

целью которого является создание новой модели поведения общества по обеспечению права детей на охрану здоровья в новых условиях.

С целью определения единых подходов к совершенствованию государственной политики по сохранению здоровья детей, профилактики заболеваний, детской инвалидности, усилению межведомственного взаимодействия в решении данных вопросов, считаем целесообразным разработать Концепцию государственной политики в области охраны здоровья детей в Российской Федерации.

Учитывая изложенное, к основным направлениям совершенствования охраны здоровья детей следует отнести следующие:

- обеспечение достаточного уровня финансирования системы мер по охране здоровья матери и ребенка в объеме не менее 30% консолидированного бюджета здравоохранения;
- повышение структурной эффективности здравоохранения в части охраны материнства и детства;
- дальнейшее развитие сети дневных стационаров для детей всех типов и по профилю заболевания;

- дальнейшее развитие специализированного коечного фонда для детей с созданием межрайонных специализированных центров;

- дальнейшее развитие реанимационно-консультативных центров;

- мониторинг здоровья детей и мониторинг младенческой смертности;

- внедрение периконцепционной профилактики врожденных пороков;

- формирование территориальных и федерального регистра врожденных и наследственных заболеваний и пороков;

- увеличение объема мероприятий по медицинской профилактике на основе внедрения современных технологий, переноса части объемов помощи из стационарного сектора в амбулаторный;

- совершенствование медико-социальной, психологической помощи детям из многодетных, неполных семей, имеющих физические и психические ограничения, беспризорным и безнадзорным.

© Бочков Н.П., 2004

ГЕНЕТИКА В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Академик РАМН Н.П. Бочков

Наследственные болезни — это эволюционные следы биологической природы человека. Они чрезвычайно разнообразны по нозологическим формам, затрагивают все органы и системы. Их частота составляет около 3—5% среди новорожденных. Они обуславливают не менее 30% ранней детской смертности и значительную часть инвалидности с детства. Не менее 90% всех наследственных болезней проявляются в детском возрасте. Число нозологических форм наследственных болезней огромное — более 4000. Педиатры первыми принимают на себя клинко-диагностический удар от сложных случаев наследственной патологии. Вот почему генетические технологии в современной педиатрии занимают заметное место и будут оставаться в ней в не меньшем объеме, чем сейчас, в ближайшие десятилетия.

Сложность задач педиатра в повседневной работе по вопросам наследственной патологии заключается в многообразии форм и клиническом полиморфизме каждого заболевания.

Любому специалисту, каким бы он не обладал опытом, трудно диагностически ориентироваться в огромном море болезней обмена или морфологических пороков развития. Отсюда ясно, что нужна совместная, организационно скоординированная работа педиатра и клинического генетика.

Основой новых знаний по наследственной патологии для педиатрии является прогресс генетики человека. Прогресс этот внушительный в последнее десятилетие (рис. 1). Геном человека секвенирован полностью. Половина его — около 15 тыс. генов — на конец 2003 г. изучена детально, т.е. каждый ген охарактеризован и по строению, и по функции.

Более того, можно уже говорить о патологической анатомии генома человека (рис. 2). Более тысячи болезней представлены уже на картах хромосом. Каждая болезнь зарегистрирована в определенном локусе: например, синдром Эллерса—Данло VI типа — в хромосоме 1, муковисцидоз — в хромосоме 7, мукополисахаридоз VI типа — в хромосоме 5 и др.

Импульсом для дальнейшего развития генетики человека, безусловно, является клиническая медицина. Педиатрам сегодня нужны данные не только по структуре генов, но и по их функциям, первичным продуктам (протеомам), регуляции функций, межгеновым взаимодействиям. И к этому генетики уже идут.

