



АБВ-пресс  
в Telegram

[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Дефицит  
альфа-1-антитрипсина  
— 4 —

Эндоскопическая  
хоанопластика  
— 7 —

БОТУЛОТОКСИН ТИПА А В ЛЕЧЕНИИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ СИАЛОРЕИ  
КАК ПРИМЕР ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО  
РЕПОЗИЦИОНИРОВАНИЯ стр. 10



# ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА  
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

[www.medvedomosti.media/pediatry/](http://www.medvedomosti.media/pediatry/)

№ 6 (46) 2025

Подписка  
на издания  
ИД «АБВ-пресс»



## ОТ РЕДАКЦИИ



Дмитрий  
Анатольевич  
МОРОЗОВ

Д.м.н., профессор, директор НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева и заведующий кафедрой инновационной педиатрии и детской хирургии Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-хирург Минздрава России, Москва

Дорогие друзья!

В Москве стартовал XXIV Конгресс «Иновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. К нему и приурочен очередной выпуск газеты. Конгресс носит имя выдающегося ученого и врача, академика Юрия Евгеньевича Вельтищева. Это не просто традиционный форум, а точка притяжения для тех, кто посвятил жизнь самому ценному на свете — здоровью детей. На площадках конгресса собираются педиатры, детские хирурги, неврологи, нефрологи, оториноларингологи, аллергологи-иммунологи, генетики, неонатологи, кардиологи, гастроэнтерологи, реабилитологи, организаторы здравоохранения и, конечно, молодые ученые. Конгресс служит уникальной площадкой для открытого диалога, где рождаются новые идеи, транслируются передовые методики и укрепляется профессиональное сообщество. В программе — пленарные заседания, симпозиумы, круглые столы, мастер-классы с представлением последних исследований и инновационных подходов к диагностике и ведению детей с различными заболеваниями с акцентом на междисциплинарные стратегии лечения, профилактики и реабилитации. Революция в развитии генетики, молекулярной биологии и цифровых технологий кардинально меняет подходы к диагностике и лечению в педиатрии. Задача современного врача — не только виртуозно владеть классическими методами, но и быть в курсе открытых, позволяющих заглянуть в самую суть заболеваний. Но какой бы технологичной ни становилась медицина, ее основой всегда остаются гуманизм, сострадание и любовь к ребенку — принципы, которыми руководствовался академик Вельтищев. Будем же верны его завету — видеть в каждом маленьком пациенте личность, бороться за его здоровье до конца и всегда помнить о высокой миссии врача — быть защитником детства. Желаем участникам конгресса новых знаний, интересных докладов, продуктивных встреч, вдохновения и профессиональных побед!

## Портрет пациента с аллергией на орехи и арахис в российской популяции

Орехи и арахис — одни из самых частых пищевых аллергенов, связанных с тяжелыми, нередко жизнеугрожающими реакциями у детей, — в последние годы все чаще оказываются причиной анафилаксии у пациентов младшего возраста в России. Каков портрет такого ребенка, почему аллергия на орехи в нашей стране имеет свои особенности и на что обратить внимание педиатру?



Александр  
Николаевич  
ПАМПУРА

Д.м.н., заместитель директора по научной работе, заведующий отделом аллергологии и клинической иммунологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист — аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения Москвы



Евгения  
Федоровна  
ЖУКАЛИНА

К.м.н., старший научный сотрудник отдела аллергологии и клинической иммунологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

### ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ЛИДЕР

Арахис остается одним из наиболее агрессивных аллергенов в детском возрасте. По данным исследования, включавшего 1245 детей с подозрением на атопию, сенсибилизация к молекулам арахиса выявлена у 45,5 % пациентов (рис. 1). Это значительно больше, чем предполагалось ранее.

Наиболее частым аллергеном оказался Ara h 8, принадлежащий к семейству белков PR-10 (профилины), к нему были чувствительны 86 % сенсибилизованных, что отражает распространенность перекрестной реакции между пыльцой

березы (Bet v 1) и арахисом. Такая сенсибилизация редко представляет опасность развития жизнеугрожающих состояний. Пациенты с этим типом сенсибилизации чаще предъявляют жалобы на зуд и отек слизистых полости рта, отек губ, век, иногда ощущение кома в горле. Подобное состояние расценивается как оральный аллергический синдром (OAC) и не отно-

белкам запаса, связанным с высоким риском системных реакций и анафилаксии, независимо от сопутствующей сенсибилизации к березе. Однако именно сенсибилизация к Ara h 2 — тот маркер, который наиболее тесно ассоциирован с риском тяжелой пищевой реакции. Сенсибилизация к этому аллергену выявлена у 9 % пациентов.

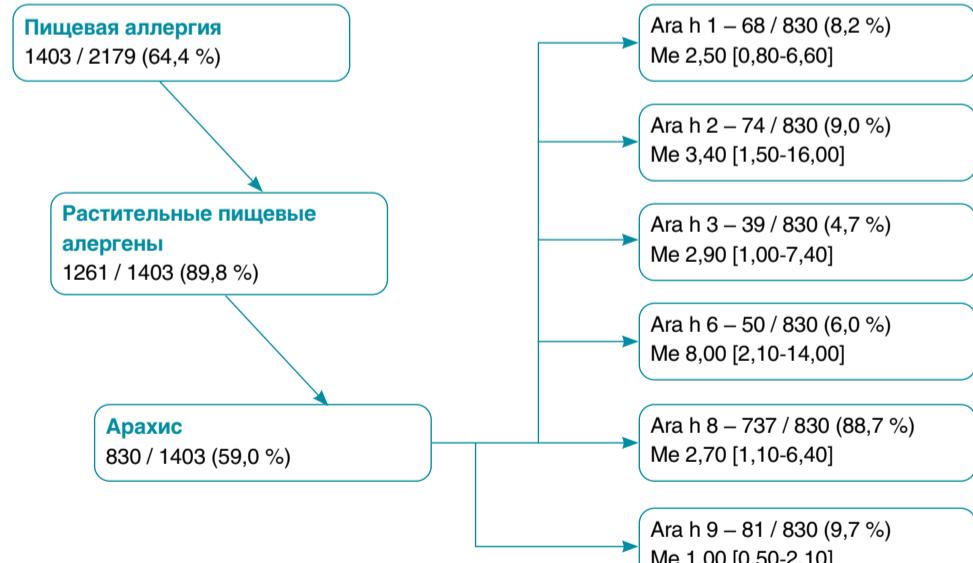


Рисунок 1. Структура сенсибилизации к молекулам арахиса в российской популяции

сится к жизнеугрожающим. Однако эти симптомы могут указывать на перекрестную сенсибилизацию с пыльцой березы, что говорит о необходимости расширенного поиска причинно-значимого аллергена среди пыльцевых источников.

Наше исследование показало, что сенсибилизация к белкам запаса чаще встречается у детей до двух лет — в той возрастной группе, где педиатры еще редко подозревают аллергию на орехи и бобовые. Эти данные позволяют говорить о смешении точки старта аллергии на арахис в сторону более раннего возраста и возможном росте числа случаев клинически значимой реакции в ближайшие годы.

Окончание на стр. 2 ►

## КАБИНЕТ АЛЛЕРГОЛОГА

### Портрет пациента с аллергией на орехи и арахис в российской популяции

◀ Окончание, начало на стр. 1

#### ПАРАДОКСЫ РЕАКТИВНОСТИ

Не все древесные орехи и семена одинаковы. Перекрестная реактивность среди них не так высока, как может показаться на первый взгляд. При сенсибилизации к белку PR-10, о котором говорилось ранее, реакция по типу ОАС способна возникнуть сразу к группе орехов. Однако это не единственное семейство аллергенных молекул, присутствующих в данной группе продуктов.

Белки-переносчики липидов (Lipid transfer proteins — LTP) обладают более высоким риском развития системных реакций у пациентов с сенсибилизацией, а также перекрестной реактивностью и могут формировать так называемый LTP-синдром. Однако при сенсибилизации к LTP редко формируется повышенная чувствительность к арахису и сразу ко многим орехам одновременно.

Белки запаса, которые напрямую связаны с риском развития системных и жизненугрожающих аллергических реакций (АР), являются видоспецифичными и не провоцируют перекрестные АР, формируя лишь ко-сенсибилизацию у тяжелых пациентов со множественной сенсибилизацией.

Клинически наиболее значимыми аллергенами среди древесных орехов являются кешью, гречкий орех и фундук. Сенсибилизация к Jug γ 1 (гречкий орех) и Cor a 9 (фундук) отмечена у 10–18 % обследованных.

Белки запаса Jug γ 1, Jug γ 2, Cor a 9 имеют структурное сходство с Ara h 1 и Ara h 2, поэтому ко-сенсибилизация между арахисом и древесными орехами встречается часто, особенно у малышей. Это важно учитывать при интерпретации аллергодиагностики: ребенок с положительным тестом на арахис нередко демонстрирует реактивность к нескольким орехам одновременно, даже без явного контакта.

Согласно данным «Педиатрического московского регистра анафилаксии», в 2022–2025 гг. у детей с доказанной пищевой анафилаксией на первом месте среди триггеров оказался кедровый орех — 17 % всех случаев. Для сравнения: арахис вызывал лишь 5 % эпизодов, а кешью, гречкий орех и фундук в сумме — около 30 %.

Более половины (52,6 %) всех анафилактических реакций, связанных с орехами и бобовыми, были индуцированы именно орехами деревьев, и наибольшая доля приходилась на кедровые. При этом

у трети пациентов АР имели среднетяжелое или тяжелое течение, а все подобные реакции развивались в первые 15 минут после приема пищи.

и древесным орехам обнаруживается с первых лет жизни и чаще всего встречается у детей до 6 лет (рис. 2).

Сенсибилизация к белкам запаса (Ara h 1, 2, 3, 6; Jug γ 1, Cor a 9) чаще регистрируется у самых маленьких — детей до двух лет. Это значит, что у многих аллергия на орехи и арахис формируется еще до первого контакта с цельным продуктом, возможно, через перекрестные

тем не менее они требуют наблюдения: с возрастом сенсибилизация может смещаться к белкам запаса и повышать риск анафилаксии.

Рост числа детей с сенсибилизацией к арахису, древесным орехам и семенам, особенно до двух лет, отражает общемировую тенденцию. Среди возможных факторов — ранний контакт с аллергенами при нарушении кожного барьера у младенцев с атопическим дерматитом, а также изменение рациона и активное внедрение растительных белков в детское питание. Эти наблюдения подтверждают актуальность гипотезы двойного воздействия аллергенов: сенсибилизация развивается через кожу, а толерантность — через кишечник при раннем контролируемом введении продукта.

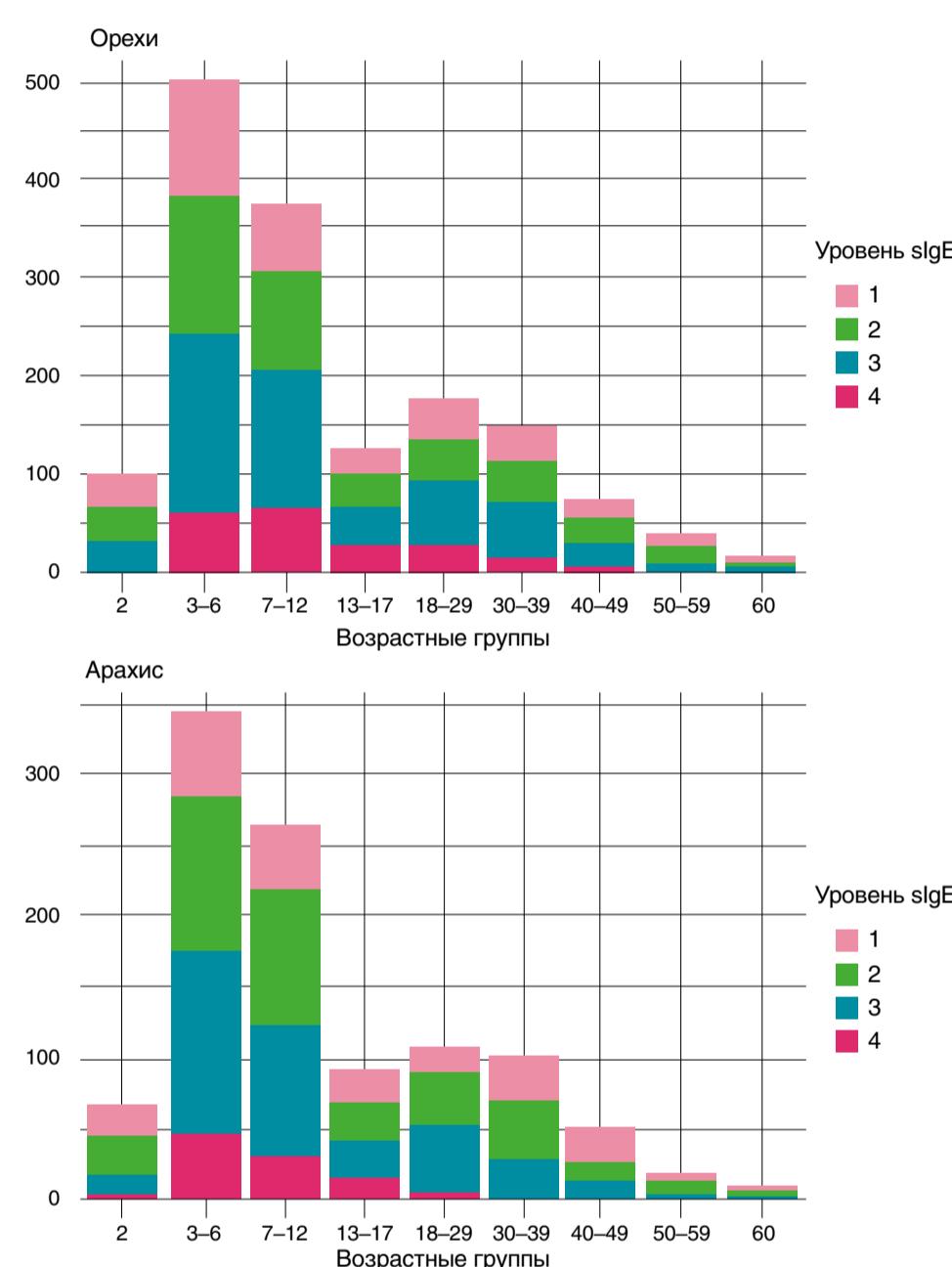
#### ГЕОГРАФИЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

В анализе восьми федеральных округов РФ максимальная частота сенсибилизации к арахису зарегистрирована в Центральном регионе (около 63 % всех проб), что коррелирует с наибольшей распространностью пыльцы бересклета. На юге и в Сибири чаще выявлялась сенсибилизация к белкам запаса — вероятно, вследствие иной структуры питания и реже встречающегося поллиноза.

