Свободу спинному мозгу! Деформация? Исправим!

Животная модель

www.medvedomosti.media/pediatry/

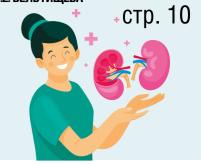


ПИЧТАПР

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

№ 5 (39) 2024

ИСТОРИЯ ОТДЕЛА НАСЛЕДСТВЕННЫХ И ПРИОБРЕТЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК ИМ. ПРОФЕССОРА М.С. ИГНАТОВОЙ В НИКИ ИМ. АКАДЕМИКА Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА



Подписка на издания ИД «АБВ-пресс»



ОТ РЕДАКЦИИ



Александр Григорьевич РУМЯНЦЕВ

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

Уважаемые коллеги!

23-25 октября 2024 года XXIII в Москве состоится Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» им. Ю.Е. Вельтищева, организованный его учениками и последователями, сотрудниками института, носящего его имя. Юрий Евгеньевич занимает почетное место рядом с такими легендами советской и российской педиатрии, как Г.Н. Сперанский и А.Ф. Тур. Скромный педиатр, любящий детей и их родителей, блестящий ученый, щедро одаривавший учеников идеями будущего клинической генетики, биохимии, иммунологии, экологической и социальной педиатрии, медицины развития, Ю.Е. Вельтищев, подобно стволовой клетке, создал клон врачей и ученых, преумножающих его идеи и дела.

Ю.Е. Вельтищев первым в СССР решил актуальные проблемы регуляции водносолевого обмена у детей, разработал и внедрил в практику педиатрии методы генетики, клинической биохимии, иммунологии и медико-статистического анализа. Ему принадлежит определение групп здоровья детей как медикоорганизационных, а не биологических констант, чтобы медработники знали что нужно делать с детьми здоровыми, из групп риска и на разных этапах заболевания.

Более 50 лет назад именно академик Вельтищев был инициатором жесткого планирования снижения младенческой и детской смертности, профилактических и лечебно-диагностических мероприятий, направленных на улучшение здоровья детей. Ему принадлежит идея издания приложения к журналу «Российский вестник перинатологии и педиатрии» в виде лекций и методических материалов для педиатров первичного звена. Ученикам он говорил, что во главе детского здравоохранения должны быть ребенок и его семья, а не глобальные вопросы политики и народонаселения. Мы, педиатры, на этом и стоим.

www.abvpress.ru

ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Первичная цилиарная дискинезия в практике педиатра

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое заболевание из группы цилиопатий. В ее основе лежит дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта (РТ) и аналогичных им структур, приводящий к нарушению их функции. В результате поражаются все отделы РТ с формированием хронического воспалительного процесса, возможным нарушением фертильности (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин).



Юрий Леонидович МИЗЕРНИЦКИЙ

Д.м.н., профессор, заведующий отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заслуженный работник здравоохранения России, заместитель председателя Совета по этике Минздрава России, Москва



Андрей Александрович **HOBAK**

Педиатр, пульмонолог, научный сотрудник отдела хронических, воспалительных и аллергических болезней легких ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтишева» ФГАОУ ВО «РНИМ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Структурной основой ПЦД служат аномально функционирующие реснички на поверхности специализированных клеток РТ, эпендимы желудочков головного мозга, сперматозоидов, клеток семявыносящего канала у мужчин и маточных труб у женщин, а также в структуре эмбрионального узла, отвечающего за корректную латерализацию внутренних органов.

У части детей с ПЦД определяется обратное расположение внутренних органов, что в сочетании с бронхоэктазами и хроническим воспалением придаточных пазух носа исторически получило название синдрома Картагенера (синдрома Зиверта — Картагенера), который встречается у 35-55 % детей (рис. 1).

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ

Распространенность ПЦД сильно варьирует в зависимости от страны, где проводился анализ, составляя в среднем один случай на 10000-60000 человек. Больше всего таких больных в Швеции, а меньше всего — в Швейцарии. Широкая вариабельность частоты встречаемости ПЦД в разных исследованиях обусловлена различиями в критериях диагностики и популяционными особенностями (географической локализацией различных видов мутаций, частотой кровнородственных браков и т.д.).

Из-за редкости заболевания, недостаточной информированности о нем медицинского сообщества и необходимости применения специфических методов диагностики возраст верификации ПЦД сильно отстает от ее дебюта. Так, например, в Китае он в среднем составляет 8,2 ± 4,1 года, в Корее — 11,8 ± 5,4 года, а в Японии — 9,6 года, что намного выше, чем у детей Европейского региона (4,8-6,8 года). В нашем центре ПЦД в НИКИ им. Вельтищева средний возраст верификации ПЦД составляет 6,4 ± 0,44 года, что существенно опережает показатели соответствующих

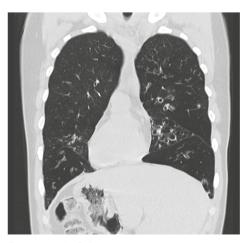


Рисунок 1. Обратное расположение внутренних органов у ребенка с ПЦД (по данным компьютерной томографии)

центров в Азии и сопоставимо с данными европейских клиник.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТКИ

Несмотря на клиническую и анамнестическую гетерогенность, существует ряд признаков, позволяющих заподозрить ПЦД уже в раннем возрасте. Речь идет о раннем начале заболевания, что отражается в отягощенном неонатальном анамнезе в виде:

- ринита новорожденных;
- врожденной пневмонии;
- неонатального респираторного дистресс-синдрома;
- изолированных ателектазов, выявляемых при рентгенографии;
- аномалий латерализации внутренних органов.

Данные патологические состояния позволяют заподозрить диагноз с первых дней жизни. В дальнейшем на первый план выступает поражение респираторной системы. У 90 % пациентов с ПЦД в течение первых двух лет жизни регистрируется дебют ежедневного малопродуктивного или продуктивного кашля. Физикальные изменения выражаются двусторонними множественными разнокалиберными хрипами, меняющими вокальность после откашливания. Грудная клетка отличается различными деформациями (воронкообразной, выбуханием в проекции сердца). При прогрессирующем течении заболевания нарастают признаки дыхательной недостаточности (ДН) в сочетании с отставанием в физическом развитии.

Мокрота у детей с ПЦД имеет ряд отличительных характеристик от таковой при других хронических заболеваниях. С точки зрения микробиологического пейзажа на первый план выходят бактерии Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae и Staphylococcus aureus. Pseudomonas aeruginosa у детей с ПЦД

ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Первичная цилиарная дискинезия в практике педиатра

◀ Окончание, начало на стр. 1

встречается на порядок реже, чем при муковисцидозе.

Обострения бронхолегочных инфекционных заболеваний отмечаются несколько раз в год и зачастую требуют назначения антибактериальных препаратов (АБП). Так, по данным Английской национальной службы управления ПЦД, дети старшего возраста и подростки, достигшие контроля над заболеванием, получают в среднем 2,6 курса АБП в год. У некоторых детей с ПЦД патологический процесс и вовсе носит непрерывно рецидивирующий характер.

Помимо вовлечения в него нижних дыхательных путей, при ПЦД возникает поражение ЛОР-органов. С первых дней жизни ребенка родители отмечают затруднение носового дыхания, гнойные выделения из носовых ходов, что в сочетании с результатами ЛОР-обследования интерпретируется как проявления риносинусита. Рецидивирующий риносинусит встречается у 70,9–95 % детей. Наиболее часто поражаются верхнечелюстные пазухи, а полипы в них определяются у 15–56 % пациентов (рис. 2).



Рисунок 2. Снижение воздушности придаточных пазух носа у ребенка с ПЦД (по данным компьютерной томографии)

вовлекаются органы слуха. У детей младшего возраста регистрируют рецидивирующий острый, а в старшем возрасте хронический средний отит. Поражение органов слуха встречается у 38–80 % пациентов. Неконтролируемое течение отитов может приводить к формированию прогрессирующей кондуктивной тугоухости различной степени выраженности.

Помимо поражения респираторного тракта, описаны случаи расширения вентрикулярной системы желудочков головного мозга с развитием гидроцефалии. Однако дети с данными проявлениями практически не описаны в литературе и редко попадают в поле зрения пульмонологов из-за преобладания церебральной симптоматики (рис. 3).

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДИАГНОЗА

Характерная клинико-анамнестическая картина с ранней манифестацией заболевания, тотальным поражением органов дыхания и аномалиями расположения внутренних органов позволяет заподозрить ПЦД и провести целенаправленное обследование для уточнения диагноза. В помощь практикующему педиатру разработана предиктивная шкала для выявления симптомов ПЦД — PICADAR (PrImary CiliAry DyskinesaA Rule). Ниже приводим модифицированную нами шкалу PICADAR, адаптированную к условиям России. При сумме баллов ≥ 75 вероятность ПЦД составляет 90,25 %, при \geq 80 — \geq 95 %. Чувствительность и специфичность шкалы равняются 96,25 % и 97,5 % соответственно. В таблице представлены вопросы о здоровье ребенка и соответствующие ответу баллы. В качестве скрининг-диагностики для выявления ПЦД используют определение назального уровня оксида азота (NO). При ПЦД он заметно снижен, что позволяет заподозрить заболевание и применить специфические методы диагностики (оценка подвижности цилиарного эпителия путем световой микроскопии и его электронная микроскопия).

ПЦД благодаря возможности непосредственной оценки функционального состояния реснитчатого эпителия. Данный метод позволяет оценить количество клеток с подвижными ресничками, частоту и характер их биения. К его преимуществам относятся большой объем анализируемого материала (тысячи ресничек) и скорость получения результата (в течение часа), а система автоматизированного подсчета минимизирует субъективизм оценки.

реснитчатого эпителия с визуальным контролем морфометрических показателей опытным врачом-лаборантом, что позволяет достоверно оценить функциональное состояние эпителия РТ и обоснованно верифицировать диагноз.

ПЦД — генетически детерминированное заболевание, в связи с чем ключевую роль играет метод ДНК-диагностики. Наибольшее предпочтение отдается полному секвенированию генома, при котором в 74–76 %

Таблица. Модифицированная шкала PICADAR

Вопрос	Баллы
Ребенок родился доношенным?	6
Был ли отягощен неонатальный период?	10
Были в раннем неонатальном периоде пневмонии?	6
Отмечались ли в раннем неонатальном периоде состояния, требующие кислородной поддержки?	3
Были ли в неонатальном периоде проявления ринита новорожденных?	7
Имеется аномальное расположение внутренних органов?	18
Наблюдается ли у ребенка ежедневный продуктивный кашель к одному году жизни?	10
Были госпитализации в стационар в связи с обострениями бронхолегочных заболеваний на первом году жизни?	10
Имеется ли стойкое затруднение носового дыхания к возрасту одного года?	10
Отмечались ли эпизоды среднего отита в первые два года жизни?	8
Регистрируются ли рентгенологические признаки ателектаза средней доли?	6
Отягощен ли семейный анамнез по хроническим бронхолегочным или ЛОР-заболеваниям?	6

Электронная микроскопия цилиарного эпителия — один из методов, позволяющих верифицировать ультраструктурные нарушения цилии, ценность которого неоспорима, однако имеет ряд ограничений:

- структурные аномалии определяются только у 60 % пациентов с ПЦД;
- анализируется структура сотен ресничек (меньше, чем в видеоассистированном анализе);
- высокая зависимость результата от опыта врача-лаборанта, проводящего анализ:
- отсутствие систем автоматического анализа структуры реснички;
- трудоемкость анализа и длительность получения результатов (несколько недель).

