

Трудности
диагностики
2

Когнитивный
портрет
3

Синдром
Альпорта
4

С геномом
по жизни
8

НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМУ
КЛИНИЧЕСКОМУ
ИНСТИТУТУ
ПЕДИАТРИИ — 95 ЛЕТ!
стр. 10

www.medvedomosti.media/pediatrics/



ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Бесплатная подписка на газету <http://abvpress.ru/registration> № 3 (22) 2022



ОТ РЕДАКЦИИ



Александр
Григорьевич
РУМЯНЦЕВ

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

Уважаемые коллеги!

В 2023 году нам предстоит переход к массовому неонатальному скринингу (НС) на 36 наследственных заболеваний. Это позволит ежегодно спасать не менее 3000 детей против 350–500, сохранявших жизни благодаря проводившемуся с 2006 года НС на 5 заболеваний (фенилкетонурия, муковисцидоз, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром, галактоземия). Пилотные исследования распространенности обменных заболеваний в 8 субъектах РФ позволяют выявлять методом масс-спектрометрии не менее 1000 детей, нуждающихся в терапии и наблюдении у педиатров и клинических генетиков. Скрининг на СМА и иммунодефициты с помощью ПЦР поможет снизить на доклиническом уровне смертность младенцев с генетическим диагнозом СМА за счет генной терапии (онасемноген абепарвовек) и ТГСК у детей с Т-клеточной лимфоцитопенией.

По данным пилотных исследований, большую часть группы риска составляют дети с Т-клеточной и В-клеточной лимфоцитопенией. Для них нужно разработать алгоритм постнатальной диагностики, включающий повторный постнатальный скрининг на ПИД, проточную цитометрию, генетическую панель на ПИД и, в крайнем случае, полногеномное секвенирование. Эти исследования выполняются в специализированных федеральных учреждениях.

Нормативные документы по расширенному НС подготовлены. 21 апреля 2022 года издан приказ № 274н Минздрава РФ (зарегистрирован в Минюсте 13.06.2022). В нем определены межрегиональные центры диагностики генетических заболеваний и референс-центры по нозологиям. Следующий этап требует подготовки порядков постнатальной диагностики, лечения и диспансерного наблюдения детей из групп риска в первичной и специализированной педиатрической службе страны.

ГРУППА РИСКА

Легочная гипертензия у детей: пути решения проблемы

Легочная гипертензия (ЛГ) — тяжелое, хроническое легочно-сердечное заболевание с неблагоприятным прогнозом, приводящее к инвалидизации и сокращению продолжительности жизни ребенка в 100 % случаев. Продлить ее можно с помощью правильной диагностики и современной терапии.



Ирина
Михайловна
МИКЛАШЕВИЧ

К.м.н., зав. детским кардиологическим отделением
Научно-исследовательского клинического
института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава
России»

ПЕДИАТРУ НА ЗАМЕТКУ

В отсутствие своевременного и адекватного патогенетического лечения средняя продолжительность жизни не превышает одного года, а пятилетняя выживаемость таких больных — около 30 %. По данным международных регистров ЛГ, при правильной диагностике, адекватной своевременной терапии и регулярном мониторинге в условиях специализированных центров пятилетняя выживаемость может достигать 70–80 %, однако смертность все еще остается серьезной проблемой.

Клиническая классификация включает пять основных групп ЛГ, объединяемых общими патоморфологическими, гемодинамическими, клиническими

признаками и, соответственно, общей стратегией терапии:

- ЛГ, включая легочную артериальную гипертензию (ЛАГ);
- ЛГ, ассоциированную с заболеваниями левых камер сердца;
- ЛГ при заболеваниях легких;
- ЛГ, связанную с обструкцией легочных артерий;
- группу коморбидных заболеваний, ассоциированных со сложными многофакторными механизмами формирования ЛГ.

и нарушением легочной перфузии. Увеличение постнагрузки и избыточное напряжение миокарда приводят к нарушению биоэнергетики кардиомиоцитов, запуская целый каскад нейрогормональных, биохимических и иммунологических реакций ремоделирования сердечной мышцы.

Основные клинические проявления (утомляемость, одышка при физической нагрузке и кашель) обусловлены снижением легочной перфузии, низким сердеч-

Распространенность ЛГ (на миллион детей) варьирует от 20–40 случаев в Европе до 25,7–32,6 — в США.
Эпидемиология ЛГ в РФ неизвестна

Основным патоморфологическим проявлением ЛГ служит легочная васкулопатия в виде концентрического ремоделирования легочных сосудов вплоть до их полной облитерации, стойкой патологической вазоконстрикции с формированием плексиформных изменений и присоединением периваскулярных воспалительных реакций. Структурные изменения легочной сосудистой стенки сопровождаются функциональными нарушениями: прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопро-

тивлением и крайне неспецифичны. Это ведет к поздней диагностике уже на развернутой стадии заболевания, когда появляются прогрессирующая одышка, обмороки, кровохарканье, гепатоспленомегалия, периферические отеки, асцит, гидроторакс, аритмии.

Основными причинами гибели ребенка с ЛГ являются декомпенсация правожелудочковой недостаточности, легочный криз, легочное кровотечение, тяжелые нарушения сердечного ритма и проводимости.

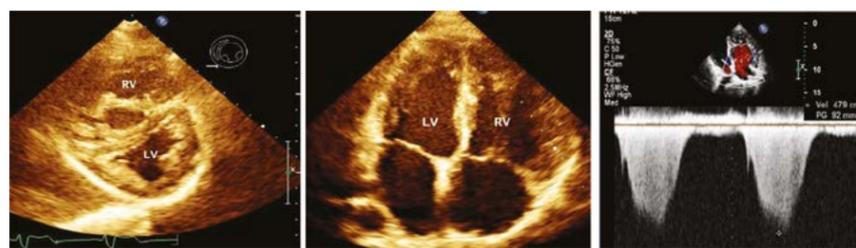
ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

При подозрении на ЛГ необходимо провести:

- всестороннюю оценку медицинского анамнеза, в том числе семейного;
- оценку жалоб ребенка и родителей;
- физикальное обследование;
- стандартную электрокардиографию (ЭКГ);
- трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) и рентгенографию грудной клетки.

ЭхоКГ по протоколу ЛГ — основной метод скрининга и динамического наблюдения за течением заболевания (рис. 1).

Продолжение на стр. 2



Расчетное систолическое давление в легочной артерии по градиенту трикуспидальной регургитации с учетом давления в правом предсердии = 102 мм рт. ст.

Рисунок 1. Ребенок, 10 лет. Эхокардиографические признаки легочной гипертензии: выраженная эксцентричная гипертрофия правого желудочка; дилатация правого предсердия. Компрессия, D-форма левого желудочка в систолу и диастолу

ГРУППА РИСКА

Легочная гипертензия у детей: пути решения проблемы

◀ Продолжение, начало на стр. 1

Это исследование незамедлительно проводится при появлении жалоб на прогрессирующую одышку, снижении толерантности к физической нагрузке, синкопе неустановленного генеза, регистрации критериев ЛГ на ЭКГ. При этом золотым стандартом диагностики являются данные инвазивной оценки параметров гемодинамики.

В зависимости от уровня поражения легочного сосудистого русла выделяют прекапиллярную, посткапиллярную и комбинированные формы ЛГ (рис. 2).

Точное установление клинического класса ЛГ требует обширного диагностического поиска с проведением лабораторных тестов и исследований, в том числе необходимых:

- определение уровня мозгового натрийуретического пептида;
- мультиспиральная компьютерная томография — ангиография легких;
- вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких;
- магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением;
- определение функции легких с бодиплетизмографией и оценкой их диффузионной способности;
- диагностика функции печени;
- скрининг на системные заболевания соединительной ткани, ВИЧ-инфекцию, паразитарную инвазию и др.

симптомов до установления диагноза проходит около двух лет. В течение этого времени заболевание прогрессирует. Поскольку оно редкое и у специалистов нет опыта в его распознавании, часть пациентов длительно и безуспешно наблюдается с диагнозами «бронхиальная астма», «эпилепсия» и др. Некоторые из них не доживают до прижизненной правильной диагностики.

