контаминирует продукты питания, впрочем, для **здоровых** взрослых в большинстве случаев проглатывание бактерий **не оборачивается** катастрофой. Однако ситуация в корне меняется **во время беременности**: обычный гамбургер, хот-дог или даже яблоко могут стать **опасными!** В случае инфицирования гестация может завершиться раньше срока, а будущий ребёнок подвергается высокому риску **тяжёлого поражения** нервной системы и даже гибели от септических осложнений. Защита от нежелательных последствий состоит в исключении или **надлежащей** термической обработке продуктов с высокой вероятностью контаминации, а главное — в **хорошей информированности** врачей и будущих матерей о возможности заражения, принципах его предупреждения. В журнале опубликованы сразу два клинических случая листериоза новорождённых, а также освещены вопросы профилактики, раннего выявления заболевания и тактики лечения.



Причина поражения нескольких органов и в итоге смерти при инфекциях, ожогах, отравлениях, тяжёлой травме — неконтролируемая продукция токсинов, медиаторов, иммунных комплексов и прочих биологически активных веществ, с выведением которых организм



© Cell Lane / iStockphoto.com

[В случае инфицирования *Listeria monocytogenes* гестация может завершиться раньше срока, а у новорождённого высок риск тяжёлого поражения нервной системы и даже гибели от септических осложнений.]

просто **не справляется** самостоятельно. Логичное решение — помочь ему в этом различными детоксикационными способами, в числе которых гемосорбция, плазмаферез, плазмообмен, ультрафиолетовое облучение крови. Совокупность этих подходов носит название **«эфферентная терапия»**, и она находит применение не только при неотложных состояниях, но и с учётом патогенеза в лечении **атопического дерматита**. Убе-

диться в эффективности такого воздействия можно на клинических примерах, продемонстрированных канд. мед. наук Михаилом Алексеевичем **Вьюговым** и соавторами: читателям представлены схемы назначения детоксикационных методов и результаты 25-летнего опыта их использования. **SP**

Библиографию см. на с. 84–87.



стремление к эталону

Итоги переключки перинатальных центров РФ за 2021 год



Автор: Игорь Николаевич Костин, докт. мед. наук, проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (Москва)

Копирайтинг: Юлия Ермакова

«Профилактика, спасение, помощь» — этот девиз Министерства чрезвычайных ситуаций вполне применим и для сферы здравоохранения. Именно слово «профилактика» стоит здесь на первом месте, поскольку она направлена на **снижение рисков** неблагоприятных событий. Одним из её инструментов в перинатальной медицине стала уже традиционная для «сочинских контраверсий» **переключка** учреждений родовспоможения.

Ежегодного мероприятия в Сочи с нетерпением ждут многие руководители клиник. Почему? Оно позволяет не только узнать свой рейтинг, но и **сравнить достигнутые результаты** с опытом коллег. Например, если в одной организации количество самопроизвольных родов после предыдущего кесарева сечения выше, руководитель другого учреждения задаст себе закономерный вопрос: «Как они это сделали?» При этом здесь **нет страха**, присущего официальным проверкам. **Доверительная**

атмосфера переключки способствует свободной дискуссии и открытому поиску эффективных решений **для оптимизации** акушерских и перинатальных исходов.

Самые отважные

В 2014 году стартовала первая переключка. Тогда в ней приняли участие всего пять перинатальных центров (ПЦ). В этом году их **количество достигло 51**. О чём это говорит? Только

[Переключка имеет практическое значение, позволяет перенять опыт коллег, выявить проблемы в организации медицинской помощи в клинике и в регионе, разработать стратегию усовершенствования работы.]

лишь о том, что мероприятие **нашло отклик** в сердцах руководителей, поскольку имеет **практическое значение**. Прежде всего позволяет менее успешным ПЦ **перенять опыт** коллег, выявить проблемы в организации перинатальной помощи в клинике и в **регионе**, а также разработать **стратегию усовершенствования** работы как отдельных медицинских организаций, так и службы родовспоможения в целом.

Руководители трёх областных и четырёх городских ПЦ, продемонстрировавших лучшие результаты работы, получили заслуженное признание и специальные призы.

Областные ПЦ

- I место — Алтайский краевой клинический перинатальный центр (Барнаул; 76 баллов).
- II место — Волгоградский областной клинический перинатальный центр №2 (Волгоград; 70 баллов).
- III место — Коми республиканский перинатальный центр (Сыктывкар; 69 баллов).

Городские ПЦ

- I место — перинатальный центр окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска (Ханты-Мансийск; 72 балла).
- II место — перинатальный центр городской клинической больницы №29 им. Н.Э. Баумана (Москва; 68 баллов) и Иркутский перинатальный центр (Иркутск; 68 баллов).
- III место — перинатальный центр Саратовской городской клинической больницы (Саратов; 66 баллов).

С каждым годом география и состав участников переклички расширяются, а многие учреждения уже не первый год принимают участие в мероприятии. Так, коллективы из Томска, Тюмени, Кургана и Кирова представили свои данные **уже в 8-й раз**. Появились и **дебютанты** — ими стали ПЦ из Ханты-Мансийска, Энгельса и Омска.

Правда глаза не колет

Главная цель ежегодно проходящей переклички — не составление рейтинга, а обнаружение **реальных болевых точек** и поиск тактики действий для

преодоления трудностей в работе медицинских организаций. ПЦ — ключевое звено неонатальной и акушерско-гинекологической службы. Его функции **значительно шире**, чем только оказание медицинской помощи. ПЦ обеспечивает **маршрутизацию беременных**, следит за выполнением требований нормативных актов, осуществляет дистанционное консультирование коллег и решает различные организационные задачи.

Чем же **перекличка отличается** от официальных государственных отчётов? Прежде всего в анализ входят показатели, которые характеризуют работу не только ПЦ, но и родовспомогательных учреждений I и II уровней, а также **всего региона**, что позволяет увидеть картину более объёмной. Все цифры **чётко верены** — для анализа используют современную версию статистической программы Statistica.

[В чём отличие переклички от официальных государственных отчётов? В анализ входят показатели, характеризующие работу не только перинатальных центров, но и учреждений I и II уровней и всего региона.]

Специальные индикаторы — **взвешенный и гестационный показатели перинатальной смертности (ВППС, ГППС), коэффициент эффективности кесарева сечения (КЭКС)** — позволяют учесть тонкости, которые могут остаться без внимания в обычном отчёте.

Так, ВППС включает **гестационный возраст** погибших детей. Чем больше количество умерших на более поздних сроках, тем тяжелее будет ВППС из-за более высоких коэффициентов. ГППС отражает, **на каком гестационном сроке** чаще всего умирают дети в конкретном ПЦ. Чем ниже ГППС, тем меньше средний гестационный возраст погибших детей.

С помощью КЭКС можно проанализировать **результативность абдоминальных родоразрешений** и их влияние на снижение перинатальной смертности. КЭКС рассчитывают по формуле, в которой учтены доли кесарева сечения и показатели перинатальной смертности в России и в конкретной клинике или регионе за год.

Проблема первого уровня

Суммарно в **регионах, принявших участие в перекличке**, в 2021 году произошло **952 658 родов** — это 68% от общего количества родов в стране, и больше всего — в Цёлково и Видном (71 005). Для сравнения: в Ханты-Мансийске, Петрозаводске и Орле эти цифры составили 4148, 5074 и 5386 родов соответственно.

В 2021 году распределение родов **в зависимости от уровня оказания помощи** было практически одинаково для II и III звеньев — 48,7 и 47% соответственно. На учреждения I уровня пришлось **всего 4,9% родов**, что представляет особую проблему. Обеспечить необходимую квалификацию специалистов возможно только при **оптималь-**

ной загрузке акушерских стационаров I уровня. В противном случае профессионализм медицинских работников снижается из-за отсутствия регулярной тренировки навыков, а значит, и опыта. Такая ситуация приводит к **медицинским ошибкам** и росту материнской и перинатальной смертности.

Разброс количества родов в ПЦ очень велик — от 1605 до 11 431. Если доля родов в ПЦ мала, вероятно, учреждение работает **не в полную силу**. Обычно к этому приводят **ошибки маршрутизации**, отчего снижается качество медицинской помощи и возрастают риски для матери и ребёнка.

Если проанализировать действующие схемы маршрутизации, можно скоординировать поток беременных. Направлять в ПЦ необходимо только тех, кто нуждается в **высокотехнологичной помощи**, а это 10–20% женщин. На III уровне тарифы обязательного медицинского страхования значительно выше, поэтому неправильно стремиться к большинству родов в ПЦ.

Если не точно

В срок...

Доля **преждевременных родов в регионе** в 2021 году составила в среднем 6,1% (5,3–7,2%), что практически совпадает с **показателем по стране — 6,4%**. Для детального анализа важно понимать распределение этого показателя между родовспомогательными учреждениями I, II и III уровней.

В идеале на I уровне преждевременных родов **быть не должно**. Успеха в этом добились Краснодар, Чебоксары и Ярославль. Резко выбивается из общей картины Чита, где показатель достигает 14,5%, причём 13,3% из них — роды сроком менее 28 нед. Возникает вопрос: почему недоношенные дети рождаются в стационарах, **наименее для этого приспособленных?** Ответ кроется всё в тех же цепочках **маршрутизации**, которые требуют детального пересмотра.

[Несмотря на общую положительную динамику, руководителям отстающих учреждений необходим вдумчивый анализ и поиск причин, по которым перинатальная смертность растёт или остаётся на прежнем уровне.]

В учреждения II уровня направляют женщин, вступивших в роды в 34–37 нед гестации, при условии **достаточной оснащённости** таких стационаров и **должной квалификации** медицинских работников. Тем не менее **приоритет** в ведении преждевременных родов остаётся за ПЦ. Медианное значение доли преждевременных родов на III уровне за 2021 год составило 77,4% (67,9–91,6%).

Зачастую на решение досрочного родоразрешения на местах **влияют такие факторы**, как размер региона, развитость дорожной сети, транспортная доступность медицинских организаций и ПЦ, их технические возможности и квалификация специалистов. Чтобы понимать, насколько качественно роддома II уровня проводят преждевременные роды, следует учитывать показатели **перинатальной смертности** как в конкретных учреждениях, так и в субъекте в целом.

Тревожные цифры

Изменение **перинатальной смертности в регионе** за последние 4 года колеблется в пределах статистической погрешности, составляя 7,6‰ (6,2–9,6‰). За 2021 год показатель по России достиг 7,1‰.

Показатель перинатальной смертности в ПЦ в 2021 году составил 9,5‰ (5,7–15,2‰), в целом по стране — 7,1‰. **Минимальные значения** зафиксированы в Томске (2,5‰) и Ханты-Мансийске (3,1‰). Однако в некоторых ПЦ — в Липецке, Хабаровске, Орле, Симферополе и Краснодаре — эти цифры **превышают** медианные значения, варьируя от 16,4 до 24,9‰.

Если смотреть на динамику с 2018 по 2021 год, перинатальная смертность в ПЦ **продолжает снижаться**: динамика изменения показателя за это время составила –1,8; –1,7; –2; –1,6‰ соответственно. В борьбе со смертностью в ли-

деры выбились Хабаровск (–16,8‰), Барнаул (–9,7‰) и Якутск (–9,1‰). Рост перинатальной смертности отмечен в Омске (+6,9‰), Воронеже (+6,3‰) и Краснодаре (+4,3‰).

Показатель перинатальной смертности при **преждевременных родах** в ПЦ равен 71‰ (42,6–113,7‰) и остаётся практически без изменений за прошедшие 4 года. Самые низкие значения в Томске (16‰), Видном (30,5‰) и Ханты-Мансийске (32,4‰). А вот Симферополю, Орлу, Липецку и Уфе **надо насторожиться**: +179,1; +165,3; +137,4 и +132,1‰ соответственно.

Несмотря на общую положительную динамику, руководителям отстающих учреждений необходимо **детально проанализировать** ситуацию и **найти причины**, по которым перинатальная смертность растёт или остаётся на прежнем уровне. Ситуация может быть связана с выбором неверной тактики родоразрешения, избеганием кесарева сечения

даже **при наличии показаний**, низкой квалификацией медицинского персонала или недостаточным оснащением клиник.

Резать или нет?

Помимо преждевременных родов и перинатальной смертности отдельное внимание в анализе переключки уделено **частоте кесарева сечения**. Тенденция к увеличению случаев оперативного родоразрешения сохраняется и в России, и в мире. Такая тактика действительно способствует снижению неблагоприятных материнских и перинатальных исходов при условии, что операцию выполняют **строго по медицинским показаниям**.

Однако так ли происходит на деле? К сожалению, нет. К вмешательству прибегают всё чаще, но смертность от этого **не снижается**. Кроме того, практика последних лет показывает, что значительно больший вклад в снижение перинатальной смертности вносит **современная перинатальная помощь** и адекватная маршрутизация. Именно поэтому тем, кто злоупотребляет кесаревым сечением, целесообразно пересмотреть подходы к выбору метода родоразрешения во избежание операций «на всякий случай».

Доля кесаревых сечений в ПЦ за последние 4 года практически не меняется. В 2021 году показатель составил 36,5%, по России — 30,4%. Минимум оперативных родоразрешений отмечен в ПЦ Ярославля, Москвы, Сыктывкара — от 20,3 до 23,1%. Передовиком по абдоминальному родоразрешению остаётся Уфа (49,6%), что не отличается от показателя 2020 года (50%). Следом ПЦ Самары — там также часто прибегают к кесареву сечению (44%). В подобных случаях важно **провести аудит** и понять, не «перестраховываются» ли специалисты с помощью операции и учитывают ли показания к ней. А может быть, **маршрутизация** построена таким образом, что большую часть пациенток, которым показано кесарево сечение, направляют в конкретные учреждения.

Чтобы **проанализировать результативность** кесаревых сечений и оценить влияние на перинатальную смертность, в переключке используют индикатор КЭКС. Удовлетворительные значения КЭКС — от 1 до 1,4. Если коэффициент больше, значит, **потенциал**



© Mikael Nelberg / Essentials/Stock

абдоминального родоразрешения более благоприятный и операцию выполняют тем, кто действительно в этом нуждается. Значения менее 1 свидетельствуют о **сомнительной целесообразности** некоторых операций.