Генетическая методология сегодня распространяется на главные разделы педиатрии: этиологическая идентификация или нозологизация болезней, понимание патогенеза на молекулярном уровне,

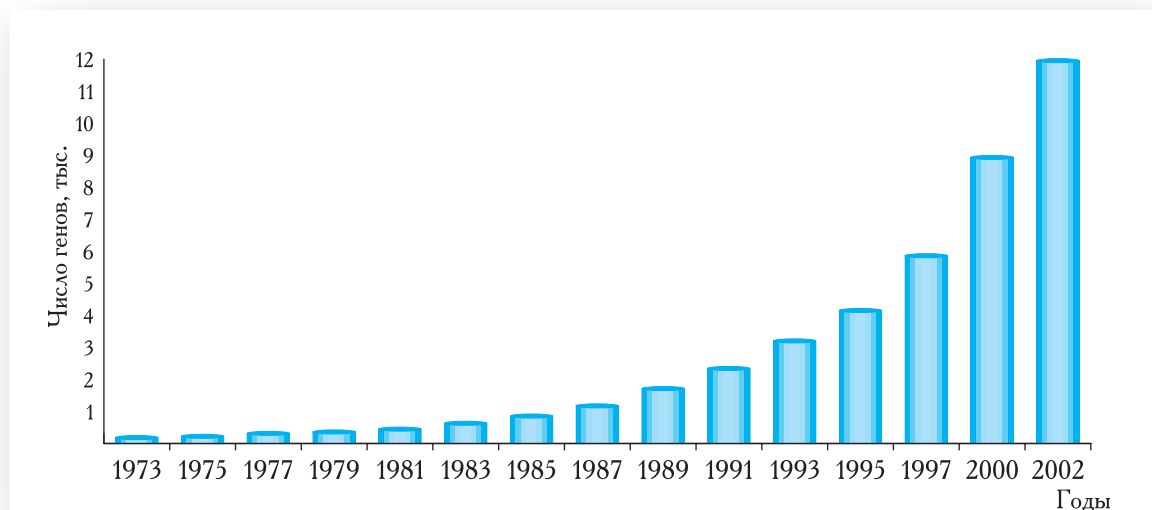


Рис. 1. Динамика обнаружения генов человека.

методы диагностики, объяснение клинической картины и методы лечения.

Одной из трудных проблем в любом разделе клинической медицины является идентификация нозологических форм. Не случайно в учебниках классификации болезней всегда отводится заметное место.

Генетические подходы в педиатрии позволяют вычленять наследственные болезни или объединять их в зависимости от генов, их определяющих, а не просто по клинической картине. Генетики нередко приводят цифры числа наследственных болезней более 4000, хотя определенно можно говорить, согласно каталогу Маккьюсика, пока о четко очерченных и генетически самостоятельных 1000 болезней. Безусловно, дальнейшее уточнение нозологических форм приведет к увеличению их числа, возможно свыше 4000—5000. Можно даже полагать, что будут описаны нозологические формы, исчерпывающиеся одним случаем. Такова уже точность оценки генетической этиологии.

Значение генетики для идентификации болезней можно видеть на примере болезней соединительной ткани, исходя из последних данных по генам коллагена. В синтезе 27 типов коллагена принимают участие 42 гена. Мутации в них многообразны. Уже известно более 1300 мутаций в 23 из 42 генов.

Группы генетически изученных наследственных болезней коллагена, обусловленные мутациями в генах коллагена, представлены следующими заболеваниями: 1) несовершенный остеогенез; 2) различные типы синдрома Элерса—Данло; 3) различные хондродисплазии; 4) синдром Альпорта; 5) миопатия Бетлема и мышечная дистрофия Ульриха; 6) буллезный эпидермолиз (две формы); 7) дистрофия эндотелия роговицы (две формы); 8) синдром Ноблоха.

Этот пример показывает глубокое проникновение генетики в педиатрические проблемы с этио-

логической точки зрения. Разные нозологические группы обусловлены мутациями в генах, отвечающих за синтез коллагена. Совершенно очевидно, что для педиатра в таких случаях необходимо генетическое «подкрепление». Поскольку каждая из этих форм — болезнь редкая, то дифференциальный диагноз может быть проведен только совместно педиатром и генетиком, вооруженным лабораторными методами.