Критерий постановки диагноза ЛГ

Среднее давление в легочной артерии — более 20 мм рт. ст., определяемое у доношенных детей старше трех месяцев жизни при катетеризации полостей сердца

Все дети с предполагаемым или уже установленным диагнозом ЛГ должны проходить обследование с последующим наблюдением в специализированном центре ЛГ при участии мультидисциплинарной команды специалистов, имеющих опыт работы с этой сложной группой пациентов. При правильной организации процесса оказания помощи детям с ЛГ преимущества имеют многопрофильные, а не узкоспециализированные клиники. В команду должны вхо-

- эффективность различных лекарственных средств и их взаимодействия при возможных комбинациях;
- лекарственное взаимодействие с сопутствующими препаратами (рис. 3).

Относительно недавно в клиническую практику вошли новые хирургические и интервенционные методы паллиативного лечения детей с тяжелой ЛАГ, включая атриосептостомию и анастомоз Поттса, позволяющие снизить избыточное давление в правом желудочке, уменьшить компрессию, улучшить релаксацию левого желудочка и увеличить системный выброс.

Выбор тактики лечения ЛГ у детей обусловлен ее гемодинамическим типом и клиническим классом, результатами стратификации риска (низкий, промежуточный, высокий), включая результаты теста на вазореактивность, а также ответом на ранее проводимую терапию.

Достижение глобальных целей терапии ЛГ у конкретного пациента требует, как правило, комбинации тактических решений и включает:

- общие мероприятия;
- поддержание функции правого желудочка;
- терапию сердечной недостаточности;
- профилактику и лечение тромбозов;
- оксигенотерапию;
- коррекцию дефицита железа;
- таргетную терапию ЛАГ (подавление патологической вазоконстрикции и сдерживание структурного ремоделирования легочных сосудов);
- лечение основного заболевания (в случае ассоциированных форм);
- хирургическое лечение ЛГ.

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для всех детей с ЛАГ разработаны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск быстрого прогрессирования заболевания:

- ограничение физических нагрузок;
- профилактика инфекционных заболеваний;
- своевременное лечение болевого синдрома, синдрома гипервозбудимости, гипертермии, гиповолемии, электролитных и метаболических нарушений;
- предупреждение беременности у девочек-подростков.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЛАГ

Современная ЛАГ-специфическая терапия воздействует на три основных звена патогенеза этого заболевания, в основе каждого из которых лежит эндотелиальная дисфункция, включая пути эндотелина, оксида азота/циклического гуанозинмонофосфата и простациклина. Сегодня в распоряжении врачей есть пять групп препаратов патогенетической терапии ЛГ:

1. антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) (бозентан, амбризентан, мацитантан);

2. препараты влияющие на путь NO-цГМФ, включая оксид азота, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФД5) (силденафил, тадалафил);
 - стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат;
 - синтетические аналоги эндогенного простациклина (эпопростенол, илопрост, трепростинил, берапрост);
 - агонист рецепторов простациклина селексипаг.

В России для использования у больных с ЛАГ зарегистрированы семь препаратов (бозентан, амбризентан, мацитантан, силденафил, риоцигуат, ингаляционный илопрост, селексипаг), и только один из них, бозентан, разрешен к применению в детском возрасте. Остальные могут назначаться детям off-label по решению врачебной комиссии при наличии информированного согласия пациента и/или его родителей. Решение о назначении ребенку вазодилатирующей терапии основано на результатах инвазивного теста на вазореактивность.

Начальная специфическая терапия рекомендована детям с верифицированной ЛАГ при соблюдении следующих условий:

- отрицательный тест на вазореактивность;
- отсутствие или неустойчивый ответ на терапию блокаторами кальциевых каналов;
- наличие противопоказаний к назначению блокаторов кальциевых каналов.

Тактика ЛАГ-специфической терапии (выбор монотерапии или комбинации ЛАГ-специфических препаратов) определяется после проведения стратификации риска с учетом клинических, гемодинамических и функциональных характеристик больного.

Стартовая монотерапия специфическими вазодилататорами рекомендована детям с ЛАГ при минимальном риске (симптомы отсутствуют, ФК I).

Детям с ЛАГ, соответствующей критериям промежуточного риска, рекомендуется стартовая двойная или тройная терапия, включая АРЭ, иФД5 или/и селексипаг, для снижения выраженности симптомов, улучшения прогноза и достижения критериев низкого риска.

У больных с ЛАГ высокого риска следует рассмотреть незамедлительное начало тройной комбинированной ЛАГ-терапии с применением ингаляционных или внутривенных простаноидов, АРЭ, иФД5.

Основной целью любой терапии ЛГ является перевод пациента из группы высокого или промежуточного риска в группу низкого риска со стабильным удержанием соответствующих показателей, это ключевой фактор, определяющий выживаемость детей с ЛГ (рис. 3).

ПРЕКАПИЛЛЯРНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

- ✓ Среднее давление в легочной артерии составляет > 20 мм рт. ст.
- ✓ Давление заклинивания легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст.
- ✓ Индекс легочного сосудистого сопротивления ≥ 3 Ед. Вуда/м²
- ✓ Диастолический транспульмональный градиент ≥ 7 мм рт. ст. — дополнительный критерий

ИЗОЛИРОВАННАЯ ПОСТКАПИЛЛЯРНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

- ✓ Среднее давление в легочной артерии составляет > 20 мм рт. ст.
- ✓ Давление заклинивания легочной артерии > 15 мм рт. ст.
- ✓ Индекс легочного сосудистого сопротивления < 3 Ед. Вуда/м²
- ✓ Диастолический транспульмональный градиент < 7 мм рт. ст. — дополнительный критерий

КОМБИНИРОВАННАЯ ПРЕ- И ПОСТКАПИЛЛЯРНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

- ✓ Среднее давление в легочной артерии составляет > 20 мм рт. ст.
- ✓ Давление заклинивания легочной артерии > 15 мм рт. ст.
- ✓ Индекс легочного сосудистого сопротивления ≥ 3 Ед. Вуда/м²
- ✓ Диастолический транспульмональный градиент ≥ 7 мм рт. ст. — дополнительный критерий

Рисунок 2. Гемодинамическая классификация легочной гипертензии у детей

Важной частью диагностики ЛГ является определение функционального класса (ФК) ребенка. При этом в качестве критериев диагностики используется не только клиническая симптоматика при физических нагрузках, но и темпы его роста и развития. Для более объективной оценки функциональных способностей ребенка проводят тест шестиминутной ходьбы и кардиопульмональный тест.

Ранняя диагностика и своевременная, адекватная тяжести комбинированная терапия — основные факторы, дающие надежду на выживаемость таких больных. В среднем с появления первых

дальше специалисты с опытом и знаниями в области диагностики и лечения ЛГ, прошедшие специальную подготовку.

СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ

Вне зависимости от этиологии лечение ЛГ направлено на облегчение симптомов, улучшение качества жизни больных, предупреждение прогрессирования заболевания, насколько это возможно, и увеличение продолжительности жизни. Алгоритм лечебной тактики в отношении ЛАГ у детей представляет собой комплексную стратегию. Оценке подлежат:

- тяжесть и прогноз заболевания в каждом конкретном случае;

Ранняя диагностика и своевременная комбинированная терапия – вот что дает надежду на выживаемость больных ЛГ. С появления первых симптомов до постановки диагноза проходит около двух лет, а болезнь тем временем прогрессирует. Учитывая ее редкость и отсутствие опыта у специалистов, такие дети подолгу наблюдаются с диагнозами «бронхиальная астма» и «эпилепсия»