В Приморском крае определяется самый низкий уровень сенсибилизации к аллергенам арахиса и орехов по сравнению с другими регионами России. Таким образом, профиль АР пациента в разных регионах во многом определяется географией: в центральных областях России преобладают перекрестные формы, а на востоке и юге — первичная, клинически значимая пищевая аллергия.

#### ПАМЯТКА ПЕДИАТРА

- Аллергия на орехи и арахис — одна из главных причин анафилаксии у детей в России. При подозрении на индуцированную пищей реакцию всегда уточняйте употребление орехов, соусов, десертов, часто содержащих данный аллерген, в том числе в следовых количествах.
- Сенсибилизация к Ara h 2 и Ara h 6 — маркер высокого риска системных реакций независимо от наличия сезонной аллергии на пыльцу деревьев.
- Кедровый орех — специфический для российской популяции триггер.
- Даже единичные эпизоды реакции после употребления ореховых смесей требуют тщательной диагностики на сенсибилизацию к различным орехам.
- У малышей до двух лет сенсибилизация к орехам и/или арахису может быть первым признаком формирования тяжелой пищевой аллергии — важно направлять таких детей к аллергологу.



**Рисунок 2.** Распределение пациентов с сенсибилизацией к орехам и арахису в разных возрастных группах в зависимости от уровня IgE. Уровни IgE поделены на 4 группы: 1-я — IgE от 0,3 до 0,99 ISU-E; 2-я — IgE от 1 до 3,49 ISU-E; 3-я — IgE от 3,5 до 17,99 ISU-E; 4-я — IgE ≥18 ISU-E

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЦЕНАРИЙ

Типичный пациент с аллергией на арахис или орехи — мальчик младшего школьного возраста, в анамнезе у которого отмечаются атопический дерматит или пищевая реакция на молоко и яйцо в раннем детстве.

Наше недавнее исследование показало, что сенсибилизация к арахису

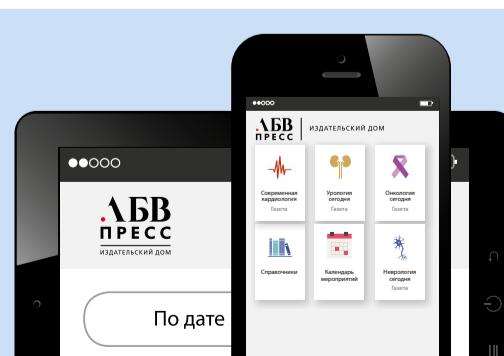
механизмы или контаминацию пищи следовыми количествами белка.

В старших возрастных группах преобладает сенсибилизация к белкам PR-10, что часто проявляется в виде ОАС — судорог и отека полости рта после употребления в пищу орехов, особенно у детей с реакцией на пыльцу бересклета. У таких пациентов редко встречаются системные реакции,

**АБВ  
ПРЕСС**  
издательский дом  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

#### Мобильное приложение

Бесплатно —  
для смартфонов  
и планшетов iOS и Android.



#### ↗ ГАЗЕТЫ

#### ↗ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

#### ↗ СПРАВОЧНИКИ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

#### ↗ УДОБНЫЙ ФУНКЦИОНАЛ: ВОЗМОЖНОСТЬ ЧТЕНИЯ ОФЛАЙН

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

Реклама

# Исследования генетических причин аутизма с XX века до наших дней

*Расстройство аутистического спектра (аутизм) — одно из наиболее часто встречающихся расстройств нервно-психического развития — отмечается не менее чем у 1 % населения.*



Виктория  
Юрьевна  
ВОИНОВА

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



Мария  
Александровна  
ПАРФЕНЕНКО

Студентка факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, лаборант-исследователь лаборатории клинической геномики и биоинформатики НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## ИСТОРИЯ ДИАГНОЗА

Впервые как отдельное расстройство аутизм был описан ровно сто лет назад Груней Ефимовной Сухаревой (11.11.1891–26.04.1981) — тогда еще только прошедшей врачебную специализацию, а впоследствии за заслуги перед профессией снискавшей право называться матерью отечественной детской психиатрии. В 1925 году она опубликовала описание 11 детей с социо-коммуникативными нарушениями при высоком уровне интеллектуального развития. Сухарева назвала наблюдавшееся расстройство шизоидной психопатией, но в более поздних работах переименовала его в аутистическую психопатию. Исследования этиологии аутизма активно проводятся с 1940-х годов. Непродолжительное время они

опирались на психогенные теории, неверно интерпретировавшие родительское поведение. Тут можно вспомнить, в частности, опровергнутую ныне гипотезу «матери-холодильника», связывавшую развитие аутизма у ребенка с эмоциональной холодностью родительницы и нарушением формирования контакта между ней и малышом, сформулированную психиатром Лейбом (Лео) Каннером и активно продвигавшуюся психоаналитиком Бруно Беттельгейном. Однако решающий сдвиг произошел с признанием значимой роли наследственности в формировании расстройства аутистического спектра, во многом благодаря исследованиям близнецовых в 1970-х и 1980-х. Эти исследования продемонстрировали значительно более высокую конкордантность аутизма у монозиготных близнецов (60–90 %) по сравнению с dizиготными (0–30 %), что убедительно свидетельствует в пользу наследственной этиологии аутизма. Более поздние исследования, охватывающие множество семей на протяжении нескольких поколений, показали, что наследуемость аутизма превышает 80 %. Эти данные позволили с уверенностью отбросить психогенные теории, обвинявшие родителей, и сфокусироваться на генетических нарушениях как на основной причине развития аутизма. Последующие исследования были сосредоточены на выявлении этих генетических нарушений. Развитие классической, а затем и молекулярной цитогенетики позволило объяснить причину примерно 10–20 % случаев аутизма, а также открыть первые синдромальные его формы, такие как синдром Мартина—Белл.

## СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП

В современных исследованиях этиологии аутизма доминируют технологии секвенирования нового поколения, в первую очередь полноэкомное и полногеномное. За последние годы они позволили

идентифицировать более тысячи различных генов, играющих значимую роль в регуляции развития головного мозга, мутации в которых являются фактором риска или непосредственной причиной развития аутизма. Наиболее полная информация о них представлена в базе данных, курируемой «Инициативой по исследованию аутизма» Фонда Саймонса. Большая часть каузативных генов объединена в общие сигнальные пути, играющие ключевую роль в формировании и функционировании нервной системы. Один из них — сигнальный путь Wnt-β-катенин (рис.) — молекулярный процесс, руководящий формированием и созреванием нервных клеток, а также их миграцией в процессе развития головного мозга. В институте им. Вельтищева в настоящее время наблюдаются несколько десятков детей с аутизмом, связанным с нарушениями в различных генах, входящих в этот сигнальный путь. В клинических отделениях института пациенты проходят обследование и получают симптоматическую терапию, а в отделе клинической генетики и лаборатории клинической геномики и биоинформатики изучаются гено-фенотипические взаимосвязи,

которые позволяют прогнозировать течение заболевания по результатам молекулярно-генетического исследования. Особое внимание нашего коллектива привлек ген CHD8, нарушения в котором являются частой причиной развития аутизма, в том числе в российской популяции. В процессе исследования группы пациентов с этой формой расстройства аутистического спектра удалось выявить факторы, располагающие к более тяжелому течению заболевания, в том числе к большему риску развития судорог и нарушений интеллекта. Среди этих факторов — тип возникшей у пациента мутации, а также ее расположение относительно частей гена, наиболее значимых для его функционирования. Также нами были выявлены новые признаки данного расстройства — в первую очередь нарушения ритма сердца. Рассмотрение причин развития аутизма не в контексте отдельных генов, но в контексте обширных, сложных молекулярных процессов — сигнальных путей — не только позволит лучше понять механизм их формирования, но и приблизит нас к созданию терапии, ориентированной на восстановление нарушенной системы межгенных взаимодействий.

АБВ  
ПРЕСС

издательский дом

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО –  
СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

abvpress.ru medvedomosti.media netoncology.ru

ЖУРНАЛЫ

ОНКОУРОЛОГИЯ | ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ | САРКОМЫ

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | ГЕМАТОЛОГИЯ | УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ БОЛЕЗНИ | ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ | НЕЙРОХИРУРГИЯ

Российский Биотерапевтический Журнал | ОПУХОЛИ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ | НЕЙРОХИРУРГИЯ

ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ | КЛИНИЦИСТ | ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ | MD-ONCO

Оncология Сегодня | Урология Сегодня | Современная КАРДИОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ | Акушерство и гинекология | НЕВРОДОГИЯ СЕГОДНЯ

Гастроэнтерология Сегодня | Московская Эндокринология Сегодня | iOS

Реклама

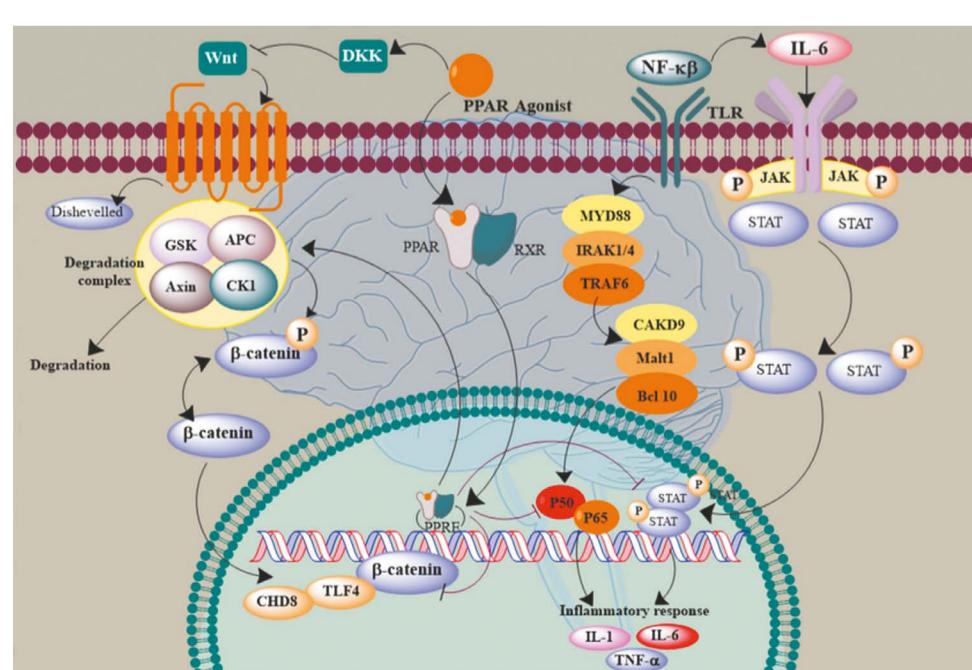


Рисунок. Сигнальный путь Wnt-β-катенин, регулирующий продукцию сотен белков, необходимых для формирования мозга. Dey и соавт. (2024)

## НЕЗДОРОВОЕ НАСЛЕДСТВО

# Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность в практике детского гастроэнтеролога

В 1963 году, 62 года назад, Карл-Бертиль Лорелл (C.-B. Laurell) и Стен Эрикссон (S. Eriksson) впервые описали взаимосвязь между низким уровнем белка альфа-1-антитрипсина и эмфиземой легких с ранним началом заболевания, приходящим к выводу, что это состояние является наследственным.



Галина  
Васильевна  
ВОЛЫНЕЦ

Д.м.н., заведующая отделом гастроэнтерологии НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва



Тамара  
Андреевна  
СКВОРЦОВА

К.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии, ведущий научный сотрудник отдела гастроэнтерологии ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-гастроэнтеролог Департамента здравоохранения Москвы

### СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ

Альфа-1-антитрипсин ( $\alpha$ 1-AT) обладает широким спектром действия: противовоспалительным, иммуномодулирующим, противоинфекционным и репаративным. Кроме того,  $\alpha$ 1-AT служит основным естественным антагонистом нейтрофильной эластазы (НЭ), которая отвечает за деградацию эластина — основного компонента альвеол, необходимого для функции легких, и защищает ткани от ее протеолитического действия. НЭ также руководит широким спектром провоспалительных реакций, потенциально приводящих к нескольким типам изменений в легких, включая эмфизему и бронхоконъюнктивит. Физиологическая роль  $\alpha$ 1-AT заключается в ингибировании нейтрофильных протеаз во время воспалительного ответа и фагоцитоза, направленного против микроорганизмов (рис. 1).