Можно было бы привести много примеров подобного рода. Продемонстрированное — это не исключение, а правило в современной генетике и педиатрии.

Благодаря накопленным огромным данным по изучению отдельных форм наследственных болезней сформулированы принципиальные положения о звеньях их патогенеза (рис. 3). Этиологией болезни является мутантный аллель, который приводит к патологическому первичному продукту гена (протеому) или к отсутствию продукта гена. Последующая цепь биохимических процессов нарушается, наступает изменение в клетках-мишенях, органах. Так формируется болезнь. При всем многообразии генных болезней — это их общая закономерность. Знание патогенеза на молекулярном и клеточном уровне помогает концентрировать диагностические или лечебные усилия на критических точках.

Чем глубже анализируется природа наследственности человека, тем больше знаний реализуется в методах диагностики и лечения болезней. Современную педиатрию нельзя представить без генетических методов диагностики, а крупную больницу — без генетической лаборатории.

Цитогенетические методы за 40 лет, когда были впервые описаны хромосомные болезни, проделали огромный путь, и их разрешающая сила сегодня приближается к геному уровню. Пройден путь от обнаружения тельца полового хроматина

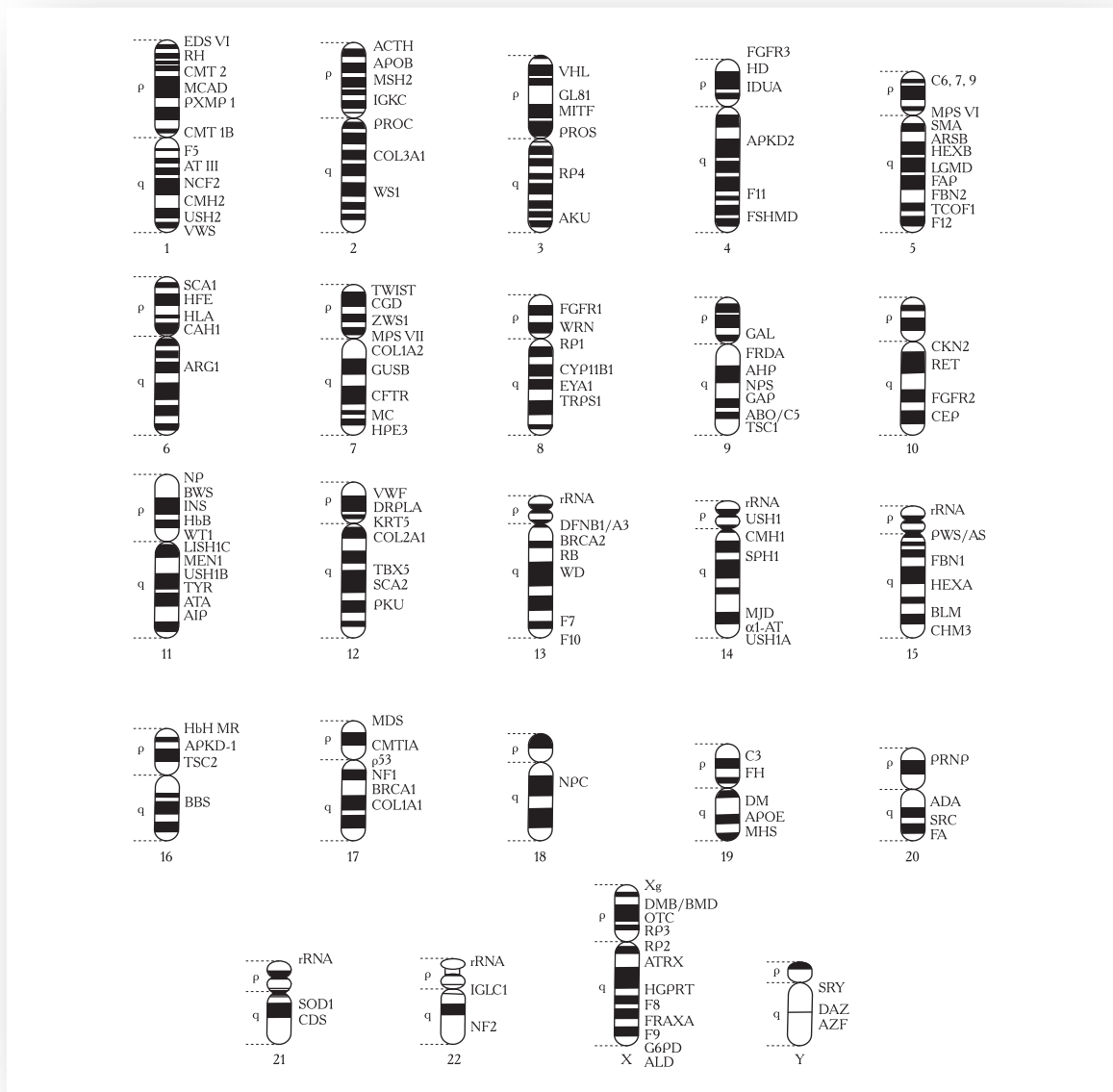


Рис. 2. Патологическая анатомия генома человека.

и измененного числа хромосом до выявления мельчайших перестроек. Наиболее поразительным является выявление избыточной или недостающей хромосомы в интерфазных ядрах.

С помощью современных цитогенетических методов обеспечивается надежная диагностика не только выраженных врожденных цитогенетических аномалий, но и небольших нарушений хромосом, ведущих к новообразованиям, синдромам Лангера—Гидеона, Прадера—Вилли и многим другим. Цитогенетические методы очень часто используют в диагностике и дифференциальной диагностике лейкозов, оценке их рецидивов, эффективности лечения, поскольку специфические аномалии (транслокации, делеции) в определенных хромосомах определяют развитие лейкозов.