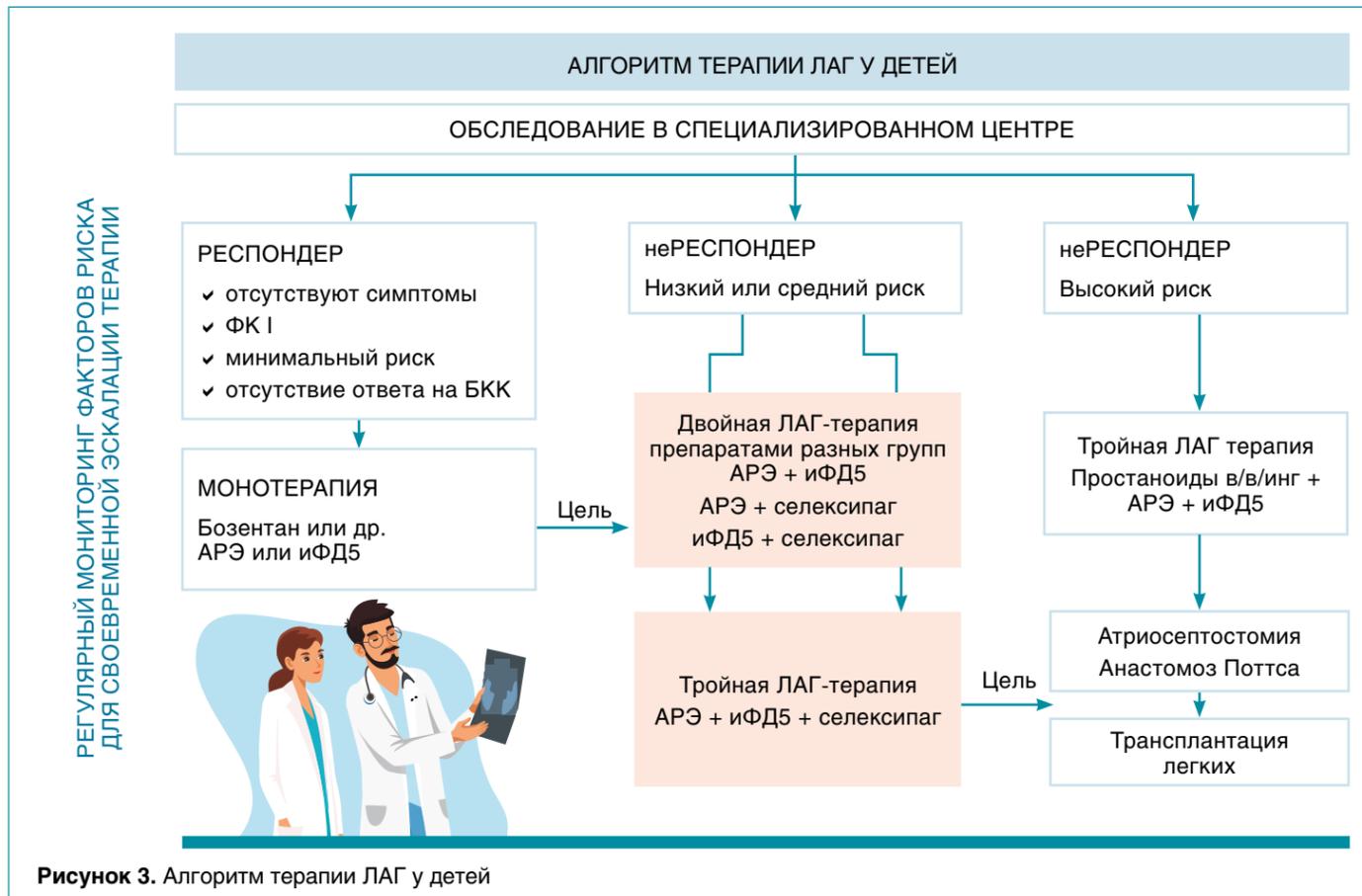


Рисунок 3. Алгоритм терапии ЛАГ у детей

ЛГ наиболее рациональной следует считать систему закупок в регионах, предполагающую создание определенного запаса ЛАГ-специфических препаратов, чтобы пациент мог получить лекарственное обеспечение в нужном объеме сразу после выписки из стационара.

ЛАГ создает значительную финансовую нагрузку на региональные системы здравоохранения. Для ее снижения с 2021 года дети с ассоциированными формами ЛАГ получили возможность лекарственного обеспечения селексипагом из средств государственного фонда «Круг добра».

Для своевременного и непрерывного оказания медицинской помощи пациентам с ЛГ планируется разработать и внедрить единую для всех регионов РФ модель маршрутизации пациентов со следующими обязательными элементами:

- ответственный ЛАГ-специалист в регионе;
- ЛПУ в регионе, где наблюдаются пациенты с ЛАГ;
- взаимодействие междисциплинарной команды специалистов;
- порядок взаимодействия между федеральным экспертным центром и региональным ЛПУ;
- установленные сроки оказания медицинской помощи пациентам с ЛАГ;
- порядок назначения ЛАГ-специфической терапии;
- форма учета пациентов с ЛАГ, которая в дальнейшем может быть интегрирована в федеральный регистр.

Своевременность диагностики, правильная оценка степени тяжести состояния на основании стратификации риска и назначение адекватной тяжести комбинированной медикаментозной и хирургической терапии — вот три главных

условия успешного ведения этой группы больных. Эффективность подобранной в условиях специализированного центра терапии может нивелироваться при несвоевременном лекарственном обеспечении пациента по месту жительства.

К сожалению, с момента выписки препарата до его получения больным может проходить от нескольких месяцев до полугода, что угрожает прогрессированием заболевания. С учетом быстрого прогрессирования и жизнеугрожающего статуса

НОВОСТИ

Как объективизировать задержку психоречевого развития у дошкольников?

Оценка когнитивных функций (КФ) детей старшего дошкольного возраста (5–7 лет) с задержкой психоречевого развития (ЗПР) оказывается субъективной из-за отсутствия четких критериев диагностики. Сделать оценку более объективной поможет разработанное отечественными педиатрами компьютерное тестирование.

Результат исследования КФ зависит от настроения ребенка и от того, сумел ли врач установить с ним контакт, а еще от опыта доктора и его характера. При гиподиагностике ЗПР мы упускаем золотой период реабилитации, наиболее благоприятный для лечебно-коррекционных мероприятий. А из-за гипердиагностики ребенок может быть определен в школу несоответствующего коррекционного типа несмотря на частичную сохранность КФ. Большую проблему представляют позднее обращение к врачу, выжидательная позиция родителей и педиатров, отсутствие знаний о корреляции КФ между собой. Это приводит к ошибочному мнению о наличии у ребенка изолированной речевой задержки без сопутствующего дефицита восприятия, внимания, мышления и памяти. Вот почему столь необходимо скрининговое обследование для быстрой и объективной оценки реальной картины когнитивного профиля ребенка и выбора эффективных методов лечебно-педагогической коррекции.

В НИИ медицинского приборостроения РАМН отечественными учеными разработан компьютерный психофизиологический комплекс «Психомат-99», с помощью которого можно обследовать детей разного возраста и, получая объективные количественные показатели, оценивать наличие и степень нарушений КФ. Первые работы с использованием компьютерного психофизиологического комплекса (КПФК) «Психомат-99» проводились в Научном центре здоровья детей еще в 1995 году. Были обследованы дети с различными заболеваниями (аллергическими, психоневрологическими, ревматическими).

В дальнейшем область применения компьютерного комплекса расширилась. Получены нормативные показатели КФ у детей от 8 до 17 лет. Это позволило запустить популяционные обследования школьников России. Однако, учитывая сложности тестирования детей с ЗПР, эта когорта до сих пор остается без охвата и персонализированных рекомендаций. Информацию о ЗПР у ребенка с нарушением речи с недоверием воспринимают родители. Наглядно донести до них эту информацию помогает предъявление количественных результатов обследования с помощью компьютерного комплекса. Объективные данные являются более веским аргументом и с большей вероятностью могут мотивировать родителей к организации медико-педагогической помощи ребенку.

БОЛЕЗНЬ ПО НАСЛЕДСТВУ

Синдром Альпорта: история длиною в век

В последние 10 лет к синдрому Альпорта (СА), проявляющемуся прогрессирующей нефропатией, нейросенсорной тугоухостью и патологией глаз, приковано пристальное внимание как специалистов, так и пациентских организаций. Огромные усилия направлены на поиски методов лечения, способных кардинально изменить прогноз заболевания таких больных. О достижениях в этой области и пойдет речь в статье.



Марина
Евгеньевна
АКСЁНОВА

К.м.н., в.н.с. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой, нефролог консультативного отделения НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» и консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

ИСТОРИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Семейный случай геморрагического нефрита с прогрессирующим снижением функции почек впервые описан в 1923 г. Четырьмя годами позже южноафриканский врач Артур Сесил Альпорт (1880–1959) обратил внимание на сочетание нейросенсорной тугоухости и нефропатии у ранее описанных британских пациентов. Альпорт объединил два симптома (тугоухость и геморрагический нефрит) в синдром с предполагаемым аутосомно-доминантным характером наследования, названный впоследствии в его честь.