случаях выявляются причинно-значимые гены. По данным многоцентрового анализа 1236 пациентов с ПЦД выявлены патогенные варианты в 46 генах, связанных с фенотипом болезни. Наиболее часто обнаруживают варианты генов DNAH5, DNAH11, CCDC40, DNAI1, CCDC39, SPAG1 (рис. 4).

Диагностика ПЦД представляет большую трудность в современной педиатрии и пульмонологии. Ключевое значение играет настороженность медицинского сообщества, что позволит сделать правильный выбор и направить ребенка с характерной клинической картиной в специализированный центр ПЦД, где, с учетом накопленного многолетнего опыта, возможно проведение качественной диагностики, своевременной и досто-

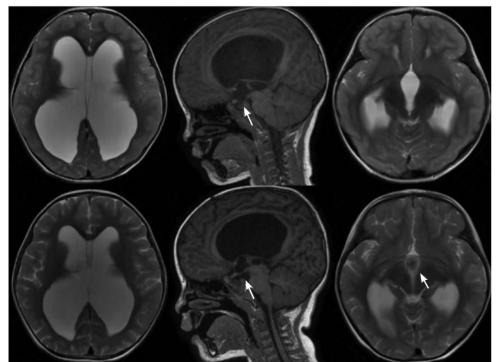


Рисунок 3. Гидроцефалия у ребенка с первичной цилиарной дискинезией (по результатам магнитно-резонансной томографии)

Поражение ЛОР-органов может выступать на первый план в клинической картине заболевания. Кроме придаточных пазух носа, в патологический процесс

Компьютеризированная световая микроскопия, или высокоскоростная видеоассистированная микроскопия,— самый распространенный метод верификации

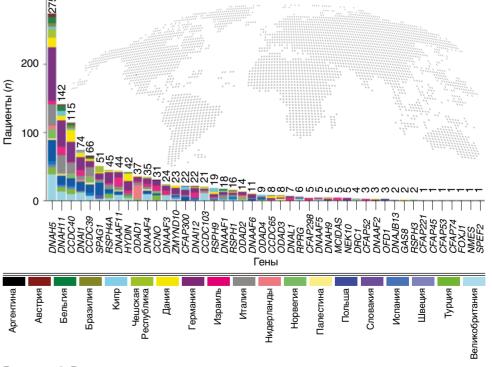


Рисунок 4. Региональное распределение и число пациентов с подтвержденными патогенными вариантами генов, ассоциированных с ПЦД

В нашем центре ПЦД в НИКИ им. Вельтищева основным методом специфической диагностики является автоматизированная оценка паттернов биения

верной оценки функции реснитчатого эпителия с последующим адекватным подбором терапии. •

Список литературы находится в редакции

Эффективность хирургического лечения синдрома фиксированного спинного мозга вторичного генеза при spina bifida

Синдром фиксированного спинного мозга (СМ) вторичного генеза (СФСМ ВГ) представляет собой комплекс функциональных нарушений, вызванных натяжением СМ вследствие фиксации его каудальных отделов в поясничнокрестцовом отделе позвоночного канала. Поговорим о том, как оценить эффективность хирургического лечения данной патологии.



Сергей Олегович РЯБЫХ

Д.м.н., заместитель директора по научной работе, руководитель отдела травматологии и ортопедии ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва



Алексей Андреевич КАЛАШНИКОВ

М.н.с. отдела травматологии и ортопедии ОСП «НИКИ педиатриии детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва



Владимир Сергеевич КЛИМОВ

Д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела травматологии и ортопедии ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ

Клинические признаки СФСМ ВГ складываются из неврологических, ортопедических и урологических проявлений, а к наиболее частым симптомам относятся двигательные и чувствительные расстройства в нижних конечностях, нарушение функции тазовых органов и болевой синдром. Основная цель хирургического лечения СФСМ заключается в освобождении структур спинного мозга от чрезмерного натяжения.

Традиционные методы коррекции СФСМ ВГ при спинальных дизрафиях:

- хирургическое устранение факторов фиксации липом, дермоидных кист, костных и (или) фиброзных перегородок позвоночного канала и др.;
- разделение арахноидальных и рубцовых сращений, иссечение натянутой конечной нити.

Последние годы привнесли в хирургию только опции контроля хирургических действий (интраоперационный

нейромониторинг соматосенсорных и моторных вызванных потенциалов, нейронавигация и прочее). При повторных операциях в ходе хирургических манипуляций увеличивается риск повреждения СМ и его корешков, в связи с чем в ряде случаев полное устранение фиксации невозможно.

Клиническая картина СФСМ ВГ при расщеплении позвоночника (spina bifida — SB) может быть очень разнообразной в зависимости от степени повреждения СМ и его оболочек. Это могут быть нарушения мочеиспускания, дефекации, чувствительности и двигательной функции ног, мозговые расстройства и задержка умственного развития. Оценка динамики этих синдромов становится ключевой в анализе развития СФСМ ВГ, а также необходимости и прогноза эффективности хирургического лечения.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С 2009 по 2023 г. были опубликованы 20 статей, посвященных оценке эффективности хирургических методов коррекции СФСМ ВГ. 17 из них были представлены прагматическими исследованиями (ПКИ), а 5 — рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ). Средний уровень доказательности — III.

Авторами были поставлены три ключевых вопроса.

- 1) Какими объективными клинико-диагностическими критериями и шкалами необходимо руководствоваться при определении показаний к оперативному вмешательству?
- 2) В чем заключается роль спинальной магнитно-резонансной трактографии (СМРТГ) как вспомогательного диагностического метода?
- 3) Какие объективные клинические и инструментальные показатели могут быть использованы для оценки результатов микрохирургической фиксации спинного

Четвертый вопрос состоял в том, какими объективными клинико-диагностическими критериями и шкалами необходимо руководствоваться при определении показаний к оперативному вмешательству?

Сегодня для данной категории пациентов не разработаны валидизированные шкалы, которые позволяли бы оценить величину уродинамического, моторного и нейроортопедического дефицита. Использование стандартных шкал, таких как mJOA, Ashworth, Tardieu, SBNS применительно к spina bifida затруднительно, поскольку они были созданы на базе более типичных нозологических групп и требуют дальнейшей стандартизации критериев для

обеспечения сопоставимости результатов исследований.

Однако при анализе MP-семиотики СФСМ всеми авторами выделялись следующие признаки: дистопия конуса, миелопатия, терминальная сирингомиелия, арахноидальные кисты (реже дермоиды) и аномалии конечной нити, люмбосакральные липомы, менинго- и энцефаломиелоцеле. Это позволяет утверждать, что по данным клинико-диагностическим критериям достигнут внугриэкспертный консенсус.

РОЛЬ СМРТ В ДИАГНОСТИКЕ

С учетом многообразия клинических проявлений СФСМ кажется очевидной необходимость выявления структурных изменений спинного мозга, в том числе его проводящих путей. Оценка функциональных критериев миелиноаксонопатии по данным СМРТ встречается в 19 из 23 анализируемых публикаций, что также позволяет говорить о достижении внутриэкспертного консенсуса.

Основой трактографического метода является определение суммарной направленности молекул воды в трехмерном пространстве. Считается, что режим диффузно-взвешенных МР-изображений (ДВИ) позволяет оценивать направление диффузии молекул воды в тканях, а интеграция этих данных — определять ее суммарную направленность в трехмерном пространстве. Учитывая, что диффузия воды в центральной нервной системе (ЦНС) ограничена мембранами аксонов, объемные изображения, получаемые при СМРТ, было предложено считать проводящими путями головного и спинного мозга.

Один из основных параметров оценки СМРТ — коэффициент фракционной анизотропии (ФА), характеризующий степень однонаправленности диффузии молекул воды и варьирующий от 0 (анизотропия) до 1 (изотропия). Предполагается, что снижение ФА при поражении СМ связано с разрывом продольно ориентированных аксонов белого вещества, что свидетельствует о прерывании трактов на фоне натяжения СМ. Наличие патологических изменений со стороны проводников СМ у больных, к примеру, с липомой конечной нити позволяет заподозрить растяжение СМ в качестве изолированного фактора воздействия, а клинические проявления этой патологии охарактеризовать как СФСМ или, точнее, как синдром натяжения спинного мозга.

В 13 из 20 (65 %) работ авторы оценивают снижение индекса фракционной анизотропии <1,0 как критерий данного синдрома, что также позволяет констатировать недостаточный

внутриэкспертный консенсус по этому вопросу. Таким образом, СМРТ позволяет выявлять растяжение и ишемию СМ в качестве важных критериев синдрома натяжения спинного мозга. Эти критерии с учетом объективного статуса пациента определяют показания к оперативному вмешательству.

Какие же объективные клинические и инструментальные показатели могут быть использованы для оценки результатов микрохирургической фиксации спинного мозга?

В профессиональной среде возникает некоторый скепсис, когда речь идет о диагностике и выборе тактики хирургического лечения пациентов, ранее перенесших операцию на каудальных отделах СМ, целью которой было в том числе устранение его фиксации. Очевидно, что факторы фиксации СМ могли при этом появиться и сохраниться после вмешательства.

Продолжается дискуссия о необходимости хирургического лечения. Хотя в большинстве случаев операция может улучшить или стабилизировать состояние, у части пациентов даже после непродолжительного улучшения наблюдается прогрессирующее ухудшение. Разумным подходом в будущем представляется применение многофакторного интраоперационного электрофизиологического мониторинга с оценкой большего количества сомитов и состояния тазовых органов для максимально безопасного устранения фиксации СМ.

ГЛАВНЫЕ ВЫВОДЫ

Сегодня можно констатировать внутриэкспертный консенсус относительно клинико-нейровизуальных критериев СФСМ ВГ по данным МРТ (дистопия конуса, миелопатия, терминальная сирингомиелия, арахноидальные кисты и дермоиды, аномалии конечной нити, липомы и признаки менинго- и энцефаломиелоцеле).

Несмотря на многообразие клинических шкал и опросников, пока не существует единой оценочной системы неврологического, урологического, ортопедического дефицита и его динамики у больных с синдромом фиксированного СМ.

В этом контексте к перспективным методам объективизации патологического процесса можно отнести функциональную MPТ (спинальную MP-трактографию), о необходимости выполнения которой также можно констатировать внутриэкспертный консенсус. Однако выявляемые ею феномены все еще не до конца изучены и требуют дальнейших исследований.

СПИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Тренды в оперативном лечении деформаций позвоночника у детей

Хирургическое лечение деформаций позвоночника у детей активно обсуждается с рубежа 1950-х, то есть с начала применения металлофиксаторов и других имплантов. Вспомним, как развивалось это направление.



Сергей Олегович РЯБЫХ

Д.м.н., заместитель директора по научной работе, руководитель отдела травматологии и ортопедии ОСП «НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва



Дмитрий Анатольевич МОРОЗОВ

Д.м.н., профессор, директор ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва



Александр Вадимович ГУБИН

Д.м.н., профессор, заместитель директора по медицинской части Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург



Александр Юрьевич МУШКИН

Д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель клиники детской хирургии и ортопедии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург

ДИСКУССИОННЫЕ АСПЕКТЫ

В нашей стране с конца 1970-х и вплоть до конца 1990-х дискуссионные аспекты, касавшиеся заявленной темы, имели ряд особенностей:

- политические (отсутствие полноценных научно-практических контактов);
- экономические (кустарное изготовление имплантов и недостаточное развитие материально-технической базы);
- психологические (мнение многих ведущих ортопедов о целесообразности проведения реконструктивно-стабилизирующих операций с учетом возраста и коморбидности).

Систематическое развитие это направление получило с выделением ведущих (экспертных или референтных) центров на базе федеральных вузов, центров травматологии и ортопедии, а позднее и нейрохирургии. Наиболее активными в этом отношении были центры в Москве, Санкт-Петербурге, Кургане и Новосибирске.

В последние 10–15 лет спинальная хирургия в России по техническому обеспечению и результатам лечения сравнялась с ведущими зарубежными клиниками. Расширилась география публикаций, и, хотя их число за рубежом остается ограниченным, сопоставление с современными мировыми тенденциями позволяет выделить тренды в хирургии деформаций позвоночника.

- 1. Эволюция методов визуальной диагностики (системы EOS, Bending X-Ray, появление Gravity CT/MRI, технологии AI, VR и 3D-навигации), изменившая планирование лечения, поддержку принятия решений, что в том числе обусловило разработку хирургических методик, детализированных с учетом индивидуальных особенностей пациента.
- 2. Изменение критериев эффективности вмешательства, которые стали включать не только оценку коррекции деформации, но и ее травматичность с учетом кровопотери и длительности операции. Это привело к внедрению технологий кровосбережения и контроля действий хирурга (3D-навигация, интраоперационные КТ/МРТ, роботизированные технологии, нейромониторинг).
- 3. Селекция, валидация и активное внедрение шкалы функционального статуса и опросника качества жизни.
- 4. Широкое применение разных технологий (стабилизации, коррекции, декомпрессии) и их малоинвазивных опций привело к гибридизации и более активному выполнению симультанных вмешательств на позвоночнике, спинном мозге и его элементах. Например, при тяжелых деформациях это привело к ренессансу методик внешней фиксации ExFix, Halo-cast, Halo-gravity.
- 5. Непрерывная эволюция спинальных имплантов (III–IV поколения, Lenke frame, редукционные и униаксиальные винты) и инструментария (стол, костные наборы, силовое оборудование, ультразвуковой костный скальпель) с одной стороны, а также большое количество их копий различного качества с другой.
- 6. Прогресс анестезиологического обеспечения позволил следить за глубиной анестезии, видеоассистенцией интубации, дал возможность медикаментозного контроля гемостаза.

Однако появились и новые клиниконаучные проблемы:

 детализация критериев оценки потребовала унификации терминологии;

- усложнилось планирование лечения: появились факторы, анализ которых у детей раннего возраста затруднителен (баланс тела или сегментов позвоночника);
- медико-экономическое развитие привело к сравнению методик и технологий лечения по критериям, трудносопоставимым между странами (цена/ эффективность);
- различие парадигм между вертикальной профильной организационной моделью и необходимостью междисциплинарной интеграции взаимодополняющей команды (complimentary team);
- возникли противоречия между новыми знаниями (систематизация стандартных синдромов с обоснованием

и прогнозирования исходов лечения, но усложняет клиническую оценку самой патологии.

Следует помнить, что классификации пороков развития позвонков Мас Ewen G.D. (1972) с дополнениями R.B. Winter (1973), М.J. McMaster (1982), Э.В Ульриха (1985) и N. Kawakami (2009) не учитывают современные возможности КТ-оценки патологии, в том числе трехмерной, относя многие сложные варианты к комбинированным порокам (включающим сочетания нарушения сегментации, формирования и слияния позвонков).

ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ

Основным трендом последнего десятилетия следует признать появление Slot-тех-

Редкая хирургия редких заболеваний позвоночника (пороки, структурные изменения при генетической патологии) требует нестандартных подходов: здесь нет больших однородных клинических групп, а значит, и доказательных данных, их можно рассматривать лишь как «парашютные»

критериев эффективности их лечения) и ограничениями регламентирующих инструментов, прежде всего МКБ-10, не предусматривающими подобной детализации.

Отдельно выделим характерные для нашей страны аспекты:

- жесткая регламентации деятельности хирурга, ограничивающая новаторство при выборе метода лечения;
- требование доказательности преимуществ одной методики над другой при отсутствии или противоречивости критериев такой оценки;
- полное игнорирование или, напротив, гипертрофия личного мнения конкретного эксперта.

Это особенно касается редких и нестандартных вариантов патологии позвоночника, при которых собрать необходимую для статистической обработки группу (как и группу сравнения) крайне затруднительно.

ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Эти вопросы в России имеют, как ни странно, первостепенное значение. Практически вся патология позвоночника может быть классифицирована как «деформирующие дорсопатии» (M40-M43), «спондилопатии» (М45-М49), «другие дорсопатии» (М50-М54). При этом МКБ, являясь не клиническим, а статистическим классификатором, используется как инструмент административного контроля при ведении клинических документов (историй болезни) и, к сожалению, финансировании. Необходимость соответствия патологии определенному классу МКБ заставляет клиницистов выбирать более удобную модель стандарта помощи (порой под более дорогой код), что не имеет отношения к стандартизации хирургических подходов, стратегии ведения

нологии, позволяющей получать рентгеновские изображения всего тела (full-body), их трехмерную обработку с анализом деформаций осевого скелета и баланса туловища (системы бесшовной рентгенографии). В оценке мобильности структурных и неструктурных дуг важными остаются функциональные рентгенограммы, однако их обработка в 3D-модели приобретает иное качество. Цифровые платформы обработки лучевых данных (Surgimap, MediCAD, Scoliometer, SaggitalMeter) позволяют учитывать расширенный пакет показателей. Большинство из них уже включены в стандарты обследования и оценки эффективности. Появляются первые публикации, касающиеся оценки баланса туловища не только в статике, но и динамике, результативности вертикальной (гравитационной) компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ).

Возможность виртуального (компьютерного) и реального объемного моделирования (3D-принтинг) позвоночника позволяет предвидеть появление протокола (чек-листа) действий хирурга, базирующегося на 3D-модели, выделении ведущих синдромов, в частности, с учетом метрических и пространственных параметров зоны инструментальной фиксации, геометрии и траектории введения винтов, типа и уровня остеотомии. Однако остается открытым вопрос о том, как геометрически увеличивающееся число оцениваемых характеристик влияет на принятие тактических решений и действительно ли учет всех их для этого необходим?

законы эволюции

1950–1980-е гг. ознаменовались появлением основных вариантов (крюковой, винтовой) фиксации позвоночника,

СПИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

а 1990-е и первые два десятилетия XXI века — их эволюцией и развитием рынка производства с различием качественных показателей как самих имплантов, так и инструментария для их быстрой, эргономичной (в том числе малоинвазивной) установки.

Эволюция методик обработки лучевых и функциональных показателей, характеризующих фронтальный и сагиттальный профиль позвоночника в статике и дина-

локальной мобильности при трехколонных остеотомиях, полностью соответствует точке зрения Jean Dubousset, неоднократно высказывавшего мнение о том, что при возможности локальной коррекции необходимо избегать протяженной фиксации (рис. 1).

К техническим особенностям ограниченных вмешательств можно отнести применение навигации или эндоскопической техники для контроля объема остеотомии

(интраоперационный нейромониторинг) и объема выполнения остеотомии (навигация костных инструментов, эндовидеоассистенция). При этом проблемы интерпретации результатов интраоперационного нейромониторинга с учетом количества ложноотрицательных и, что более важно, положительных данных сохраняются.

Основные работы в этой сфере направлены на аргументацию протоколов нейрофизиологического контроля и действий в ситуациях с потерей сигналов (протоколы NASCIS II, III и др.). Для сокращения вероятности развития осложнений обоснованы протоколы (чек-листы) предоперационного обследования, подготовки пациентов с участием мультидисциплинарной команды специалистов, действий бригады во время операции при коррекции деформаций позвоночника, в том числе врожденных.



Один из трендов хирургии врожденных пороков развития позвоночника — симультанное применение техник лечения комбинированной патологии. Во многом это определяется созданием субспециальности — спинальной хирургии, объединяющей нейрохирургические и ортопедические методики.

Наиболее востребованы комбинации менинголиза и менингорадикулолиза с фиксацией позвоночника (рис. 2), а также остеотомии позвоночника с динамической или тотальной погружной инструментацией и (или) с временной внешней внеочаговой наружной ТПФ, аппаратами halogravity, halo-pelvic, halo-cast.

ЕДИНЫЙ ЯЗЫК

Проспективные мультицентровые исследования с межэкспертным консенсусом дизайна сегодня следует признать наиболее эффективными для разработки классификаций и протоколов ведения больных при различной патологии. Но применительно к группе врожденных пороков развития позвоночника этот ресурс может быть ограничен малочисленностью когорт с однотипными аномалиями или их сочетаниями. Именно поэтому мультицентровой ретроспективный анализ и систематизация обзоров остаются крайне важными для форми-

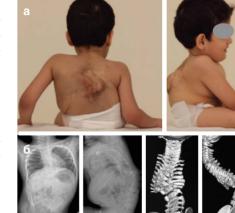










Рисунок 2. Пациентка 6,5 года с врожденным кифосколиозом на фоне спинальной дизрафии — миеломенингоцеле с уровня Th₆

А — фото пациентки до лечения с выраженным фронтальным дисбалансом.

Б — ренгенография позвоночника, прямая и боковая проекции до операции, KT VRT-режим, дорсальная и боковая проекции — асимметричная форма нарушения сегментации Th_e - Th_{12} , несегментированные боковые полупозвонки Th_9 , Th_{11} условно.

Г — интраоперационные фото: асимметричная PSO-остеотомия (Schwab III) на уровне Th_{10} – Th_{11} , bone-disk-bone-остеотомия (BDBO, Schwab IV) на уровне L_1 – L_2 , L_2 – L_3 , задняя инструментальная фиксация педиатрической системой (Th_3 – L_5), коррекция деформации, локальный спондилодез. Коррекция кифотического и сколиотического компонентов деформации 96 % и 78 % соответственно.

Д — ренгенография позвоночника, прямая и боковая проекции, после операции — сагиттальный и фронтальный баланс восстановлен.