Очень высокие, высокие и средние значения КЭКС в совокупности за 2021 год зарегистрированы в 41,1% ПЦ. А это значит, что остальные 58,9% клиник не столь тщательно подходят к выбору тактики родоразрешения, их руководителям стоит критически оценить ситуацию и поддержать **защитный потенциал** абдоминальных родов.

Подводя итоги

По результатам переключки за 2021 год можно сделать определённые **выводы**.

- Рождаемость за последние годы уменьшается, а снижение количества родов приводит к снижению **экономической эффективности** ПЦ.
- Доля родов в учреждениях I уровня уменьшается — это «проблема I уровня».
- Доля родов в учреждениях III уровня увеличивается — нужна **жёсткая маршрутизация**.
- Частота преждевременных родов (6%) — популяционный показатель, мало поддающийся профилактическим и лечебным мероприятиям.
- Доля преждевременных родов в учреждениях I уровня снижается **за счёт их «перетекания»** на III уровень.
- Доля преждевременных родов сроком менее 28 нед уменьшается, но составляет на I уровне 3%, на II — 13%.

- Изменение перинатальной смертности в исследуемых регионах за последние 4 года колеблется в пределах статистической погрешности, в том числе и при преждевременных родах.
- Доля преждевременных родов в ПЦ составляет 10%, сроком менее 28 нед — 1%.
- Показатели перинатальной смертности в ПЦ снижаются за последние 4 года, в том числе и при преждевременных родах.
- Общий показатель перинатальной смертности в ПЦ **имеет тенденцию к снижению**, при преждевременных родах он стабилен — 70‰.
- Перинатальная смертность в регионах в среднем **на 10% выше**, чем в ПЦ.
- Средняя частота кесаревых сечений стабильна (36%), как и преждевременных родов (54%).
- В структуре перинатальной смертности доля **доношенных детей** составляет 22%.



Переключка позволяет заинтересованным специалистам провести **вдумчивый анализ** показателей работы как конкретного учреждения родовспоможения, так и региона. В дружелюбной атмосфере коллеги обсуждают успехи, делятся опытом и разбирают многие нюансы работы. Давайте продолжать эту **традицию** — она несёт огромную **практическую ценность!** **SP**



бережём традиции

IX Общероссийская конференция «FLORES VITAE. Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии». Как это было?

Тёплыми сентябрьскими днями гостеприимный Краснодарский край приветствовал делегатов очередных «сочинских контраверсий» и уже IX Конференции «FLORES VITAE. Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии». Практикующие педиатры, неонатологи и специалисты смежных направлений, организаторы здравоохранения, ведущие отечественные эксперты, спикеры с опытом и дебютанты дискутировали, делились знаниями и встречали друг друга с необыкновенным теплом и радостными эмоциями!

Увлекательный марафон знаний привлёк внимание большой аудитории — 692 гостя смогли побывать на конференции в Сочи очно, и ещё 2841 человек приняли участие онлайн, число просмотров интернет-трансляций составило 12 126. Сочетанный формат проведения позволил существенно расширить географию мероприятия — слушатели представили 15 стран, в том числе 84 региона России.

Важная часть мероприятия — чествование победителей переключки перинатальных центров (по версии МАРС). Это представление достижений городских и региональных учреждений родовспоможения, результаты работы которых каждый год оценивает беспристрастное и авторитетное жюри. С такого радостного события стартуют каждые «Сочинские контраверсии», задавая всем участникам позитивный настрой и желание работать ещё лучше, чтобы быть в следующем году в числе награждённых.

По итогам переключки 2021 года на пьедестале городских перинатальных центров оказались:

- 1-е место — перинатальный центр Ханты-Мансийской окружной клинической больницы (Ханты-Мансийск);
- 2-е место разделили перинатальный центр городской клинической больницы №29 им. Н.Э. Баумана (Москва) и Иркутский городской перинатальный центр (Иркутск);
- 3-е место — перинатальный центр Саратовской городской клинической больницы №8 (Саратов).

Лучшими областными перинатальными центрами стали:

- 1-е место — Алтайский краевой клинический перинатальный центр (Барнаул);
- 2-е место — Волгоградский областной клинический перинатальный центр №2 (Волгоград);
- 3-е место — Коми республиканский перинатальный центр (Сыктывкар).

IX Общероссийская конференция
Контраверсии в неонатальной
медицине и педиатрии



FLORES VITAE

7-10 сентября 2022 • СОЧИ





Вечером первого дня были объявлены и лауреаты **Национальной премии «Репродуктивное завтра России»**, которой за профессиональные заслуги и ежедневный нелёгкий труд отмечают лучших медицинских специалистов.

Из множества восхитительных моментов традиционно складывается **особая мозаика** конференции, и в ней, конечно, «первую скрипку» играет научная программа — всегда актуальная и насыщенная: **4** дня, **пять** тематических залов, **117** спикеров-экспертов и **228** докладов, которые можно было посетить очно, а некоторые из них — посмотреть онлайн. Квинтэссенция всех научных и практических достижений, тщательно систематизированных в представленных выступлениях, **чрезвычайно востребована** профессиональным сообществом. **Спикеры были на высоте**, дискуссии нередко выходили далеко за рамки регламента, а в залах не было пустого места.

В рамках конференции прошли также тематические секции с оригинальной повесткой: школа клинической тактики «**Детская поликлиника XXI века**» и научно-практический эксперт-семинар «**Рифы неонатального периода: школа преодоления**». Как всегда, огромный интерес вызвала традиционная **Школа юридической самообороны врача**, повышающая правовую грамотность и защищённость медицинских работников.

Ещё одна «точка притяжения» всех участников конференции — выставка «**Главврач XXI века**». Она была открыта для всех, и ни один посетитель стендов не остался равнодушным **вне зависимости от рода деятельности**. Экспоненты — производители и поставщики лекарств и медицинского оборудования — отвечали на вопросы гостей, делились новинками и давали рекомендации о том, как внедрять в работу решения и инструменты повышения врачебной эффективности.

Кстати, выставка стала одной из площадок **большой интеллектуальной игры StatusMoneyЯ**, её самые активные участники выполняли различные задания, получали за них монеты STATUS, а затем обменивали их на подарки. Для того чтобы посетить все экспонаты, понадобилось пройти **6–7 км** (12 тыс. шагов!). И это было своего рода путешествие! Помимо полезной физической нагрузки каждый участник обзавёлся новыми **важными знакомствами**, получил бесценную информацию, позитивные эмоции и желание в будущем снова окунуться в круговорот событий сочинской конференции.

Вспомнить, как это было, можно, пролистав фотографии лучших моментов.



Если же в этом году вам не удалось посетить мероприятие, следите за **публикациями** в журнале. Редакционная команда StatusPraesens и авторы стараются осветить в очередных выпусках наиболее важные темы, тенденции и находки, озвученные во время докладов и дискуссий. Однако статьи не в состоянии вместить всю прозвучавшую информацию, а главное — **не заменяют** атмосферу и ощущение праздника. Дорогие коллеги, **приезжайте на следующие «Сочинские контраверсии»**, подготовка к которым уже идёт полным ходом. Вас ждут позитивные эмоции и вал актуальной информации!



XI Общероссийская
конференция

FLORES VITAE

**Педиатрия
и неонатология**

7–8 апреля 2023 года
Москва

Адрес проведения:

г. Москва, отель «Рэдиссон Славянская» (пл. Европы, д. 2)

ОЧНО • УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ

☎ 8 (800) 600 3975; +7 (495) 109 2627

✉ ova@praesens.ru

🌐 praesens.ru

vk praesens_ped

📌 praesensped

vk praesens_neo

📌 praesensneo



StatusPraesens
profmedia



spina bifida: ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ

Ведение детей со *spina bifida*: что нужно знать врачам
и родителям?



Автор: Алина Анатольевна Лихота,
фонд «Спина бифида» (Москва)

Копирайтинг: Сергей Лёкий

Улучшение медицинской и хирургической помощи детям с расщеплением позвоночника принципиально изменило исходы: в настоящее время 85% пациентов с этим диагнозом живут долгую жизнь удовлетворительного качества¹. В экономически развитых странах взрослых с этим пороком **больше**, чем детей. Высокая потребность в медицинском обслуживании таких людей требует координации разных специалистов на протяжении **всей жизни**², а расходы на стационарное и **неотложное лечение** только в США ежегодно превышают \$ 2 млрд — впечатляюще высокий показатель для относительно небольшого количества больных³.

Считают, что постоянный уход в **амбулаторных условиях** помогает этим пациентам избежать неблагоприятных исходов, требующих госпитализации, оперативных вмешательств или неотложной помощи. Однако подобный путь может быть существенно осложнён слабой **осведомлённостью практикующих специалистов на местах**, отсутствием чётких протоколов наблюдения, трудностями перехода из детской во взрослую медицинскую службу^{4,5}. У системы здравоохранения часто не хватает ресурсов для выстраивания полноценной комплексной работы, а выходом в таких ситуациях может стать делегирование **части этих функций** негосударственным и благотворительным организациям.

Расщепление позвоночника, или *spina bifida**, — врождённый порок, возникающий вследствие нарушения закрытия нервной трубки на этапе эмбриогенеза в период с 21-го по 28-й день после зачатия. Чаще всего это состояние сопровождается мальформацией Арнольда—Киари II типа, выражающейся в **смещении** червя и миндалин мозжечка, IV желудочка и продолговатого мозга в большое затылочное отверстие. Кирилл Витальевич **Костюков**, докт. мед. наук, зав. отделением ультразвуковой и функциональной диагностики НМИЦ им. В.И. Кулакова, поясняет, что при *spina bifida* околоплодные воды повреждают спинной мозг, не защищённый оболочками и кожей. Ребёнок рождается живым и с **сохранным интеллектом**, но с разной степенью двигательных и чувствительных нарушений **ниже уровня поражения**.

Подлежит коррекции

В России с диагнозом *spina bifida* ежегодно рождаются **1,5–2 тыс.** детей, при этом своевременное выявление и последующая оперативная коррекция дефекта позволяют **в значительной мере** сохранить функции нижних конечностей и тазовых органов. После выявления порока развития в ходе скринингового ультразвукового исследования (УЗИ)** семье сообщают о первичном заключении. Далее пациентку направляют на магнитно-резонансную томографию (МРТ) и амниоцентез с генетическим исследованием материала для подтверждения диагноза. На основании полученных данных **врачи и родители** принимают решение о дальнейшей тактике. К сожалению, участники пренатального консилиума часто рекомендуют женщине прерывание беременности, не информируя её об альтернативном выборе — внутриутробной операции по устранению дефекта или его коррекции после рождения ребёнка.

Наилучший результат даёт именно **внутриутробное вмешательство**, когда через разрез в передней брюшной стенке и матке получают доступ к плоду, его

спинной мозг освобождают от прилежащих тканей, оболочки **герметично шивают** и закрывают кожей. Современные медицинские технологии позволяют выполнить подобные манипуляции с **минимальной угрозой** для плода и матери. На 27–28-й неделе беременности воздействие околоплодных вод на нейроны становится критическим и **необратимым**, вызывая их гибель. Проведение операции до этого срока помогает предотвратить паралич нижних конечностей и **сохранить** многие моторные и сенсорные функции.

Докт. мед. наук К.В. Костюков:

«Пренатальное закрытие дефекта прекращает дальнейшее внутриутробное повреждение спинного мозга, что предотвращает или существенно ограничивает развитие аномалии Арнольда—Киари II типа и улучшает моторную функцию нижних конечностей».

Из-за наличия строгого «временного окна» для проведения фетального хирургического вмешательства (**22–26 нед гестации**) принципиально важно **раннее выявление порока**. Лилияна Анатольевна **Чугунова**, акушер-гинеколог, врач УЗИ-диагностики и ст. научный сотрудник НМИЦ им. В.И. Кулакова, считает, что в большинстве случаев аномалию Арнольда—Киари II типа видно при УЗИ начиная с **19 нед** беременности, однако нарушение закрытия нервной трубки можно обнаружить **внутриутробно уже в рамках первого скрининга**. Хотя УЗИ и даже МРТ плода имеют умеренную диагностическую точность при определении верхнего уровня поражения при открытой расщелине позвоночника⁶, пренатальное исследование обладает **98% чувствительностью и 100% специфичностью** при выявлении пороков развития нервной трубки в I триместре⁷.

Если дефект найден на первом или втором пренатальном скрининге, внутриутробную операцию делают **на 22–26-й неделе**. В РФ такие вмешательства проводят в клиническом госпитале

«Лапино» (Московская область), в московском НМИЦ им. В.И. Кулакова, в Уральском НИИ охраны материнства и младенчества (с 2020 года). В декабре 2022 года операцию успешно провели в Педиатрическом университете (Санкт-Петербург). Когда грыжа обнаружена в сроке беременности 32 нед, время для фетальной хирургии упущено — ушивание грыжевого мешка выполняют **в первые дни после родов** в учреждении, оказывающем помощь нейрохирургического профиля.

Постнатальная хирургия также возможна, если аномалия обнаружена уже **после появления ребёнка на свет**. В большинстве случаев грыжу легко идентифицировать при осмотре сразу после родов. При риске присоединения инфекции через открытый дефект вмешательство может потребоваться **немедленно**, если же повреждения незначительны, операцию можно провести **позднее** по согласованию с нейрохирургом и с учётом результатов МРТ — даже после выписки из родильного дома. В такой ситуации важно донести до родителей мысль о том, что консультация специалиста и дальнейшие шаги по коррекции порока **необходимы в кратчайшие сроки**.

В руках профессионалов

Хотя *spina bifida* — один из наиболее **часто диагностируемых нелетальных** врождённых пороков, ежегодное количество в 2 тыс. новых пациентов с этим недугом на всю страну не способствует высокой настороженности клиницистов и **не обеспечивает раннего выявления**. Далеко не все врачи хорошо ориентируются в тактике как при обнаружении аномалии, так и в ходе дальнейшего наблюдения за ребёнком, в том числе на амбулаторном этапе. Благотворительный фонд «Спина бифида», созданный энтузиастами в 2016 году, помогает встретиться с нужными специалистами, а семьям и практическим врачам — **повысить информированность** о заболевании, методах его профилактики и лечения.

Как говорит Маргарита Михайловна **Никишина**, руководитель проекта помощи беременным и младенцам первого года жизни «Спина бифида»,

* Подробно о *spina bifida* — причинах, симптомах, способах профилактики, диагностики и лечения — читайте в статье: Красноярская А.А., Лёкий С.В. *Spina bifida* — не приговор: современные методы профилактики, коррекции и контроля // StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. 2022. №1 (84). С. 13–19.