СА — наследственное прогрессирующее заболевание, вызванное мутацией в генах α_3 -, α_4 -, α_5 -цепей коллагена IV типа ($COL4A3$, $COL4A4$, $COL4A5$), характеризующееся развитием нефропатии в переменном сочетании с нейросенсорной тугоухостью и патологией органов зрения (рис. 1). Гены α_3 -, α_4 -цепей коллагена IV типа ($COL4A3$, $COL4A4$) локализованы на второй хромосоме. Гетеро- или гомозиготная мутация в них вызывает аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный вариант СА соответственно. Патогенные варианты в гене, кодиру-

ющем α_5 -цепь ($COL4A5$), расположенном на X-хромосоме, ведут к развитию X-сцепленного варианта заболевания. Как правило, оно передается из поколения в поколение. Лишь 10–15 % случаев СА обусловлены спонтанными мутациями.

Исторически считается, что распространенность синдрома в среднем составляет один случай на 5000–10 000 человек. Однако эти данные не учитывают женщин с X-сцепленным вариантом заболевания (которых до недавнего времени рассматривали как носителей мутаций в гене $COL4A5$), а также пациентов с нетипичной клинической картиной и изолированной доброкачественной микрогематурией. Согласно результатам секвенирования экзома 200 000 здоровых людей (Genomics England Research Consortium), опубликованным в 2021 г., распространенность патогенных вариантов в генах $COL4A3$ и $COL4A4$ в популяции составляет 1 случай на 200 человек, патогенных вариантов в гене $COL4A5$ — 1 на 2000 человек. Это значит, что частота СА значительно выше предполагавшейся ранее. И если в России, согласно данным Росстата за 2021 г., проживает около 145 млн человек, включая 33 млн детей и подростков (0–19 лет), то более миллиона жителей нашей страны, в том числе около 350 тыс детей и подростков имеют СА.

В структуре наследственной нефрологической патологии у детей СА занимает второе место после аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, отвечая за 0,3–2,2 % всех случаев терминальной хронической почечной недостаточности в молодом возрасте.

Развитие СА связано с нарушением синтеза α_3 -, α_4 -, α_5 -цепей коллагена IV типа, которые образуют гетеротримеры, со-

ставляющие основу базальной мембраны почечных клубочков, хрусталика, сетчатки и роговицы глаза, улитки внутреннего уха и легких. Снижение или отсутствие синтеза одной из α -цепей приводит к изменению структуры базальных мембран, их химической и механической нестабильности, нарушению их функции с течением времени.

ОРГАН-МИШЕНЬ

Основным проявлением СА, определяющим прогноз пациентов, служит заболевание почек. Гетеротримеры α_3 -, α_4 -, α_5 -цепей коллагена IV типа составляют основу базальной мембраны почечных клубочков, осуществляющих фильтрацию. Ранний симптом нефропатии — постоянная гломерулярная гематурия (более 80 % дисморфных эритроцитов в осадке мочи) разной степени выраженности. Это объясняется способностью эритроцитов проникать через дефекты в базальной мембране клубочков. Современные исследования показывают, что причиной гломерулярной микрогематурии у детей, в том числе при отсутствии семейного анамнеза, является прежде всего СА: по данным детской клиники Техаса, на его долю приходится около половины случаев гематурии. У некоторых пациентов на фоне интеркуррентных заболеваний возникают эпизоды макрогематурии. Согласно данным нашей клиники, макрогематурия встречается у трети детей с X-сцепленным СА, преимущественно в возрасте от 1 до 4 лет, с одинаковой частотой у мальчиков и девочек. По мере прогрессирования заболевания почек к гематурии последовательно присоединяются альбуминурия, протеинурия и снижение клубочковой фильтрации.

Прогрессирование нефропатии при СА связывают с растяжением «дефектных»

гломерулярных базальных мембран, не справляющихся с нагрузкой нормальным внутрикапиллярным давлением, с активацией всех клеток почечных клубочков (эндотелиальных, мезангиальных, подоцитарных), на которые передается это избыточное давление, с синтезом цитокинов и белков, направленных на восстановление поврежденной базальной мембраны.

Механизм повреждения гломерул легче понять, если представить гломерулярный капилляр в виде шланга, внутренний слой которого выстлан эндотелием, средний представлен армированной сеткой, состоящей из гетеротримеров коллагена, а наружный образован подоцитами. При подаче жидкости в шланг с дефектным армированным каркасом растягивается и внутренний слой, лишённый опоры, и наружный, подвергающийся непривычному давлению. В начальной стадии компенсаторные механизмы способны поддерживать нормальную функцию капилляра клубочка. Но ни один из множества синтезируемых матричных белков (ламинин, α_1 - и α_2 -цепи коллагена IV типа, нидоген и др.) не может сравниться по прочности с α_3 -, α_4 -, α_5 -гетеротримерами. Поэтому, когда фильтрационная нагрузка на гломерулы физиологически увеличивается с возрастом, компенсаторных механизмов становится недостаточно. При микроскопии капилляры клубочков выглядят растянутыми, с утолщенными рыхлыми и дезорганизованными базальными мембранами. Подоциты, пытаясь покрыть все более увеличивающуюся площадь «растянутых» капилляров, гипертрофируются, их ножки распластаются, утрачивают связь с базальной мембраной.

В результате потери подоцитов и избыточного синтеза матричных белков развивается склероз гломерул и интерстиция, сопровождающийся появлением протеинурии и снижением фильтрационной функции почек.

Выделяют несколько стадий нефропатии при СА, имеющих клинические и морфологические особенности (табл. 1):

- изолированная гематурия, которой на морфологическом уровне соответствуют тонкие гломерулярные базальные мембраны, сохранные подоциты;
- стадии (1) альбуминурии и (2) протеинурии, когда отмечаются очаговое утолщение/расслоение базальных мембран клубочков и подоцитопатия;
- стадии (3 и 4) снижения фильтрационной функции почек с диффузным утолщением и расслоением гломерулярных базальных мембран и гломерулосклерозом разной степени выраженности.



Рисунок 1. Клинические проявления синдрома Альпорта

Иллюстрации: Gubler M., 2008; Kashtan C., 2009; Gale D., 2013

Таблица 1. Клинические стадии гломерулопатии при синдроме Альпорта

Стадия нефропатии	Лабораторная характеристика
0	Микрогематурия: альбумин/креатинин мочи < 30 мг/г
1	Альбуминурия: альбумин/креатинин мочи 30–300 мг/г
2	Протеинурия: альбумин/креатинин мочи > 300 мг/г
3	Снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м ²
4	Терминальная почечная недостаточность

Исходя из патогенеза, очевидно, что на темпы прогрессирования нефропатии при СА влияют:

- степень нарушения синтеза α_3 -, α_4 -, α_5 -цепей коллагена (характер мутации генов COL4A3, COL4A4, COL4A5);
- функциональные особенности подоцитов и их способность к адаптации (наличие других генетических вариантов/полиморфизма подоцитарных генов);
- факторы, способствующие повышенной нагрузке на гломерулы или гиперфильтрации (относительное/абсолютное уменьшение количества гломерул: недоношенность тяжелой степени, ожирение, единственная почка и другие);
- сопутствующие острые и хронические заболевания почек, приводящие к повреждению гломерул за счет других механизмов (гломерулонефрит, диабетическая нефропатия);
- артериальная гипертензия (АГ) и другие факторы кардиоваскулярного риска.

Для улучшения нефрологического прогноза пациентов необходимо устранить все модифицируемые факторы риска прогрессирования нефропатии и как можно раньше снизить внутривнутрипочечное давление.

СЛУХ И ЗРЕНИЕ

Наряду с нефропатией 30–50 % пациентов с СА имеют двустороннюю нейросенсорную тугоухость, которая обычно развивается в раннем школьном возрасте у мальчиков с X-сцепленным и у всех пациентов с аутосомно-рецессивным вариантами заболевания, а у женщин с X-сцепленным и пациентов с аутосомно-доминантным вариантами — после 35 и 60 лет соответственно. Потеря слуха затрагивает прежде всего высокочастотный звуковой диапазон (дети плохо слышат пение птиц, звон колокольчика, женские голоса) и прогрессирует с возрастом.

Предполагается, что тугоухость обуславливают:

- снижение натяжения базилярной мембраны улитки уха из-за слабости спиральной связки;
- растяжение дефектной базальной мембраны сосудистого слоя внутреннего уха с нарушением ее функции.

Развитие патологии глаз также связано с уменьшением механической резистентности мембран капсулы хрусталика (передний/задний лентиконус), сосудистой оболочки глаз (ретинопатия), боуменовской и десцеметовой мембран роговицы (ее дистрофия и эрозия).