Основное место синтеза  $\alpha$ 1-AT — печень, где он вырабатывается постоянно, по количеству уступая первенство только альбумину, хотя этот белок также синтезируется в энтероцитах и некоторых мононуклеарных лейкоцитах. Альфа-1-антитрипсин переносится с кровью в интерстиции легких и в легочный сурфактант, где ингибирует нейтрофильные сериновые протеазы, такие как НЭ, катепсин G и протеиназа-3.

Продукция  $\alpha$ 1-AT кодируется геном SERPINA1 (serpin peptidase inhibitor, clade A — ингибитор серпиновой пептидазы A) или PI (proteinase inhibitor — ингибитор протеиназы), расположенным на хромосоме 14, в регионе 14q32.1. Некоторые специфические мутации в гене SERPINA1 (или PI) сопровождаются образованием аномального  $\alpha$ 1-AT и вызывают его накопление в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) гепатоцитов, что приводит к дефициту нормального  $\alpha$ 1-AT.

### ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА

Ген SERPINA1 (PI) является высоко полиморфным: известно более 500 вариантов

его мутаций, из которых около 30 имеют клиническое значение. Следствием полиморфизма гена SERPINA1 являются разнообразные механизмы развития недостаточности  $\alpha$ 1-AT в крови и различия его функциональной активности. Нормальный белок  $\alpha$ 1-AT обозначается буквой «M», аномальный — буквой «Z». Наиболее часто встречающиеся генотипы образованы комбинациями PIM-, PIS- и PIZ-аллелей: PIMM, PIMS, PISS, PIMZ, PISZ и PIZZ. Аллели гена, которые обуславливают образование аномально свернутого белка  $\alpha$ 1-AT и снижение уровня  $\alpha$ 1-AT в сыворотке крови, называются дефицитными, из них наиболее распространены два варианта — Z и S.

Самым тяжелым и распространенным вариантом дефицита  $\alpha$ 1-AT является вариант мутации Z- $\alpha$ 1-AT. Скорость секреции  $\alpha$ 1-AT и его функциональная активность зависят от унаследованной мутации в гене SERPINA1. Те, у кого уровень  $\alpha$ 1-AT в крови соответствует норме, гомозиготны (PI\*MM) по нормальному (дикому) аллелю M, а пациенты с тяжелым дефицитом 1-AT гомозиготны по аллелю Z (PI\*ZZ). Кроме того, к более низкому содержанию этого белка в крови приводит наличие аллеля S. В то время как PI\*ZZ служит основным генотипом, ведущим к заболеванию печени, аллель S с заболеванием печени не связан, за исключением случаев, когда он сочетается с аллелем Z. Пациенты со сниженным уровнем  $\alpha$ 1-AT могут иметь гетерозиготный генотип S, Z или компаунд-гетерозиготность MZ, что обуславливает повышенный риск поражения легких, в частности у курильщиков (рис. 2).

Z-вариант — не единственный тип мутации  $\alpha$ 1-AT, вызывающий заболевания печени. Существуют редкие варианты мутаций, которые также могут быть связаны с поражением печени, такие как Malton (Phe 51/52 del) и Siyama (Ser53Phe).

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Дефицит  $\alpha$ 1-AT — наиболее частое генетически детерминированное заболевание печени у детей с распространенностью приблизительно один случай на 2000–5000 новорожденных в североамериканской и европейской популяциях. Тяжелый дефицит  $\alpha$ 1-AT шире всего представлен (с вышеуказанным частотой) в Северной, Западной и Центральной Европе. В США и Канаде эта цифра составляет один случай на 5000–10 000 новорожденных. В странах Латинской Америки

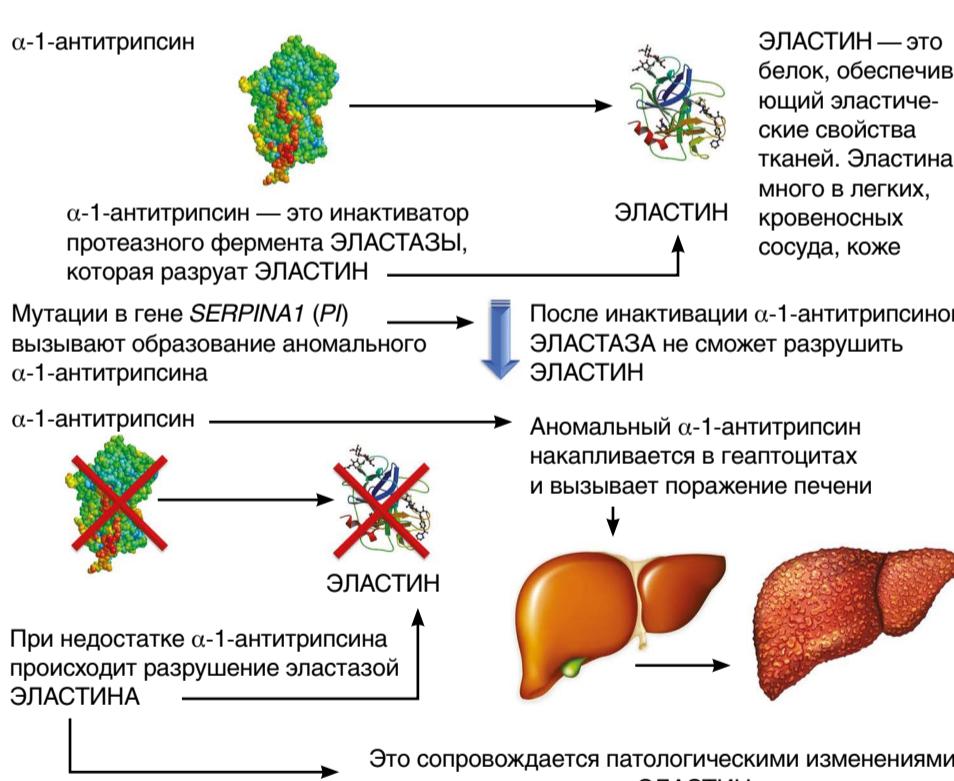


Рисунок 1. Роль альфа-1-антитрипсина в развитии заболеваний

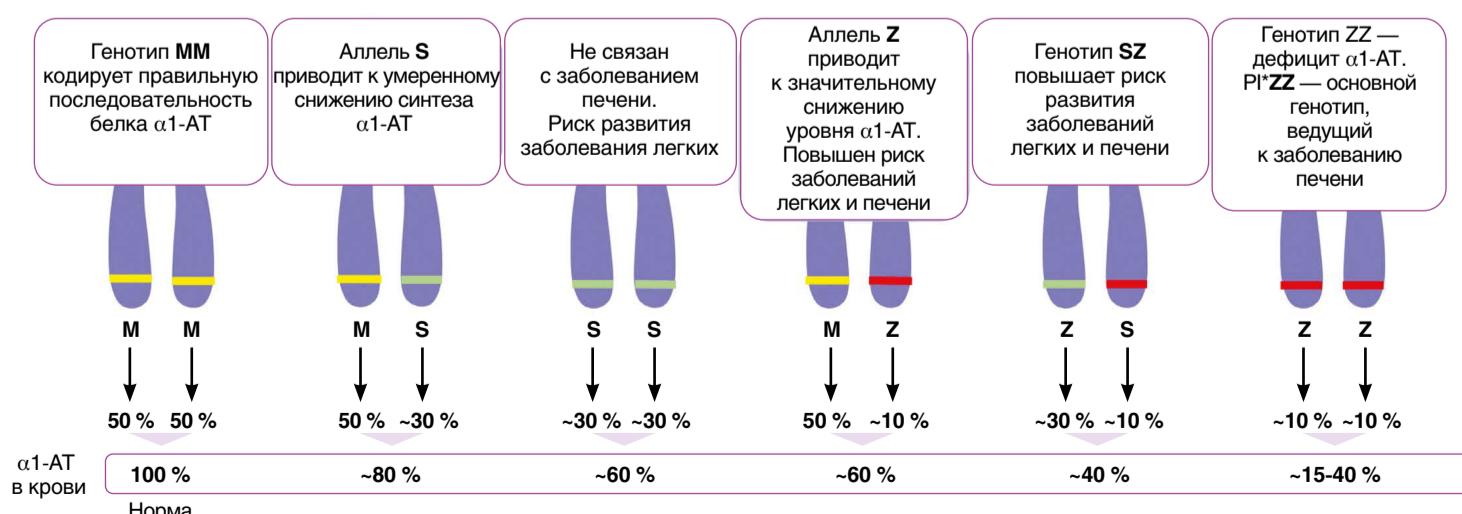


Рисунок 2. Варианты полиморфизма гена, ответственного за синтез  $\alpha$ 1-антитрипсина

## НЕЗДОРОВОЕ НАСЛЕДСТВО

показатель в 5 раз ниже. Дефицит  $\alpha$ -1-АТ встречается редко или отсутствует в странах Африки и Азии.

Среди метаболических заболеваний, при которых требуется трансплантация печени (ТП) у детей, чаще всего наблюдается дефицит  $\alpha$ -1-АТ, составляющий 3,51 % от всех показаний к ТП.

Приблизительно 85 % аномального  $\alpha$ -1-АТ задерживается в печени, а не секретируется в кровоток. Это может привести к повреждению гепатоцитов, циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК). У пациентов с нулевыми мутациями  $\alpha$ -1-АТ не продуцируется вовсе (рис. 3).

Z-вариант  $\alpha$ -1-АТ сохраняется в клетках печени как в растворимой, так и в агрегированной форме. Сохранение и накопление этого мутанта в ЭПР может привести к усилению токсичности для гепатоцитов и их гибели, что предрасполагает гомозиготных пациентов к заболеваниям печени. Тем не менее среди всех гомозиготных пациентов с генотипом PI\*ZZ только у 15 % развивается поражение печени с широким спектром тяжести. Мутантный Z-вариант  $\alpha$ -1-АТ не только сохраняется в ЭПР, но и накапливается.

Для уменьшения повреждающего действия мутантного Z- $\alpha$ 1-АТ клетка использует различные протеолитические процессы, которые происходят преимущественно в ЭПР гепатоцитов. К ним относятся убиквитин-зависимые и убиквитин-независимые протеасомные пути протеолиза, а также другие механизмы, которые иногда называют ЭПР-ассоциированным протеолизом. Считается, что протеасомные пути как часть ЭПР-ассоциированного протеолиза служат основным механизмом деградации мутантных Z-молекул  $\alpha$ -1-АТ.

Хотя многие этапы деградации и их специфическая последовательность все еще изучаются, установлено, что две молекулы, содержащиеся в ЭПР — калнексин и манозидаза I, — вероятно, служат основными точками контроля. Калнексин — трансмембранный белок ЭПР, связывающий мутантный Z- $\alpha$ 1-АТ, который становится мишенью для деградации путем соединения с убиквитином. А затем этот тримолекулярный комплекс «мутантный  $\alpha$ -1-АТ — калнексин — убиквитин» расщепляется. Растворимые формы Z- $\alpha$ 1-АТ для их деградации после соединения с убиквитином перемещаются в лизосому — это так называемый убиквитин-протеасомный путь. Агрегированные формы могут объединяться в гепатоцитах, образуя специальные структуры — глобулы, создающие угрозу повреждения клеток печени. Механизм образования глобул до конца не изучен. Предполагается, что они перемещаются в состав компонентов самого ЭПР, вызывая нарушение его структуры (рис. 4).

Накапливаясь в ЭПР, агрегаты Z- $\alpha$ 1-АТ запускают каскад внутриклеточных сигнальных путей, вызывающих повреждение и гибель гепатоцитов. Более того, существует неоднородность в расположении и размере этих структур в гепатоцитах, многие из которых при микроскопическом исследовании напоминают небольшие облачка пыли, в то время как другие являются огромными и хорошо выраженным. Это различие и его связь с исходом заболевания еще предстоит объяснить.