Большим прорывом в клиническую медицину стала генодиагностика. Во-первых, технология ре-

комбинантных нуклеиновых кислот обеспечила создание многочисленных генетических методов для медицины. Во-вторых, в последние 15 лет совершен прорыв в изучении генома человека, в том числе генов, контролирующих внутриутробное и постнатальное развитие. А если известен ген, то возможна и генодиагностика.

В педиатрии все шире используются многочисленные методы генодиагностики. Если известны мутации в гене, то метод направлен на их детекцию. Используют следующие методы детекции известных мутаций: 1) рестрикционный анализ; 2) аллель-специфичная ПЦР; 3) ПЦР в реальном времени; 4) пробы Taq Man; 5) молекулярные бакены; 6) гибридизация с аллель-специфичными олигонуклеотидами; 7) аллель-специфичная лигазная реакция; 8) минисеквенирование; 9) пиросеквенирование. Чувствительность и специфичность мето-



Рис. 3. Принципиальная схема патогенеза наследственных болезней.

дов высокая. В каждом конкретном случае отбирается тот или другой метод. Методы очень точные. Они позволяют однозначно определять мутацию на уровне ДНК, даже при разнице в одно основание.

Если мутации, вызывающие болезнь, еще не известны, то используют скрининговые методы поиска мутаций: 1) анализ макроперестроек ДНК-блоттингом по Саузерну; 2) анализ полиморфизма конформации одноцепочечной ДНК; 3) электрофорез двуцепочечной ДНК в градиенте денатуранта; 4) гетеродуплексный анализ; 5) денатурирующая

высокоэффективная жидкостная хроматография; 6) химическое обнаружение неспаренных нуклеотидов; 7) защита от РНК-азы.

Молекулярные основы методов четкие, хотя чувствительность методов не абсолютна, а главное — их отрицательная предсказательная сила невелика, т.е. если не обнаружено изменений, это не значит, что их нет на самом деле.