Офтальмологические симптомы — менее чувствительный (так как встречается редко), но более специфичный (более надежный для постановки диагноза) признак заболевания по сравнению с нейросенсорной тугоухостью. Выявление

типичной для СА патологии органов зрения характерно для более тяжелых вариантов болезни: X-сцепленного у мальчиков и аутосомно-рецессивного у всех пациентов независимо от пола.

Формирование лентиконуса может проявляться нарушением фокуса зрения и в некоторых случаях осложняться спонтанным разрывом капсулы хрусталика с формированием катаракты. Периферическая пунктирная ретинопатия выявляется у большинства мужчин и у 25 % женщин с X-сцепленным СА, она также характерна для пациентов с аутосомно-рецессивным вариантом заболевания. Эрозии роговицы обнаруживаются примерно у 10 % пациентов в позднем подростковом возрасте, иногда их появление предшествует диагностике СА. Задняя полиморфная дистрофия роговицы, связанная с истончением десцеметовой мембраны субэндотелия, может сопровождаться светобоязнью, слезотечением, ощущением инородного тела в глазу. Заболевание диагностируется при исследовании передней камеры глаза методами оптической когерентной томографии высокого разрешения, конфокальной микроскопии, биомикроскопии в щелевой лампе.

У пациентов с СА могут быть аномалии крупных сосудов:

- дилатация аорты, аневризмы ее нисходящего отдела, внутримозговых и коронарных артерий;
- пролапс митрального и недостаточность аортального клапанов,
- дефекты межжелудочковой перегородки.

К крайне редким клиническим проявлениям у пациентов с СА относятся симптомы, связанные с продленными делециями генов COL4A5-COL4A6 и COL4A5-FACL4-AMMECR1. В первом случае у больных развивается лейомиоматоз (доброкачественные гладкомышечные опухоли) желудочно-кишечного тракта (прогрессирующая дисфагия, боли за грудиной и рвота после еды, диспепсия), патология бронхолегочной (рецидивирующие бронхиты, кашель, одышка) и женской репродуктивной систем. Во втором случае у пациентов отмечаются гипоплазия лица с недоразвитием глазниц, скул и верхней челюсти, дефицит интеллекта и эллиптоцитоз (овальные эритроциты).

ВАРИАНТЫ НАСЛЕДОВАНИЯ

Известны три основных варианта наследования СА (рис. 2):

- X-сцепленный, выявляемый у 80–85 % пациентов и обусловленный мутациями в гене COL4A5;
- аутосомно-рецессивный, связанный с вариантами в генах COL4A3 или COL4A4;
- аутосомно-доминантный, на долю которого приходится около 10–15 % пациентов с СА.

В 2015 г. международная группа авторов опубликовала данные о дигенном наследовании заболевания, выявляемом приблизительно у 1 % пациентов с СА и обусловленном сочетанными мутациями в разных генах коллагена IV типа: COL4A3 и COL4A4, COL4A5 и COL4A3 или COL4A4.

X-сцепленный вариант заболевания характеризуется более тяжелой клинической картиной у мужчин, с прогрессирующим течением нефропатии, неизбежно приводящей к развитию терминальной почечной недостаточности во второй-третьей декадах жизни и нейросенсорной тугоухости более чем в половине случаев. У женщин чаще встречается изолированный мочевого синдром (20 % — изолированная гематурия, 75 % — гематурия с протеинурией), почечная недостаточность и снижение слуха развиваются менее чем в половине случаев (42 %), как правило, после 55 лет. Учитывая наличие клинических проявлений заболевания у женщин, сейчас не ис-

пользуется термин «носительство» при выявлении у них гетерозиготной мутации в COL4A5.

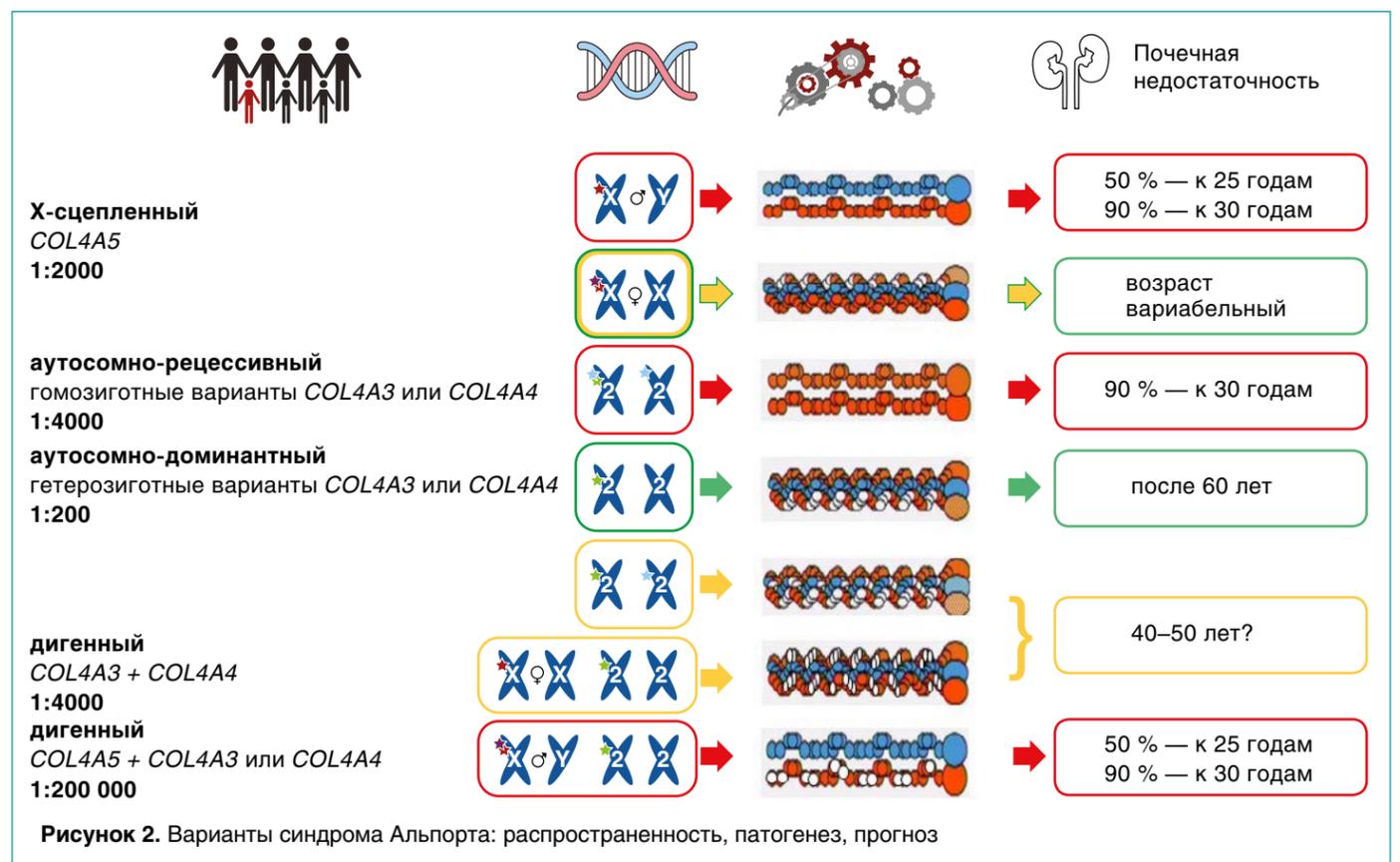
Течение нефропатии у женщин с X-сцепленным СА сложно предсказать из-за спонтанной инактивации одной из X-хромосом и связанного с этим мозаичного синтеза α_5 -цепи в разных тканях и даже в разных клетках в пределах одного органа (например, в подоцитах в пределах одной гломерулы). Тяжесть клинических проявлений будет зависеть от степени инактивации X-хромосомы, несущей мутацию. Потому все пациентки с X-сцепленным СА с детства нуждаются в динамическом наблюдении, нефропротективной терапии и в большинстве случаев не могут быть потенциальными родственными донорами почки.

Клинические проявления и прогноз пациентов с аутосомно-рецессивным вариантом СА не зависят от пола и соответствуют таковым у мужчин с X-сцепленным типом наследования болезни. Аутосомно-доминантная форма СА характеризуется наиболее благоприятным течением: как правило, экстраренальные проявления отсутствуют, терминальная стадия почечной недостаточности развивается лишь у 20–30 % пациентов после 60 лет.