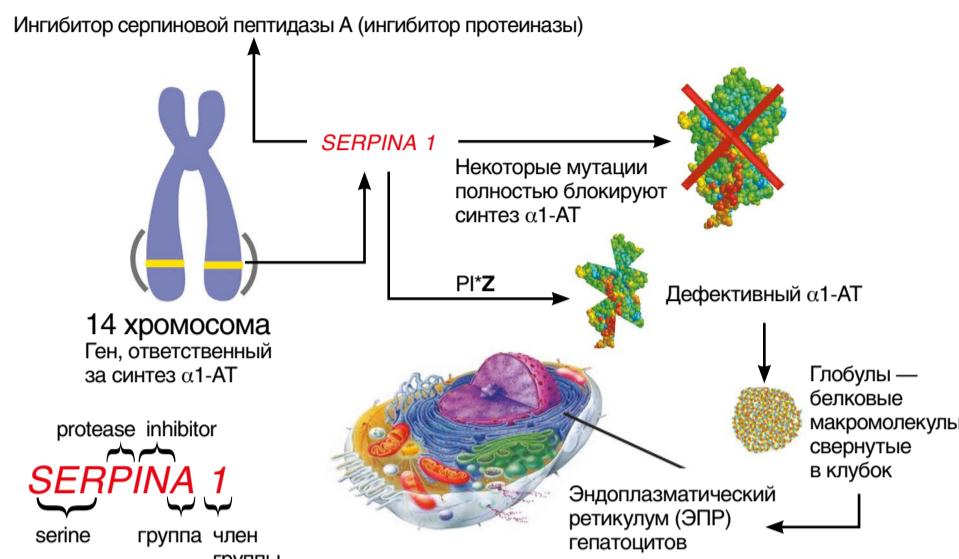


Рисунок 3. Ген, ответственный за синтез  $\alpha$ -1-АТ

Считается, что для противодействия накоплению полимеров  $\alpha$ -1-АТ в ЭПР гепатоцитов имеются два пути (рис. 5):

- связывание неполимеризованного мутантного  $\alpha$ -1-АТ с трансмембранным калнексином эндоплазматического ретикулума с последующим связыванием с убиквитином — меткой для утилизации — с дальнейшей деградацией этого комплекса;
- автофагическая деградация, апоптоз и гибель гепатоцитов, имеющих наибольшее накопление мутантного  $\alpha$ -1-АТ. Гепатоциты с более низким уровнем накопления мутантного  $\alpha$ -1-АТ пролиферируют, чтобы поддерживать функциональную массу клеток печени, но со временем хронические процессы повреждения клеток, их гибели и компенсаторной пролиферации приводят к фиброзу, циррозу печени и ГЦК.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Классический дефицит  $\alpha$ -1-АТ представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся поражением печени, а также легких у детей и взрослых, что обусловлено снижением содержания соответствующего белка в сыворотке вследствие мутаций в гене SERPINA1 (или PI). Поражение легких при дефиците  $\alpha$ -1-АТ может проявиться в любом возрасте, в том числе в зрелом. Сниженная концентрация  $\alpha$ -1-АТ в сыворотке приводит к хронической

обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — наиболее распространенному клиническому проявлению заболевания и частой причине инвалидности и смерти — и/или заболеваниям печени. Основным фактором риска ХОБЛ, развивающейся у людей с дефицитом  $\alpha$ -1-АТ, которая обычно начинается к третьему десятилетию жизни (то есть намного раньше, чем обычная ХОБЛ), является табакокурение, так как табачный дым вызывает разрушение  $\alpha$ -1-АТ в легких и усиливает повреждение легочной ткани. Следует также избегать регулярного контакта с дымом, различными аэрозолями, бытовой химией, пылью и домашними животными.

К внелегочным проявлениям дефицита  $\alpha$ -1-АТ относятся панникулит, васкулит (гранулематоз Вегенера) и ревматоидный артрит.

Заболевание печени — второе по частоте клиническое проявление дефицита  $\alpha$ -1-АТ — обычно проявляется в виде холестаза в младенчестве. Дефицит  $\alpha$ -1-АТ является наиболее распространенной причиной хронического заболевания печени в детском возрасте. Цирроз и ГЦК развиваются не менее чем у 25 % взрослых с дефицитом  $\alpha$ -1-АТ старше 50 лет.

Спектр клинических проявлений поражения печени при недостаточности  $\alpha$ -1-АТ варьирует от длительной желтухи

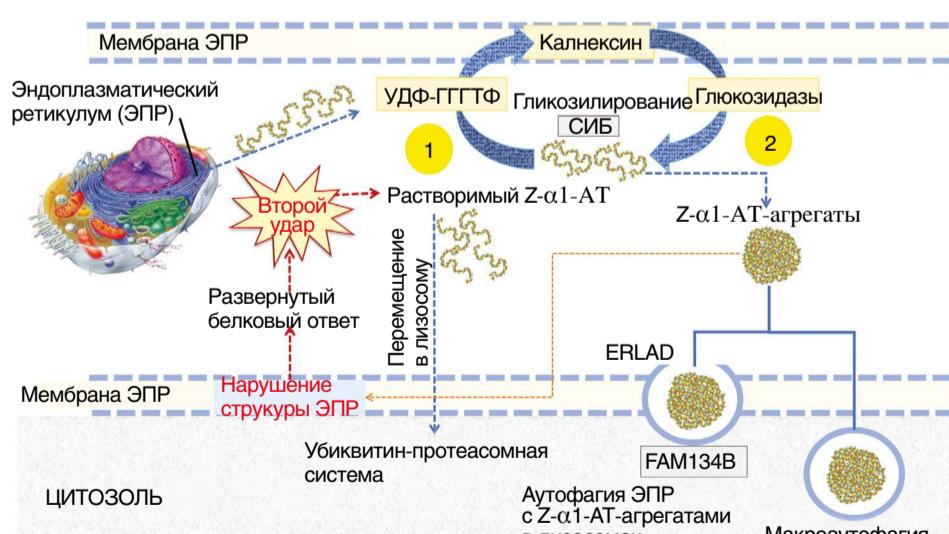


Рисунок 4. Метаболизм Z-альфа-1-антитрипсина в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов

Примечание. В деградации Z- $\alpha$ 1-АТ участвуют два основных пути: для растворимых форм Z- $\alpha$ 1-АТ — перемещение в лизосому (убиквитин-протеасомный путь), для агрегированных форм — аутофагия. Один из путей деградации аномального Z- $\alpha$ 1-АТ связан с перемещением ЭПР с содержащимся в нем Z- $\alpha$ 1-АТ в лизосому. Этот процесс находится под контролем рецептора ЭПР-фагии FAM134B. Внутриклеточные агрегаты Z- $\alpha$ 1-АТ могут провоцировать нарушение структуры ЭПР с возникновением развернутого белкового ответа, что может вызывать второй удар с последующим поражением гепатоцитов.

Сокращения:  $\alpha$ -1-АТ — альфа-1-антитрипсин. СИБ — связывающий белок иммуноглобулина. УДФ-ГГТФ — уридинидофосфат-глюкоза-гликопротеин-глюкозилтрансфераза 1 (растворимый белок, находящийся в ЭПР и частично в аппарате Гольджи). ЭПР — эндоплазматический ретикулум. ERLAD (ER-to-lysosome-associated degradation pathway) — путь деградации, связанный с перемещением ЭПР в лизосому.

и повышения уровня цитолитической активности до хронического гепатита и цирроза печени. У новорожденных поражение печени возникает чаще, поскольку их гепатоциты менее способны расщеплять мутантный  $\alpha$ -1-АТ. В неонатальном периоде заболевание обычно носит холестатический характер и сопровождается длительной холестатической желтухой, кожным зудом, определить который объективно можно лишь в более старшем возрасте (после 6 месяцев), снижением аппетита и отставанием в увеличении массы тела, гепато- и спленомегалией.

У детей более старшего возраста дефицит  $\alpha$ -1-АТ может проявляться бессимптомным хроническим гепатитом. Дебют прогрессирующего заболевания печени у молодых или людей среднего возраста, по-видимому, встречается редко, но с течением лет риск его возникновения увеличивается.

Заболевание печени должно быть исключено даже у пациентов с гетерозиготными мутациями гена SERPINA1 (PI). Хотя кратковременное повышение уровня сывороточных трансаминаз иногда может встречаться у новорожденных и с генотипом PI\*MZ, клинически значимые проблемы со здоровьем в детском возрасте у этих пациентов, как правило, не проявляются. Однако у взрослых отношение шансов риска развития хронического заболевания печени значительно увеличивается.

Клинически поражение печени у людей с генотипом PI\*ZZ обычно представляет собой медленный процесс, который длится на протяжении многих лет или десятилетий. Гистологический анализ ткани печени показывает очень неоднородное накопление в гепатоцитах мутантного  $\alpha$ -1-АТ. Каскад повреждения клеток запускается в небольшой популяции гепатоцитов с наибольшим накоплением мутантного  $\alpha$ -1-АТ. Эти гепатоциты, а их только несколько процентов от общего числа клеток, возможно, имеют повышенную активацию каспазы и повышенную восприимчивость к апоптозу.

Клетки с низким накоплением мутантного  $\alpha$ -1-АТ пролиферируют для поддержания функциональной массы печени. Со временем продолжающийся стресс, гибель и восстановление клеток приводят к фиброзу, циррозу печени, ГЦК. Предполагается, что на прогрессирование заболевания печени у пациентов влияют экологические и генетические модификаторы секреции, деградации, апоптоза или регенерации белка (рис. 5).

Прогрессирующее нарушение функции печени встречается нечасто. Большинство детей клинически здоровы, однако при наличии спленомегалии может развиться цирроз: 5 % детей с поражением печени нуждаются в ее трансплантации в течение первых 4 лет жизни. В некоторых случаях у педиатрических пациентов развивается фульминантная печеночная недостаточность, а иногда — ГЦК.

### АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ

Ключом к успешной диагностике недостаточности  $\alpha$ -1-АТ служит определение уровня  $\alpha$ -1-АТ в сыворотке крови с последующим клиническим исследованием фенотипических проявлений и анализом генотипа при обнаружении низкой концентрации данного белка. Установление

Продолжение на стр. 6 ►

# НЕЗДОРОВОЕ НАСЛЕДСТВО

## Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность в практике детского гастроэнтеролога

◀ Окончание, начало на стр. 4

диагноза позволяет осуществлять генетическое консультирование.

Рекомендации Американского торакального общества / Европейского респираторного общества (American Thoracic Society / European Respiratory Society — ATS/ERS) включают тестирование на дефицит сывороточного  $\alpha$ 1-АТ у всех людей с криптогенными заболеваниями печени, включая новорожденных, детей, взрослых и пожилых.

Биопсия печени для установления диагноза дефицита  $\alpha$ 1-АТ не требуется, хотя это исследование может быть полезно для исключения других причин поражения органа и использовано для определения степени фиброза, изменений паренхимы и стадии заболевания. Результаты гистологического исследования ткани печени сильно варьируют: могут обнаруживаться эозинофильные, глобулярные включения аномального  $\alpha$ 1-АТ, а также фиброз и цирротическая трансформация. Подозрение на дефицит  $\alpha$ 1-АТ должно вызывать присутствие в ткани печени кислото-Шифф-положительных (при окрашивании периодической кислотой Шиффа — PAS), устойчивых к действию диастазы глобул.

Детям с дефицитом  $\alpha$ 1-АТ, затяжной желтухой или рецидивами повышения уровня билирубина после шестимесячного возраста следует проводить обследование для исключения прогрессирующего заболевания печени и признаков портальной гипертензии. Лабораторные исследования должны включать тесты на определение функционального состояния печени, оценку ее синтетической функции и содержания жирорастворимых витаминов в крови. Ежегодно следует определять уровень альфа-фетопротеина (белок плазмы, повышающийся при ГЦК). Стандартных рекомендаций по частоте проведения таких обследований не существует. Необходимо ежегодно выполнять ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с оценкой структуры печени, селезенки и портальной сосудистой сети. Кроме того, УЗИ можно использовать в качестве инструмента скрининга, поскольку пациенты с дефицитом  $\alpha$ 1-АТ подвержены повышенному риску развития рака печени. Если заболевание печени прогрессирует, необходимо сосредоточиться на терапии осложнений портальной гипертензии.

Установить точный диагноз помогает генетическое исследование. Генетическую диагностику рекомендуется проводить следующим категориям:

- взрослым с симптоматической эмфиземой или ХОБЛ;
- взрослым с симптомами бронхиальной астмы с обструкцией дыхательных путей, которая не полностью обратима после агрессивного лечения бронходилататорами;
- пациентам (включая новорожденных, детей и взрослых) с криптогенными заболеваниями печени;
- больным с постоянной обструкцией в тестах на функцию легких при наличии факторов риска (например, курение, неблагоприятные профессиональные факторы);

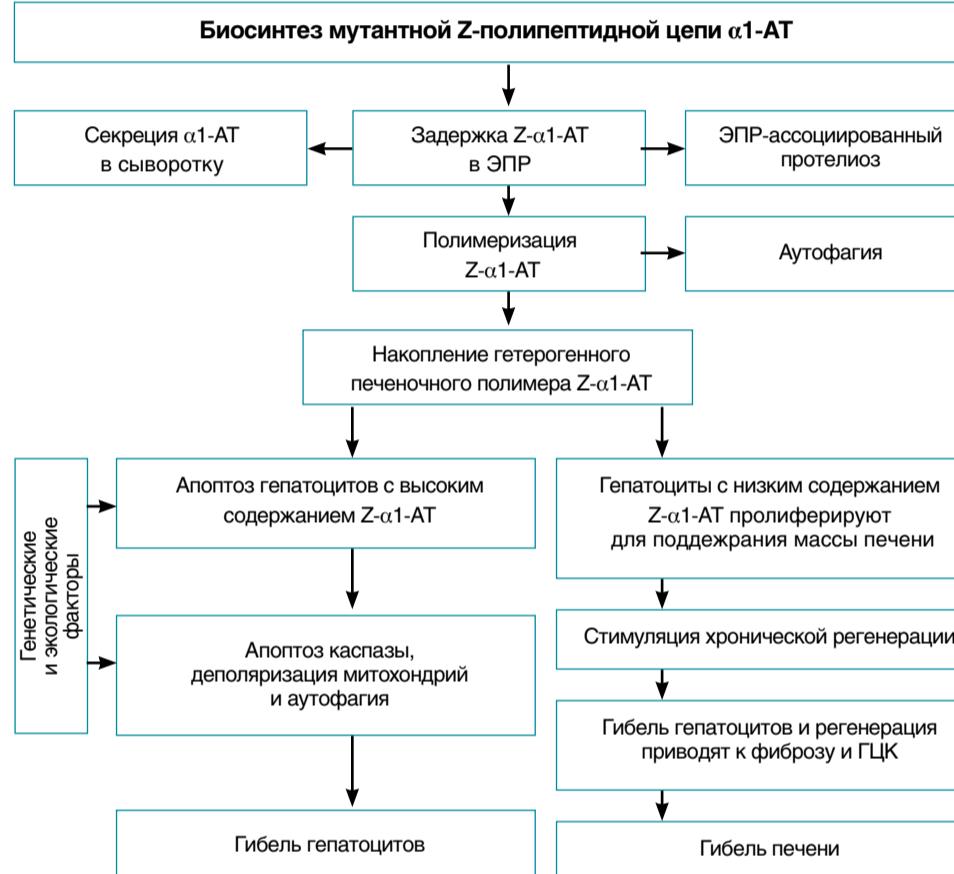
- взрослым с некротическим панникулитом;
- сibsам пациента с дефицитом  $\alpha$ 1-АТ.