** Согласно приказу №113/ФН, скрининговое УЗИ выполняют в сроке 11–14 и 19–21 нед беременности.

[Далеко не все врачи хорошо ориентируются в тактике как при обнаружении аномалии, так и в ходе дальнейшего наблюдения за ребёнком со *spina bifida*, в том числе на амбулаторном участке.]

благотворительный фонд оказывает семьям как материальную, так и **информационную поддержку**. Практически ежедневно сотрудники помогают подопечным получить медицинскую помощь по ОМС в полном объёме, содействуют в подготовке к операциям и родам.

Анастасия Владимировна Белошенко, врач-педиатр Ярославского областного перинатального центра, **специалист по раннему вмешательству**, физический терапевт фонда «Спина бифида», подчёркивает, что важно рассказать семьям о возможностях медицинской помощи и коррекции дефекта **как можно раньше**. Родственники детей со *spina bifida* должны знать о существовании в России специалистов, способных помочь, и **групп их родителей**, готовых поддержать и поделиться опытом.

Врач-педиатр А.В. Белошенко:

«...Однажды в своей практике я была свидетелем того, как молодая мать, узнав о диагнозе в роддоме, сидела в полном одиночестве в палате и плакала. Именно поэтому даже в случае запоздалой диагностики сразу после появления ребёнка на свет мы обеспечиваем надлежащее наблюдение за новорождённым и даём родителям необходимые рекомендации».

За всесторонней помощью в «Спина бифида» обращаются **на разных этапах**: специалисты взаимодействуют с подопечными как в период беременности, так и **после рождения** ребёнка. При этом направление, которому в фонде уделяют особое внимание, — **маршрутизация** больных со *spina bifida*. Это не случайно, так как в России работают крайне мало центров, где выполняют **фетальные** операции при этом дефекте. Беременной, помимо знания о наличии в стране такой помощи, нужно **суметь получить** её: связаться со специалистами, попасть в другой город на консультацию, найти

средства на дорогу и проживание, чётко соблюсти сроки и план подготовки. Именно эту организационную работу выполняют сотрудники фонда — **каждого обратившегося** обеспечивают рекомендациями по вопросам обследования, наблюдения профильных врачей, родовспоможения и возможностей хирургического вмешательства.

Маршрутизация женщин, обратившихся в «Спина бифида», проходит по двум сценариям в зависимости от состояния пациентки и сроков беременности. Если диагноз определён **до 22–24 нед** гестации, то будущую мать направляют в НМИЦ им. В.И. Кулакова для обследования. При отсутствии противопоказаний предлагают **внутриутробное оперативное вмешательство** и в случае согласия родителей проводят его там же до срока 26 нед.

Если внутриутробная операция противопоказана или аномалию выявили после 25 нед гестации, сотрудники фонда помогают семье **оптимально организовать** родоразрешение. В число мер входят подбор перинатального центра, оснащённого необходимым оборудованием, заблаговременное направление туда, помощь в **транспортировке**, последующая безотлагательная маршрутизация новорождённого в больницу с нейрохирургическим отделением. Главная задача этого процесса — сделать так, чтобы мать и ребёнок оказались под наблюдением опытных специалистов и прошли все необходимые этапы с **минимальными рисками**, в частности без переездов между городами.

К сожалению, операция **не способна решить все проблемы** пациентов — по возвращении домой некоторые из них имеют ограничения двигательных возможностей, расстройства тазовых функций и нуждаются в **разносторонней помощи**. В связи с этим вторым приоритетным направлением работы «Спина бифида» стала подготовка **мультидисциплинарных команд**, для чего при благотворительном фонде создан Институт Spina Bifida.

Бесплатное обучение в нём могут пройти врачи и специалисты по реабилитации из любого региона России, достаточно только обратиться в фонд и записаться в подходящую группу.

В числе доступных программ — раннее (в том числе физическое) развитие ребёнка, курс плавания, эрготерапия, **психология сопровождения** детей с диагнозом *spina bifida* и членов их семей. Помимо информации о заболевании — о причинах развития, особенностях течения, вопросах наблюдения и лечения пациентов со *spina bifida*, — в программе много внимания уделено **правовым аспектам** получения медицинской помощи, в частности особенностям и возможностям оформления **индивидуальных программ реабилитации и абилитации**.

Под неусыпным оком

Пациенты со *spina bifida* имеют повышенную заболеваемость и смертность, у них значительна потребность в неотложной помощи⁸, в связи с чем им необходимо **постоянное медицинское наблюдение**. В одном из исследований, длившемся 4 года, каждый ребёнок с этим диагнозом в среднем перенёс 86 инвазивных манипуляций, количество посещений больницы составило 40,5, число ночей в стационаре достигло 51, а длительность поездок в лечебные учреждения за всё время наблюдения равнялось 103,8 ч на одного человека.

Последствия этого могут быть тревожными и непредсказуемыми, так как столь резкие перемены уклада жизни определяют **новую реальность для всей семьи**⁹. В связи с этим пациенты с диагнозом *spina bifida* нуждаются в **долгосрочном (координированном)** сопровождении различных медицинских работников и организаций. В руководстве Ассоциации по уходу за людьми с расщелиной позвоночника (Spina bifida association, SBA) перечислены **основные цели** координации ухода^{10,11}:

- интегрировать доступ к услугам и ресурсам по уходу за пациентами;
- обеспечить связь систем обслуживания с семьёй;
- избежать дублирования услуг и ненужных затрат;
- стремиться к улучшению индивидуальных результатов пациента.

Итогом такой работы должно стать улучшение **состояния здоровья** и качества жизни пациентов со *spina bifida*, получение ими всестороннего и **непрерывного** доступа к медицинским, специализированным и смежным услугам, а также сведение к минимуму осложнений, непредвиденных госпитализаций, заболеваемости и смертности¹². В нашей стране таким координатором для ребёнка и его семьи становится **участковый педиатр**, контролирующий сроки наблюдений, результаты анализов, исследований и направляющий к другим специалистам. В **мультидисциплинарную** команду ведения детей со *spina bifida* входят ортопед, нейрохирург, невролог, уролог, гастроэнтеролог.

Помимо осуществления общей координации, педиатры должны в полном объёме **информировать** родителей о мерах профилактики осложнений. В частности, известно, что дети со *spina bifida* склонны к набору избыточной массы тела¹³, а их низкий по сравнению со здоровыми уровень **физической активности** требует особого внимания в реабилитационной практике¹⁴.

Одна из важнейших задач участкового педиатра — вовремя **распознать** «красные флаги», в число которых входят заболевания мочевыводящих путей, осложнения, связанные с неисправностью установленного при гидроцефалии шунта, пролежни и инфекции мягких тканей, **застойная пневмония**. Эти состояния часто становятся причинами обращения за неотложной помощью во всех возрастных группах и, следовательно, также должны быть **«мишенью»** профилактических мероприятий^{15,16}.

Специалисты, принимающие самое непосредственное участие в ведении пациентов со *spina bifida*, — **невролог**, наблюдающий за динамикой развития ребёнка в рамках плановых осмотров, и **нейрохирург**. Именно последний принимает решение о необходимости проведения операции при синдроме фиксации спинного мозга, установке или замене шунта при декомпенсации **гидроцефалии** (крайне распространена у детей со *spina bifida*, требует лечения в 60–85%¹⁷). Первые признаки гидроцефалии могут быть выявлены **уже внутриутробно** или вскоре после появления на свет, хотя у части детей состояние возникает отсрочено — в возрасте от 2 до 5 лет.



Поздняя верификация гидроцефалии в ходе диспансеризации представляет собой **дефект врачебного наблюдения** и чревата тяжёлыми осложнениями¹⁸.

В первый год жизни невролог оценивает нервно-психическое развитие с помощью соответствующих шкал и обучает родителей стратегии интерактивного воспитания, что обеспечивает лучшие когнитивные, социальные и языковые навыки. На этапе первых 3 лет жизни ребёнка направляют на ранние **программы вмешательства** — формирование речи, а также развитие подвижности и способности манипуляции предметами. Родителей поощряют к использованию специального **оборудования**, тренажёров, активному общению и играм с ребёнком.

[Особое внимание следует уделять плавности перехода пациентов со *spina bifida* во взрослую амбулаторную сеть: многие из них просто перестают регулярно наблюдаться и посещать специалистов.]

В возрасте 3–6 лет необходимо следить за развитием внимания и **самоконтроля**, а также своевременно выявлять проблемы с пониманием речи. Последние наиболее характерны для детей с выраженной гидроцефалией, гипогенезией и/или тяжёлой гипоплазией мозолистого тела, а также с инфекциями ЦНС в анамнезе. Все пациенты независимо от места их пребывания (дом или стационар) должны быть обследованы для решения вопроса о необходимости предоставления специальных образовательных услуг. В более поздние периоды основной акцент делают на формировании самостоятельности. Хороший эффект имеют **чёткие инструкции** для родителей в отношении требуемых навыков, регулярные занятия с ребёнком и повторение действий до их полного закрепления.

Задачи **нейрохирургической помощи** — снижение потребности в вентрикулярных шунтах, уменьшение проявлений мальформации Арнольда—Киари, улучшение показателей развития нервной системы и **двигательной функции** нижних конечностей. Для этого необходимо закрыть дефект в ближайшее время после родов и до 3 лет каждые полгода контролировать состояние пациента

в условиях специализированной клиники, разумно используя дополнительные методы диагностики (МРТ, исследование сна, оценка глотания и др.).

Следует рассказать семье о следующих состояниях и признаках, при появлении которых нужно обратиться за помощью¹⁹:

- острая **несостоятельность шунта** (головная боль, рвота, вялость/сонливость), а также хроническая форма нарушения (ускоренный прирост окружности головы, потеря уже приобретённых навыков, неврологическое ухудшение);
- ослабление или полная утрата функций ствола головного мозга — нарушение глотания и речи, стридор;

- синдром фиксированного спинного мозга* — слабость мышц нижних конечностей, снижение или отсутствие глубоких рефлексов, нарушение болевой и температурной чувствительности, деформация стоп, нейрогенная дисфункция тазовых органов.

В 3–6-летнем возрасте обследование у нейрохирурга показано с интервалом **6–12 мес**, при этом родители должны быть также осведомлены о симптомах возможной **синингомиелии** — боли в спине и нарушении чувствительности в руках. Позже этого возраста переходят на ежегодное посещение специализированной клиники, поощряют развитие **самообслуживания**, а ближе к 18 годам начинают **подготовку к переводу во взрослую систему** медицинской помощи.

Нарушение функций мочевыделительной системы — одно из **самых частых** осложнений *spina bifida*, а при плохом контроле в раннем возрасте последствия именно этих расстройств становятся главными **причинами летальных исходов** у взрослых. Спектр проблем включает недержание мочи, мочекаменную болезнь, почечную дисфункцию, вплоть до **недостаточности**, и инфекционные осложнения.

На фоне высокого риска тяжёлых нарушений мочевыделительной системы пациентов со *spina bifida* обязательно должны наблюдать **уролог и нейроуролог**. Особенно важно обеспечить лечение нейрогенного мочевого пузыря, диагностируемого у 70% этой когорты. Цели терапии — **адекватное опорожнение** (давление в детрузоре менее 40 см вод.ст. и отсутствие рефлюкса высокой степени), предотвращение недержания, **снижения функций почек** и профилактика инфекционных процессов, обусловленных значительным объёмом остаточной мочи и рефлюксом.

В одном из российских региональных наблюдений на педиатрическом участке пиелонефрит был диагностирован у **трети детей** с расщеплением позвоночника, у 36% зафиксирована лейкоцитурия, а у 16% — бактериурия. При этом на учёте у уролога состояли **лишь половина** пациентов, катетеризацию мочевого пузыря проводили всего 38%, а уросептики получали 73%. Отмечено, что только госпитализированные и ранее посетившие специализированный центр для больных со *spina bifida* получали **корректное** лечение и профилактику уро- и нефрологических расстройств²⁰.

План урологического обследования младенцев подразумевает анализы мочи, **УЗИ почек/мочевого пузыря** (первые до 3 мес и в динамике через 6 мес), определение уровня сывороточного креатинина и **уродинамическое тестирование**. Следует помнить, что первое такое исследование не стоит проводить ранее 2 мес жизни, так как после хирургического вмешательства по поводу *spina bifida* активность мышц **тазового дна** может быть крайне низкой или, наоборот, чрезмерной. Инфекцию мочевыводящих путей следует исключать каждый раз при **лихорадке** выше 38 °С, особенно у младенцев до 1 мес с признаками нарушения роста.

УЗИ повторяют каждые полгода до 2-летнего возраста, затем ежегодно, как и уродинамическое тестирование (**чаще** — при нарушениях функции мочевого пузыря, верхних мочевыводящих путей и рецидивирующих инфекциях).

* Развитие синдрома фиксации спинного мозга обусловлено иммобилизацией и натяжением каудальных отделов спинного мозга в периоды ускоренного роста ребёнка при *spina bifida*, а также вследствие рубцово-спаечного и воспалительного процесса.

После 3 лет также необходим регулярный контроль показателей крови и мочи, в том числе содержания креатинина. Кроме того, каждый год проводят обследование (УЗИ, анализы крови и мочи), при этом в зависимости от появления новых симптомов список исследований и частоту их выполнения корректируют.

Если систематическая **катетеризация мочевого пузыря** и назначаемая терапия (в том числе группа антихолинергических препаратов) неэффективны, рассматривают хирургические варианты коррекции расстройств^{21,22}. Особое внимание следует уделять плавности перехода пациентов во **взрослую амбулаторную сеть**: многие из них просто перестают регулярно наблюдаться и посещать специалистов, при этом вероятность опасных для жизни и здоровья исходов увеличивается^{23,24}.

При *spina bifida* нередко **скелетно-мышечные отклонения**, пропорциональные тяжести неврологических расстройств: сколиоз, кифоз, контрактуры бедра или колена, ротационные деформации. Такие изменения негативно сказываются на общей подвижности в целом и на двигательной активности нижних конечностей в частности, способствуют дистрофическим изменениям кожи и мягких тканей, а в случае поражений позвоночника ухудшают **функции лёгких**. Перечисленные особенности объясняют необходимость включения **ортопеда** в междисциплинарную команду врачей, контролирующую состояние таких пациентов.