J. Savige с коллегами показала, что при дигенном наследовании наличие гетерозиготных мутаций в COL4A3 или COL4A4 у пациентов с X-сцепленным СА ухудшает прогноз заболевания у девочек и практически не влияет на нефрологический прогноз у мальчиков. У пациентов с сочетанием гетерозиготных вариантов в COL4A3 и COL4A4 более неблагоприятный прогноз по сравнению с аутосомно-доминантным и более благоприятный по сравнению с аутосомно-рецессивным типом СА.

При развитии терминальной почечной недостаточности пациентам проводят трансплантацию почки, при этом выживаемость почечного трансплантата при СА лучше, чем при других заболеваниях почек, частота нефрита, ассоциирован-

Продолжение на стр. 6 ▶



БОЛЕЗНЬ ПО НАСЛЕДСТВУ

Синдром Альпорта: история длиною в век

◀ Продолжение, начало на стр. 4

ного с образованием антител к гломерулярной базальной мембране, не превышает 5 %.

Описано около 3000 вариантов мутаций в генах *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5*, абсолютное большинство которых уникальны. Только 12 вариантов в гене *COL4A5* были зафиксированы в неродственных семьях более 5 раз с преобладанием в отдельных географических регионах мира. Например, вариант *COL4A5 p.Gly624Asp*, вызывающий замену глицина на аспарагин в коллагеновом домене гена, является самым распространенным

У мужчин с X-сцепленным вариантом болезни установлена четкая зависимость фенотипических проявлений заболевания от типа и локализации мутации в гене *COL4A5*. Генетические варианты, программирующие преждевременную терминацию синтеза белка (большие перестройки, нонсенс-мутации и сдвиг рамки считывания), ассоциируются с развитием почечной недостаточности во второй декаде жизни. При миссенс-вариантах почечная недостаточность, как правило, развивается примерно в 40 лет. Пациенты с вариантами, затрагивающими сайты сплайсинга, имеют промежуточную

В некоторых случаях у пациентов с СА отмечается несоответствие тяжести проявлений заболевания характеру выявленной мутации *COL4A5*. Так, например, делеции в гене *COL4A5*, кратные триплету оснований, приводящие вместо полного отсутствия синтеза к выработке белка с измененными свойствами, соматический мозаицизм по X-хромосоме улучшают прогноз.

Раннее появление и высокий уровень протеинурии, быстрое снижение функции почек, раннее развитие тугоухости могут быть обусловлены миссенс-мутациями, при которых синтезируемый белок неспособен транспортироваться из клетки, а также сочетанием мутаций в генах α -цепей коллагена IV типа и подоцитарных генах, наличием гомозиготной мутации *COL4A5* у женщин.

у пациента с гематурией были три из четырех следующих признаков:

1. Семейный анамнез, отягощенный по микро-/макрогематурии и/или почечной недостаточности;
2. Типичные изменения базальных мембран клубочков при электронной микроскопии;
3. Типичная патология глаз (передний лентиконус, макулярная дистрофия);
4. Высокотональная нейросенсорная тугоухость.

Однако сопоставление результатов обследования пациентов с генетически подтвержденным СА показало, что клинически диагноз может быть поставлен только одной трети пациентов.

В 2013 г. международная группа экспертов выделила:

1. критерии, позволяющие заподозрить СА у пациента с постоянной гломерулярной гематурией:
 - типичный семейный анамнез или случаи почечной недостаточности в семье при отсутствии других возможных причин ее развития или
 - специфичные клинические симптомы у пробанда (нейросенсорная тугоухость, лентиконус, ретинопатия);

2. критерии, которые подтверждают диагноз:
 - расслоение гломерулярных базальных мембран или
 - выявление патогенных мутаций в *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*.

Однако расслоение базальных мембран клубочков появляется по мере прогрессирования нефропатии (как правило, на стадии протеинурии), а прогноз у пациентов с СА определяется сроками назначения нефропротективной терапии независимо от характера мутации. Это значит, что генетическое исследование имеет первостепенное значение для ранней диагностики заболевания.

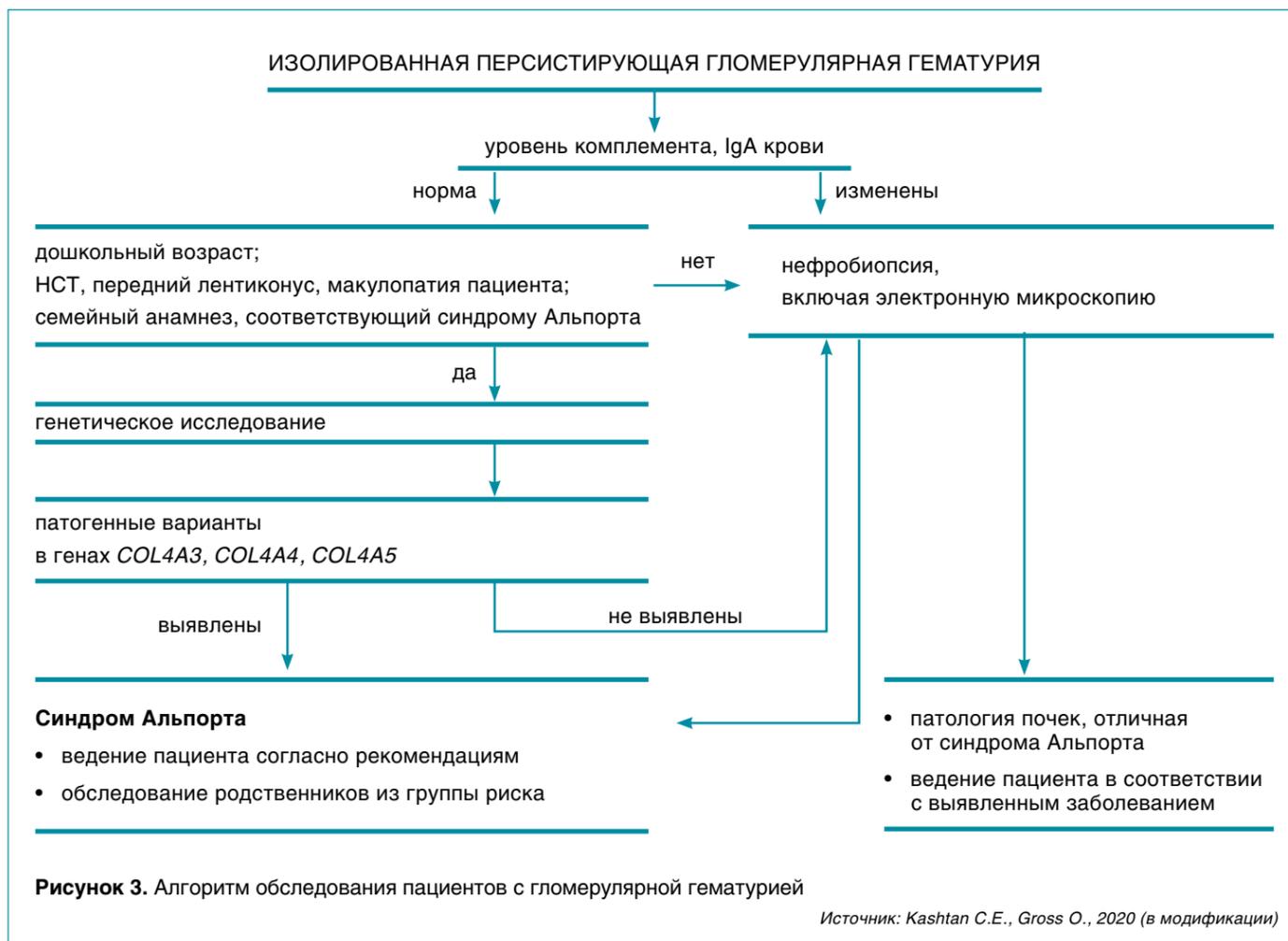
Генетический анализ позволяет:

- рано установить диагноз;
- назначить нефропротективную терапию;
- прогнозировать течение болезни и сроки развития почечной недостаточности;
- определить риск развития нефрита, обусловленного образованием антител к гломерулярной базальной мембране в почечном трансплантате;
- провести каскадное обследование членов семьи;
- осуществить семейное генетическое консультирование;
- определить возможность родственного донорства.