Из возможных вариантов генодиагностики, а их много, алгоритм ее будет следующим (рис. 4). Прежде всего должны быть обоснованные клинические показания для ее проведения. Это оценка и микроаномалий развития, и антропометрических показателей, и синдромологический анализ данных клинического осмотра.

Если ген еще не известен, но его локализация в хромосоме установлена, то можно использовать косвенный метод — так называемый метод сцепления генов. Передачу патологического гена оценивают по унаследованию хромосомы от больного родителя на основе полиморфных ДНК-маркеров. Метод достаточно точный, но только при условии, если есть возможность обследовать родителей, а иногда и близких родственников.

Прямые методы позволяют проводить диагностику при обследовании только больного. Это их преимущество.

Если одним из методов детектируется мутантный аллель, то диагноз подтверждается, если нет, то надо проводить скрининг мутаций. Скрининг мутаций проводится в тех случаях, когда характер мутации неизвестен. При этом выявляется наличие мутации как таковой. Далее ее расшифровывают более утонченными методами, и в после-

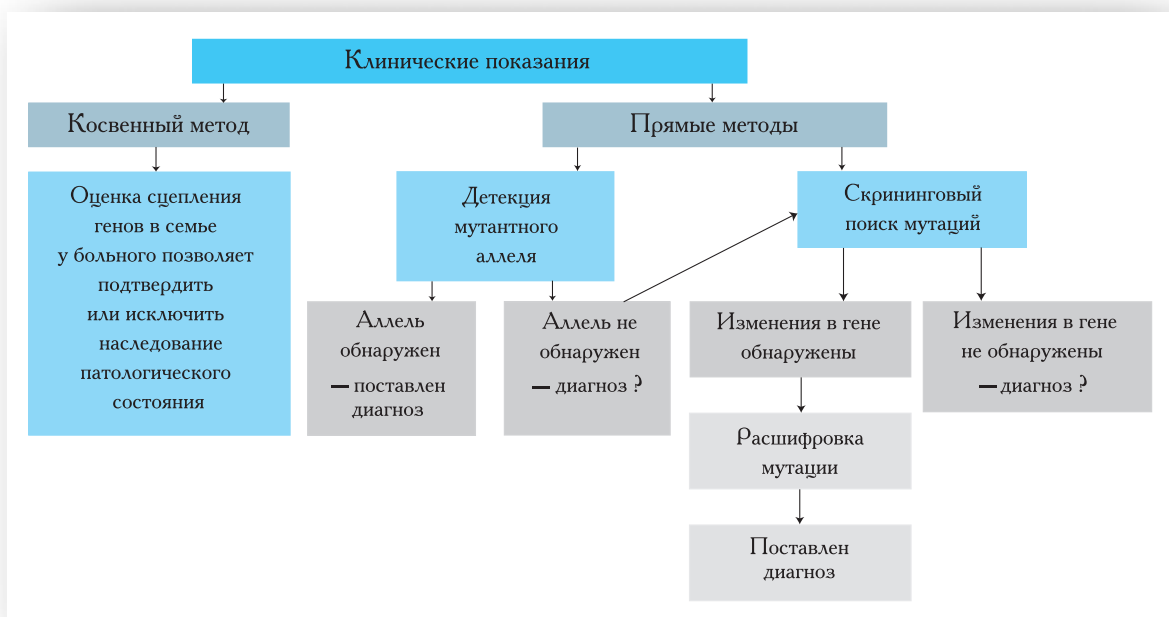


Рис. 4. Алгоритм генодиагностики наследственных заболеваний.

дующем у других пациентов для ее диагностики используют уже методы детекции аллеля.

К генетическим технологиям можно отнести и биохимические методы диагностики наследственных болезней, поскольку их разработка обоснована генетическими открытиями закономерностей экспрессии генов и обнаружения первичных продуктов генов. Круг болезней, диагностируемых на уровне первичного продукта гена или метаболита, существенно расширился. Современный уровень биохимической диагностики отличается высокой точностью и возможной конструкцией двух типов просеивающих программ. Один тип — это программа массовой неонатальной диагностики болезней на доклинических стадиях заболевания. Второй тип относится к обследованию ребенка с подозрением на наследственную болезнь на основании клинической картины.