Недавно были опубликованы рекомендации, где сформулированы **три приоритета** для ортопедической врачебной работы¹¹.

- Первая задача касается обеспечения стабильности и **полноценного роста позвоночника**, нормализации работы лёгких и профилактики (или заживления) крестцового пролежня.
- Вторая задача — поддержание хождения с опорой на стопы и здоровья кожи при наличии деформаций этой области (из-за расстройств чувствительности нередко целостность кожных покровов в области стопы нарушена).
- Третья — коррекция походки, профилактика, раннее выявление и по возможности уменьшение выраженности деформаций нижних конечностей.

Общая цель ортопедического наблюдения и лечения — сформировать опорно-двигательный аппарат настолько функциональным, **насколько это позволяют** неврологические особенности конкретного пациента. Раннее начало терапии улучшает походку, облегчает фиксацию конечностей, при этом воздействие, как правило, неинвазивно: растяжка, коррекция тонуса, использование ортезов. Запоздалое вмешательство может потребовать работы с **костными структурами**, вплоть до повторных хирургических операций.

Момент начала ортопедической коррекции варьирует в широких пределах²⁵. Срочность посещения ортопеда или **нейроортопеда** зависит от **тяжести проявлений *spina bifida***, иногда консультация необходима уже в **первые дни жизни**

(при врождённых деформациях нижних конечностей).

Основные задачи наблюдения у **гастроэнтеролога** — профилактика и лечение **запоров**, информирование опекунов об особенностях диеты ребёнка и контроль её соблюдения, раннее формирование туалетных навыков²⁶. Рекомендовано **грудное вскармливание** младенцев, поскольку на его фоне наиболее благоприятно проходит восстановление микробиоценоза после хирургического вмешательства. При запорах введение прикормов рекомендуют начинать с овощных блюд, при необходимости используют препараты лактулозы, глицериновые суппозитории^{27,28}.

При осмотре ребёнка в 1–3 года также делают акцент на диете и формировании **привычки к туалету**, а к схеме медика-

Преодолевая сложности

Анастасия Владимировна Белошенко, врач-педиатр Ярославского областного перинатального центра, специалист по раннему вмешательству, физический терапевт фонда «Спина бифида»



Специалисты фонда помогают и тем, кто уже **перенёс хирургическое вмешательство** по месту рождения в других регионах России. Об одном из таких случаев рассказала врач-педиатр А.В. **Белошенко**, к которой обратились родители ребёнка, прооперированного по поводу *spina bifida*. Жалобы были на «сочающуюся из шва жидкость» и **отсутствие** назначений по этому поводу в ЛПУ, где пациентку наблюдали после выписки из роддома. Ещё одним поводом поиска альтернативной помощи стало то, что сопутствующие *spina bifida* расстройства мочевыводящей системы сопровождались **частыми инфекциями** мочевыводящих путей, а по месту жительства это состояние врачи рассматривали и лечили только как эпизоды **пиелонефрита**.

После обращения в фонд пациентку направили к **нейроурологу**: при *spina bifida* нейрогенные нарушения мочевого пузыря чреваты тяжёлым повреждением **почек**. Своевременная консультация и правильно назначенное лечение помогли остановить прогрессирование нефропатии и снизить частоту инфекционных осложнений в дальнейшем — исчезли регулярные эпизоды лихорадки.

Девочке также рекомендовали гидрогелевые **повязки** для лечения послеоперационной раны на позвоночнике. Её заживление необходимо не только для снижения потерь ликвора и предотвращения инфицирования: полная **герметичность шва** — обязательное условие для новых запланированных вмешательств по дальнейшей хирургической коррекции дефекта. Предпринятые меры позволили значительно улучшить состояние и самочувствие, уменьшилась потребность в госпитализации, что дало огромный ресурс для освоения новых навыков. Ребёнок **начал сидеть**, стал произносить новые слова, крутить колёса кресла-коляски — отличный пример того, как своевременная и **качественная медицинская помощь** спасает жизнь и улучшает её качество.

Обращайтесь — поможем!

Марина, мать будущей подопечной фонда «Спина бифида» Аделины, узнала о развивающемся у её ребёнка пороке позвоночника достаточно поздно — только **на 34-й неделе** беременности. При этом пациентка встала на учёт в женскую консультацию в I триместре, регулярно наблюдалась и проходила все необходимые обследования. Единственным поводом для направления в генетический центр стало обнаруженное на очередном УЗИ отклонение — **замедление роста плода**. Других нарушений, в том числе аномалии развития позвоночника, врач женской консультации не выявил **ни на одном** из предусмотренных нормативами УЗ-скринингов.

После этого пациентка по **собственной инициативе** обратилась для выполнения 4D-УЗИ в коммерческую клинику, специалисты которой выявили большое и **отчётливо видимое** грыжевое выпячивание в области позвоночника. Диагноз *spina bifida* также подтвердили в генетическом центре, после чего Марину направили на пренатальный консилиум. Его участники констатировали **врачебные ошибки** в ходе дородовых скринингов, а единственной их рекомендацией было прерывание беременности.

Семья, несогласная с таким исходом, занялась **самостоятельным поиском** возможностей обеспечить будущему ребёнку необходимое лечение. В ответ на один из комментариев Марины в социальных сетях ей предложили связаться с Маргаритой Михайловной **Никушиной**, после чего началась совместная и уже отлаженная работа. На первом этапе было организовано **обследование** в НМИЦ им. В.А. Алмазова — осмотр пациентки гинекологом, эндокринологом, выполнение УЗИ и МРТ плода.

Далее нейрохирург центра — в этом случае им был Александр Сергеевич **Шаповалов** — на основании данных обследования подробно рассказал будущей матери о доступных возможностях коррекции, предполагаемых результатах и вероятных **прогнозах**.

Ситуация у Марины была крайне сложная — грыжевой мешок размером 8×8 см содержал участок спинного мозга протяжённостью в **пять позвонков** между грудным и поясничным отделами. Он не был покрыт кожей, из него наружу поступал ликвор, плод при УЗ-осмотре **не шевелил** ногами. Диагноз звучал как аномалия Арнольда—Киари II типа со *spina bifida*, и, по прогнозам, на тот момент было крайне **мало надежд** на восстановление двигательной активности нижних конечностей.

Естественные роды могли быть **опасны** для ребёнка ввиду риска разрыва грыжевого мешка, поэтому выполнили кесарево сечение, а сразу после извлечения плода провели нейрохирургическое вмешательство по устранению дефекта спинномозговых оболочек. После операции в нижних конечностях появилась **двигательная активность**, сохраняющаяся пока на минимальном уровне.

На момент публикации журнала Аделина находится под **наблюдением** нескольких специалистов — педиатра, ортопеда, невролога, уролога, а также офтальмолога (состояние зрения требует особого контроля из-за каудального смещения головного мозга). В числе сопутствующих диагнозов — компенсированная гидроцефалия, дисплазия тазобедренных суставов, **деформация ног**, скручивание стоп, косолапость, внутриутробный вывих бедра, гипертонус мышц конечностей.

Для того чтобы следить за динамикой изменений, девочке ежемесячно выполняют нейросонографию — при *spina bifida* в веществе мозга присутствуют **кисты**, которые постепенно самостоятельно регрессируют. Рекомендованы также ежегодная МРТ, постоянный приём витаминов группы В, витамина D в **повышенной** дозе, ортопедические вмешательства, курсы массажа и лечебная физкультура. В октябре 2022 года Аделине исполнилось 3 мес, возможно, в будущем она сможет встать на ноги.

ментозного лечения может быть добавлен полиэтиленгликоль. После 6-летнего возраста следует сосредоточить усилия пациента на самостоятельном управлении дефекацией, поощрять ведение дневника, где фиксируют регулярность и характер опорожнений кишечника. С родителями, а позже и с ребёнком обсуждают последствия запоров и недержания кала, такие как инфекции мочевыводящих путей, кожные высыпания, **социальная изоляция**. При неэффективности ранее рекомендованных способов лечения рассматривают клизмы²⁹ и цекостомию. Пациенту и семье может потребоваться помощь медицинских и социальных служб для обеспечения личного ухода.

Помимо специализированного наблюдения пациенты со *spina bifida* должны проходить регулярные **диспансеризации и скрининги** вместе со сверстниками (мониторинг показателей роста и массы тела, проверка зрения и слуха)³⁰. Крайне необходима организация **психологической помощи** — людям с расщелиной позвоночника может не хватать мотивации и навыков для планирования своего будущего, поэтому программы здравоохранения должны включать помощь при **подготовке** к самостоятельной жизни и поощрять инициативу взрослеющего пациента. Рутинное наблюдение за состоянием таких подростков должно включать выявление **проблем с адаптацией** в обществе. При этом важно помнить о том, что серьёзность соматических нарушений **не коррелирует** с выраженностью риска социальных и эмоциональных проблем³¹.



При оказании помощи детям с врождёнными пороками одна из основных проблем состоит в том, что родители или опекуны порой **не знают**, куда и как обратиться с конкретной проблемой. Задача благотворительных фондов, таких как «Спина бифида», — не просто обеспечить финансовую поддержку, но и вовремя предоставить таким семьям информацию, поддержать **организационно**, а в особо критические моменты — окружить сочувствием и душевным теплом. Хорошие результаты этой **всесторонней работы** говорят сами за себя. **SP**

Библиографию см. на с. 84–87.

промисел свыше

Генная терапия: горизонты возможностей



Автор: Илья Вячеславович Канивец, канд. мед. наук, руководитель отдела генетики медико-генетического центра «Геномед», доц. кафедры медицинской генетики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва)

Копирайтинг: Сергей Лёкий

Практически целую сотню лет после Грегора Менделя (Gregor Mendel), описавшего наследование «отдельных качеств» (впоследствии связанных с термином «гены»), не было известно, как именно «упакована» эта информация на молекулярном уровне и чем могут быть обусловлены сбои в её передаче. Прорыв случился, когда американский биохимик Джеймс Уотсон (James Watson) и британский биофизик Фрэнсис Крик (Francis Crick) разработали революционную модель двухцепочечной ДНК. Уже в 1970 году исследователи обнаружили ферменты, способные разделить эту длинную молекулу в заранее определённых местах и осуществить вставку нужных фрагментов, а вскоре в медицине появилось новое направление — генная инженерия¹.

Сегодня потенциал редактирования генома огромен: этот метод способен в корне изменить врачебную тактику при наследственных заболеваниях. Однако понимание широчайших перспектив нового направления не должно идти вразрез с соображениями по поводу безопасности вмешательства и этическими нормами².

В арсенале генной терапии есть широкий спектр методов, нацеленных на изменение генетической информации в живых клетках³. Хотя уже сейчас можно назвать несколько успешных «проектов» в этой сфере — терапию муковисцидоза, гемофилии, серповидноклеточной анемии, наследственных иммунодефицитов, — пока большинство из них реализованы преимущественно в рамках исследовательских лабораторий^{3,4}.

Ожидания от инновационных подходов, несомненно, грандиозные — победа не только над генетическими, но и над онкологическими заболеваниями и даже над некоторыми вирусными инфекциями⁵. Технические сложности генной терапии в большинстве своём известны и преодолимы — осталось лишь совершенствовать методы. Так, этапы создания рекомбинантной (синтезированной с помощью генной инженерии) ДНК уже вполне отработаны. Существует много идей и готовых решений в области доставки нужных генов в клетки-мишени.

Генные стратегии

Больше всего изучена и применяется на практике следующая стратегия — **го-ставка работоспособного гена в клетку**, где он берёт на себя необходимую функцию. Учитывая, что при этом не удаляют не исправную копию, такой метод подходит для лечения **рецессивных моногенных заболеваний** и направлен на компенсацию мутаций, связанных с потерей или недостатком функции. Выработка нормального белка, кодируемого добавленной извне последовательностью нуклеотидов, во многих случаях облегчает состояние больных. Терапевтическое воздействие может быть направлено не только на синтез протеина с правильной структурой, но и на обеспечение его адекватного количества.

Одна из интересных стратегий — добавление **искусственно синтезированных генов**. В этом случае в организм доставляют не правильную копию локуса для замены существующего дефектного варианта, а **совершенно новую** последова-

тельность нуклеотидов. Такой участок создают рекомбинантным способом, транспортируют в клетки, и на его основе начинается синтез необходимых веществ. Используя этот метод, можно перенастроить сигнальные пути, например, для **предотвращения** сердечной недостаточности и рака^{6,7} или инициировать производство моноклональных антител, **нейротрофических факторов**, а также ферментов для лечения неврологических заболеваний, ВИЧ-инфекции, болезней накопления⁸⁻¹⁰.

Метод, противоположный доставке недостающего участка ДНК, основан на «**выключении**» патологического гена — сайленсинге (от англ. silence — «молчание»). С его помощью **блокируют локусы**, вызывающие, в частности, выработку факторов токсичности. Один из примеров такого состояния — болезнь Хантингтона. Это тяжёлое наследственное

Это, по сути, то же самое, что вызвать или ликвидировать **точечную мутацию** в отдельно взятом гене¹⁵. Такие тонкие манипуляции с геномом открывают перед клиницистами поистине потрясающие возможности!

Куда целимся?

В отличие от «традиционных» лекарственных препаратов рекомбинантный ген недостаточно просто взять и ввести в организм привычным способом. Кроме того, прежде чем определить **подходящий вид переноса**, нужно уточнить, какая именно ткань должна стать «мишенью». При многих заболеваниях необходимо доставить материал не во все клетки организма, а лишь в **определённую их группу**, например в мотонейроны, сетчатку глаз или отдельные участки головного мозга.

[В отличие от «традиционных» лекарственных препаратов рекомбинантный ген недостаточно просто взять и ввести в организм привычным способом: нужно определить вид и «мишень» для переноса.]

нейродегенеративное расстройство, ассоциированное с изменением молекулы белка хантингтина из-за **соответствующей мутации**¹¹. Если вовремя затормозить продукцию дефектного протеина, возможно остановить прогрессирование заболевания или даже предупредить его развитие. Стоит отметить, что в целом «выключать» различные гены можно несколькими способами: не только тормозя экспрессию **на уровне матричных РНК**, но и разрушая уже образованные молекулы этого класса¹²⁻¹⁴.

Наконец, самый перспективный и **тонко работающий** метод — **редактирование генов** (так называемые генетические ножницы). Он стал возможен с появлением инструментов, позволяющих **аккуратнее** работать с нуклеотидными последовательностями ДНК. С его помощью можно «вырезать» участок гена, причём сделать это с достаточно высокой точностью, а затем заменить его на другой.