Вот почему сегодня пересмотрены критерии диагностики СА (табл. 2) и подходы к обследованию детей с изолированной гематурией — основным проявлением данного заболевания (рис. 3), согласно которым правильное обследование пациентов с изолированной гломерулярной гематурией и клинической картиной/семейным анамнезом, соответствующими СА, должно начинаться с генетического исследования.

Таблица 2. Критерии диагностики синдрома Альпорта

Критерии	X-сцепленный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	Дигенный
Первичные: подтвержденная патогенная мутация в гене	<i>COL4A5</i> у пациента или родственников	Два аллеля — <i>COL4A3</i> или <i>COL4A4</i> у пациента	Гетерозиготный <i>COL4A3</i> или <i>COL4A4</i> у пациента	<i>COL4A3</i> и <i>COL4A4</i> , <i>COL4A5</i> и <i>COL4A3</i> или <i>COL4A4</i> у пациента
Вторичные	В сочетании с одним и более критериями из нижеперечисленных: <ul style="list-style-type: none"> • гематурия • протеинурия (альбумин/креатинин мочи >30 г/г) • снижение скорости клубочковой фильтрации • типичные морфологические изменения почечной ткани 			
Добавочные	С возможным наличием следующих критериев, предполагающих диагноз: <ul style="list-style-type: none"> • высокотональная нейросенсорная тугоухость • передний лентиконус хрусталика глаза • «пунктирная» ретинопатия 			



в Европе, включая Россию (более 30 % семей с миссенс-вариантами), и обуславливает относительно благоприятное течение нефропатии с более поздним развитием почечной недостаточности по сравнению с другими миссенс-вариантами: 54 [50; 62] и 26 [22; 30] лет соответственно.

почечную выживаемость. Нефрологический прогноз хуже при мутациях в области, кодирующей сигнальный пептид, по сравнению с коллагеновым и неколлагенным NC1-доменами гена *COL4A5*. У женщин зависимость клинических проявлений СА от характера мутации в *COL4A5* менее очевидна.

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

С 1974 г. разные группы исследователей предлагали критерии диагностики СА. Наиболее широкое распространение получили критерии, разработанные F.A. Flintner и соавторами. Для диагностики заболевания необходимо, чтобы

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

В 2011 г. немецкая группа во главе с О. Gross опубликовала данные о безопасности и эффективности использования ингибитора ангиотензин-превращающего фермента рамиприла в снижении темпов прогрессирования нефро-

БОЛЕЗНЬ ПО НАСЛЕДСТВУ

	 X-сцепленный	 аутосомно-рецессивный дигенный	 X-сцепленный	 аутосомно-доминантный
Ингибиторы ангиотензиновой системы: <ul style="list-style-type: none"> рамиприл с 1 мг/м²/сут – 6 мг/м²/сут лозартан 12,5 мг/м²/сут – 50 мг/м²/сут 	с момента постановки диагноза (> 12 месяцев)		при появлении альбуминурии: альбумин / креатинин мочи > 30 мг/г в повторных анализах на фоне полного здоровья	
Аудиметрия	с 5 лет ежегодно		при протеинурии, задержке речевого развития или других признаках снижения слуха, далее ежегодно	
Офтальмоскопия	для всех вариантов: с момента постановки диагноза, при нарушении остроты зрения; далее ежегодно при X-сцепленном, аутосомно-рецессивном: при отсутствии жалоб — с подросткового возраста			
Общие рекомендации	<ul style="list-style-type: none"> ✓ АД на уровне 50 % по полу, возрасту и росту ✓ Умеренное потребление мяса, соли в пищу ✓ Индекс массы тела < 25 кг/м² ✓ Исключение курения ✓ Избегать шумовых воздействий 			

Рисунок 4. Рекомендации по ведению детей и подростков с синдромом Альпорта

Источник: Kashtan C.E., Gross O., 2020 (в модификации)

патии при СА, которые легли в основу первых клинических рекомендаций по ведению пациентов (2013 г.). Сегодня больным из группы высокого риска развития почечной недостаточности в молодом возрасте при наличии альбуминурии, а также всем пациентам при наличии протеинурии (белок мочи > 4 мг/м²/час или > 0,2 мг/мг креатинина) назначаются *off-label* ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II типа. Плацебо-контролируемое исследование Early Protect по применению рамиприла (4,5–4,8 мг/м²/сут) на протяжении 6 лет у пациентов с СА, у которых была микрогематурия в сочетании с альбуминурией или без нее, показало

снижение темпов прогрессирования нефропатии у 40 % больных на фоне лечения. Учитывая данные результаты, всем детям из группы риска рекомендуется назначать нефропротективную терапию с момента постановки диагноза (рис. 4). При ведении пациентов с СА важно обращать внимание на сопутствующие модифицируемые факторы риска прогрессирования патологии почек, особенно АГ. В современных рекомендациях предложена схема офтальмологического и аудиометрического обследования пациентов с учетом возрастных рисков появления экстраренальных симптомов.

Современная терапия позволяет замедлить темпы снижения функции почек

при СА. Независимо от характера мутаций лечение ингибиторами ангиотензиновой системы увеличивает почечную выживаемость в среднем на 12 лет. Однако терапия блокаторами ангиотензиновой системы не влияет на прогрессирование нейросенсорной тугоухости. Экспериментально было показано, что ингибиторы эндотелина-А замедляют развитие тугоухости и уменьшают протеинурию, что делает их перспективными в терапии пациентов с СА. Сейчас исследуется эффективность ингибитора эндотелина-А — атрасентана (Affinity) и комбинированного препарата ингибиторов эндотелина-А и рецепторов ангиотензина — спарсентана (Duet и Duplex) при протеинурических вариантах нефро-

патий. Другим потенциальным методом лечения нефропатии является использование блокаторов глюкозо-натриевых котранспортеров II типа: исследование включило небольшое количество больных СА с фокально-сегментарным гломерулосклерозом и показало снижение протеинурии на 40 % от исходного уровня через 4,5 мес терапии.

Огромные усилия направлены на поиски методов лечения, способных кардинально изменить прогноз заболевания для пациентов с СА. По инициативе и благодаря поддержке пациентских организаций США, Англии, Франции, Италии были созданы научные консультативные группы и инициированы исследования по изучению данной патологии. С 2013 г. проводятся международные симпозиумы с участием клиницистов, ученых, представителей пациентов и фармацевтических компаний для обмена знаниями, определения направлений и объединения усилий в исследованиях.

Современные достижения в области генной терапии подарили надежду и пациентам с СА. Экспериментально продемонстрирована эффективность прямой (модифицирующая экспрессия генов COL4A3, COL4A4, COL4A5) и непрямо (модифицирующая экспрессия генов, влияющих на прогрессирование заболевания: LAMA2, COL4A6) генной терапии СА, основанной на CRISPR/Cas9-активирующей и ингибирующей технологиях. Основной задачей на сегодняшний день является разработка методов доставки CRISPR/Cas9-комплекса непосредственно в почки.

Как и в других областях медицины, только объединение наших усилий позволит справиться с задачами, которые до недавнего времени казались нерешаемыми, и открыть новую эпоху для пациентов с СА. 🌐

Автор выражает признательность коллегам и пациентам НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, J. Savige, O. Gross, J. Boeckhaus, D. Gale, S. Daga, S. Gear, A. Cooper и Alport Syndrome Alliance за предоставленные материалы и поддержку.



АБВ ПРЕСС

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО —
СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

abvpress.ru
medvedomosti.media
netoncology.ru

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ | ГАЗЕТЫ | ЖУРНАЛЫ

Урология сегодня | Онкология Сегодня | ОНКОУРОЛОГИЯ | ГЕМАТОЛОГИЯ | РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | Российский Биотерапевтический Журнал | ОНКОПАТОЛОГИЯ
 НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ | Акушерство и гинекология | Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ | АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ | НЕЙРОХИРУРГИЯ | САРКОМЫ костей, мягких тканей и опухоли кожи | Тазовая хирургия и онкология
 ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ | СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ | УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ | Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ | ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ | КЛИНИЦИСТ | MD-ONCO
 Московская Эндокринология СЕГОДНЯ | Гастроэнтерология СЕГОДНЯ | СА A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание



НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ФАКТОР



Ольга
Сергеевна
ГРОЗНОВА

Д.м.н., главный научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии Института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», директор благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни»



Люся
Петросовна
МЕЛИКЯН

Научный сотрудник отдела клинической генетики Института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», врач-генетик, член Российского общества медицинских генетиков



Елизавета
Олеговна
БОНДАРЧУК

Главный специалист благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни»

КАКИМ ПУТЕМ ИДТИ

Конечно, хотелось бы сразу получить полное, всеобъемлющее представление о геноме и быть уверенными, что ничего не пропущено. Но оплата подобного желанья не всегда по карману родителям больного. Если за анализ платит семья пациента, врач старается минимизировать траты и назначить более дешевое исследование конкретного гена или панели генов. При некоторых заболеваниях такой подход успешен, при других — заставляет семью последовательно оплачивать целый набор генетических тестов, который в конце концов завершится исследованием генома. Такой путь намного дороже и длиннее, чем первичное исследование генома. Что же предпочесть? Попробуем осветить состояние и варианты решения проблемы.