Идентификация метаболитов и протеомов с помощью самых современных технологий, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография, бомбардировка быстрыми нейтронами, масс-спектрометрия и др., позволяет диагностировать наследственные болезни обмена веществ при достаточно высокой степени автоматизации анализа.

Наряду с «молекуляризацией» современной генетики отмечается ее компьютеризация. И научная «охота» за генами болезней, и практическая диагностика наследственной патологии не могут сегодня обходиться без компьютерных технологий и систем, назначение которых — ускорение и объективизация диагноза из множества генетически разнородных, но клинически сходных синдромов и болезней.

Современные позиции в лечении наследственных болезней направлены на прицельные поиски патогенетических методов (табл. 1). Современное патогенетически обоснованное лечение обеспечивает выздоровление у 15% больных, а у 50% с лишним достигает существенного улучшения. Лечение должно проводиться под строгим биохимическим контролем, что у нас в стране не всегда обеспечивается. Многообещающая генная терапия быстрых успехов не принесла. Она скорее принесла разочарование. Природа не легко раскрывает свои секреты. Ни один метод генной терапии ни в одной стране не утвержден. Продолжаются еще только клинические испытания. Возможно, что объединение генной терапии с техникой стволовых клеток даст желаемые результаты, но исследования в этом направлении только начинаются.

Генетические знания в практике педиатра реализуются в индивидуальных подходах к лекарственному лечению. Этот раздел генетики и клинической фармакологии называется фармакогенетикой, который является одним из блестящих примеров проникновения генетических методов и технологий в анализ осложнений или случаев неэффективности лекарственного лечения. Предмет ее исследований — наследственные различия в реак-

Таблица 1

Примеры различных методов лечения наследственных болезней

Методы лечения	Примеры болезней
Индукция ферментов лекарствами	Врожденная негемолитическая желтуха
Замещение недостающего фермента/белка	Иммунодефициты, гемофилия, болезнь Гоше
Замещение недостающего витамина или кофермента	Гомоцистинурия, ацидемии, витамин D-резистентный рахит
Замещение недостающего продукта	Врожденная гиперплазия надпочечников, врожденный гипотиреоз
Ограничение поступления субстрата с пищей	Фенилкетонурия, галактоземия, семейная гиперхолестеринемия
Лечение лекарствами	Злокачественная гипертермия, муковисцидоз, болезнь Вильсона, цистинурия
Исключение лекарств/пищи	Порфирия, гиполактаземия
Замещение пораженных тканей	Поликистоз почек, болезнь Фабри
Удаление пораженных органов или их частей	Наследственный сфероцитоз, семейный аденоматозный полипоз

циях организма на лекарства (патологические и парадоксальные реакции, механизмы повышенной чувствительности и толерантности). Все ступени фармакокинетического процесса осуществляются с помощью специфических и неспецифических ферментов, белков. Судьба каждого лекарства на каком-то фармакокинетическом этапе связана с полиморфной системой фермента, транспортного белка, рецептора, ионного канала и других клеточных мишеней. Именно это и обуславливает весьма разнородные реакции индивидов на лекарства, с чем сталкиваются педиатры на практике.

Современные генетические сведения позволяют выявлять нарушения метаболизма лекарств в обеих фазах биотрансформации лекарств (табл. 2).