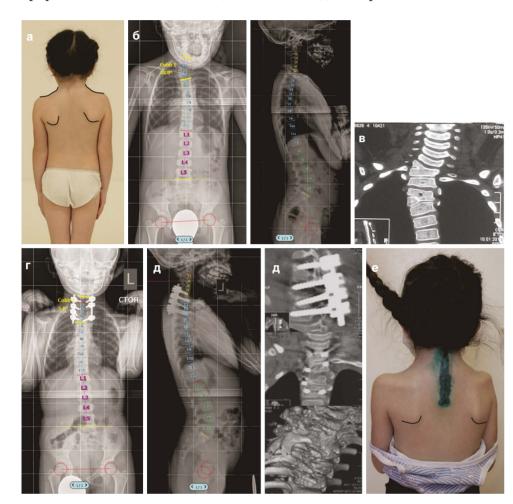


Рисунок 1. Пациентка, 7 лет, с врожденным сколиозом. Ведущий порок — нарушение формирования и сегментации позвонков $\mathrm{C_7-Th_5}$

А — фото пациентки до лечения с выраженным дисбалансом надплечий;

Б — ренгенография позвоночника, прямая и боковая проекции до операции (цифровая обработка программой Surgimap);

В — КТ, MPR-режим, фронтальная проекция — асимметричная форма нарушения сегментации Th_1-Th_6 , несегментированные боковые полупозвонки Th_1-Th_6 . Угол Cobb — 38° ;

 Γ , Д — рентгенография позвоночника, прямая и боковая проекции, после операции (цифровая обработка программой Surgimap) — асимметричная bone-disk-bone остеотомия (BDBO, Schwab IV) на уровне Th_4 , задняя инструментальная фиксация локально в зоне порока педиатрической системой (Th_1 – Th_5), коррекция деформации, локальный спондилодез. Угол Cobb – $5,6^\circ$;

Е — фото пациентки после операции, баланс надплечий восстановлен

мике (так называемые выравнивание, или alingment, и баланс, согласно концепции конуса экономии J. Dubousset), актуализировала выбор зоны фиксации.

Как уже отмечалось ранее, обработка данных с помощью прогрессирующих цифровых платформ требует понимания биомеханики деформации осевого скелета, основные компоненты которой можно свести к трем последовательным позициям:

- 1) сегментарному и глобальному гравитационному балансу;
- 2) мобильности дуг деформации и возможности компенсации дисбаланса;
- 3) оптимизации вариантов оперативного доступа, методик коррекции.

МЕТОДИКИ МОБИЛИЗАЦИИ

Широкое внедрение корригирующих остеотомий позвоночника и их систематизация, включая трехколонные остеотомии, часто рассматриваются как основной инструмент коррекции тяжелых и декомпенсированных вариантов.

Тренд на ограничение зоны фиксации, в том числе за счет достижения

Патология позвоночника может быть классифицирована как «деформирующие дорсопатии» (М40-М43), «спондилопатии» (М45-М49), «другие дорсопатии» (М50-М54). При этом МКБ, являясь не клиническим, а статистическим классификатором, используется как инструмент административного контроля при ведении историй болезни и расчете финансирования. Необходимость соответствовать определенному классу МКБ заставляет врачей выбирать более удобную модель стандарта помощи (порой под более дорогой код), что не имеет отношения к стандартизации хирургических подходов и их результатам, но усложняет клиническую оценку самой патологии

и использование ультразвукового костного ножа для резекции костных структур позвоночника. Отдельный тренд эволюции вертебральной хирургии связан с контролем действий хирурга для сокращения наиболее серьезных осложнений операций при деформациях—неврологических и инфекционных. Основные интраоперационные мероприятия кратко можно свести к контролю имплантации конструкции (флюро-, КТ-, МРТ-, 3D-шаблон-навигация), состояния проводников спинного мозга

рования единого языка оценки и протоколов (guidelines) ведения таких пациентов. На наш взгляд, среди современных трендов хирургии врожденных деформаций позвоночника, можно выделить следующие:

 диагностический, который связан с трехмерной лучевой визуализацией, детализацией анатомии порока, использованием цифровых платформ оценки параметров и уточнением баланса тела:

- мультидисциплинарность синдромной оценки статуса пациента и связанных с этим рисков лечения;
- комплексная диагностика патологии позвоночника и сопутствующих состояний неизбежно приводит к уточнению планирования объема операции;
- малотравматичность доступа, в том числе при остеотомии позвоночника, и обоснованная минимизация протяженности зоны инструментальной фиксации позвоночника у детей раннего возраста рассматриваются как предпочтительные;
- нестандартные подходы редкая хирургия редких заболеваний позвоночника (пороки, структурные изменения при генетических заболеваниях). При отсутствии больших однородных клинических групп невозможно рассматривать такие данные как доказательные, но следует характеризовать их как «парашютные».

Необходимы широкие когортные и мультицентровые исследования для обоснования протоколов и унификации анализа результатов в рамках внутри- и межэкспертных соглашений.

Педиатрия сегодня | № 5 (39) 2024 | www.medvedomosti.media/pediatry/

6

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА

Татьяна Николаевна МАЛОРОДОВА

К.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета (НИУ «БелГУ»), Белгород

Кристина Юрьевна РАБИЗА

Аспирант той же кафедры, Белгород

Михаил Владимирович ПОКРОВСКИЙ

Д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии медицинского института НИУ «БелГУ», Белгород

Евгений Александрович ПАТРАХАНОВ

М.н.с. лаборатории генетических технологий и генного редактирования для биомедицины и ветеринарии НИУ «БелГУ», Белгород

Дарья Николаевна СУШКОВА

М.н.с. той же лаборатории, Белгород

Иван Ильич ГАЛКИН

Н.с. Института биологии гена (Москва) и ООО «Марлин Биотех» (Сочи), с.н.с. НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова. Москва

Мария Юрьевна ШУБИНА

К.б.н., н.с. ООО «Марлин Биотех» (Сочи) и лаборатории моделирования и терапии наследственных заболеваний Института биологии гена РАН, Москва

Марьяна Владимировна БАРДИНА

К.б.н., н.с. ООО «Марлин Биотех» (Сочи), заведующая лабораторией моделирования и терапии наследственных заболеваний Института биологии гена РАН, Москва

Татьяна Владимировна ЕГОРОВА

Руководитель лаборатории генной терапии ООО «Марлин Биотех» (Сочи), н.с. лаборатории моделирования и терапии наследственных заболеваний Института биологии гена РАН, Москва

Ольга Сергеевна ГРОЗНОВА

Д.м.н., профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Института непрерывного образования и профессионального развития ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, директор благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном Жизни», г.н.с. отдела детской кардиологии и аритмологии ОСП «НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Алексей Васильевич ДЕЙКИН

К.б.н., директор объединенного центра генетических технологий НИУ «БелГУ», Белгород

Виктория Юрьевна ВОИНОВА

Д.м.н. профессор, руководитель отдела клинической генетики, г.н.с. ОСП «НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» и заведующая кафедрой общей и медицинской генетики медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Создание животной модели заболевания для разработки лечения рестриктивной кардиомиопатии у ребенка

Персонализированная медицина — это сложная интегративная концепция здравоохранения. Одним из вариантов ее практической реализации стал совместный проект поиска путей лечения конкретного пациента на базе Белгородского государственного национального исследовательского университета (НИУ «БелГУ»), ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е.Вельтищева», ООО «Марлин Биотех» и ряда других научных и медицинских центов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Все началось с маленького пациента с рестриктивной кардиомиопатией (РКМП). Многие врачи предсказывали родителям скорое наступление сердечной недостаточности (СН) и необходимость в пересадке сердца. Генетическое исследование выявило мутацию, затрагивающую последовательность гена FLNC, кодирующего белок филамин С. Эта находка стала ключевым моментом для начала большой работы в попытке помочь ребенку в коррекции его патологии. Ниже представлена краткая история болезни.

Мальчика трех лет и двух месяцев обследовали в кардиологическом отделении в связи с анамнезом легочной гипертензии и рестриктивной кардиомиопатии. Ребенок родился путем кесарева сечения на сроке 37,5 недель из-за маловодия и акинезии плода. Рост и вес при рождении — 49 см и 2785 г, оценка по шкале Апгар — 9/10.

В 5 недель эхокардиография (ЭхоКГ) выявила множественные мелкие дефекты межжелудочковой перегородки, открытое овальное окно и признаки легочной гипертензии (ЛГ).

В 8 месяцев проведена катетеризация сердца — данных за ЛГ не было, хотя в заключении есть цифры, указывающие на легочную венозную гипертензию (давление в легочной артерии понижено до 25 мм рт. ст. без повышения индекса сопротивления легочных сосудов). Небольшой шунт слева направо (дефект желудочковой перегородки плюс остаточный дефект предсердной перегородки), нормальное давление в левом желудочке (ЛЖ) без его обструкции. Давление RA = 6; RV = 29/6 (19,7); LPWC - 8; CI - 3,6; Qp/Qs - 1,2:1; PWR 2,3 BT (3,97 BT/M² рассчитано в НИКИ им. Вельтищева). ЭхоКГ — двустороннего увеличения нет. ЭКГ — синусовый ритм,110 уд./мин, увеличение правого предсердия, гипертрофия правого и левого желудочков (ГПЖ и ГЛЖ).

В трехлетнем возрасте проведена вторая катетеризация сердца в связи с увеличением предсердий, выявленным при ЭхоКТ: значительное повышение давления в ЛЖ, расширение левого и правого предсердий, давление RA = 7; RV = 40/12 (среднее — 26,4, рассчитано в НИКИ им. Вельтищева); MPA — 35/15/25; LAm — 20 мм рт. ст.; CI — 4,4; Qp/Qs — 1:1; PWR — 1,1 Wu (2 Wu/м²). Была диагностирована ЛГ. Рекомендовано лечение аспирином — 40,5 мг в день.

В 2018 году было проведено полноэкзомное секвенирование у пробанда и его родителей. Вариант *de novo* в гене *FLNC*

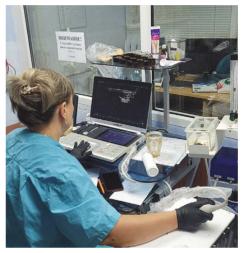


Рисунок. Клиническая генетика. УЗИ-исследование

(делеция внутри рамки считывания) классифицировали как вероятно патогенный. Впоследствии две другие лаборатории повторно проанализировали необработанные данные и согласились с классификацией. Также был проведен хромосомный микроматричный анализ, который не выявил никаких изменений числа копий ДНК, имеющих известное клиническое значение. Значимых областей гомозиготности и однородительской изодисомии также не наблюдалось.

Семейный анамнез: у неродственных родителей есть две старшие здоровые дочери, отрицают врожденные аномалии, кардиомиопатии или нервномышечные заболевания.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

Для исследования механизма развития заболевания и изучения эффективности потенциальных генотерапевтических лекарственных препаратов методом генного редактирования были созданы мыши, несущие в своем геноме мутацию, как у пациента. Для установления соответствия симптомам развития заболевания у мышей состоянию пациента были сформированы экспериментальные группы.