Более того, существуют технологии, позволяющие менять в двуспиральной цепочке **единственную пару** оснований.

Первые две большие группы, на которые можно подразделить мишени генной терапии, — это объекты *in vivo* и *ex vivo*. К *in vivo* относят ткани, модификацию которых проводят непосредственно **в организме пациента**. Для этого препарат, содержащий нужный участок ДНК, вводят человеку подходящим образом (интратекально, внутривенно и др.), а затем он уже попадает в клетки-мишени. Одна из проблем такого метода в том, что не всегда удаётся обеспечить **избирательную доставку** в нужное место.

Алгоритм работы с объектами *ex vivo* другой: клетки, в которых планируют изменить генетический код, сначала **извлекают** из организма, затем проводят нужные манипуляции с ними «в пробирке», после чего возвращают пациенту. Для этого подходят преимущественно **циркулирующие мишени** (например, лимфоциты), а также плюрипотентные стволовые клетки (ПСК).

ПСК — идеальные «мишени» из-за их высокого **потенциала долголетия**

и способности к дифференцировке. Внедрение определённых генов превращает их в **индуцированные ПСК**, впоследствии видоизменяющиеся до клеток заданного типа. Одно из ожиданий в этом направлении — терапия вирусных гепатитов В и С, для чего в ПСК вводят ген устойчивости к возбудителям, а затем трансплантируют «модифицированных» предшественников в печень, где они со временем восстанавливают структуру органа⁵.

Есть ещё две группы, на которые **условно можно разделить** объекты генной терапии.

- **Первая группа** — работа с **зародышевой линией**. Это или ПСК взрослого организма, из которых образуются гаметы, или же непосредственная коррекция **генотипа эмбриона** на стадии нескольких клеток. Изменения в случае подобных манипуляций передаются **последующим поколениям**. Важно заметить, что этот вариант редактирования генома человека **запрещён во всём мире**.

- **Вторая группа** — модификация соматических клеток. В этом случае эффекты терапии ограничены, то есть привнесённые гены **не наследуются**.

Путешествие к ядру

Итак, для достижения успешного результата лечения крайне важно, чтобы ген оказался в **конкретной ткани** или даже в клетках. Это определяет одну из главных задач такой терапии — **транспортировать** требуемый участок ДНК в нужное место для синтеза кодируемой им последовательности аминокислот*. А значит, необходимо создать надёжную и высокоточную систему **доставки**.

Транспортную структуру называют **вектором**. Он может быть плазмидным, вирусным или сконструированным с помощью нанотехнологий (сюда относят, например, катионные полимеры и липосомы). Интересующую **последовательность нуклеотидов** «встраивают» в один из перечисленных векторов и с его по-

* Сама по себе молекула ДНК заряжена отрицательно и в «голом» виде неспособна пройти через клеточную мембрану, обладающую таким же зарядом. Кроме того, при поступлении в организм ДНК будет разрушена нуклеазами в течение 10 мин¹⁶.

мощью доставляют в клетки для последующего высвобождения.

Вне зависимости от природы такой носитель должен быть специфичным, то есть **тропным к определённым тканям**, и рассчитанным на несение и выделение одного или нескольких генов. Не менее важные свойства — неспособность вызывать воспаление, аллергические и токсические реакции, **иммунный ответ** макроорганизма, а у вирусных транс-

портёров обязательно отсутствие патогенных свойств. Из дополнительных характеристик следует отметить **безопасность** для окружающей среды и персонала, а также возможность **относительно легко производить** вектор в больших количествах промышленными способами.

Любой вектор, несущий ген, должен попасть в ядро клетки. Для того чтобы нуклеиновые кислоты успешно достигли цели, их, как уже было отмечено выше,

можно внедрить **в состав плазмиды**. Это кольцевая **внехромосомная молекула ДНК**, способная к самостоятельной репликации и экспрессии генов. Она точно так же служит матрицей для синтеза РНК и продукции протеина, как и нуклеотиды в ядерной ДНК.

Плазмиды есть у бактерий и археев, но отсутствуют у человека. Тем не менее **искусственно введённые** в клетки макроорганизмов генно-инженерные плазмиды

Заподозрить сложное и редкое

Наследственные заболевания представляют собой **большую группу** нозологических форм, при которых наблюдают поражение как отдельных, так и нескольких систем организма. Именно поэтому их лечение нередко входит в компетенцию совершенно разных специалистов — в зависимости от того, какие органы вовлечены. Первые врачи, которые могут заподозрить наличие наследственного заболевания, — **неонатологи и педиатры**. За выявлением выраженных отклонений сразу после родов или в ближайшие дни, как правило, следует консультация врача-генетика и соответствующее обследование.

Однако если **состояние не ассоциировано** с грубыми скелетными аномалиями и пороками развития других систем, его **легко пропустить**. Вместе с тем своевременная диагностика поможет скорректировать тактику ведения, подключить специализированные лекарственные препараты (при возможности), изменить план наблюдения детей, в том числе добавить специальные мероприятия, профилактирующие осложнения.

Итак, если нет грубых видимых пороков, когда же имеет смысл **задуматься** о консультации врача-генетика? Внимание должна привлечь **ничем не объяснимая задержка физического развития**: если ребёнок получает достаточный объём питания, усваивает его, сами продукты соответствуют возрасту, но прибавки роста всё более и более отстают от нормативных показателей. При этом другие причины, в том числе эндокринные, исключены. Следует обращать внимание и на пациентов с задержкой умственного развития или **мышечной гипотонией**, а также с эпилепсией. Важно отметить, что даже в фебрильных судорогах может быть повинна не столько «незрелость структур головного мозга», сколько **наследственная природа нарушений**¹⁷. Дополнительными подсказками для клинициста служат особенности фенотипа, присутствующие **только у ребёнка**, но не у родителей (сросшиеся брови, низко расположенные ушные раковины, миндалевидный разрез глаз и др.).

Безусловно, наиболее подходящий метод для верификации генетической природы нарушений выбирает **врач-генетик** — после беседы с родителями и осмотра ребёнка. Однако педиатру следует понимать, какие способы диагностики актуальны и почему на практике могут быть противо-

речивые ситуации, когда результаты исследований одной лаборатории подтверждают наличие мутаций, а другой — опровергают.

Как и во всей лабораторной диагностике, итоги **во многом зависят** от используемых методов. Основные — карiotипирование, хромосомный микроматричный анализ (ХМА) и секвенирование, однако применять их следует, исходя из конкретной клинической ситуации и цели обследования.

При стандартном **анализе карiotипа** можно выявить анеуплоидии — изменение числа хромосом в клетке (например, трисомии или моносомии), а также их структурные изменения — **крупные делеции** или дупликации (размером **от 8 млн нуклеотидных оснований** и более). Однако такая ограниченность разрешающей способности препятствует диагностике нарушений, обусловленных небольшими «по протяжённости» изменениями — речь о **нескольких сотнях тысяч пар** нуклеотидов¹⁸. Именно поэтому для выяснения причины отклонений у ребёнка могут потребоваться другие методы — ХМА и секвенирование, которые в настоящее время получили **достаточно широкое распространение** в практике.

ХМА особенно незаменим, когда у ребёнка со множественными аномалиями развития **нет никаких симптомов** и признаков известных хромосомных нарушений или моногенных заболеваний. Этот метод позволяет выявить **микроделеции и микродупликации** — изменения, затрагивающие участки **от 1000 пар** оснований. С помощью ХМА можно верифицировать более 380 синдромов, при этом результат может быть «на руках» в течение нескольких дней (в среднем до 5 дней).

Секвенирование нового поколения позволяет получать информацию о последовательности нуклеотидов как в отдельных генах, так и во всём геноме. Метод обладает большой пропускной способностью: есть возможность «считывать» информацию одновременно с нескольких участков генома. Для облегчения диагностики в некоторых лабораториях разработали **собственные панели**, включающие несколько десятков, сотен или даже тысяч генов, ответственных за развитие заболеваний. Так, можно прибегнуть к панелям по верификации нервно-мышечных нарушений, соединительнотканых, нейродегенеративных и многих других.

сохраняются и работают там некоторое время. Одна из проблем таких конструкций в том, что они не распределяются **равномерно** между дочерними клетками, как это происходит с хромосомами, — в быстро обновляющихся тканях постепенно сменяется пул клеток с нужным геном.

Успешными транспортными системами, доставляющими гены, стали носители на основе **вирусов**. Последние обладают факторами инвазивности от природы — проникают с помощью собственных механизмов в ядро, **встраивают свою нуклеотидную последовательность** в ДНК макроорганизма и «заставляют» синтезировать вещества, необходимые для собственного воспроизведения. Достаточно большая доля ДНК современного человека (около 8%) представлена реликтами — фрагментами вирусных геномов, интегрированными более 100 млн лет назад¹⁹.

Рекомбинантный аденоассоциированный вирусный вектор (РАВВ) — ве-

дущая платформа для доставки нуклеотидной последовательности *in vivo*. Во время генно-инженерного производства из РАВВ удаляют участки, ответственные за синтез вирусных протеинов, — это снижает иммуногенность с цитотоксичностью. Дополнительно вырезаны и некоторые локусы, кодирующие белки репликации вируса.

Помимо обеспечения инфекционной безопасности для объекта воздействия такие манипуляции увеличивают **«грузоподъёмность» векторов** — вместо удалённых частей можно подставить нужные **терапевтические гены** размером до 5 килобаз*. При этом полезная нагрузка не должна ограничиваться последовательностью нуклеотидов, необходимых только для синтеза белка: нужно включать регуляторные элементы — промотор, иницирующий транскрипцию, и сигнал полиаденилирования, увеличивающий время жизни матричной РНК в клетке^{20–22}.

Существуют ограничения и проблемы также и для этой платформы доставки генов — РАВВ пока довольно сложно производить в промышленном масштабе²³. Кроме того, всё же есть риск реализации иммунного ответа. Так, многие дети к 5 годам жизни уже имеют антитела к определённому «природному» аденоассоциированному вирусу (речь идёт о девятом серотипе), а в случае трансплацентарного переноса от матери они есть даже у новорождённых²⁴.

Есть и другие недостатки — эффективность вмешательства зависит от наличия латентной вирусной инфекции. Кроме того, различные серотипы возбудителя по-разному взаимодействуют с белками сыворотки крови²⁵. Всё перечисленное выше влияет на результативность генной терапии.

В то же время у этой группы вирусов есть важная особенность — **естественная тропность** к определённым тканям, причём к разным в зависимости от серотипа. Так, определённые вирусные носители могут быть использованы для доставки терапевтических генов в печень²⁶, восьмой и девятый серотипы нацелены на несколько групп мышц по всему телу²⁷, десятый оказался способным преодолеть **гематоэнцефалический барьер**²⁸.

За несколько последних лет проделана большая исследовательская работа по обновлению существующего спектра РАВВ. В арсенал специалистов генной терапии добавлены **новые варианты платформ**, и идёт поиск других — с улучшенными свойствами в отношении доставки в определённые органы и уклонения от иммунитета^{29,30}.

Не аденовирусом единым

Хотя РАВВ сегодня — наиболее изученная и используемая платформа, исходным классом, применённым для переноса генов млекопитающих и человека, ещё в 1989 году стали **ретровирусы**.

Несмотря на запреты

Само по себе редактирование генома человека, затрагивающее половые клетки, **запрещено**. Однако в ноябре 2018 года мир облетела неоднозначная новость — китайский биофизик **Хэ Цзянькуй** (He Jiankui) заявил, что провёл коррекцию гена *CCR5* у эмбрионов для обеспечения устойчивости к ВИЧ³².

Подобные публикации — о работе на уровне **зародышевых линий человека** — были и ранее, при этом исследователи всегда останавливали эксперимент на стадии нескольких клеток, выступая **против** дальнейшего их выращивания до окончательного решения вопросов безопасности^{33,34}. Однако в этот раз китайский учёный сообщил, что пошёл до конца и имплантировал генно-модифицированные эмбрионы женщине, давшей яйцеклетку. В результате на свет появились **девочки-близнецы**, получившие псевдонимы Лулу и Нана (истинные имена не известны).

Подтвердить или опровергнуть сам факт вмешательства невозможно — нет более ранних публикаций автора с описанием научной работы и рецензий по этому поводу. Исследователь успел выступить с сообщением о своём достижении на Втором Международном саммите по редактированию генома человека (International summit on human gene editing, 2018), где участники решительно его **осудили**. Автор не только подвергся критике коллег и СМИ, но и провёл 3 года в тюрьме, а также заплатил штраф около \$500 000^{35–37}. Преследованию подверглись и другие участники эксперимента, при этом **судьба девочек** неизвестна.

[Многие дети к 5 годам жизни уже имеют антитела к определённому «природному» аденоассоциированному вирусу, а в случае трансплацентарного переноса от матери они есть даже у новорождённых.]

* Килобаза (кб) — единица измерения, характеризующая длину нуклеиновых кислот (ДНК или РНК), 1 кб равна 1000 нуклеотидов. Для переноса терапевтического гена при лечении муковисцидоза необходимо, чтобы вектор вмещал 4,4 тыс. нуклеотидов, болезни Дюшенна — 11,5 тыс., гемофилии А — 7,1 тыс.³¹

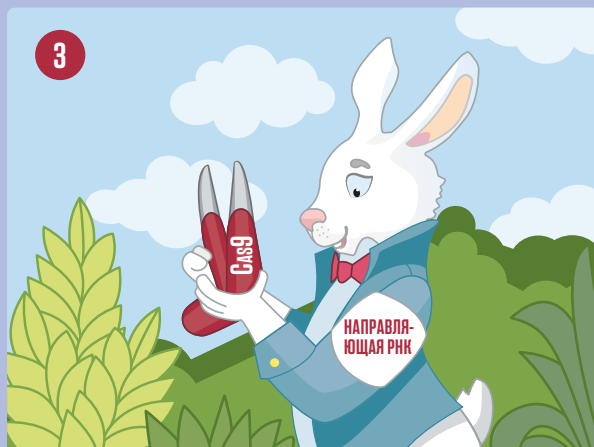
МОЛЕКУЛЯРНАЯ РЕВОЛЮЦИЯ



РЕДАКТИРОВАНИЕ ГЕНОМА С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИИ CRISPR/CAS9*



Мутации, ответственные за наследственные заболевания, хорошо известны: благодаря исследовательским методам можно **заглянуть внутрь** клетки и ядра, «дойти» **до нуклеотидов** и увидеть, где конкретно произошла «поломка». Однако теперь возможно **не только** выявить изменения генетического кода...