Обсуждается необходимость генетического тестирования людей, в чьем семейном анамнезе присутствуют ХОБЛ или заболевания печени, о которых известно, что они не связаны с дефицитом  $\alpha$ 1-АТ.

### МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Так как невозможно спрогнозировать, у каких детей разовьется прогрессирующее заболевание печени, стандартным лечением считается поддерживающая терапия. Подготовкой к ней служит осмотр ребенка гастроэнтерологом, включающий физическое обследование для выявления спленомегалии и признаков портальной гипертензии.

Для пациентов с тяжелым поражением печени, обусловленным дефицитом  $\alpha$ 1-АТ, единственной корректирующей терапией служит трансплантация органа, хотя изучаются несколько возможных методов лечения. Они могут включать



**Рисунок 5. Каскад повреждения печени при недостаточности  $\alpha$ 1-АТ**

Примечание. Каскад повреждения печени при недостаточности  $\alpha$ 1-АТ начинается с биосинтеза мутантной Z-полипептидной цепи  $\alpha$ 1-АТ (Z- $\alpha$ 1-АТ), которая поступает в просвет ЭПР. Z- $\alpha$ 1-АТ задерживается в ЭПР гепатоцита, где подвергается протеолизу. Только 15 % молекул секрецииются в кровеносное русло для выполнения своих функций в организме. Большинство мутантных Z-молекул разлагаются в ЭПР в процессе аутофагии. Однако некоторые молекулы достигают полимеризованной конформации и остаются в гепатоцитах в течение длительного периода. Небольшая популяция гепатоцитов с крупнейшими мутантными Z-белковыми полимерами претерпевает апоптоз или гибель в результате других механизмов, таких как внешние стрессы или окислительно-восстановительное повреждение. Оставшиеся клетки печени размножаются для поддержания гепатоцеллюлярной массы.

Сокращения: АТ — анти трипсин, ЭПР — эндоплазматический ретикулум, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома.

К клиническим признакам, свидетельствующим о дефиците  $\alpha$ 1-АТ, обусловленном генотипом PI\*ZZ в детском возрасте, относятся:

- повышенный уровень трансаминаз и (или) билирубина;
- синдром неонатального гепатита у ребенка;
- гепатомегалия или гепатосplenомегалия у детей и подростков;
- витамин-К-дефицитная коагулопатия;
- симптомы хронического заболевания печени у детей и подростков;
- генотип PI\*ZZ у родственника первой линии.

Факторы, указывающие на потенциально более тяжелый прогноз при поражении печени у детей с генотипом PI\*ZZ:

- неонатальный холестаз;
- мужской пол;
- длительная гипербилирубинемия;
- значительная гепатомегалия;
- ранняя спленомегалия;
- удлиненное протромбиновое время;
- постоянно повышенный уровень гамма-глутамилтранспептида (ГГТП).

препараты, ингибирующие полимеризацию, ускоряющие пути протеолиза, и генную терапию для ингибирования транскрипции или трансляции мутантного Z- $\alpha$ 1-АТ.

**Показания к ТП:** постоянный и рецидивирующий холестаз, ухудшение показателей гемокоагуляции, высокий уровень печеночных ферментов, тяжелый гемерулонефрит, связанный с дефицитом  $\alpha$ 1-АТ, и асцит в результате портальной гипертензии. У детей при генотипе PI\*ZZ с холестазом или хроническим гепатитом с портальной гипертензией, варикозным расширением вен пищевода или ухудшением функции печени ТП не следует откладывать.

Посттрансплантиционные результаты не отличаются от таковых у детей, перенесших ТП по поводу других заболеваний. Уровень дефицита  $\alpha$ 1-АТ в сыворотке крови после ТП нормализуется, что позволяет считать это вмешательство лечебным. ТП стабилизирует функциональное состояние легких.

### ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Хотя сегодня есть доступные, недорогие и простые методы исследования, заболевания печени и легких, вызванные дефицитом  $\alpha$ 1-АТ, диагностируются нечасто, что может быть обусловлено низкой осведомленностью медицинского сообщества о заболеваниях печени и легких, связанных с дефицитом  $\alpha$ 1-АТ. Сходство симптомов поражения легких при дефиците  $\alpha$ 1-АТ с проявлениями обычной (ненаследственной) ХОБЛ и бронхиальной астмой, а также примеры того, что у многих пациентов с дефицитом  $\alpha$ 1-АТ в начале заболевания может отсутствовать клинически значимое нарушение функции легких, добавляет сложности проблеме установления диагноза.

Ключевая особенность диагностики дефицита  $\alpha$ 1-АТ как при заболеваниях печени, так и при заболеваниях легких заключается в том, что однозначные доказательства могут быть получены только по результатам генетического тестирования. Ранняя диагностика необходима, чтобы:

- пациенты с дефицитом  $\alpha$ 1-АТ могли принять меры для сохранения легочной функции ( воздержание от курения, профилактика инфекционных заболеваний);
- члены семьи могли быть обследованы для выявления гетерозиготного носительства;
- могло быть предложено эффективное лечение.

Если заболевание печени вызвано дефицитом  $\alpha$ 1-АТ, то последующее наблюдение должно включать и базовую оценку состояния функции легких. Если она нарушена, пациентов следует проконсультировать у пульмонолога и ежегодно проводить обследование. Дети с дефицитом  $\alpha$ 1-АТ должны проходить регулярное скрининговое обследование для выявления патологии легких по крайней мере один раз в подростковом возрасте, а затем, когда станут взрослыми, — регулярно. Другие ежегодные обследования должны состоять из общего анализа крови и определения маркеров воспаления для поиска признаков других заболеваний, ассоциированных с дефицитом  $\alpha$ 1-АТ (сахарный диабет, воспалительные заболевания кишечника и почек).

Пациенты с поражением легких должны получать традиционную терапию ХОБЛ, вакцинацию и лечение респираторных заболеваний. Детям с обструктивным заболеванием легких вследствие дефицита  $\alpha$ 1-АТ рекомендуется усиленная специфическая терапия с внутривенным введением очищенного  $\alpha$ 1-АТ, что приводит к повышению его уровня в легких, обеспечивает замедление снижения их функции.

Дети и молодые люди с портальной гипертензией должны быть проконсультированы гепатологом для решения вопроса о необходимости и сроках проведения ТП. При прогрессировании заболевания печени необходим мониторинг функции свертывания крови, уровня жирорастворимых витаминов и альбумина. Детям с заболеванием печени, обусловленным дефицитом  $\alpha$ 1-АТ, рекомендуются вакцинация против вирусного гепатита и проверка статуса вакцинированного иммунитета.

Окончание на стр. 11 ►

## ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

# Эндоскопическая хоанопластика без применения стентов у новорожденного

**Атрезия хоан — редкий, но крайне тяжелый врожденный порок развития, при котором у новорожденного отсутствует носовое дыхание. Особенна опасна двусторонняя форма, способная вызвать тяжелую дыхательную недостаточность (ДН) и асфиксию уже в первые минуты жизни. Инновационные технологические решения позволяют выполнить хирургическую коррекцию как у детей старшего возраста, так и в первые дни жизни — с минимальным травматизмом и скорейшей реабилитацией.**



Алан  
Исмаилович  
АСМАНОВ

К.м.н., заведующий отделом острой и хронической патологии уха, горла и носа НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доцент кафедры оториноларингологии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России



Анастасия  
Олеговна  
ГОРИНА

Врач-оториноларинголог оториноларингологического отделения с дневным стационаром НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

## ИСТОРИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Врожденная атрезия хоан (ВАХ) — это порок развития полости носа, характеризующийся полным или частичным защемлением ее задних отделов, при котором нет сообщения полости носа с носоглоткой. ВАХ обусловлена нарушением эмбриогенеза на 8–12-й неделе развития.

Атрезия хоан впервые была описана в 1755 году Иоганном Редером, врачом общей практики и акушером-гинекологом. Он представил новорожденного с полной обструкцией задних отделов полости носа. С тех пор в педиатрической и оториноларингологической практике ВАХ остается проблемой, актуальность которой сложно переоценить, учитывая, что практически все физиологические процессы развития ребенка с момента рождения так или иначе зависят от реализации функций респираторного тракта.

Атрезия хоан подразделяется по нескольким критериям:

1. По стороне поражения различают одностороннюю и двустороннюю

- (встречаются примерно с одинаковой частотой).
2. По степени облитерации выделяют полную и частичную атрезию, причем варианты полной ВАХ встречаются значительно чаще (6:1).
  3. В зависимости от характера атретической мембранны существуют костные (16,3 %), мембранные (10,5 %) и смешанные атрезии (73,2 %).

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клиническая картина атрезии хоан зависит от формы заболевания. Наиболее опасна двусторонняя ВАХ, при которой симптомы гипоксии и даже асфиксии возникают с момента рождения. У младенцев дыхание через рот чаще всего невозможно в связи высоким расположением гортани и большим относительным размером языка. Отсутствие носового дыхания с двух сторон в этом возрасте является жизнеугрожающим состоянием, требующим неотложных реанимационных мероприятий. У новорожденных с двусторонней ВАХ наблюдаются явления острой ДН, втяжение уступчивых мест грудной клетки, цианоз, дети могут издавать характерные звуки: низкочастотный стридор, фырканье, сопение.

Односторонняя атрезия хоан проявляется не столь ярко и часто остается не диагностированной в течение многих лет. Основные признаки: стойкая односторонняя назальная обструкция, перманентное слизисто-гнойное отделяемое с одной стороны, склонность к риносинуситам.

Хотя угроза жизни в этом случае минимальна, длительное отсутствие носового дыхания приводит к хронической гипоксии и задержке развития. Кроме того, нарушаются формирование лицевого скелета (микрогнатия, открытый прикус) и осанка, снижается вентиляция легких, появляются очаги хронической инфекции и патология среднего уха.

## КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД

Более чем у половины пациентов с ВАХ (52,8 %) выявляются другие врожденные пороки развития. У 20,8 % она входит в состав генетических синдромов, чаще всего CHARGE. При этом двусторонняя форма атрезии сочетается с аномалиями в 77,6 % случаев.

У 34 % пациентов встречаются другие болезни дыхательных путей: трахео- и ларингомаляция, стеноз гортани. У 21 % диагностируются аномалии челюстно-лицевой области, включая синдромы Тричера — Коллинза, Пфайффера, Аперта, Крузона, Франческетти, Ди Джорджи, Дауна и Эдвардса. Эффективное восстановление проходимости дыхательных путей у детей с ВАХ является первоочередной задачей.

## ВЫБОР ОПЕРАЦИИ

Лечение врожденной атрезии хоан исключительно хирургическое. Вопрос о сроках операции остается дискуссионным, однако решающими факторами являются тяжесть ДН и опыт хирурга. Если проведение хоанопластики невозможно сразу после рождения, в качестве временной меры накладывают трахеостому.

Классическая операция — хоанотомия. Она включает рассечение атретической мембранны, удаление патологической ткани и установку силиконовых стентов, которые должны оставаться в полости носа 6–8 месяцев. Однако длительное ношение стентов требует постоянного ухода и регулярной санации, а также повышает риск инфекционных осложнений.

Современный подход — эндоскопическая эндоазальная хоанопластика. В НИКИ им. Вельтищева разработана уникальная методика с формированием септальных лоскутов и фиксацией их фибриновым клеем. Главное преимущество — отказ от стентирования, что облегчает уход за ребенком, снижает вероятность рестеноза и может применяться уже с рождения. В клинике оториноларингологии НИКИ им. Вельтищева накоплен самый большой в мире опыт хирургии ВАХ с применением инновационной бесстентовой малоинвазивной методики.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Именно такой подход позволил команде института создать носовое дыхание ребенку первых недель жизни, у которого с рождения появились признаки ДН. Высокопоточная вентиляция через маску не давала эффекта. Ребенок был интубирован в первые часы жизни и мог дышать только при помощи ИВЛ. В клинике, где он находился после рождения, было проведено обследование: зондирование полости носа и компьютерная томография (КТ) головы, по результатам которой был подтвержден диагноз — врожденная двусторонняя атрезия хоан.

В возрасте 10 дней ребенок был транспортирован на ИВЛ бригадой скрой медицинской помощи в НИКИ им. Вельтищева для проведения хоанопластики. Вес на момент поступления — 2220 г. Ребенок от первой беременности, преждевременные роды на 34-й неделе.

В 12 дней ребенку была выполнена эндоскопическая бесстентовая хоанопластика с формированием задних септальных лоскутов и фиксацией их фибриновым клеем. Тампонада полости носа не проводилась.