Мышам проводили ультразвуковое и электрокардиографическое исследования сердца (ЭхоКГ и ЭКГ), а также нагрузочные тесты, во время которых подопытные животные плавали в воде с утяжелением на хвосте (10 % от массы тела) для определения их общего физического состояния.

Выявлена тенденция к сокращению времени плавания у мышей-транстенов с достоверным его уменьшением в возрасте 6 и 8 недель, которое составило 87,25 \pm 10,96 и 75 \pm 7,11 с в группе трансгенов и 96,05 \pm 10,14 и 97,59 \pm 7,7 с соответственно. У мышей-мутантов FLNC

зарегистрирована меньшая масса тела по сравнению с контрольной группой. Она оказалась статистически ниже в возрасте 4 и 6 недель, составив $14,94\pm0,58$ и $18,31\pm0,51$ г у диких мышей против $13,52\pm0,79$ и $17,5\pm0,56$ г у трансгенов соответственно.

Основным методом исследования как у человека, так и у мышей является ЭхоКГ, проводившаяся у животных с 4 недель, когда те весят менее 15 г. У трансгенов с 5-недельного возраста выявлены изменения ультразвуковых параметров, характеризующих диастолическую функцию сердца (ДФС), что свидетельствует о нарушении расслаблении ЛЖ у мышей. Именно эти изменения подтверждают развитие РКМП у животных. Если в 5 недель среднее соотношение Е/А, характеризующее ДФС, составило 2,11, то с возрастом оно увеличивалось, достигнув 2,28 в 24 недели. В это же время у мышей без мутации оно составило 1,83. По сравнению с группой контроля IVRT уменьшился $c 6,61 \pm 0,46$ мс до $4,32 \pm 0,21$ мс (p < 0,05) в группе трансгенов. Выявлено достоверное снижение DT: у диких мышей $14,91 \pm 0,26$ мс против $12,42 \pm 0,313$ мс у трансгенов. Кроме того, у трансгенных мышей выявлено уменьшение конечно-систолического и конечнодиастолического размера и объема ЛЖ при сохраненной фракции его выброса.

Конечный диастолический размер ЛЖ был достоверно меньше у мышеймутантов FLNC по сравнению с контрольной группой (что указывает на меньший размер сердца). В группе контроля он составил $2,71 \pm 0,05$ см, $2,8 \pm 0,05$ см, $2,86 \pm 0,04$ см, $3,0 \pm 0,05$ см, а у трансге- $+08 - 2.57 \pm 0.06$ cm, 2.67 ± 0.06 cm, 2.71 \pm 0,05 cm, 2,79 \pm 0,05 cm в возрасте 4, 5, 6, 8 недель соответственно. Выявлено уменьшение конечного систолического размера ЛЖ, составившего в группе контроля $1,86 \pm 0,04$, $1,91 \pm 0,04$, $1,96 \pm 0,03$, $2,06 \pm 0,04$, а у трансгенов — $1,75 \pm 0,04$, $1,83 \pm 0,04$, $1,85 \pm 0,03$, $1,93 \pm 0,04$ в возрасте 4, 5, 6, 8 недель соответственно.

Конечно-диастолический объем ЛЖ был достоверно меньше в возрасте 4, 5, 6 и 8 недель, составив в группе контроля 0.056 ± 0.003 см³, 0.061 ± 0.003 см³, 0.065 ± 0.003 см³, 0.074 ± 0.004 см³, а в группе трансгенных животных — 0.048 ± 0.003 см³, 0.053 ± 0.003 см³, 0.057 ± 0.005 см³, 0.06 ± 0.003 см³ соответственно. Наблюдалось достоверное уменьшение конечно-систолического объема ЛЖ: 0.02 ± 0.001 см³, 0.021 ± 0.001 см³, 0.022 ± 0.001 см³, 0.0201 см³, 0.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА

8 недель соответственно при сохраненной фракции выброса и фракции укорочения. Достоверных различий в толщине межжелудочковой перегородки в диастолу или толщине задней стенки ЛЖ не выявлено.

При исследовании диастолической функции сердца установлено, что соотношение E/A составило 1,93 \pm 0,03, 1,95 \pm 0,03, $1,95 \pm 0,03$, $1,9 \pm 0,04$ в группе контроля против $2,02 \pm 0,07$, $2,01 \pm 0,05$ (p < 0,05), $2,12 \pm 0,05 \ (p < 0,05), \ 2,11 \pm 0,05 \ (p < 0,05)$ в группе трансгенов. IVRT по сравнению с группой контроля (6,37 ± 0,32 мс, 6,39 \pm 0,31 MC, 6,08 \pm 0,23 MC, 6,44 \pm 0,24 MC) уменьшился до 6,32 ± 0,43 мс, 5,34 ± 0.05 MC (p < 0.05), $4.92 \pm 0.23 \text{ MC}$ (p < 0.05), $4,86 \pm 0,26$ мс (p < 0,05) в группе трансгенов в возрасте 4, 5, 6, 8 недель соответственно. Достоверное увеличение DT выявлено в возрасте 8 недель и составило у диких мышей 14,8 ± 0,25 мс против 13,49 ± 0,33 мс у трансгенов. В возрасте 6 и 8 недель зарегистрировано достоверное увеличение размеров левого предсердия, которое составило в группе контроля $1,11 \pm 0,03$ см и $1,14 \pm 0,03$ см, а в исследуемой группе — 1,17 ± 0,03 см и $1,24 \pm 0,04$ см соответственно.

При анализе ЭКГ длительность зубца Р была больше в трансгенной группе, достигнув статистической значимости в возрасте 5 недель, а именно 15,5 \pm 1,57 мс в группе контроля и 20,0 \pm 2,38 мс в группе трансгенов (p < 0,05).

Еще одним важным исследованием было измерение внутрижелудочкового

Для исследования механизма развития заболевания и эффективности потенциальных генотерапевтических лекарственных препаратов методом генного редактирования были созданы мыши, несущие в своем геноме мутацию, как у пациента

давления. У 18-недельных мышей диастолическое давление составляло 10,5 мм рт. ст. до и 16,5 мм рт. ст. (p < 0,05) после введения адреналина, в контрольной группе этот показатель равнялся 7,2 мм рт. ст. и 7,6 мм рт. ст. соответственно, что подтверждает развитие РКМП.

Морфологические изменения, выявленные при гистологическом исследовании в группе трансгенов, имеют разнонаправленный характер и заключаются в дискоординированном нарастании значений анализируемых морфометрических показателей. Такие морфологические изменения, как локальные участки с жировой тканью, разрастание соединительной ткани, клеточная инфильтрация, изменение интенсивности окраски цитоплазмы кардиомиоцитов и их размеров, свидетельствуют о наличии РКМП.

В возрасте 24 недель у мышей выявлены следующие патоморфологические изменения.

- 1) Выраженное нарушение микроархитектоники миокарда с очагами неупорядоченности как клеточных цепочек (волокон), так и отдельных кардиомиоцитов.
- 2) Гипертрофия кардиомиоцитов, часто асимметричного характера, придающего клеткам причудливый вид

- и топографически ассоциированная с интерстициальным фиброзом. При этом отмечались полиморфизм и гиперхроматоз ядер, миофибриллярные дистрофические изменения кардиомиоцитов.
- 3) Эндокардиальный и миокардиальный фиброз вышеописанных типов.
- 4) Интерстициальные изменения миокарда в виде межмиоцитарных скоплений аморфного матрикса, что соответствует представлениям об инфильтративных кардиомиопатиях. При этом отсутствие вторичного морфологического субстрата (амилоидоз, болезни накопления, эктопические клеточные инфильтраты) дает основание рассматривать выявленные поражения как идиопатические.
- 5) Микрососудистые изменения в виде проявлений фиброза стенок артериол и мелких артерий, эндотелиальной пролиферации и сужения сосудистых просветов вследствие этих изменений.

Сопоставление с данными крупных обобщающих работ о патоморфологических критериях генетически детерминированных кардиомиопатий свидетельствует о том, что у изученных особей есть следующие соответствия критериям рестриктивной кардиомиопатии.

Макроскопически

- 1. Дилатация предсердий при отсутствии дилатации и (или) гипертрофии желудочков.
- 2. Сужение просвета правого желудочка как за счет эндокардиального интрамурального фиброза, так и выявленной нами асимметричной правосторонней гипертрофии межжелудочковой перегородки.

Микроскопически

- 3. Эндокардиальный и интрамиокардиальный фиброз: и то и другое относится к главным признакам.
- 4. Нарушение микроархитектоники миокарда
- 5. Миофибриллярные дистрофические изменения кардиомиоцитов.

Выявленные асимметричная гипертрофия кардиомиоцитов и микрососудистые изменения строго не укладываются в критерии, предложенные на основании многочисленных работ. Вероятнее всего, они имеют вторичный характер, так как топографически ассоциированы с миокардиальным фиброзом. Кроме того, необходимо учитывать, что при одном типе генетических нарушений возможны частичные проявления других фенотипических вариантов из общего спектра кардиомиопатий. Полученные результаты позволяют считать мышей адекватной персонализированной моделью рестриктивной кардиомиопатии конкретного пациента и использовать их для скрининга генотепавертических препаратов. 😗



ФЕМИВЕЛЛ®

Витамины с высокой биодоступностью

с фолатом нового поколения

для беременных

Разработаны экспертами

Максимальное усвоение

Биодоступность активной формы фолата в 9,7 раз выше фолиевой кислоты**





В РОССИИ









evalar.ru

Эвалар — марка №1 в России по данным АО «Группа ДСМ» за январь-июль 2024 г по объему продаж в стоимостном выражении среди производителей БАД (без учета СТМ). "Подтверждено СоГР № АМ.01.07.01.003.R.000963.07.23 от 13.07.2025 г. и СоГР № АМ.01.07.01.003.R.000963.07.23 от 13.07.2025 г. ** Кононова И.Н., Карсева Е.Н., Доброхотова Ю.Э. РИЖ. Мать и дитя. 2022;5(1):18-27.

8

ЗАБЫТЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Открывая окна возможности для детей с хромосомными аномалиями

Вряд ли можно описать глубину отчаяния родителей, узнавших о том, что их ребенок страдает неизлечимой инвалидизирующей болезнью. На заболеваниях, связанных с хромосомными аномалиями, стоит клеймо безнадежности. Лечение — симптоматическое, прогноз — неутешительный. Тем не менее отечественная биомедицинская наука борется за создание условий для оказания высококачественной медицинской помощи, чтобы переломить ситуацию и дать шанс на полноценную жизнь детям, столкнувшимся с этой сложнейшей формой генетической патологии.