...но и исправить его «опечатки» **прямо в клетке**. Прорывом в генетической терапии стала система **CRISPR/Cas9** — она состоит из двух функциональных элементов: направляющей РНК и эндонуклеазы Cas9. Именно этот комплекс называют **«генетическими ножницами»**.



Направляющая РНК «программирует» эндонуклеазу на специфический фрагмент нуклеотидной последовательности — **Cas9 «вырезает» неправильный ген**, не затронув соседние участки. После этого, используя дополнительные инструменты, можно вставить в клетку новый, функциональный ген.

ВЫВОД: Уже существует вполне **практическая** возможность очень точно менять **последовательность нуклеотидов** в ДНК. Внедрение «генетических ножниц» в широкую клиническую практику — вопрос ближайшего будущего!

* CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) — короткие палиндромные повторы ДНК, регулярно расположенные группами; Cas9 (CRISPR associated protein 9) — CRISPR-ассоциированный белок 9.

Не так просто, как кажется

К сожалению, при использовании генной терапии существует возможность повреждения **нецелевых локусов ДНК**, схожих с теми, на которые изначально направлено влияние. Это чревато непредсказуемыми последствиями.

Один из вариантов непреднамеренного влияния — **инсерционный онкогенез** с отчётливым ростом риска раковых заболеваний. Это не теоретическое предположение, а уже **доказанный ранее** на практике побочный эффект переноса генов: сообщения о развитии злокачественных новообразований у пациентов зазвучали ещё **на заре становления генной терапии**⁵¹. Происходит это по причине случайной активации расположенных рядом проонкогенов или, наоборот, блокировки экспрессии генов-супрессоров опухолевого роста.

По мере дальнейшего накопления сведений постепенно стали появляться обнадеживающие публикации, что вероятность инсерционного онкогенеза не одинакова и зависит от «вирусной основы» вектора. Одним из решений проблемы может быть внедрение самоинактивирующихся платформ на основе лентивирусов⁵².

[При спинальной мышечной атрофии антисмысловой нуклеотид не исправляет дефектный ген, а помогает оптимизировать транскрипцию, формируя зрелую матричную РНК для синтеза полноценного белка.]

Доставка именно с их помощью представляла собой первый опыт генной терапии³⁸. Ещё один вариант, применяемый для этих целей, — векторы на основе **лентивирусов**.

Отличие этих **двух видов платформ** от аденоассоциированных в том, что их геном обязательно встраивается в ДНК клеток хозяина. Это нежелательно из-за возможности инсерционного онкогенеза³⁹. Впрочем, последние поколения вирусных векторов обладают гораздо бóльшим профилем безопасности, чем их предшественники: молекулярная модификация «носителей» уменьшает вероятность размножения лентивирусов в клетках-реципиентах и активацию проонкогенов⁴⁰. Ещё одно важное преимущество — такие векторы способны вмещать **уже до 8 тыс. нуклеотидов**, а значит, подходят для коррекции более длинных участков генов.

Пример использования лентивирусных векторов — перенос гена, кодирующего **химерный антигенный рецептор** Т-клеток (chimeric antigen receptor T-cell, CAR T). Для этого в извлечённые из организма Т-лимфоциты при помощи векторов внедряют ген,

перепрограммирующий **на распознавание опухолевых структур**. По мере обучения на поверхности лимфоцитов образуется рецептор, узнающий «антигены злокачественности». Направив эти внешние «антенны» против одного из таких поверхностных антигенов — CD19, можно получить эффективное средство для лечения В-клеточных лимфом и **лейкоза**⁴¹.

Другой яркий пример клинически эффективного применения **γ-ретровирусных** и **лентивирусных** векторов — лечение тяжёлых наследственных иммунодефицитов^{42–45}, в том числе синдрома Вискотта—Олдрича⁴⁶. В **перспективе** учёные отмечают возможность борьбы с лизосомными болезнями накопления (метахроматической лейкодистрофией)⁴⁶.

Интересный вариант генной терапии — **онколитические вирусы**. В этом случае рекомбинантные «возбудители» сами поражают опухолевую клетку и на-

чинают её **разрушать**, инициируя экспрессию факторов апоптоза. Некоторые такие препараты для лечения рака простаты, яичников, молочных желёз, поджелудочной железы, колоректального рака и других рефрактерных опухолей уже прошли первые этапы клинических испытаний^{47,48}.

Успех генной терапии обусловлен не только изучением вирусных векторов, но и развитием **искусственно созданных** транспортных систем — физических и химических. Технология **липосом** основана на способности липидов, обладающих положительно заряженной головной группой и гидрофобным хвостом, связывать отрицательно заряженные ДНК или РНК и образовывать частицы, которые обычно попадают в клетки путём эндоцитоза. Аналогичным образом действуют **поликаатионы**, образуя наночастицы с плазмидной ДНК, которая впоследствии высвобождается в нужном месте⁴⁹.

Несколько слов нужно сказать о видах лечения, которые **не изменяют** и не добавляют ДНК в клетку, но влияют на считывание существующей информации. Речь идёт об использовании малой интерферирующей РНК и **антисмысловых олигонуклеотидов**. И те, и другие представляют собой короткие цепочки из 16–25 нуклеотидов. У них разный механизм действия, но задача одна — **модулировать работу** патологических генов. Так, при спинальной мышечной атрофии антисмысловой нуклеотид нусинерсен не исправляет дефектный ген, а помогает оптимизировать транскрипцию, формируя зрелую матричную РНК для синтеза полноценного белка⁵⁰.

Ножницы для ДНК

С 2010-х годов исследователи постепенно овладели способом, который позволяет изменять последовательность практически **в любом** участке молекулы ДНК с точностью до пары нуклеотидов⁵⁰. Этот механизм был рассмотрен

* Синдром Вискотта—Олдрича — первичный иммунодефицит. Для него характерны тромбоцитопения с малым размером тромбоцитов, атопический дерматит, инфекционные заболевания, повышенный риск аутоиммунных нарушений и злокачественных новообразований.

** Киселёв А.В., Маретина М.А., Глотов А.С. Диагностика и лечение спинальной мышечной атрофии: новый подход // StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. 2022. №1 (84). С. 63–68.

в 1980-х годах у *Escherichia coli*, в геноме которой идентифицировали области с неизвестной функцией. В процессе изучения оказалось, что это весьма **оригинальная система** защиты бактерий от угрожающих им фагов и плазмид.

Когда в клетку **впервые** вторгается чужой генетический материал, нуклеазы (Cas) разрезают его на кусочки и разрывают ДНК хозяина **в нужных местах** — для погружения в собственный генетический код клетки привнесённых аггессором нуклеотидов. После этого происходит сшивка молекулы ДНК **в единую структуру**. Если в следующий раз бактерии попадается тот же «враг» — эта конкретная клетка уже готова к борьбе с непрошеным агентом: она быстро распознаёт и уничтожает «знакомые» нуклеиновые кислоты.

На основе этого природного механизма учёные разработали технологию **CRISPR/Cas9** (см. инфографику). Она выполняет аналогичную операцию для любых клеток прокариотов (в том числе человека), а сам подход быстро стал **наиболее популярным** инструментом редактирования⁵³. Система способна инактивировать нужные участки. При этом она гораздо проще, а главное — надёжнее, чем **существовавшие ранее методы**.

Несмотря на значительные успехи в понимании работы системы CRISPR/Cas9, сохраняются **опасения** относительно нецелевых эффектов: в ряде случаев инструмент всё же разрезает ДНК **в ненужных местах**, а также незапланированно действует на РНК^{54,55}. Следующее ограничение состоит в том, что CRISPR/Cas9 **только «расщепляет»** ДНК, а доставку гена для интеграции всё равно осуществляет вирусная платформа, то есть не исключены осложнения, обусловленные этим вектором. Кроме того, исследователи озабочены иммуногенностью нуклеазы Cas9, относящейся к бактериальным белкам⁵⁶. Наконец, ещё одна проблема, которая пока не до конца решена: в процессе редактирования при повреждении ДНК происходит **транзиторная остановка** клеточного цикла, что негативно влияет на любые ткани, особенно на ПСК⁵⁷.

Хотя методы лечения CRISPR/Cas9 все ещё находятся **на ранней стадии** разработки, уже были продемонстрированы некоторые успехи при мышечной дистрофии Дюшенна⁵⁸ и тирозинемии⁵⁹. Однако это пока лишь **лабораторная методика**. Перед началом применения CRISPR/Cas9 для коррекции заболеваний в клинической практике необходимы усилия по оптимизации редактирования, уменьшению **нецелевых эффектов**, а также по разработке новых инструментов для специфической доставки компонентов CRISPR/Cas9 в целевую ткань⁶⁰.



В настоящее время генная терапия — область, которую всё ещё можно считать **экспериментальной**, а находящиеся в реальном применении препараты достаточно дороги и недоступны в каждой стране. Тем не менее уже в ближайшее время стоит ждать появления множества новых средств в практической медицине и снижения их стоимости, особенно по мере дальнейшего совершенствования **технологии CRISPR/Cas9**. **SP**

После долгого сна

За несколько десятилетий разработок, клинических исследований и практического применения накоплен весьма **достойный арсенал препаратов генной терапии**: например, этеплирсен для лечения миодистрофии Дюшенна, онасемногена абепарвовек против спинальной мышечной атрофии, а также стримвेलис, позволяющий жить пациентам с тяжёлым наследственным иммунодефицитом.

Впрочем, генная терапия даёт шанс излечить не только системные нарушения, но и локализованные расстройства в высокодифференцированных тканях, например в сетчатке глаз. Так, в августе этого года в журнале *Brains* опубликовали обнадеживающие результаты научной работы по применению препаратов **у детей с ахроматопсией**⁶¹.

Это тяжёлое заболевание с **аутосомно-рецессивным типом** наследования. Его выявляют в среднем у одного из 30 000 детей, а причина — изменения в последовательности нуклеотидов. Наиболее распространены варианты, затрагивающие два гена, — *CNGA3* и *CNGB3*. Из-за мутации в генах проведение импульсов от фоторецепторов сетчатки **неполноценно**: сигналы поступают только от палочек, тогда как колбочки не способны обеспечивать цветовосприятие. В результате пациенты воспринимают лишь белый и чёрный, а все остальные цвета — как серый с разной степенью яркости. Помимо того они страдают от **низкой остроты зрения**, светобоязни и маятникообразного нистагма. Количество колбочек у этих пациентов снижено, других отклонений в строении сетчатки, как правило, не выявляют.

В упомянутом научном исследовании приняли участие 37 подростков. Пациентов с подтверждённой ахроматопсией было девять, четырём из них ввели препарат с PABV, доставляющим нормальный ген *CNGA3* или *CNGB3* в зависимости от верифицированной мутации. До применения генной терапии и спустя 6–14 мес после лечения участникам выполняли магнитно-резонансную томографию.

Казалось бы, после продолжительного периода «молчания» (возраст детей колебался от 10 до 15 лет) вероятность включения фоторецепторов в работу была минимальна. Однако спустя несколько месяцев после субретинального введения препарата учёные зафиксировали новые сигналы в зрительном центре коры головного мозга. Изменения были специфичными — они строго соответствовали «стороне вмешательства» (левый или правый глаз).

Таким образом, в настоящей научной работе учёным удалось продемонстрировать, что возможно пробудить «дремлющие» фоторецепторы и активировать пути проведения нервных импульсов после многих лет депривации. Вероятно, в будущем клиницисты получат действующий инструмент в борьбе с наследственными нарушениями у детей.

яблоко для белоснежки

Инфекция, вызванная *Listeria monocytogenes*, у новорождённых



Авторы: Андрей Юрьевич Пастарнак, канд. мед. наук, главный врач Щёлковского перинатального центра; Людмила Вячеславовна Малутина, канд. мед. наук, зам. главного врача по педиатрической помощи того же центра, доц. кафедры неонатологии ФУВ МОНКИ им. М.Ф. Владимирского; Анна Александровна Борисова, врач-неонатолог, зав. отделением патологии новорождённых и недоношенных детей того же центра; Елена Львовна Корохова, врач-неонатолог того же отделения; Екатерина Юрьевна Крашенинникова, врач-неонатолог того же отделения [Московская область]

Копирайтинг: Сергей Лёкий

Картина «Мона Лиза», одна из наиболее известных работ кисти Леонардо да Винчи, была бы знакома лишь узкому кругу специалистов и коллекционеров, **не будь она похищена** 21 августа 1911 года. В мировой шедевр это произведение искусства превратили газеты, которые досконально освещали процесс поиска, познакомив с Джокондой миллионы людей и сделав из неё знаменитость.

Французское национальное проспективное когортное исследование **MONALISA*** также стало своего рода сенсацией, поскольку его результаты продемонстрировали драматическое влияние бактерии *Listeria monocytogenes* на исходы беременности¹. Только у 5% инфицированных женщин гестация завершилась в срок **и без осложнений**, тогда как у 24% наступила антенатальная **гибель** плода, у прочих произошли преждевременные роды, и у младенцев развился острый респираторный дистресс-синдром. Особую драматичность этой теме придаёт то обстоятельство, что источником заражения могут оказаться самые на первый взгляд невинные продукты, например проростки сои, мороженое или даже **яблоко**².

Листерия — внутриклеточная факультативно-анаэробная грамположительная бактерия — была впервые описана в 1926 году при изучении причин внезапной гибели лабораторных кроликов³. Её изначально именовали *Bacterium monocytogenes*, так как у больных животных имел место выраженный **моноцитоз**. Позднее идентичный микроорганизм снова обнаружили у мышей, и исследователи предложили название *Listerella* для всего рода в честь Джозефа Листера (Joseph Lister, 1827–1912), выдающегося хирурга и создателя антисептики⁴. Только в 1940 году **официальное название** *Listeria monocytogenes* было при-

нято в очередном издании «Руководства Бёрджи по систематической бактериологии» (Bergey's manual of systematic bacteriology)⁵.