Оперативное вмешательство включало следующие этапы:

- визуализация дистальных отделов полости носа под эндоскопическим контролем;
- полупроникающий разрез перегородки носа в задних отделах;

Окончание на стр. 11 ►



Рисунок 1. Внешний вид пациента при поступлении. Ребенок на ИВЛ



Рисунок 2. Визуализация атретической мембранны интраоперационно



Рисунок 3. Хирургический этап: удаление атретической мембранны швейвером под эндоскопическим контролем

## НЕОРДИНАРНЫЙ АЛЬЯНС

# Новый подход к поиску генетических причин пороков развития

**Диагностические технологии в арсенале современной медицинской генетики позволяют обнаружить нарушения последовательности ДНК (мутации) — причину широкого спектра заболеваний у детей. Но при всех успехах геномной медицины в знаниях о генетической природе многих патологических состояний остается немало пробелов. Благодаря уникальному альянсу хирургов и цитогенетиков (изучающих хромосомы), исторически сложившемуся в НИКИ Вельтищева, был разработан новый подход к поиску причин пороков развития половой системы, основанный на хромосомном анализе клеток интраоперационных образцов.**



Иван  
Юрьевич  
ЮРОВ

Д.б.н., член-корр. РАН, зав. лабораторией молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний имени профессора С.Г. Ворсаново ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, зав. лабораторией молекулярной генетики и цитогеномики мозга имени профессора Ю.Б. Юрова Института биологической психиатрии ФГБУ «НЦ психического здоровья», профессор кафедры медицинской генетики ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва



Дмитрий  
Анатольевич  
МОРОЗОВ

Д.м.н., профессор, директор НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева и заведующий кафедрой инновационной педиатрии и детской хирургии Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-хирург Минздрава России, Москва

аномалий, затрагивающих несколько или даже несколько десятков генов одновременно. Более того, этот подход к определению патогенности геномных изменений представляется наиболее эффективным для определения молекулярных и клеточных механизмов заболевания, поскольку позволяет не только сделать вывод относительно влияния выявляемой генетической вариабельности на клинические проявления болезни, но также и определять процессы-кандидаты заболевания, внешнее воздействие на которые может лечь в основу патогенетического лечения.

Важно уточнить, что данная методология — основополагающая для молекулярной диагностики генетически обусловленных редких (орфанных) заболеваний, преимущественно связанных с мутациями в одном гене (моногенные синдромы). Тем не менее, когда возникает потребность определить генетические причины недифференцированных форм нарушения развития центральной нервной системы — ЦНС (умственная отсталость, аутистические расстройства, эпилепсия) и врожденных пороков развития (ВПР), приходится констатировать, что диагностические процедуры, основанные на актуальных концепциях поиска генетических причин заболевания, не столь эффективны и не позволяют в полной мере идентифицировать каскад или совокупность патологических процессов в организме, вызванных генетическим дефектом.

Представители отечественной школы медицинской генетики вне зависимости от общемировых тенденций и конъюнктуры никогда не отрицали существование межклеточной вариабельности генома (общей совокупности генетического материала) в организме человека, считая, что в нем всегда имеется определенное количество клеток с геномными нарушениями, увеличение которого служит причиной различных патологических процессов на клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях. Помимо поиска мутаций, которые поражают все клетки организма, приводя к орфанным или относительно редким заболеваниям, ставилась также задача изучения генетических (хромосомных) аномалий в отдельных клетках (соматический мозаицизм или геномные нарушения только в определенной части

и медицинских цитогенетиков (изучающих роль хромосомной патологии в этиологии болезней человека). Было решено провести параллельный анализ геномных/хромосомных вариаций в клетках крови и хромосомной патологии в интраоперационных образцах у детей с крипторхизмом и гипоспадией.

При разработке дизайна работы была де-факто предложена новая концепция поиска генетических причин ВПР. Помимо существующей схемы поиска генетических дефектов в клетках крови была разработана принципиально новая, включающая молекулярно-цитогенетический анализ интраоперационных образцов для выявления тканеспецифической хромосомной нестабильности. Без ложной скромности можно утверждать, что смена концепции полностью себя оправдала. Примечательно также, что исследований генетических причин ВПР в ткани, в которой непосредственно наблюдаются патологические изменения, ранее не проводилось.

## ОТ ОРГАНИЗМА К КЛЕТКЕ

Сегодня поиск мутаций (генных и хромосомных), вызывающих ВПР, осуществляется в основном с помощью геномных технологий, которые не позволяют исследовать отдельные клетки организма. Исключение представляет классический цитогенетический анализ, в ходе которого изучается структура и число хромосом отдельных клеток под световым микроскопом. Однако данный метод имеет небольшое разрешение, не позволяя идентифицировать множество хромосомных мутаций. Тем не менее он необходим (а точнее, незаменим) для выявления геномной нестабильности, проявляющейся в виде изменения числа, структуры и морфологии хромосом (хромосомной нестабильности).

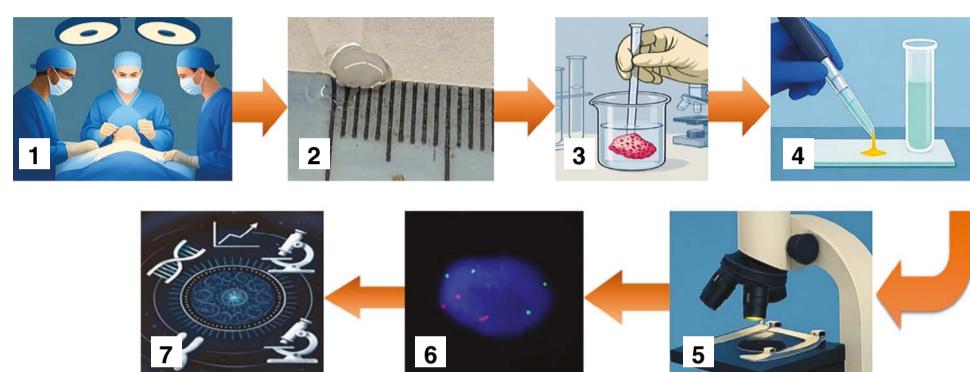
Анеуплоидия (наличие дополнительной/лишней хромосомы или ее потеря в клетке) представляет собой, по-видимому, самую распространенную форму соматических мутаций и геномной нестабильности у человека, и ассоциируется с широчайшим спектром болезней от онкологических до аутоиммунных, от генетических синдромов с мультисистемой патологией до бесплодия, от нейродегенеративных до иммунодефицитных. Неудивительно, что соматическая генетика (изучающая генетические изменения в соматических клетках) в первую очередь фокусируется на этой форме нарушения стабильности генома и хромосомной патологии.

При изучении заболеваний, связанных с нестабильностью генома, недостаточно результатов только полногеномного сканирования на предмет мутаций, которое осуществляется на основе анализа среднестатистического генома, сложенного из последовательностей ДНК нескольких сотен тысяч клеток. Для успешного определения молекулярных и клеточных механизмов клинических проявлений заболевания необходимо также применять методы, позволяющие детектировать нарушения генома в различных тканях (типах клеток). На современном этапе развития медицинской генетики сочетание изучения генома отдельного организма вместе с анализом геномной патологии (不稳定ности) в отдельных клетках этого же организма является не столько оригинальным дизайном исследования в области фундаментальной биомедицины, сколько диагностической потреб-

## СМЕНА КОНЦЕПЦИИ

Безусловно, актуальные концепции поиска генетических причин болезней у детей эффективны, когда речь идет об определенном генетическом заболевании или синдроме. Фактически задача поиска связи генетических дефектов с клиническими проявлениями сводится к сравнительному анализу выявленных мутаций с теми, что уже ранее были обнаружены в качестве ассоциированных с подобным патологическим состоянием, а также были описаны в научной литературе или индексированы в специализированных базах данных. Альтернативный подход к определению патогенности геномных изменений основан на расширенном биоинформационическом анализе последствий изменений последовательности ДНК. Как правило, он применяется при обнаружении ранее неописанных мутаций и хромосомных

## НЕОРДИНАРНЫЙ АЛЬЯНС



**Рисунок.** Схематическое изображение предлагаемого подхода к поиску генетических причин ВПР:

- 1) получение интраоперационных образцов;
- 2) подготовка интраоперационного образца для проведения генетического (молекулярно-цитогенетического) исследования;
- 3) получение клеточной супензии из интраоперационного образца;
- 4) флюоресцентная гибридизация *in situ* (на микроскопическое стекло наносится клеточная супензия и ДНК-зонд для проведения реакции гибридизации при температуре 37 °C);
- 5) микроскопический анализ;
- 6) выявление геномной патологии (наличие дополнительных участков хромосом — зеленых и красных сигналов в клетке >2);
- 7) по результатам решается вопрос о необходимости дальнейшего молекулярно-цитогенетического и цитогенетического мониторинга для своевременного выявления повышенного уровня геномной/хромосомной нестабильности с целью профилактики осложнений или развития хронических заболеваний.

ностью. Оптимальный способ определения тканеспецифических форм геномной патологии — анализ интраоперационных образцов. Таким образом, альянс хирургов и генетиков, несмотря на свою неординарность, стал результатом естественного развития отечественной медицинской науки, ставящей перед собой амбициозные цели определения причин и разработки методов лечения детских болезней, прогноз течения которых выглядит туманным или даже малоперспективным.

**ИССЛЕДОВАНИЕ = ДИАГНОСТИКА**  
Специфика генетической диагностики такова, что большинство наиболее

популярных технологий определения патогенных геномных нарушений и хромосомных аномалий требует существенного научно-исследовательского опыта в области молекулярной генетики, цитогенетики и/или биоинформатики (системной геномики). Между понятиями «цитогенетическое исследование» и «цитогенетическая диагностика» можно поставить не только знак равенства, но и тождества, что также справедливо и для молекулярно-цитогенетического, молекулярно-генетического, биоинформационного исследования-диагностики.

С одной стороны, это создает большую сложность при унификации

диагностических процедур и внедрения алгоритмов машинного обучения для повышения продуктивности, а с другой — позволяет в рамках проведения молекулярной диагностики получать информацию, которую не только можно, но и нужно использовать для разработки научно-обоснованной тактики патогенетического лечения. Отсутствие знаний о таком ключевом звене патогенетического каскада болезни, как тканеспецифическая геномная (хромосомная) нестабильность, не позволяет осуществить корректное ведение пациента с ВПР, а также профилактику послеоперационных осложнений, неэффективности лекарственной терапии и развития хронических заболеваний (например, герминогенных опухолей, ассоциированных с пороками развития половой системы). Наши исследования в области соматической генетики крипторхизма и гипоспадии показали, что хромосомная нестабильность в виде анеуплоидии ассоциируется с этими ВПР. Тот факт, что существует фактическая необходимость анализа нестабильности генома в интраоперационных образцах, лег в основу разработки подхода к поиску генетических причин ВПР (рис.).

Практическим результатом исследования стало понимание того, что детям, у которых выявляется хромосомная нестабильность в клетках крови и интраоперационных образцах, требуется молекулярно-цитогенетический и цитогенетический мониторинг для своевременного выявления увеличения уровня геномной/хромосомной нестабильности и профилактики осложнений или развития хронических заболеваний. При наличии специфических форм хромосомной нестабильности (анеуплоидии) только в клетках интраоперационных образцов соответствующий мониторинг затруднен. Однако мы планируем исследование для определения маркеров в виде нарушения генных сетей, обеспечивающих сохранность стабильности генома, которые

могут быть использованы для прояснения молекулярных и клеточных механизмов, а также своевременного вмешательства для предотвращения развития хронических заболеваний или тканеспецифической дегенерации. Важно отметить, что выявление тканеспецифической хромосомной нестабильности осуществляется с использованием наборов ДНК-зондов для флюоресцентной гибридизации *in situ* из оригинальной коллекции наших лабораторий, то есть зависимость от иностранных производителей сведена к минимуму.

Поскольку результаты генетической диагностики активно используются для определения молекулярных и клеточных механизмов заболеваний, а также имеют критическое значение для разработки тактики патогенетического лечения, неуклонно растет потребность в специалистах, успешно сочетающих компетенции в области медико-биологических исследований (генетика) и клинических дисциплин (детская хирургия). Сегодня есть возможность стать таким специалистом в рамках дополнительного профессионального и послевузовского образования (повышение квалификации и аспирантура соответственно). Более того, ежегодно проводятся несколько отечественных научных конгрессов и конференций, а также научно-практических мероприятий, которые дают возможность более детально погрузиться в данную проблематику. В частности, таким мероприятием является Российской конгресс имени академика Ю.Е. Вельтищева «Иновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». В 2025 году он пройдет в 24-й раз 22–24 октября в отеле «Холидей Инн» в Сокольниках (Москва, ул. Русаковская, д. 24). На конгрессе системно обсуждаются исследования во всех областях педиатрии и практические аспекты применения новых подходов к поиску генетических причин различных заболеваний у детей.

## ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



# Прицельное попадание: таргетная терапия нейробластомы у детей

**Нейробластома (НБ) — злокачественное новообразование (ЗНО), развивающееся из клеток-предшественников симпатической нервной системы (СНС). На долю этой самой частой злокачественной экстракраниальной солидной опухоли детского возраста (и наиболее распространенного ЗНО у новорожденных и младенцев) приходится 7–8 % всех ЗНО у детей до 14 лет. Новообразования могут возникать в брюшной полости, грудной клетке, шее, тазу, реже — в головном мозге. Каждый год в России НБ диагностируют у 300–350 детей при ее распространенности в педиатрической популяции один случай на 100 тыс.**

### МУТАЦИЯ СУПРЕССОРОВ

Эта высокозлокачественная эмбриональная опухоль СНС, возникающая в процессе внутриутробного развития или раннего постнатального периода жизни из нейробластов нервного гребня, встречается главным образом у детей до пяти лет. Дифференцировка нейробластов

нарушается из-за мутаций определенных локусов генов-супрессоров опухолевого роста, что ведет к неконтролируемой пролиферации клеток с развитием злокачественного новообразования (ЗНО). Нейрогенные опухоли преобладают у детей до 5 лет, составляя 80 % всех опухолевых заболеваний, при медиане возраста

на момент постановки диагноза 22 месяца. У мальчиков НБ встречается в 1,2 раза чаще, чем у девочек.