Иван Юрьевич ЮРОВ

Д.б.н., профессор РАН, заведующий лабораторией молекулярной цитогенетики нервнопсихических заболеваний имени профессора С.Г. Ворсановой ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий лабораторией молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБУ «НЦ психического здоровья», профессор кафедры медицинской генетики ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

ПОВОРОТ НЕ ТУДА

Шестьдесят пять лет назад было впервые показано, что генетический дефект может стать причиной заболевания. При изучении синдрома Дауна у детей в клетках пациента обнаружилась дополнительная (или лишняя) хромосома. В последующие сорок лет практически вся мощь медико-генетической науки была брошена на выявление и характеристику хромосомных аномалий, большая часть которых оказалась причиной широкого спектра врожденных пороков и микроаномалий развития, а также нарушения психики у детей. Эта многолетняя научноисследовательская практика в области цитогенетики (которая изучает хромосомы) явила миру описания множества патологических состояний, ассоциированных с хромосомными аномалиями.

Несмотря на полученный массив ценных данных, недостаточность разрешения использованных (цитогенетических) методов для анализа хромосом на молекулярном уровне в течение этих десятилетий заставляла ученых ограничиваться лишь описательными исследованиями без проникновения в суть механизмов патогенеза заболевания. А отсутствие технологической альтернативы для поиска генетических причин патологии (выявление генных мутаций вошло в научную и диагностическую практику на рубеже нынешнего столетия) создало иллюзию абсолютного знания о хромосомных болезнях.

В то же время недостаток знаний в области молекулярной медицины и биологии относительно критических молекулярных и клеточных процессов, необходимых для развития и функционирования организма человека, не позволил хоть как-то приблизиться к научно-обоснованной патогенетической терапии хромосомных болезней у детей. Клеймо неизлечимости и безнадежности было безапелляционно по-

ставлено на все болезни, вызываемые нарушением числа или структуры хромосом.

Очередной виток технологического развития в области молекулярной генетики и медицины (вторая половина первого десятилетия настоящего века) предоставил возможности для определения генетических дефектов, вызванных хромосомной патологией, с точностью до последовательности ДНК. Стали появляться отдельные наблюдения за тем, как лекарственная терапия, основанная на знаниях о молекулярных и клеточных процессах, нарушенных из-за аномалий хромосом, позволяет улучшать качество жизни детей с соответствующими заболеваниями.

Но!.. Следующий этап технического развития в области генетики и геномики (изучающей геном или совокупность всего генетического материала организма либо клетки), несмотря на появление новых

возможностей изучения генетических мутаций и их последствий для организма, привел не к новым открытиям, а к забвению предыдущих достижений в области цитогенетики. В лучших традициях радикальных смен парадигм — «отречемся от старого мира» — фокус исследований и диагностической практики в области медицинской генетики почти полностью сместился с хромосомных аномалий на генные мутации (моногенные болезни). Бесспорно, положительным результатом этого резкого изменения стала концепция редких, или орфанных болезней. Правда, в рамки данной концепции, как это ни парадоксально, по неизвестным причинам не попадают хромосомные болезни, среди которых подавляющее большинство (за редким исключением относительно распространенных синдромов Дауна, Клайнфельтера, Шерешевского — Тернера и т.п.) являются исключительно редкими или даже уникальными.

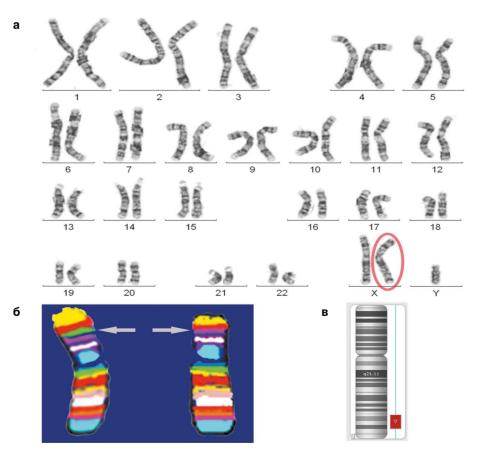


Рисунок. Как выглядят хромосомные аномалии

А — дифференциальное окрашивание хромосом и их анализ с помощью светового микроскопа: гомологичные хромосомы (одна материнская, другая отцовская) разложены согласно своему порядковому номеру. Примечательно, что в кариотипе (хромосомном наборе) выявлена дополнительная (лишняя) хромосома X (обведена красным), которая содержит почти 900 генов, кодирующих белки, в результате у ребенка наблюдается синдром Клайнфельтера (из работы Mol Cytogenet. 2022;15(1):8. doi: 10.1186/s13039-022-00588-z).

Б — многоцветовая флюоресцентная гибридизация *in situ*, окрашивающая хромосому 7; примечательно отсутствие одной зеленой полосы (обозначено стрелками), следовательно, у ребенка с врожденными пороками развития потеряны несколько десятков генов.

В — сканирование генома (общей совокупности генетического материала) ребенка с умственной отсталостью и широким спектром пороков развития, выявившее делецию хромосомы 7, которая соответствует потере 75 генов, участвующих в различных внутриклеточных процессах и (или) ассоциированных с известными наследственными заболеваниями (метод позволяет определить изменение генома с точностью до молекул).

Формальное определение редких, или орфанных, заболеваний играет злую шутку с хромосомными болезнями, создавая своего рода парадокс. С одной стороны, хромосомная патология вызывает наиболее распространенные болезни с явной генетической причиной. Например, синдром Дауна, более 95 % случаев которого — следствие наличия дополнительной 21-й хромосомы в клетках больного, встречается в общей популяции с частотой от 1:500 до 1:1000. Подобные заболевания справедливо не рассматриваются в качестве редких, или орфанных. С другой стороны, хромосомные аномалии вызывают крайне редкие заболевания (для большинства фактическая распространенность неизвестна, ибо описано от нескольких до нескольких десятков индивидуумов, страдающих ими), а во многих случаях нарушение хромосом таково, что подобного генетического дефекта и, как следствие, соответствующих клинических проявлений ни у кого нет, не было и никогда не будет. Получается, что именно эти заболевания и есть самые редкие, а точнее ультраредкие или уникальные!

Однако рассматривать их в таком контексте при нынешних медико-биологических реалиях не принято. Более того, современная медицина даже не может определенно ответить на вопрос об общей распространенности хромосомных аномалий в популяции. Самые несмелые оценки, основанные на устаревших данных, дают около 1 % среди новорожденных. Однако, даже примитивные расчеты показывают, что эта цифра очень сильно занижена! Такая эпидемиологическая неоднозначность приводит к тому, что современная медикогенетическая практика делает вид, что подобные заболевания ей безынтересны и с социально-медицинской точки зрения, и с позиции современных «П-концепций» (в частности, той самой медицины 5П предиктивной, превентивной, партисипаторной, персонализированной, прецизионной). Это в корне неверно, и ряд отечественных коллективов, трудящихся в области цитогенетики и педиатрической генетики, способны доказать важность и потенциал своих исследований в контексте оказания эффективной помощи детям с хромосомными болезнями.

ОТ ДИАГНОСТИКИ К ЛЕЧЕНИЮ

Современная педиатрическая генетика, или геномная педиатрия, имеет мощный методический арсенал для определения генетических причин и механизмов практически любого заболевания у ребенка. Проблема носит не столько технический, сколько кадровый характер, ибо массивы геномных данных, получаемые в ходе анализа современными методами, требуют высококвалифицированных

ЗАБЫТЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

специалистов для корректной диагностики. В противном случае идентификация генетического дефекта сводится к констатации факта его наличия, а патогенетическая терапия становится невозможной. Именно правильная (аналитическая и биоинформатическая) обработка наборов данных относительно вариабельности генома пациента способна открыть окна возможностей для детей, страдающих тяжелыми генетическими заболеваниями, включая хромосомные.

Долгий и тернистый путь от выявления хромосомной патологии до разработки тактики лечения или, лучше сказать, ведения пациента, начинается с цитогенетической или молекулярно-цитогенетической диагностики. Ее можно осуществить разными методами, среди которых нет взаимоисключающих, каждый из них важен на том или ином этапе идентификации или валидации хромосомных мутаций (рис.).

Важной характеристикой успешности молекулярной диагностики хромосомных аномалий является способность метода определять соответствующее нарушение ДНК с точностью до экзона (дискретный элемент кодирующих последовательностей ДНК гена). Этот массив данных позволяет моделировать последствия хромосомных аномалий на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях. Процесс представляется достаточно сложным, поскольку в данном случае речь идет не об одном или нескольких, а о десятках или даже о сотнях генов. В некоторой степени с клинической Зачастую нарушение хромосом таково, что подобного генетического дефекта с соответствующими проявлениями ни у кого нет, не было и никогда не будет. Именно эти заболевания на деле и есть ультраредкие и уникальные!

и молекулярной точки зрения хромосомная болезнь может быть рассмотрена как совокупность многих отдельных моногенных (орфанных) синдромов.

Вооружившись знанием о генах, последовательность которых изменена из-за хромосомной патологии, можно идентифицировать молекулярные и клеточные процессы, которые нарушены в организме. Внешнее воздействие на них (например, лекарственная терапия для стабилизации отдельных метаболических процессов) открывает возможность патогенетического лечения. Важно отметить, что подобный опыт уже имеется у сотрудников отечественных институтов, занимающихся вопросами педиатрической генетики (геномной педиатрии).

СЕГОДНЯ — ОБУЧЕНИЕ, ЗАВТРА — ЛЕЧЕНИЕ

Будущее изучения аномалий хромосом и потенциал оказания полноценной медицинской помощи при хромосомных болезнях представляются крайне туманными, ибо обсуждаются редко. В мире, где доминирует культ упрощения всего и вся, сложность решения задач, которые ставят перед учеными и врачами диагностика и лечение хромосомной патологии, пугает. К сожалению, замалчивание проблемы до лучших времен является предпочтительным выбором среди лидеров

мнений в нынешней глобальной (международной) научно-исследовательской системе в качестве универсального ответа на вызовы, которые неумолимо ставит перед человечеством современная действительность. К счастью, еще остались энтузиасты своего научного и врачебного дела, способные сделать повседневной реальностью то, что сейчас считается просто невозможным. Не без гордости хочется отметить, что в нашей стране пока еще есть соответствующие научные школы, но все же одного энтузиазма явно недостаточно для приумножения знаний и умений в этой области медицины. Его даже недостаточно для сохранения того, что имеется сегодня!

Что же нужно, чтобы помочь детям с хромосомными аномалиями? Как уже было сказано выше, проблема с кадрами крайне актуальна для современной медицинской или клинической (цито)генетики. В ее решении кроется беспрецедентный успех отечественной педиатрической генетики, ибо возможность успешной терапии хромосомных болезней в широком смысле станет как неоспоримым прорывом в мировой медицине, так и началом действительно новой эпохи в оказании медицинской помощи.

Помимо вышеуказанной проблемы, на пути создания условий для оказания

эффективной медицинской помощи детям, столкнувшимся с такой сложнейшей формой генетической патологии, как хромосомные аномалии, также имеется препятствие в виде монополии на методы анализа генома, которые исключительно сфокусированы на поиске генных мутаций. Агрессивная коммерческая деятельность соответствующих иностранных/ транснациональных корпораций отчасти и ведет к тому научно-практическому коллапсу, на грани которого стоит современная медицинская цитогенетика.