Первые случаи листериоза у человека были зарегистрированы в 1929 году⁶. Увеличение числа заражений в 1980-х годах и свидетельства передачи инфекции **пищевым путём** превратили её в значимую проблему общественного здравоохранения. Инфекцию характеризуют тяжесть заболевания (менингит, сепсис, аборт), высокая летальность (20–30%), дли-

* MONALISA — Multicentric Observational National Study on Listeriosis and Listeria. Многоцентровое наблюдательное национальное исследование листериоза и листерий.

[Инфекцию характеризуют тяжесть заболевания (менингит, сепсис, аборт), летальность 20–30%, устойчивость бактерий в широком диапазоне температур, кислой среде и при высокой концентрации соли.]

[В бактериологическом посеве крови был обнаружен рост *L. monocytogenes*, и с учётом высокого риска менингита пациентке назначили сультамициллин 150 мг/кг в сутки в два введения.]

тельный инкубационный период⁷, устойчивость бактерий в широком диапазоне температур, кислой среде и при высокой концентрации соли^{8,9}.

Клинический случай №1

В Щёлковский перинатальный центр 20 мая 2021 года поступила женщина в возрасте 40 лет с температурой 37,7 °С, хронической фетоплацентарной недостаточностью, многоводием. Текущая беременность **третья**; первая, неразвивающаяся, была в 2006 году, вторая завершилась срочным кесаревым сечением в 2014 году. На учёте в женской консультации пациентка состоит с 11 нед гестации. Амбулаторно при наблюдении был выявлен хронический **гепатит С** — положительный результат указан в обменной карте **без гаты**. Данные бактериального посева из цервикального канала отсутствовали. При поступлении экспресс-тесты на сифилис и ВИЧ отрицательные.

На следующие сутки после поступления начали профилактику респираторного дистресс-синдрома, однако завершить в полном объёме не успели. Вторые преждевременные оперативные роды выполнены на **33-й неделе** на фоне декомпенсированной хронической фетоплацентарной недостаточности, многоводия, рубца на матке, **хориоамнионита**. Живая девочка появилась на свет 21 мая с массой тела 1780 г, длиной 45 см, окружностью головы 32 см, груди — 29 см, оценкой по шкале **Апгар 6/7** баллов.

Ребёнку провели согревание под источником лучистого тепла и с самого рождения начали респираторную поддержку СРАР через маску с параметрами РЕЕР +8, FiO₂ 0,21–0,3*. Дыхание оставалось нерегулярным, сохранялся **разлитой цианоз**, по этой причине на 3-й минуте жизни выполнили интубацию трахеи и подключили

ИВЛ (РIP 25, РЕЕР +6, ЧДД 40, FiO₂ 0,3–0,5), а на 15-й минуте ввели **сурфактант** в дозе 200 мг/кг. На этом фоне кислородная зависимость снизилась до 30% — режим ИВЛ скорректировали до РIP 23, РЕЕР +6, ЧДД 40, FiO₂ 0,3.

На 30-й минуте жизни в условиях транспортного кувеза и на фоне **респираторной поддержки** IPPV** с указанными выше параметрами девочку перевели для дальнейшего лечения и обследования в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых. На момент поступления состояние тяжёлое, температура тела 36,7 °С, ЧСС 160 в минуту, насыщение крови кислородом (SpO₂) 94%. Гемодинамика стабильная.

При обследовании в первые сутки жизни обращали на себя внимание высокий уровень С-реактивного белка (59,2 мг/л) и преобладание юных форм в лейкоцитарной формуле (лейкоциты 9,3×10⁹/л, миелоциты 8%, метамиелоциты 2%, палочкоядерные 15%, сегментоядерные 24%, нейтрофильный индекс 0,51). Помимо этого было верифицировано низкое содержание глюкозы — 1,1 ммоль/л (в динамике с повышением до 3,5). По остальным параметрам критических отклонений не было:

- гемоглобин 145 г/л, эритроциты 4,18×10¹²/л, тромбоциты 221×10⁹/л;
- общий билирубин 37 мкмоль/л;
- общий белок 59,4 г/л, альбумин 33,4 г/л;
- аспартатаминотрансфераза 95 Ед/л, аланинаминотрансфераза 13 Ед/л;
- мочевина 2,2 ммоль/л, креатинин 54 мкмоль/л.

В связи с подозрением на течение инфекционного процесса было принято

решение о старте антибактериальной терапии — парентерального введения ампициллина в суточной дозе 75 мг/кг/сут в два введения и гентамицина по 2,5 мг/кг каждые 24 ч. Перед началом введения antimicrobных препаратов взяли кровь для культурального исследования. Инфузионную терапию и парентеральное питание проводили на основании физиологической потребности с контролем основных показателей газообмена и метаболизма с постепенным расширением объёма.

Далее в течение следующих суток после старта терапии проявления дыхательной недостаточности на фоне лечения уменьшились, в связи с чем девочке провели коррекцию параметров ИВЛ (нормовентиляция). На 2-е сутки жизни ребёнка экстубировали с переводом на СРАР.

В бактериологическом посеве крови был обнаружен рост *L. monocytogenes*, чувствительной к ампициллину, бензилпенициллину, меропенему, сульфаметоксазолу и эритромицину. С учётом высокого риска менингита схему антибактериальной терапии изменили — назначили сультамициллин 150 мг/кг в сутки в два введения.

С 26 мая ребёнка перевели в отделение патологии новорождённых и недоношенных детей для дальнейшего лечения и обследования. Сначала девочка находилась в кровати с **погревом** в палате интенсивной терапии, затем разрешили совместное пребывание с матерью. Состояние средней тяжести **без потребности** в дополнительной дотации кислорода и нарастания дыхательной недостаточности. Гемодинамика стабильная за весь период наблюдения, маркёры воспаления в анализе крови уменьшились, рентгенологическая картина в лёгких без патологических изменений. В неврологическом статусе — нормализация уровня церебральной и двигательной активности.

Новорождённая получала через соску сцеженное **грудное молоко** с постепенным увеличением объёма питания

* CPAP (constant positive airway pressure) — ИВЛ с постоянным положительным давлением; РЕЕР (positive end expiratory pressure) — положительное давление в конце выдоха; РIP (peak inspiratory pressure) — самое высокое давление, измеренное во время дыхательного цикла; FiO₂ (fraction of inspired oxygen) — фракция кислорода во вдыхаемой смеси.

** IPPV (intermittent positive pressure ventilation) — режим перемежающейся вентиляции с положительным давлением.

и добавлением адаптированной молочной смеси, динамика набора массы тела положительная. Стул самостоятельный, регулярный, мочеиспускание адекватное количеству потребляемой жидкости. В бактериальных посевах крови ребёнка и матери (5 и 6 июня 2021 года соответственно) роста *L. monocytogenes* не выявлено. Маркёров воспаления при лабораторном обследовании не было.

К 22-му дню пребывания в отделении с учётом положительной клинической динамики, данных объективного обследования и результатов анализов принято решение выписать ребёнка. К этому моменту постконцептуальный возраст 37 нед, масса тела 2340 г (+560), рост 47 см (+2), окружность головы 33 см (+1) и груди — 29 см. Состояние удовлетворительное, реакция на осмотр адекватная, эмоциональные проявления выражены, крик громкий. Большой родничок размером 1×1 см, не напряжён и не выбухает. Дистония мышц, физиологические рефлексы вызываются. Кожные покровы розовые. Пуповинный остаток отпал, ранка сухая, чистая. Дыхание свободное, проводится равномерно, хрипы не

выслушиваются, ЧДД 43 в минуту, SpO₂ 98%. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 144 в минуту.

За время пребывания в стационаре пациентка прошла neonatalный, аудиологический и кардиологический скрининг, по показаниям было выполнено комплексное дополнительное обследование. Результаты эхокардиографии подтвердили персистенцию фетального кровообращения (открытый артериальный проток 3 мм, открытое овальное окно 3,3 мм). У девочки поверхностный антиген вируса гепатита В (HbsAg) не был обнаружен, однако выявлены антитела к вирусу гепатита С (суммарные и к индивидуальным белкам).

При выписке **основной диагноз** следующий — «другие случаи недоношенности (Р 07.3), срок гестации 33 нед». Сопутствующий — «сепсис новорождённого, обусловленный другими бактериальными агентами (Р 36.8), ишемия мозга (Р 91.0), персистирующее фетальное кровообращение (открытое овальное окно)». **Осложнение** — «дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность у новорождённого» (Р 28.5 и Р 29.8). Дополнительно указан контакт с больным



© Maravit / signature/stock

[*L. monocytogenes* редко вызывают заболевание у здоровых взрослых, однако для беременных бактерии крайне опасны. Особую драматичность ситуации придаёт тот факт, что источником заражения могут оказаться самые на первый взгляд невинные продукты, например проростки сои или даже яблоко.]

и **возможность заражения** вирусным гепатитом С (Z20.5). По причине медотвода пациентке не проведена вакцинация против гепатита В и туберкулёза.

Рекомендации при выписке:

- наблюдение участкового педиатра по месту жительства;
- энтеральное питание: сцеженное **грудное молоко** по 58 мл каждые 3 ч на момент выписки с дальнейшим расширением объёма по согласованию с педиатром;
- рациональный уход и купание, прогулки не противопоказаны;
- вакцинация по **индивидуальному** календарю;

[На гистологическом исследовании последа: **распространённый серозный мембранит с очагами гнойного воспаления, плацентарный хориоамнионит и хориоваскулит, очаговые афункциональные зоны.**]

- водорастворимый витамин D₃ по 1 тыс. МЕ внутрь ежедневно длительно;
- нейросонография, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эхокардиография через 14 дней по месту жительства или в отделении динамического наблюдения за детьми раннего возраста (катамнеза);
- консультация невролога, кардиолога, детского хирурга через 14 дней;
- контрольный анализ крови (клинический и биохимический) через 10 дней;
- консультация **инфекциониста** через 10 дней;
- наблюдение в отделении катамнеза.

Клинический случай №2

29 августа 2021 года в Щёлковский перинатальный центр из учреждения II уровня перевели пациентку в сроке гестации 32 нед с жалобами на тянущие боли внизу живота.

Из анамнеза: женщина страдает **первичным бесплодием** в течение 5,5 года, настоящей беременности предшество-

вали три неудачные попытки ЭКО. На учёте в женской консультации состоит с 5 нед. В I триместре была тошнота и рвота, во II пациентке наложили акушерский пессарий для коррекции истмико-цервикальной недостаточности, далее в 30 нед получала стационарное лечение по поводу ОРВИ.

При поступлении в анализы крови выраженные воспалительные изменения (лейкоцитоз до $23,9 \times 10^9/\text{л}$, уровень С-реактивного белка более 200 мг/л) — женщине назначили антибактериальную терапию (цефотаксим и метронидазол). В динамике произошло излитие околоплодных вод, из-за

эпизодов урежения ЧСС плода до 110 в минуту по данным кардиотокографии выполнили экстренное родоразрешение путём кесарева сечения.

Девочка появилась на свет 30 августа в сроке гестации 32¹ нед на фоне хориоамнионита и с признаками респираторного дистресс-синдрома. Масса тела при рождении 1950 г, рост 44 см, окружность головы 30 см, груди — 27 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Ребёнка с момента рождения подключили к ИВЛ, ввели сурфактант.

В 1-е сутки у девочки на фоне **воспалительных явлений** в анализе крови (уровень С-реактивного белка 63 мг/л, лейкоциты $12,6 \times 10^9/\text{л}$, миелоциты 2%, метамиелоциты 4%, палочкоядерные 10%, сегментоядерные 14%, нейтрофильный индекс 0,53) выявлены симптомы **дистрибутивного шока** — снижение артериального давления, нарушение микроциркуляции, тахикардия до 220 в минуту. Гемодинамику удалось стабилизировать назначением норадреналина и допамина с титрованием дозы. При осмотре в отделении реанимации и интенсивной терапии на плечах и верхней части спины ребёнка выявлены единичные, округлой формы очаги некроза (размерами 0,7–1 мм) на ярко гиперемизованном фоне, расценённые как эпидермальные листериомы*.

На рентгенограмме органов грудной клетки в 1-е сутки признаки респираторного дистресс-синдрома новорождённых, билатеральных **отёчных изменений** лёгочной ткани. При нейросонографии — диффузное повышение эхогенности перивентрикулярных зон на фоне физиологической незрелости структур головного мозга.

Ребёнку в качестве противoinфекционной терапии назначили **комбинированный препарат** ампициллин + сульбактам по 150 мг/кг в сутки (с 30 августа по 9 сентября) в сочетании с гентамицином в дозе 2,5 мг/кг каждые 12 ч (с 30 августа по 7 сентября) и флуконазолом по 3 мг/кг каждые 72 ч.

На 3-и сутки после рождения девочке прекратили кардиотоническую терапию, на 5-е ИВЛ заменили на режим СРАР, а с 6-х — пациентка **дышит самостоятельно**. В возрасте 8 дней жизни в стабильном среднетяжёлом состоянии, обусловленном недоношенностью, морфофункциональной незрелостью, течением **бактериального сепсиса** и синдромом угнетения ЦНС, ребёнка перевели в отделение патологии новорождённых, где продолжили необходимое лечение.

В ходе гистологического исследования последа был выявлен распространённый серозный мембранит с очагами гнойного воспаления (III стадия, II степень), серозный плацентарный хориоамнионит и хориоваскулит, найдены очаговые афункциональные зоны. Такие изменения предполагают высокую вероятность **внутриутробного инфицирования**, что и было подтверждено результатом бактериологического посева крови новорождённого — обнаружен рост *L. monocytogenes*.

На фоне лечения в динамике при посеве крови роста *L. monocytogenes* **не выявлено** (11 сентября 2021 года). После нормализации лабораторных и рентгенологических показателей девочку выписали под наблюдение педиатра по месту жительства в удовлетворительном состоянии в возрасте 26 дней жизни.

Клинический диагноз на момент выписки с учётом данных комплексного обследования:

* Листериомы — гранулёмы, состоящие из зоны некроза, окружённой гистиоцитами, в цитоплазме которых можно выявить листерии.

- **основной (P07.3)** — «другие случаи недоношенности (32¹ нед), постконцептуальный возраст 35⁶ нед»;
- **сопутствующий** — «неонатальный диссеминированный листериоз (P37.2), врождённая пневмония (P23.9), анемия недоношенных (P61.2), ишемия мозга (P91.0), внутрижелудочковое кровоизлияние (нетравматическое) I степени у плода и новорождённого (P 52.0), неонатальная желтуха, связанная с **преждевременным** родоразрешением (P 59.0), персистирующее фетальное кровообращение (открытое овальное окно)»;
- **осложнения** — «дыхательная недостаточность у новорождённого (P28.5), сердечно-сосудистая недостаточность у новорождённого (P29.8)».