Типичная локализация НБ следующая:

- 35 % случаев приходится на надпочечники;
- 30–35 % — на симпатические ганглии (СГ) забрюшинного пространства;

- 20 % — на СГ заднего средостения;
- 1–5 % — на СГ шеи;
- 2–3 % — на СГ малого таза;
- менее чем в 1 % случаев НБ обнаруживается в вилочковой железе, легких, почке и других органах.

Окончание на стр. 12 ►

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ РЕПОЗИЦИОНИРОВАНИЕ

# Применение ботулотоксина типа А в лечении хронической сиалореи

**История применения ботулотоксина для лечения хронической сиалореи (избыточного слюнотечения) — это яркий пример терапевтического репозиционирования, когда препарат, изначально созданный для одной цели, находит успешное применение в совершенно другой области медицины.**



Татьяна  
Григорьевна  
ОХАПКИНА

К.м.н. невролог, ученый секретарь НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва



Антонина  
Васильевна  
ГРИГОРЬЕВА

К.м.н., невролог НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва



Зарета  
Казбулатовна  
ГОРЧАНОВА

К.м.н., невролог, врач функциональной диагностики, старший научный сотрудник НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

### 2. Расширение областей применения (1990-е гг.)

В 1990-х годах сфера применения ботулинотерапии начала стремительно расширяться. Врачи и исследователи стали применять его для лечения различных неврологических расстройств, связанных с мышечной спasticностью после инсульта, цервикальной дистонией, при лицевом гемиспазме. Параллельно в 1992 году французский врач Жан Карперо случайно заметил, что у пациентов, которым делали инъекции ботулотоксина для коррекции морщин вокруг рта, уменьшалось слюнотечение. Это наблюдение стало отправной точкой для целенаправленных исследований.

### 3. Первые целенаправленные исследования при сиалорее (конец 1990-х — 2000-е гг.).

Первые пилотные исследования использования БТА для лечения хронической сиалореи были проведены на небольших группах пациентов с болезнью Паркинсона, боковым амиотрофическим склерозом (БАС) и детским церебральным параличом (ДЦП) — состояниями, при которых сиалорея является частым и тяжелым симптомом. В июле 2018 года БТА был одобрен FDA для лечения хронической сиалореи, а несколько позже зарегистрирован в России по тому же показанию у детей с двух лет и вошел в клинические рекомендации по лечению детей со спинальной мышечной атрофией (СМА).

**Истинная сиалорея, или гиперсаливация,** сопровождается увеличением продукции слюны и возникает по ряду причин:

#### 1. Прием лекарственных препаратов

- нейролептики (галоперидол, клозапин, рисперидон и оланzapин)
- препараты дигидроксифенилаланина (Л-дофа) (алпразолам, буспирон)
- антиконвульсанты (ламотриджин, клоназепам, клобазам)
- антидепрессанты (венлафаксин)
- снотворные (залеплон)
- ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ривастигмин)
- сердечные гликозиды (дигоксин)
- гипотензивные средства (нифедипин)
- антиаритмики (амиодарон)
- вазодилататоры (пентоксифиллин)
- муколитики (амброксол)
- антибиотики (гентамицин, канамицин)
- воздействие токсинов (пары ртути, пестициды, змеиный яд, таллий, марганец, мышьяк, грибы)
- фосфорорганические токсины

#### 2. Физиологические причины:

- возраст до 36 мес.
- птиализм беременных

#### 3. Местные провоцирующие факторы:

- воспалительные процессы в ротовой полости
- механические факторы (например зубные протезы)

Ложная сиалорея возникает без изменения количества секреции слюнных желез вследствие ряда причин:

1. Когнитивный дефицит, который приводит к невозможности координации процесса глотания;
2. Анatomические особенности ротовой полости;
3. Слабость бульбарной группы мышц.

По данным международных исследований, распространенность проблемы достаточно высока у детей:

1. С ДЦП — 44–58 %, во взрослом возрасте — 10–38 %;
2. Со СМА 1-го типа — 90 % (не получавшие патогенетическую терапию);
3. Со СМА 2-го и 3-го типов — 38 %;
4. При болезни Паркинсона — 70–80 %.

Несмотря на кажущуюся незначительность проблемы, хроническая сиалорея, возникающая по любой причине, может приводить к ряду тяжелых осложнений:

1. Нарушение социального взаимодействия;
2. Аспирация, аспирационные пневмонии;
3. Водно-электролитные нарушения, связанные с обезвоживанием из-за потери жидкости, электролитов и белка со слюной;
4. Затруднение приема пищи;
5. Рост инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей (риниты, гаймориты) и ротовой полости (стоматиты, гингивиты);
6. Инфицирование кожных покровов и развитие дерматита в области рта, причем при выраженной сиалорее (гиперсаливации) может пострадать кожа рук, груди и шеи;
7. Мацерация кожи;
8. Усугубление дизартрии;
9. Неприятный запах изо рта.

#### ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Для лечения хронической сиалореи, вне зависимости от причины ее возникновения, применяются различные препараты:

1. Гликопирролат (разрешен с 18 лет), его эффективность составляет по разным данным 52–85 %;
2. Пластырь со скополамином\*/ гиосцином\* обладает достаточно низкой эффективностью — 44–53 %;
3. Бензтропин\* эффективен в 65–70 % случаев;
4. Тригексифенидил разрешен с 18 лет, эффективность — 33–85 %;
5. Атропин, по данным рандомизированных клинических исследований, не показал различия по сравнению с плацебо;
6. Скополамина гидробромид включен в «Список ядовитых веществ», утвержденный Постановлением правительства России от 29.12.2007 г. № 964. Данное вещество ограничено для перемещения через таможенную границу Евразийского экономического союза.

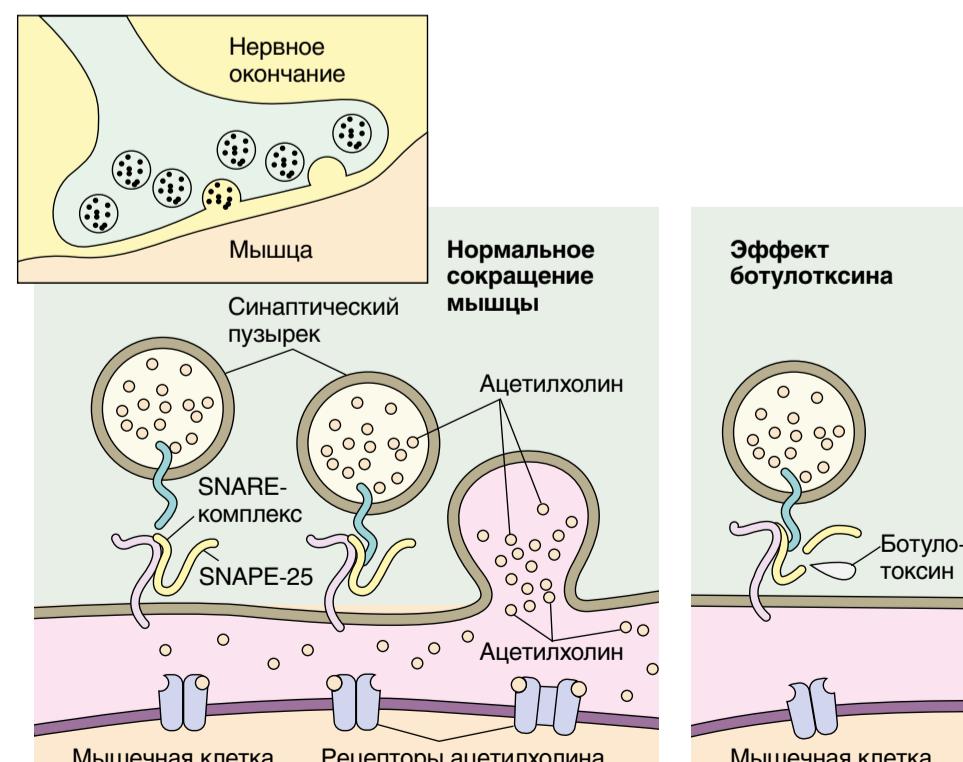


Рисунок 1. Механизм действия ботулотоксина

\*препарат не зарегистрирован в РФ

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ РЕПОЗИЦИОНИРОВАНИЕ



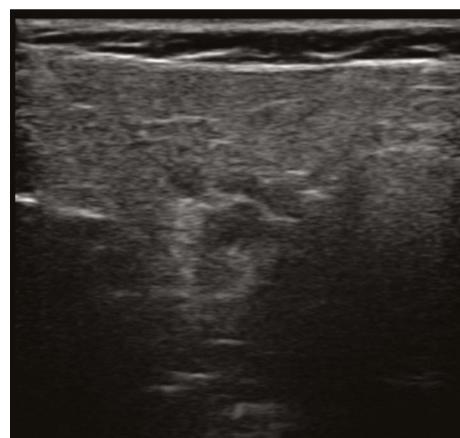
**Рисунок 2.** Пациент с хронической сиалореей

В целом можно говорить о слабой доступности пероральных препаратов и их низкой эффективности в лечении сиалореи, что заставляет искать другие методы терапии. В этой связи на первый план в лечении хронической сиалореи выходит БТА, который, как уже говорилось выше, зарегистрирован в РФ по этому показанию у детей с двух лет и вошел в клинические рекомендации по лечению педиатрических пациентов со СМА. В последние пять лет через НИКИ имени Вельтищева прошло более двухсот детей с хронической сиалореей, получивших лечение БТА. Общая эффективность составила 92 %, что существенно превышает эффективность пероральных препаратов.

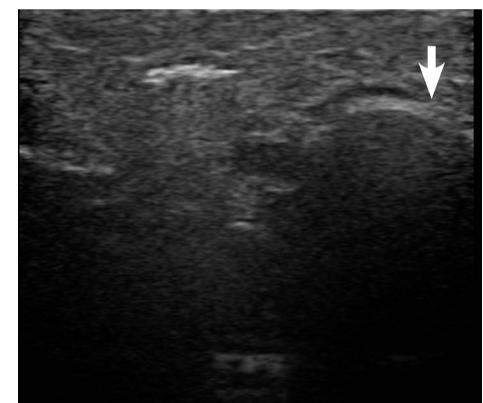
Препарат вводится непосредственно в околоушные и подчелюстные слюнные

### ОСНОВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА БОТУЛИНОТЕРАПИИ

1. Высокая эффективность — значительное снижение выраженности сиалореи.
2. Минимальная инвазивность — процедура выполняется амбулаторно.
3. Обратимость действия, что особенно важно в педиатрической практике.
4. Улучшение качества жизни — снижение нагрузки на ухаживающих, минимизация макерации кожи, улучшение социализации ребенка.



**Рисунок 4.** Околоушная слюнная железа



**Рисунок 5.** Стрелкой отмечен введенный в околоушную слюнную железу ботулотоксин

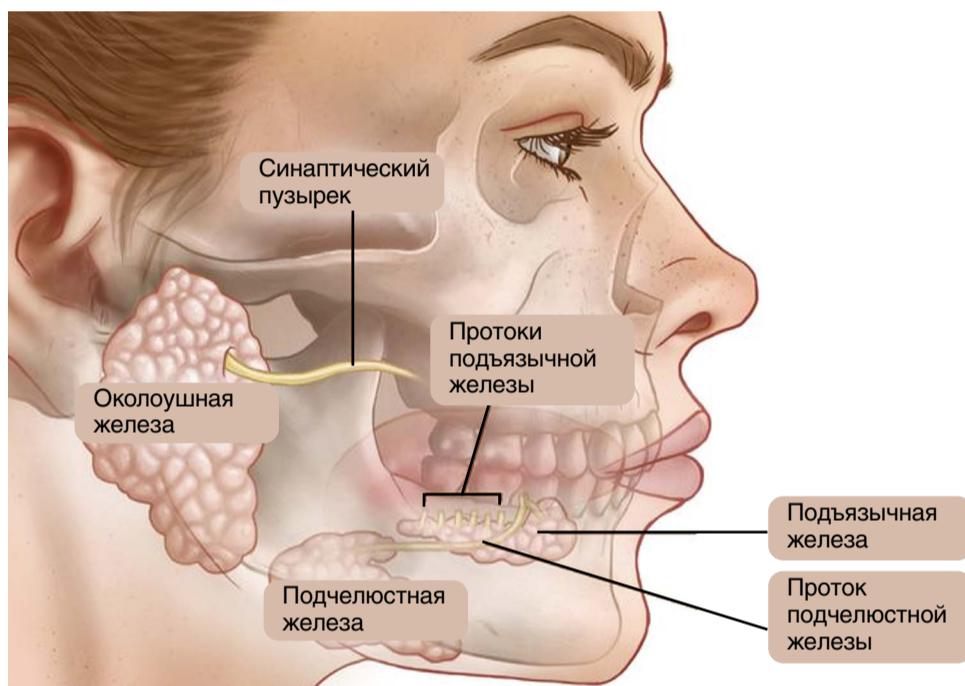
железы (рис. 3) под контролем ультразвука (до введения — рис. 4, после — рис. 5).

Использование БТА для лечения хронической сиалореи у детей с ДЦП и другими неврологическими расстройствами является современным и высокоэффективным стандартом лечения. Метод позволяет обеспечивать продолжительный (в среднем в течение 3–6 месяцев) клинический эффект.

Введение БТА представляет собой перспективный и эффективный подход к лечению хронической сиалореи у детей. Инъекции

ботулотоксина имеют малый риск побочных эффектов и могут быть повторены при необходимости. Тем не менее для достижения максимальной эффективности важно учитывать индивидуальные особенности каждого ребенка, что позволяет точнее подбирать схему лечения и оптимизировать его результаты.