Первая фаза — превращение лекарств в гидрофильную активную форму — осуществляется семейством ферментов цитохрома P450 и микросомальными эпоксидгидролазами. Особое внимание в последние годы было уделено цитохромам. Оказалось, что около 60% лекарств метаболизируется в организме ферментами этой системы. Почти половина их являются полиморфными со следующими вариациями: неактивные в метаболизме, качественно измененный обмен, сниженный обмен, повышенный обмен. Например, обнаружены полностью неактивные аллели многих ферментов

Таблица 2

**Основные ферменты, ответственные
за биотрансформацию лекарств**

Название фермента	Результат действия
Фаза I	
Изоформы семейства цитохрома P450 Микросомальные эпоксидгидролазы	Преобразование лекарств, короткоживущие электрофильные формы
Фаза II	
Сульфотрансферазы N-ацетилтрансферазы Глютатион-S-трансферазы N-, O- и S-метилтрансферазы и др.	Перевод промежуточных метаболитов в водорастворимые нетоксические соединения, которые выводятся из организма

цитохрома P450. Такие аллели в гомозиготном состоянии ведут к полному отсутствию метаболизма лекарств. Частота неактивных аллелей, ведущих к снижению или полному отсутствию метаболизма лекарств, в некоторых популяциях составляет 10—20%. В случае мутаций, определяющих сверхбыстрый метаболизм, лекарство не вызовет лечебного эффекта, потому что оно быстро выводится из организма.

Во второй фазе биотрансформации действуют другие ферменты, обеспечивающие выведение лекарств из организма. Наследственные нарушения

этих ферментов приведут к изменению фармакодинамики лекарства.

Лекарства проявляют свои свойства через взаимодействие с рецепторами, белками сигнальной трансдукции, контроля клеточного цикла, ионными каналами. Многие гены, кодирующие такие лекарственные мишени, полиморфны. Мутантные их формы приводят к нарушению специфических взаимодействий лекарства и мишени. Примером полиморфизма β -адренергического рецептора и аномального лекарственного эффекта является нарушенная у некоторых детей чувствительность к β -антагонистам при бронхиальной астме. Другим примером могут быть мутации в гене риадинорецептора, обуславливающие злокачественную гипертермию при действии наркозных газов.

Необходимость диагностики наследственных аномалий метаболизма лекарств более чем очевидна. В настоящее время на основе геномных исследований созданы высокоразрешающие методы для распознавания фармакогенетических мутаций. Это позволяет проводить генотипирование пациентов при выборе стратегии лекарственного лечения.

В разные периоды развития педиатрии были разные горячие точки прогресса: инфекционная патология, питание и уход, инструментальная диагностика и др. В настоящее время такой горячей точкой для педиатрии является генетика. Она дает врачу-педиатру новые представления о нозологических формах, о патогенезе, обеспечивает педиатрическую службу точными методами диагностики и прицельными методами лечения.

© Володин Н.Н., 2004

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: ПРОБЛЕМЫ, ПУТИ И УСЛОВИЯ ИХ РЕШЕНИЯ

*Президент Российской Ассоциации специалистов
перинатальной медицины академик РАМН Н.Н. Володин*

Ровно 4 года назад в своем докладе на 5-м Конгрессе педиатров России «Неотложные состояния у детей», посвященном проблеме интенсивной терапии и реанимации новорожденных детей, я обратил внимание аудитории на два очень важных факта, которые, с одной стороны, вселяли оптимизм и уверенность в правильности стратегии нашей профессиональной деятельности, с другой — указывали на необходимость безотлагательного проведения ревизии принятых методических подходов лечебно-диагностической тактики в неонатологии с выявлением слабых звеньев, которые во многом определяют проблемы здоровья пациентов в последующем. О первом свидетельствовала положительная дина-

мика показателей младенческой смертности за период 1992—1999 гг. Но высказывалось опасение, что эта динамика не будет устойчивой. Второй факт подтверждается статистическими данными, которые указывают на то, что в результате сохранения жизни детям с низкой и экстремально низкой массой тела, а также доношенным детям с тяжелой врожденной патологией из года в год возрастает частота выявления инвалидизации у детей в различные возрастные периоды. Именно на этом конгрессе мы все согласились с девизом своей профессиональной деятельности в новом столетии: «Наша задача не только сохранить жизнь ребенку, но и обеспечить качество его здоровья».