Наряду с недоношенностью и септическими осложнениями результатом внутриутробного инфицирования листериями можно считать изменения, затронувшие **нервную систему**. При МРТ головного мозга (22 сентября 2021 года) обнаружены следы перенесённых единичных точечных некрозов перивентрикулярных зон лобных долей (вероятно, листериомы), признаки диффузной чрезмерно высокой интенсивности сигнала белого вещества больших полушарий, хроническая субэпендимарная гематома слева, претерпевающая кистозную трансформацию.

Стратегия управления риском

L. monocytogenes выделяют из почвы, речной воды, смывов с овощей, фруктов, сырого мяса, проб многих других продуктов (в том числе с **обработанной и охлаждённой** пищи животного и растительного происхождения)¹⁰. Для вызванной этим возбудителем инфекции характерны широкий спектр путей передачи и выраженный клинический полиморфизм — от носительства до тяжёлых генерализованных форм, менингита и менингоэнцефалита с высокой летальностью^{11,12}. Большинство вспышек связано с употреблением в пищу непастеризованных молочных, а также мясных продуктов и готовых блюд, осо-

бенно быстрого приготовления — наиболее опасны гамбургеры и хот-доги, не подвергнутые **адекватной термической обработке** после хранения. Крайне важно, что у беременных вероятность заражения после употребления контаминированной листериями пищи **в 18–20 раз** выше общепопуляционного¹³, что может быть связано с высокими концентрациями прогестерона и временным снижением активности Т-клеточного звена иммунитета¹⁴.

Попав в организм с пищей, листерии внедряются в слизистую оболочку тонкой кишки, а затем через кровь и лимфу проникают в другие органы. Для про-

гноза беременности опасно не только инфицирование плода¹⁵, но и собственно **поражение тканей плаценты** — обширные абсцессы или некроз мелких кровеносных сосудов¹⁶. Если трансплацентарного заражения не произошло, новорождённый может быть инфицирован при прохождении по родовым путям или внутригоспитально.

Эпизоды **материнско-неонатального** листериоза составляют 9–20% всех случаев этого заболевания^{17–19} (по данным китайских исследователей, около 60%²⁰). В целом распространённость в настоящее время оценивают примерно в **4–10 на 1000 тыс.** беременных в Евро-

В основе профилактики — знание

L. monocytogenes представляют особую **опасность** из-за своей способности сохраняться в окружающей среде — они могут расти при температуре от –0,4 до +45 °С, выживают в широком диапазоне значений pH (от 4,6 до 9,5) и при концентрации соли до 20%²¹. Бактерии также **более устойчивы** к ультрафиолетовому излучению, чем другие микроорганизмы, например *E. coli*^{22,23}. Для полной **инактивации** возбудителей необходимо нагревание до 55 °С в течение 10 мин или до 65 °С не менее 12 сек. Подкисление при консервации лишь повышает **вирулентность** и защиту патогена от других неблагоприятных условий²⁴. *L. monocytogenes* способны сохраняться и в присутствии **моющих средств**²⁵.

Невозможно полностью обеспечить отсутствие *L. monocytogenes* во всех продуктах — проглатывание бактерий во время приёма пищи происходит крайне часто. По этой причине основные **стратегии** снижения заболеваемости листериозом — повышение информированности пациенток групп риска заражения и тяжёлого течения. Врачи играют важную роль в просвещении, а сообщения должны быть в первую очередь адресованы беременным — содержать подробные сведения **об источниках, мерах профилактики**, показателях заболеваемости с **акцентом на возможных неблагоприятных исходах гестации**. Важно помнить о корреляции частоты инфицирования и тяжести течения с более молодым возрастом матери и низким социально-экономическим статусом^{26,27}.

Особое внимание при беременности следует уделять (вплоть до исключения из рациона) продуктам **высокого риска**²⁸ — тем, которые могут быть «благоприятной средой» для роста *L. monocytogenes* до значительных концентраций (не требуют дальнейшей термической обработки и/или имеют длительный срок хранения). В их числе готовые к употреблению морепродукты (копчёная рыба, мидии, суши и сашими), предварительно смешанные **сырые овощи**, включая салаты, промышленно обработанные мясные продукты (сосиски, паштеты, хот-доги, ветчина, колбасы, курица и индейка), непастеризованное молоко, мороженое, мягкие сыры^{29,30}.

В амбулаторной практике посев крови при каждом лихорадочном эпизоде у беременных невозможен, поэтому важно, чтобы пациентка во время приёма в женской консультации и при поступлении в роддом сообщала о повышении температуры и **любых недомоганиях**, включая незначительные. Не стоит забывать и о возможности внутригоспитального заражения, например, при контакте с инфицированными в палате³¹, а также посредством инструментов, в том числе реанимационного оборудования и даже **фонендоскопа**³².

пе и Северной Америке, а во Франции и Испании заболевание составляет 10–20% всех госпитализаций родильниц в инфекционные стационары^{19,33}. Важно, что с серьёзными перинатальными осложнениями сталкиваются более 80% заражённых матерей^{1,34}.

Рано начатая антибактериальная терапия существенно **улучшает прогноз** для новорождённого, но необходимо учесть, что возбудитель **устойчив** к цефалоспорином расширенного спектра, составляющим **первую линию** при подозрении на бактериальный менингит. А ведь при инфицировании *L. monocytogenes* именно ЦНС нередко становится «мишенью» возбудителя³⁵. С учётом этого обстоятельства спектр воздействия стартовых антимикробных препаратов должен распространяться и на листерий, именно поэтому рекомендовано парентеральное назначение комбинации ампициллина с гентамицином: к этому сочетанию препаратов первой линии возбудитель высокочувствителен.

В целом установить листериоз, опираясь только на клинические проявления, невозможно. В период гестации проявления **крайне неспецифичны** — лихорадка, головная боль, миалгия, диарея или другие гастроэнтерологические симптомы. К малоинформативным признакам относят также уменьшение движений плода и его **аномальную ЧСС**, боли в животе, появление кровотечения, признаки хориоамнионита и наличие мекония в околоплодных водах. При УЗИ можно выявить изменения ЖКТ, косвенно свидетельствующие о внутриутробной инфекции, — асцит, увеличение жёлчного пузыря, гиперэхогенность и расширение отделов кишечника. Однако важно отметить: чем значительнее тяжесть заболевания у матери, тем выше вероятность **мертворождения**³⁶.

Выявить листерии можно только **бактериологическим методом**. Так, культуральное исследование плацентарных тканей сочетают с посевом материнской крови: такая комбинация дости-

[Препараты первой линии для лечения листериоза: пенициллин, ампициллин или амоксициллин в комбинации с аминогликозидами. Средства резерва — ванкомицин или триметоприм/сульфаметоксазол.]

гает чувствительности 80%, тогда как изолированный анализ крови результативен лишь у половины пациенток с развёрнутой клинической картиной листериоза^{*1,37}. Следует иметь в виду, что посев отделяемого влагалища и кишечника обычно неинформативен. Дополнительным методом подтверждения может быть определение иммуноглобулинов G к **листериолизину O**³⁸. Титр этих антител нарастает в ответ на «вторжение» *L. monocytogenes* спустя 3–5 дней. Они способны долго циркулировать в организме, даже в течение нескольких месяцев после лечения антибиотиками.

Что касается неонатального листериоза, то его можно разделить на два типа — с ранним и поздним началом. Первый обычно выявляют в течение первых **6 дней** жизни (чаще 24–36 ч) у детей с гестационным возрастом менее 35 нед³⁹. У матери в этом случае можно наблюдать незначительные клинические проявления заболевания, а у младенцев — одышку, пневмонию, менингит⁴⁰ или септицемию, при этом частота генерализации достигает **68%**. Смертность при таком течении составляет около 20%, у 40% выживших длительно сохраняются неврологические осложнения⁴¹.

Поздний неонатальный листериоз возникает через **7–28 дней** после рождения, его обычно диагностируют у доношенных младенцев, чьи матери не имели клинических проявлений инфекции. В таких случаях возможен интра- или постнатальный путь заражения, а само заболевание может протекать тяжело: **сепсис**, менингит, поражения ЦНС, включая впоследствии слепоту и когнитивные нарушения.

Препараты первой линии для лечения листериоза — пенициллин, ампициллин или амоксициллин, которые часто **комбинируют** с аминогликозидами для синергетического эффекта. В случае аллергии или невосприимчивости *L. monocytogenes* к перечисленным средствам можно использовать ванкомицин или триметоприм/сульфаметоксазол. Однако следует акцентировать внимание: последний **противопоказан** новорождённым из-за потенциального риска желтухи⁴². Кроме того, ни один препарат или сочетание нельзя назвать «золотым стандартом» — при беременности гентамицин плохо проникает в плаценту и способен вызывать ототоксичность плода⁴³, а в публикациях можно встретить сообщения о чрезвычайно **высоком уровне** резистентности листерий к пенициллину (66,7%), амоксициллину (50%) и ванкомицину (50%)⁴⁴. Именно поэтому определение чувствительности бактерий к антимикробным средствам **необходимо в каждом случае**.



L. monocytogenes редко вызывают заболевание у **здоровых взрослых**, однако крайне опасны для будущего ребёнка: бактерии способны проникать через плаценту, **поражать плод** и на фоне неспецифического воспалительного процесса у матери обуславливать развитие тяжёлого состояния новорождённого. Профилактические стратегии основаны на информировании беременных о необходимости изменения **пищевого поведения** и возможных симптомах инфекции, а ранняя диагностика заболевания у новорождённых требует тщательного сбора анамнеза матери. **SP**

* Если у беременной лабораторно выявлены *L. monocytogenes*, после родов ребёнку показаны повторные обследования до возраста 2–3 мес.

[Встречаются сообщения о высоком уровне резистентности листерий к некоторым антибиотикам, поэтому каждый раз необходимо определение чувствительности бактерий к противомикробным средствам.]

Библиографию см. на с. 84–87.

ЛОЖНОЕ ОЩУЩЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ

ДЕТСКИЙ ТРАВМАТИЗМ В ЦИФРАХ И ФАКТАХ (РФ, 2019–2021)



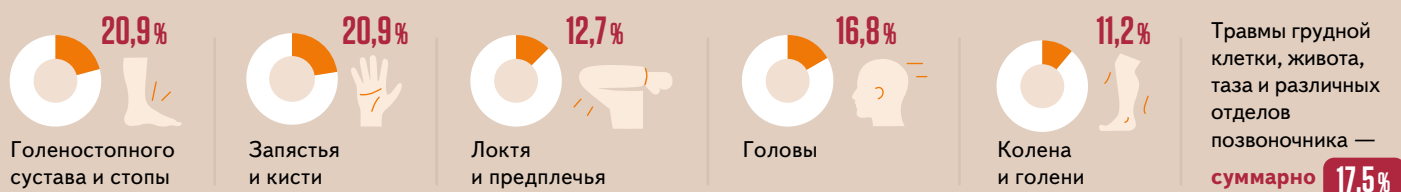
КАКОВЫ ПОКАЗАТЕЛИ ТРАВМАТИЗМА У НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ?*

на 1000 детей в год

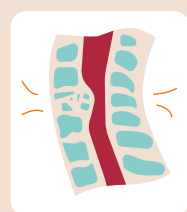


Как минимум **каждый десятый ребёнок** ежегодно получает травмы, а в подростковом возрасте почти **каждый пятый**! Чаще повреждения регистрируют у подростков — именно эта когорта пациентов составляет группу высокого риска

КАКИЕ ТРАВМЫ РЕГИСТРИРУЮТ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО?**



ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ В ХАРАКТЕРЕ ТРАВМ ЗА ПОСЛЕДНИЕ НЕСКОЛЬКО ЛЕТ?*



В структуре сложных травм всего за 10 лет доля **сочетанных повреждений позвоночника и спинного мозга** у детей и подростков значительно увеличилась —

с **23** до **32,4%**



Травматологи бьют тревогу: увлечение **экстремальным селфи**, а также езда на электросамокатах всё чаще служит причиной тяжёлых сочетанных травм

Травмы наряду с воздействиями внешних факторов занимают **второе место** по заболеваемости детей и подростков после поражений органов дыхания.

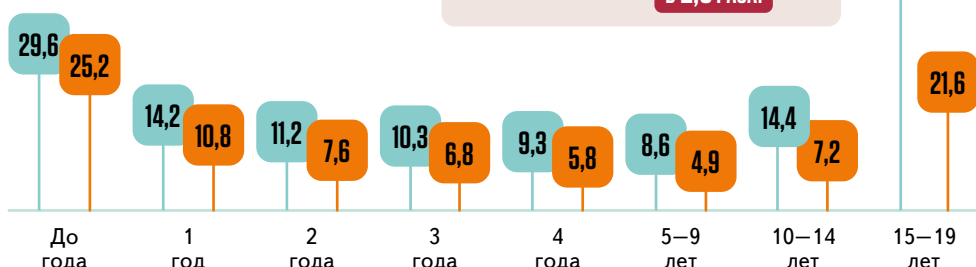
Мальчики подвержены травматизму гораздо чаще, а смертность наиболее высока в группе детей до года и подростков старше 15 лет***

● Мальчики ● Девочки

СМЕРТНОСТЬ ОТ ВНЕШНИХ ПРИЧИН

на 100 тыс. детского населения соответствующего пола и возраста

Экстремальное поведение гораздо больше типично для мальчиков-подростков: разница с девочками по смертности — **в 2,5 раза!**



Вывод: Любознательность детей, бесшабашность подростков и **беспечность взрослых** — вот основные причины травм. Врачу остаётся только давать пугающую информацию родителям и подросткам. Следует прямо указать на изложенные выше факты: **каждый десятый ребёнок** и почти **каждый пятый подросток травмируются ежегодно**, а наиболее велик риск неблагоприятных последствий **у мальчиков**.

* Оказание высокотехнологичной помощи детям: итоги летнего сезона: Материалы пресс-конференции ТАСС. 22 августа 2022 года.

** Травматизм, ортопедическая заболеваемость, организация травматолого-ортопедической помощи в РФ в 2019 году / НИИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова Минздрава РФ. Москва, 2021. 385.

*** Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб. / Росстат. М., 2021. 171 с.