Таким образом, БТА может стать важным инструментом в арсенале педиатров и других специалистов, работающих с детьми, которые страдают от хронической сиалореи вне зависимости от причины ее возникновения.



**Рисунок 3.** Анатомия слюнных желез

## НЕЗДОРОВОЕ НАСЛЕДСТВО

### Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность в практике детского гастроэнтеролога

◀ Окончание, начало на стр. 4

Дефицит  $\alpha$ 1-АТ возникает вследствие вариантов мутаций в гене SERPINA1 (PI), который кодирует продукцию этого белка, а нарушение его синтеза и приводит к усилению протеотоксичности печени. Основной причиной тяжелого дефицита  $\alpha$ 1-АТ является гомозиготный патогенетический вариант PI\*ZZ (генотип PI\*ZZ). У 2–10 % носителей он проявляется в виде неонатального холестаза, а у 20–35 % взрослых — в виде значительного фиброза печени. Как у детей, так и у взрослых может развиться терминальная стадия заболевания печени, требующая ее трансплантации. Гетерозиготный патогенетический вариант PI\*Z (генотип PI\*MZ) является признанным фактором, изменяющим течение заболевания.

У некоторых новорожденных с генотипом PI\*ZZ выявляется неонатальный холестаз. У других детей заболевание печени диагностируется позже при наличии клинических признаков или в результате семействного обследования. У детей с генотипом PI\*ZZ могут наблюдаться симптомы системного процесса, такие как замедление роста, и проявляться признаки нарушений функции

печени легкой и умеренной степени тяжести. Иногда у детей с генотипом PI\*ZZ развиваются прогрессирующий фиброз печени, цирроз и печеночная недостаточность.

Правильный диагноз дефицита  $\alpha$ 1-АТ важен для эффективного клинического наблюдения и генетического консультирования. Обнаружение заболеваний печени, вызванных дефицитом  $\alpha$ 1-АТ у детей, помогает предотвратить развитие заболеваний легких в зрелом возрасте.

Специфического лечения поражения печени при дефиците  $\alpha$ 1-АТ нет — как правило, оно сводится к устранению осложнений заболевания. В редких случаях прогрессирование патологического процесса требует ТП, что дает отличные результаты. Все дети с диагнозом дефицита  $\alpha$ 1-АТ должны находиться под тщательным наблюдением. Пациенты и члены их семьи должны быть предупреждены о необходимости избегать курения, ознакомлены с другими рекомендациями и получать генетическое консультирование, а также проходить генетическое тестирование.

## ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

### Эндоскопическая хоанопластика без применения стентов у новорожденного

◀ Окончание, начало на стр. 7



**Рисунок 4.** Нормализация носового дыхания и сосания через сутки после оперативного вмешательства

- парциальная задняя септотомия;
- резекция атретической мембранны и пластины;

На следующий день ребенок был экстубирован, начал дышать самостоятельно, а через сутки — самостоятельно сосать соску и был переведен на естественное питание (смесь). Для дальнейшего выживания ребенок переведен в отделение неонатологии и уже через неделю выпущен домой в удовлетворительном состоянии при самостоятельном дыхании и питании.

ВАХ требует ранней диагностики и лечения в специализированных центрах. Таким образом, современные инновационные технологии и разработанная и внедренная в клиническую практику методика эндоскопической бесстентовой хоанопластики с использованием септальных лоскутов и фибринового клея позволяет восстановить носовое дыхание у детей даже в первые дни жизни и может служить альтернативой травматичным доступам с применением стентов и трахеостомии.

## ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### Прицельное попадание: таргетная терапия нейробластомы у детей

◀ Окончание, начало на стр. 9

Метастазирует опухоль лимфогенным и гематогенным путями, чаще всего поражая печень, легкие, кости и костный мозг.

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Симптомы НБ разнообразны и неспецифичны: изменение поведения ребенка, снижение его активности, утомляемость, потливость, повышение температуры тела, боли в области первичной опухоли или метастатических очагов. У детей младше двух лет чаще всего встречается сочетание трех симптомов — увеличение живота, лихорадка и снижение веса, а у более старших НБ обычно заявляет о себе болью в пораженных метастазами костях и в животе при его заметном увеличении, запорами и дыхательными нарушениями. Общий опухолевый симптомокомплекс, как правило, формируется за несколько месяцев до обращения к врачу. При локализации НБ в шейно-грудном отделе симпатического ствола на ранних ее стадиях возникают окулосимпатический синдром Бернара — Горнера (птоз, миоз, энотальм, дисгидроз кожи лица на стороне поражения), а также затруднение дыхания и глотания. Поражение заднего средостения ведет к появлению сухого кашля, дыхательных расстройств, деформации грудной клетки, частому срыгиванию. При абдоминальной локализации беспокоят частые периодические боли в животе, понос и рвота без видимых причин, запоры, боль в ногах и руках. Тазовая локализация вызывает нарушение функции соответствующих органов, отеки ног. У детей с большими забрюшинными опухолями бросаются в глаза развитая сеть подкожных вен и развернутые края грудной клетки. Признаки отдаленных метастазов обнаруживаются в виде экзофтальма, кровоизлияний в орбиты, опухолевых узлов на голове. Опухолевое поражение нередко сочетается с пороками развития.

Интересно, что НБ не всегда ведет себя агрессивно, порой она проявляет способность к самопроизвольной регрессии, то есть исчезает без лечения. Так бывает у самых маленьких пациентов. А в некоторых случаях клетки новообразования сами созревают (дифференцируются), и тогда злокачественная опухоль нейробластома превращается в доброкачественную — ганглионеврому (ГН). При этом новообразование проходит через промежуточный этап — ганглионейробластому, совмещающую в себе признаки злокачественной НБ и доброкачественной ГН.

#### СТАДИИ РАЗВИТИЯ

Как и в случае других опухолей, развитие НБ классифицируется в соответствии с Международной системой ее стадирования (International Neuroblastoma Staging System, INSS).

**Стадия I:** Локализованная опухоль, полностью поддающаяся удалению хирург-

ическим путем (возможно, с микроскопическими признаками остаточной опухоли). Отсутствует поражение лимфоузлов с обеих сторон тела, кроме прилежащих к первичной опухоли и удаленных вместе с ней: в них могут содержаться опухолевые клетки.

**Стадия IIА:** Локализованная опухоль с возможностью удаления большей ее части. Отсутствует поражение лимфатических узлов, не примыкающих к первичному очагу, с обеих сторон.

**Стадия IIВ:** Односторонняя опухоль с возможностью полной макроскопической резекции или удаления большей ее части. Есть метастатическое поражение лимфатических узлов на стороне НБ.

**Стадия III:** Нерезектабельная односторонняя опухоль, инфильтративно распространяющаяся за среднюю линию, то есть на противоположную сторону тела с метастатическим поражением близлежащих лимфатических узлов или без него; или односторонняя опухоль с метастазами в лимфоузлах с противоположной стороны; или срединная опухоль с метастазами в лимфатические узлы с обеих сторон.

**Стадия IV:** Распространенная опухоль с отдаленными метастазами в лимфатических узлах, костях, костном мозге, печени и других органах, кроме случаев, относящихся к стадии IVS.

**Стадия IVS:** Локализованная первичная опухоль (как и на стадиях I, IIА или IIВ) с диссиминацией в печень, кожу и/или костный мозг у детей младше года.

Прогноз заболевания зависит от его стадии и возраста ребенка (у совсем крох он зачастую благоприятнее, чем у детей постарше), а также от генетических характеристик НБ и локализации первичного очага. Большинство детей с I-II стадиями опухолевого процесса излечиваются, но при поздней диагностике (которая пока преобладает над ранней) прогноз не столь благоприятен. У больных с IV стадией НБ пятилетняя выживаемость составляет 40–50 %. Однако она постепенно растет благодаря современным опциям лечения. Отдельного упоминания заслуживают младенцы со стадией IVS. Даже при наличии отдаленных метастазов шансы на выживание у них высоки, и это внушиает оптимизм.

#### ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, начинают его с общего и биохимического анализа крови, а также определения в ней уровня нейронспецифической энолазы (НСЕ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). У больных НБ часто бывает повышенна скорость оседания эритроцитов (СОЭ), обнаруживаются тромбоцитоз и анемия разной степени выраженности. Возможны как лейкопения, так и лейкоцитоз. Нередко отмечается сдвиг формулы, в основном за счет метамиелоцитов,

иногда — до миелоцитов. Анализы мочи в подавляющем большинстве случаев не содержат отклонения от нормы, изредка обнаруживаются непостоянная микрогематурия и альбуминемия. В крови и моче определяются опухолевые маркеры — НСЕ, ферритин и ганглиосайды — связанные с мембранными гликопротеинами, присутствующие в плазме большинства больных НБ. При активном росте опухоли их концентрация возрастает в 50 раз. В диагностике НБ большую роль играет биохимическое исследование мочи на наличие катехоламинов, которые метаболизируются в гомоанилиновую и ванилилмандельную кислоты (ГВК и ВМК). В большинстве случаев НБ их уровни в моче бывают повышенны, то же самое касается и концентрации дофамина. Поскольку анализ мочи на катехоламины прост, его можно взять за основу скрининга младенцев на НБ для ее ранней диагностики. Подобный скрининг уже проводится в ряде стран, однако многие случаи НБ, выявляемые с его помощью, на деле заканчиваются самопроизвольной регрессией и не требуют лечения.

При подозрении на нейрогенную опухоль также рекомендованы ультразвуковая томография (УЗВТ), магнитно-резонансная и компьютерная томография (МРТ и КТ), пункция костного мозга из трех точек с цитологическим исследованием, сцинтиграфия с <sup>123</sup>I-метайодобензилгуанидином (MIBG), а также с радиоактивным технецием (<sup>99</sup>Tc). УЗВТ — наиболее распространенный метод диагностики объемных образований в проекции живота. КТ и МРТ применяются для определения распространенности опухолевого процесса. При этом МРТ позволяет точнее определить взаимосвязь опухоли и магистральных сосудов, а также выявить ее интраспинальное распространение. Преимущество КТ заключается в возможности определения кальцификаторов, которые обнаруживаются у большинства больных с НБ. Для исключения метастатического поражения костей используют радиоактивный технеций. А радиоизотопное сканирование с метайодобензилгуанидином (<sup>131</sup>I-mIBG) — аналог гуанетидина, меченного йодом-123, помогает выявить первичную остаточную и рецидивную опухоль, метастатическое поражение костного мозга, костей, лимфатических узлов и мягких тканей. Диагностическая ценность метода составляет более чем 90 %.

К обязательным диагностическим процедурам относятся костномозговая пунктация или трепанобиопсия грудины, крыла подвздошной, пяточной или большеберцовой кости (не менее чем из трех зон). Полученные аспитраты или биоптаты изучают цитологически, иммунологически или с помощью проточной цитометрии. Заключительный этап клинической диагностики — аспирационная или открытая биопсия опухоли с цитологическим, гистологическим, иммунологическим и молекулярно-генетическим исследованием полученного материала.

#### ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

В соответствии со стадией опухоли, ее биохимическими маркерами, генетическими

характеристиками и возрастом ребенка пациентов распределяют в группы низкого, промежуточного и высокого риска. В первом случае достаточно удаления опухоли и последующего наблюдения, во втором — хирургической операции и химиотерапии (ХТ), а при высоком риске необходима интенсивная терапия комбинацией различных методов.

ХТ обычно назначают первым этапом при большой опухоли (особенно распространяющейся на магистральные кровеносные сосуды или врастаящей в позвоночный канал), чтобы сократить ее размеры, а затем провести полное или частичное удаление НБ. Справиться с остаточной опухолью помогают лучевая терапия и (или) дальнейшая химиотерапия. Больным из группы высокого риска после удаления опухоли показана высокодозная ХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, а иногда и аллогенная трансплантация. Но, к сожалению, даже столь интенсивное лечение не всегда может остановить прогрессирование НБ, поэтому поиск новых препаратов для борьбы с этим ЗНО продолжается. Успехи последних лет связаны с использованием при НБ высокого риска препарата динутуксимаб-бета. Это химерное моноклональное антитело IgG1 специфически нацелено на углеводный фрагмент дисалоганглиозида 2 (GD2), который в высокой степени экспрессируется на клетках нейробластомы.

Динутуксимаб-бета входит в стандарт лечения НБ в Европе и США, а в России он был зарегистрирован к применению 2 года назад, но еще за год до этого был включен в перечень препаратов, закупаемых фондом «Круг добра», для лечения детей с орфанными заболеваниями.

Динутуксимаб-бета применяется у пациентов 12 месяцев и старше, ранее получавших индукционную ХТ и достигших как минимум частичного ответа с последующей миелоаблятивной терапией и трансплантацией стволовых клеток, а также у больных с рецидивирующей или рефрактерной НБ в анамнезе, с остаточной болезнью или без нее.

Эффективность динутуксимаба-бета получила достойную оценку в условиях *in vitro* и рандомизированном контролируемом исследовании, в котором сравнивалось применение препарата с интерлейкином-2 (ИЛ-2) или без него в качестве первой линии терапии у пациентов с НБ высокого риска и в двух одногрупповых исследованиях при рецидивирующем/рефрактерном заболевании. По итогам данных работ, у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным заболеванием и у не достигших полного ответа после первой линии терапии препарат рекомендуется комбинировать с ИЛ-2. В целом же благодаря появлению динутуксимаба-бета надежду на излечение от НБ получили больные с самыми глубокими ее стадиями и самым неблагоприятным прогнозом, что не может не радовать.