Правильное решение кадровой проблемы и доминирование идеи интеллектуального суверенитета среди отечественных ученых и врачей определенно дадут свои плоды, обеспечив полноценную жизнь детям с хромосомной патологией. Подготовка уникальных специалистов является тактической задачей и стратегической целью для отечественной педиатрической генетики. Стартом этого процесса для многих перспективных специалистов может послужить ежегодное мероприятие — Конгресс Вельтищева, он же XXIII Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». В 2024 году он проводится 23-25 октября в столичном отеле «Холидей Инн» в Сокольниках (ул. Русаковская, д. 24). На конгрессе системно обсуждаются вопросы и даются дальнейшие рекомендации к действию в области геномной педиатрии. Отечественные ученые и врачи имеют исторический шанс победить болезни, которые человечество считает неизлечимыми в принципе. Коллеги, давайте не упустим его! 🕔



Лантесенс® нусинерсен

МАЛЕНЬКИЙ ЧЕЛОВЕК — БОЛЬШИЕ ПЛАНЫ

- Нусинерсен имеет самый продолжительный опыт применения в терапии CMA в мире¹
- Нусинерсен показан для лечения СМА без ограничений по типу и возрасту пациентов²
- Нусинерсен имеет доказанную эффективность в улучшении двигательных функций у пациентов с любым типом СМА³⁻⁶

 - . По материалим, опуоликованным на саите ГDA, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531lbl.pdf дата последнего обращения 16.05.2024.

 Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лантесенс® ЛП-N»(005199)-(RG-PV) от 15.04.2024, https://gris.rosminzdrav.ru/Default.aspx.

 NURTURE Study Group. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. Neuromuscul Disord. 2019 Nov;29(11):842-856. doi: 10.1016/j.nmd.2019.09.007. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31704158; PMCID: PMC7127286.

 Castro D, et al. Nusinersen in Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: Results From Longer term Treatment From the Open label SHINE Extension Study. Presented at: 2020 American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting; May 18, 2020.

 CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2018 Feb 15;378(7):625-635. doi: 10.1056/NEJMoa1710504. PMID: 29443664.

 Coratti et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis Orphanet J Rare Dis (2021) 16:430.



АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел./факс: +7 (495) 988-47-94

10

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Педиатрическая нефрология в НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева

Отдел нефрологии был открыт в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РСФСР 5 марта 1970 года по инициативе его директора — академика РАМН, профессора Юрия Евгеньевича Вельтищева. Руководила отделом с 1970-го до 2006 года профессор Майя Сергеевна Игнатова. Сегодня отдел наследственных и приобретенных болезней почек носит ее имя.



Лариса Серафимовна ПРИХОДИНА

Д.м.н., заведующая отделом наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва



Дмитрий Анатольевич МОРОЗОВ

Д.м.н., профессор, главный внештатный детский хирург Минздрава России, директор ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

ПОЛВЕКА ЗА ПЛЕЧАМИ

После М.С. Игнатовой эстафету руководства отделом наследственных и приобретенных болезней почек принял профессор Владимир Викторович Длин, занимавший этот пост с 2006-го по 2024 г., а затем отдел возглавила доктор медицинских наук Лариса Серафимовна Приходина.

На протяжении всей его почти 55-летней истории в отделе наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой решают самые актуальные проблемы педиатрической нефрологии, в том числе:

- исследуют патогенетические механизмы развития заболеваний почек у детей и подростков;
- изучают клиническую вариабельность, генетическую структуру и особенности течения моногенного и синдромального стероид-резистентного нефротического синдрома, тубулопатий с ранним развитием нефрокальциноза и (или) уролитиаза, синдрома Альпорта:
- осуществляют разработку и внедрение современных методов терапии заболеваний почек у детей;
- выполняют пункционную нефробиопсию с последующей световой и электронной микроскопией и иммунофлюоресценцией почечной ткани для определения морфологического варианта гломерулопатии и обоснованного выбора иммуносупрессивной терапии.

Впервые в России в нашем отделе:

- диагностированы синдром Альпорта, болезнь Дента, первичная гипероксалурия, синдром мнимого избытка минералкортикоидов у детей;
- успешно начата терапия нефротического синдрома ингибиторами кальциневрина (циклоспорином и такролимусом) и ритуксимабом;
- введена в клиническую практику терапия первичной гипероксалурии первого типа у детей незарегистрированным в РФ лекарственным препаратом мРНК люмазираном при поддержке благотворительного фонда «Круг Добра».

Сегодня отдел наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой и отделение нефрологии НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева представляют собой единую нефрогенетическую клинику, в которой наблюдаются дети из различных регионов страны с широким спектром наследственных заболеваний почек.

НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Моногенный генез стероид-резистентного нефротического синдрома (НС) идентифицирован у половины детей, наблюдающихся в нашем учреждении с НС, что позволило избежать нефробиопсии в ряде случаев, аргументированно не применять или отменить иммуносупрессивную терапию, прогнозировать течение заболевания и обосновать выбор донора почки

На основании ретроспективного обсервационного сравнительного исследования определены гистопатологические характеристики у детей с моногенным и идиопатическим стероид-резистентным нефротическим синдромом (МСРНС и ИСРНС). При световой микроскопии почечной ткани интерстициальный фиброз выявлен у 63 % пациентов с МСРНС и у 30 % детей с идиопатическим генезом заболевания при отсутствии значимых различий по частоте глобального и сегментарного гломерулосклероза, тубулярной атрофии и артериолосклероза.

При электронной микроскопии почечной ткани у пациентов с моногенным стероид-резистентным нефротическим синдромом статистически значимо чаще по сравнению с детьми с идиопатическим генезом заболевания выявлялись патологические изменения гломерулярных базальных мембран (очаговое утолщение, истончение, наличие коллагеновых фибрилл) при отсутствии различий

в соотношении диффузного распластывания, вакуолизации и микровиллезной трансформации подоцитов (по данным д.м.н. Л.С. Приходиной). Полученные результаты подтверждают необходимость приоритетного проведения генетического исследования перед биопсией почки у детей с СРНС.

Определены исходы моногенного и идиопатического СРНС у детей, не получавших иммуносупрессивную терапию. Полная ремиссия без иммуносупрессивной терапии наблюдалась у половины пациентов с ИСРНС, в то время как у детей с моногенным генезом заболевания ремиссия практически не отмечалась, и у каждого пятого ребенка обнаруживалось прогрессирующее снижение функций почек. Монотерапия блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствовала индукции частичной ремиссии у 23 % детей с ИСРНС и у 33 % пациентов с генетическим генезом заболевания (по данным д.м.н. Л.С. Приходиной).

В 2023 году наш отдел внес вклад в популяционное исследование геномных ассоциаций, что позволило выявить взаимосвязь иммунных и неиммунных факторов в развитии стероид-чувствительного нефротического синдрома у детей. Впервые обнаружена колокализация с открытым хроматином почечных клеток, что позволило заподозрить ранее не описанный механизм заболевания. Впервые установлено, что полигенный показатель риска ассоциируется с более ранней манифестацией стероид-чувствительного нефротического синдрома (по данным д.м.н. Л.С. Приходиной). Полученные результаты исследования расширяют знания о генетической архитектуре стероид-чувствительного нефротического синдрома в разных популяциях и молекулярных факторах возникновения данного заболевания с учетом специфики клеток.

По результатам исследования уровня микофеноловой кислоты у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом, находящихся на терапии микофенолатом мофетила, впервые установлена минимально эффективная концентрация препарата в крови (более 3,2 мкг/мл), которая обладает высокой информативностью в качестве метода прогнозирования развития рецидивов заболевания (по данным к.м.н. Сергея Леонидовича Морозова и н.с. Варвары Александровны Обуховой).

На основании широкогеномного ассоциативного исследования нефробиоптатов пациентов с IgA-нефропатией из 17 международных когорт определены 30 геномнозначимых локусов риска развития заболевания, установлена положительная генетическая корреляция с уровнем IgA в крови и ассоциация высокого полигенного балла для IgA-нефропатии с более ранним развитием почечной недостаточности (по данным д.м.н. Л.С. Приходиной). В рамках международного многоцентрового исследования разработан калькулятор для оценки риска прогрессирования IgA-нефропатии у детей на основании клинико-морфологических параметров обследования пациентов.

В исследовании С3-гломерулопатии, характеризующейся превалирующим депонированием С3-компонента комплемента в гломерулах из-за неконтролируемой активации альтернативного пути системы комплемента, определен спектр клинических проявлений и гистопатологических характеристик заболевания, а также почечные исходы у детей. У всех пациентов с С3-гломерулопатией выявлен СРНС с гематурией и гипертензией, преимущественно с мембранопролиферативным гломерулонефритом и фокально-сегментарным гломерулосклерозом. При электронной микроскопии почечной ткани С3-гломерулонефрит установлен у 63 % пациентов, а болезнь плотных депозитов у 32 %. Полная и частичная ремиссия СРНС при С3-гломерулопатии, индуцированная иммуносупрессивной терапией, достигнута у 6 % и 38 % пациентов соответственно (по данным д.м.н. Л.С. Приходиной). Прогрессирующее течение С3-гломерулопатии до хронической болезни почек (ХБП) 2-4 стадий выявлено у 88 % пациентов, включая всех детей с болезнью плотных депозитов. Для улучшения почечных исходов С3-гломерулопатии необходима эффективная таргетная антикомплементарная терапия.

В одноцентровом ретроспективном исследовании установлены потенциальные факторы риска необратимого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у детей с СРНС вследствие фокально-сегментарного гломерулосклероза и острой нефротоксичности, ассоциированной с терапией ингибиторами кальциневрина:

- высокая доля увеличения уровня креатинина крови и снижения расчетной СКФ (рСКФ) во время эпизода острой нефротоксичности и после коррекции дозы ингибиторов кальциневрина;
- более длительная терапия ингибиторами кальциневрина и пролонгированный период острой нефротоксичности (по данным м.н.с. Анны Михайловны Хохловой).

СИНДРОМ АЛЬПОРТА

В отделе наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой накоплен наибольший опыт ранней диагностики и ведения детей с синдромом Альпорта, определена

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

генетическая структура заболевания с превалированием Х-сцепленной формы. В ретроспективном исследовании детей с Х-сцепленным синдромом Альпорта, характеризующимся развитием прогрессирующего поражения почек, нейросенсорной тугоухости, патологии хрусталика и сетчатки глаз, впервые установлено, что более чем у половины детей присутствуют миссенс-варианты в гене COL4A5, что сопоставимо с результатами мировых исследований (по данным к.м.н. Марины Евгеньевны Аксеновой). Особенностью генетической структуры российской выборки пациентов с Х-сцепленным синдромом Альпорта оказалось наличие еще одного миссенс-варианта NM_033380.3(COL4A5): c.3319G>A, p.(Gly1107Arg), не описанного ранее как общий признак в других популяциях пациентов. Результаты исследования показывают, что для диагностики Х-сцепленного синдрома Альпорта у трети детей недостаточно клинических и морфологических данных, в большинстве случаев требуется молекулярно-генетическое исследование.

У девочек с Х-сцепленным синдромом Альпорта впервые определен спектр клинических проявлений заболевания: у 40 % выявлена протеинурия, у 27 % макрогематурия, у 8 % — нейросенсорная тугоухость, у 7 % — периферическая ретинопатия (по данным к.м.н. М.Е. Аксеновой). Прогрессирующее течение заболевания почек выявлено более чем у трети девочек с Х-сцепленным синдромом Альпорта.

Показано, что, независимо от сроков назначения, терапия ингибиторами ангиотензиновой системы снижает темпы прогрессирования заболевания почек у детей с синдромом Альпорта. Раннее назначение ингибиторов ангиотензиновой системы значимо уменьшает риск возникновения протеинурии и снижения СКФ у мальчиков с Х-сцепленным синдромом Альпорта.

УНИКАЛЬНЫЙ ОПЫТ

В отделе накоплен уникальный опыт ранней диагностики и ведения детей с широким спектром тубулопатий, требующих масштабного дифференциально-диагностического поиска. Впервые установлены клинико-лабораторные и молекулярные характеристики идиопатической инфантильной гиперкальциемии первого типа у российской когорты детей с выявлением фенотипических особенностей течения заболевания в зависимости от возраста пациентов и потенциальных генотипфенотипических ассоциаций.

Наиболее частыми клинико-лабораторными проявлениями у детей были медуллярный нефрокальциноз и снижение уровня паратиреоидного гормона в крови, несколько реже наблюдались гиперкальциемия, гиперкальциурия и уролитиаз. Степень выраженности и частота обнаружения основных клинико-лабораторных проявлений инфантильной гиперкальциемии первого типа зависят от возраста пациентов, что необходимо учитывать в дифференциально-диагностическом поиске у детей с нефрокальцинозом и (или) уролитиазом.

По данным к.м.н. Светланы Валентиновны Папиж, молекулярно-генетические исследования обнаружили наиболее распространенные патогенные варианты в гене СҮР24А1 в российской когорте пациентов, однотипные с европейской когортой: p.Arg396Trp (55 %) и p.Glu143del (40 %). Повышение осведомленности о фенотипических особенностях течения инфантильной гиперкальциемии первого типа способствует увеличению клинической настороженности врачей в отношении данного заболевания у пациентов с нефрокальцинозом и (или) уролитиазом, гиперкальциемией или гиперкальциурией.

На основании сравнительного анализа почечного фенотипа и функционального состояния почек у детей с синдромом Лоу и болезнью Дента второго типа — ультраредких Х-сцепленных заболеваний, обусловленных патогенными вариантами в гене OCRL1, показано, что только у пациентов с синдромом Лоу наблюдались гипокалиемия, глюкозурия и нефролитиаз, а также статистически значимо чаще по сравнению с пациентами с болезнью Дента второго типа фиксировались гиперурикозурия, метаболический ацидоз и медуллярный нефрокальциноз (по данным к.м.н. С.В. Папиж). При выявлении характерных клинических проявлений синдрома Лоу и болезни Дента второго Отдел внес вклад в крупное европейское исследование клинических и генетических характеристик болезни Дента первого типа у пациентов мужского пола, что позволило выявить взаимосвязь прогрессирования заболевания до ХБП с возрастом пациентов. У больных с выраженными мутациями (nonsense, frameshift, large deletion or splice-site variants) в гене CLCN5 установлено снижение скорости гломерулярной фильтрации до поздних стадий ХБП в более молодом возрасте по стравнению с пациентами с умеренными (missense, in-frame) CLCN5-мутациями (по данным д.м.н. Л.С. Приходиной).

Результаты исследования позволяют на ранних этапах заподозрить болезнь Дента первого типа у пациентов мужского пола с низкомолекулярной протеинурией, нефрокальцинозом и (или) гиперкальциурией, а также снижением функций почек с необходимостью последующего генетического подтверждения. Это позволит своевременно назначать нефропротективную и симптоматическую терапию и избегать пункционной нефробиопсии и иммуносупрессивной терапии в ряде случаев.

Наш отдел внес вклад в изучение редкого прогностически неблагоприятного заболевания — первичной гипероксалурии первого типа (регистр OxalEurope). Риск развития почечной недостаточности был выше у пациентов с первичной гипероксалурией первого типа с AGXTпиридоксин-нечувствительными гомозиготными мутациями, с медуллярным нефрокальцинозом и повышенной экскрецией оксалатов с мочой (по данным д.м.н. Л.С. Приходиной).

Перспективы педиатрической нефрологии связаны с расширением изучаемого спектра наследственных заболеваний почек у детей, наблюдающихся командой специалистов экспертного уровня с огромным реализуемым потенциалом клинического опыта и междисциплинарного взаимодействия

типа детям с высокой вероятностью может быть установлен клинический диагноз на ранних стадиях заболеваний с последующей генетической верификацией и своевременным назначением нефропротективной и симптоматической терапии.

Впервые у мальчиков российской когорты с синдромом Лоу, в отличие от болезни Дента второго типа, установлены характерные экстраренальные проявления в виде патологии глаз (врожденная двусторонняя катаракта, косоглазие, нистагм) и костной системы (рахит, остеопороз), а также задержка физического и интеллектуального развития (по данным к.м.н. С.В. Папиж). Повышение осведомленности врачей о характерных экстраренальных проявлениях синдрома Лоу и болезни Дента второго типа способствует ранней клинической диагностике заболеваний, своевременному предотвращению осложнений и прогнозированию течения патологии.

В рамках международного многоцентрового исследования впервые разработана прогностическая модель HNF1B-мутаций у детей с аномалиями почек и мочевыводящих путей, которая продемонстрировала высокую информативность со специфичностью 82,66 % и чувствительностью 93,67 % (по данным к.м.н. С.В. Папиж). Калькулятор, разработанный на основе прогностической модели HNF1B-мутаций у детей с аномалиями почек и мочевыводящих путей, позволит осуществлять раннюю диагностику HNF1B-заболевания со своевременным назначением нефропротективной терапии, направленной на предотвращение прогрессирования ренальной и экстраренальной патологии.

Результаты проведенных в отделе исследований были опубликованы в 2023-2024 гг. в ведущих зарубежных и отечественных журналах, включая Nature Genetics, Nature Communications, Kidney International, The Lancet Global Health, Kidney International Reports, Pediatric Nephrology, Frontiers in Pediatrics, «Нефрология и диализ», «Педиатрия имени Г.Н. Сперанского», «Российский вестник перинатологии и педиатрии».

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Перспективы развития педиатрической нефрологии в НИКИ им. Вельтищева связаны с расширением изучаемого спектра наследственных заболеваний почек у детей, наблюдающихся командой специалистов экспертного уровня с огромным реализуемым потенциалом клинического опыта и междисциплинарного взаимодействия. В планах развития педиатрической нефрологии — разработка алгоритмов диагностики и лечения детей с гломерулопатиями и тубулопатиями (в том числе с использованием искусственного интеллекта) для поддержки принятия врачебных решений и совершенствования медицинской помощи пациентам.

Приоритетным вектором развития является создание эффективной технологии замкнутого цикла по оказанию специализированной высокотехнологичной медицинской помощи детям с нефрокальцинозом и (или) уролитиазом на основе комплекса лабораторных и инструментальных методов исследования, включая молекулярно-генетическую диагностику, обследование мультидисциплинарной командой специалистов для выработки персонифицированных подходов к выбору методов хирургического лечения детей с уролитиазом и консервативному лечению с разработкой индивидуальных рекомендаций по питанию, образу жизни, назначению таргетной терапии, направленной на снижение рецидивов уролитиаза и выраженности нефрокальциноза.

Планируется разработать клинические и молекулярно-генетические критерии прогнозирования эффективности таргетной терапии ингибиторами mTOR поражения почек (кисты и ангиолипомы) при туберозном склерозе у детей на основании оценки прогрессирования заболевания.

Предстоит также оптимизация метода определения СКФ у детей и подростков с наследственными заболеваниями почек и особенностями нутритивного статуса в зависимости от уровня цистатина С в крови. Это позволит внедрить изучаемый метод в клиническую практику для точной верификации стадии ХБП, формирования краткосрочной и долгосрочной тактики ведения пациентов с коррекцией вида и доз терапии, прогнозированием рисков развития осложнений ХБП для своевременного лечения и замедления темпов прогрессирования заболевания, определения сроков потребности и выбора метода заместительной почечной терапии.

Планируется разработка новых методов лечения с применением современной таргетной терапии комплемент-опосредованных гломерулопатий у детей — IgA-нефропатии и С3-гломерулопатии. 🕔



Nº 5 (39) 2024

Дата выпуска номера: 22 октября 2024 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ

000 «Издательский дом «АБВ-пресс» Генеральный директор: Леонид Маркович Наумов

РЕДАКЦИЯ

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор: Александр Григорьевич Румянцев

Шеф-редактор: С.А. Агафонова

Редакционная группа:
Дм.н., профессор Д.А. Морозов
Дм.н., профессор Ю.Л. Мизерницкий

Д.м.н., профессор А.В. Губин Д.м.н., профессор А.Ю. Мушкин

Д.м.н., профессор О.С. Грознова Д.м.н., профессор В.Ю. Воинова

Выпускающий редактор: И.В. Ковалева

Лизайн и верстка: С.С. Крашенинникова

Директор по рекламе: А.Г. Прилепская Руковолитель проекта: О.А. Строковская АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ

115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15 Тел. +7 (499) 929-96-19

E-mail: abv@abvpress.ru

ПЕЧАТЬ

Отпечатано в типографии 000 «Юнион Принт» Нижний Новгород, Окский съезд. 2. корп. 1 Заказ № 242697.

Общий тираж 10 000 экз.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По полписке Бесплатис

Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-74576 от 14 декабря 2018 г.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели



Modern Medicines for All

Инновационные методы лечения Пациентоориентированный подход Команда высокопрофессиональных специалистов

Свикс Биофарма - фармацевтическая компания, представляющая портфель транснациональных корпораций по производству биофармацевтических, безрецептурных препаратов и изделий медицинского назначения, заменяя их филиалы или отдельные бизнес-подразделения на рынках, где они не ведут деловую активность. Наша преданная своему делу команда специалистов стремится обеспечить доступ пациентов к необходимым им современным лекарственным препаратам, которые производят наши партнеры.

Свикс Биофарма стратегически фокусируется на 4 терапевтических областях, предлагая инновационные методы лечения редких, онкологических и гематологических заболеваний, специализированной помощи и вакцинах.

000 «СВИКС ХЭЛСКЕА», МЕЖДУНАРОДНАЯ ГРУППА КОМПАНИЙ СВИКС БИОФАРМА 105 064, г. Москва, Земляной вал, д. 9
Тел.: +7 495 229 06 61
Электронная почта: russia.info@swixxbiopharma.com