Исходно генетические изыскания проводились на уровне семей, и генетика человека многому научилась в рамках семейных исследований. Семейный подход позволил накопить информацию о редких генетических дефектах, приводящих к выраженным изменениям фенотипа (совокупности внешних и внутренних признаков организма). Как правило, эти дефекты нарушают считывание последовательностей белка, что вызывает формирование узнаваемых проявлений заболевания. По данным каталога OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, Менделевское наследование у человека онлайн), к настоящему времени описано около 4 тысяч различных генов, формирующих фенотип подобным образом. Сегодня известно более 8 тысяч наследственных заболеваний.

Изначально представлялось, что генетический анализ легко определит однозначный и окончательный диагноз больного. Но все оказалось не совсем так: по мере накопления генетических данных и вовлечения в обследование все большего

С геномом по жизни

Какое генетическое исследование предпочесть для подтверждения диагноза наследственного заболевания? С этим вопросом сталкиваются все врачи, назначающие генетическое обследование своим пациентам. Ответ неоднозначен прежде всего потому, что стоимость различных методов генетического исследования отличается на порядки, а обязательное медицинское страхование не покрывает соответствующее обследование.

количества людей, выяснилось, что существуют не только простые и однозначные взаимосвязи генотипа и фенотипа, но и более сложные взаимодействия генов. Если сам процесс секвенирования генома перешел в разряд рутинного, то анализ и интерпретация результатов оказались очень сложной задачей со многими ограничениями и оговорками. Причем сложность состоит не в выявлении генетических вариантов (ранее вместо «варианты» говорили «мутации»), то есть участки измененной ДНК) и генотипировании, а в функциональной интерпретации выявленных генетических нарушений.

ВОПРОСЫ ИНТЕРПРЕТАЦИИ

При интерпретации молекулярно-генетических заключений практикующие врачи сталкиваются со следующими трудностями:

- неоднозначность диагноза по результатам молекулярно-генетического исследования (например, выявлено несколько вариантов различных генов, которые могут приводить к развитию имеющегося заболевания);
- результаты молекулярно-генетического исследования в разных лабораториях различаются;
- у человека без клинических проявлений заболевания имеются патогенные варианты (ложнонегативный фенотип);
- выявленный вариант конкретного гена сопровождается разным фенотипом (даже в рамках одной семьи);
- у больного с ярким фенотипом наследуемого в семье заболевания не обнаружено патогенных/вероятно патогенных вариантов;

ружено патогенных/вероятно патогенных вариантов;

- этические проблемы обнаружения вероятности развития тяжелых наследственных заболеваний у ребенка.

Рассмотрим причины появления этих сложностей. Мутирование — это естественное свойство дезоксирибонуклеиновой кислоты (рис. 1, 2), составляющей основу генома человека. Спонтанные мутации возникают самопроизвольно на протяжении всей жизни организма в нормальных условиях окружающей среды с частотой около 10^{-9} – 10^{-12} на нуклеотид за одну клеточную генерацию. Мутация в соматической клетке не приводит к изменениям во всем организме, а вот в половой — вызывает изменение свойств всего организма-потомка. Мутации (рис. 3) случайны и возникают независимо от воздействия того фактора, к которому они позволяют приспособиться или, напротив, не дают этого сделать. Однако несомненно, что вероятность и возможность тех или иных мутаций зависят и от свойств конкретного генотипа (организма).

В геноме человека содержится около 20 000–25 000 активных генов (Международный консорциум по секвенированию генома, 2004). Фактически только 1,5 % всего генетического материала человека кодирует синтез белков или функциональные РНК, а остальная часть ДНК является некодирующей, но она играет важнейшую роль в поддержании целостности генома, регуляции активности

и включения генов. Наши знания об этих 98,5 % генома пока еще недостаточны.

На фенотипическое проявление заболевания при возникновении мутации влияют различные факторы:

- активность многих генов подвержена влиянию извне;
- существует неоднозначная модель взаимодействия генов со своим окружением при формировании фенотипа;
- имеются возможности влияния на формирование фенотипа клетки за счет механизмов, не затрагивающих последовательности ДНК.

Наличие генов-регуляторов, эффект расположения гена, неэффективная терминация его считывания и другие эпигенетические факторы могут создавать иллюзию «здорового» больного гена.

К ключевым проблемам, которые сейчас стоят перед генетиками, относятся не только наиболее полное обнаружение всевозможных вариантов строения ДНК и точное прогнозирование функциональных эффектов этих вариантов, но и оценка влияния взаимодействия генов и эпигенетических факторов на возможность и активность прочтения гена.

Для решения этих проблем генетические исследования должны перейти на уровень анализа ресурсов биобанков, высокопроизводительных технологий анализа генома и вычислений, которые позволяют оценивать большие данные (big data). В геномных исследованиях человека возникла новая парадигма: внимание специалистов привлечено к неэкзонным областям генома (которые не задействованы в кодировании последовательностей белка), к оценке взаимодействия этих областей между собой и их влиянию на белок-кодирующие участки.

РЕВОЛЮЦИЯ В ГЕНЕТИКЕ

Доступность секвенирования всего генома уже сейчас совершает революцию в области генетики человека благодаря проведению всесторонних исследований, в которых подвергаются анализу все классы вариаций в масштабе всего генома по всему спектру частот аллелей.

Что мы получим в результате этих новых технических возможностей? В идеале для нас станет понятным механизм реализации дефектов строения генов и некодирующих областей генома и их фенотипическая реализация.

Имеют ли различные варианты генетического тестирования (хромосомный микроматричный анализ — ХМА; полноэкзомное секвенирование — WES и полногеномное секвенирование — WGS, рис. 4) разную значимость в выявлении причинных мутаций у детей



Диагностическая ценность полногеномного секвенирования у детей может быть значительно увеличена при исследовании трех геномов (самого ребенка и его родителей). Подобный вариант генетического исследования позволяет выявить причинный генетический дефект даже при неярко выраженных фенотипе и клинической симптоматике

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ФАКТОР

с подозрением на генетическое заболевание? Для ответа на этот вопрос был проведен метаанализ 37 исследований с участием 20 068 детей с подозрением на генетическое заболевание. Диагностическая ценность WGS оказалась на 14 % больше, чем WES, и была качественно (практически в 4 раза) выше, чем у ХМА. По сравнению с WES диагностическая полезность WGS с интерпретацией в медицинских научно-клинических учреждениях была качественно выше (почти на 45 %), чем у референс-лабораторий; это различие оказалось

в будущем. Бесспорно, оповещение о подобных результатах окажет негативное психологическое воздействие на исследуемого и его семью.

В то же время в большинстве случаев WGS позволяет своевременно ставить сложные диагнозы, которые не удается подтвердить с помощью каких-либо других диагностических инструментов. Это может способствовать раннему/своевременному началу жизненно важного лечения пациента. Именно в связи с такими находками некоторые исследова-

тели считают, что значение для диагностики рецессивных заболеваний.

Во-вторых, сложно поддерживать актуальную информацию обо всех известных генетических заболеваниях. Централизованного хранилища всех редких и связанных с болезнями вариантов пока не существует. Именно поэтому интерпретации разных генетических лабораторий могут отличаться.

В-третьих, доступность WGS может привести к значительному и не всегда обоснованному росту числа тестов по направлению сверхосторожных врачей. Такое увеличение не только повысит расходы на здравоохранение, но и подвергнет пациентов физическим и психологическим рискам, связанным с избыточным тестированием.

Технология WGS быстро улучшается, как и базы данных, позволяющие более точно интерпретировать результаты. Поэтому оптимизация адекватности оценки исследования полного генома — это достижимая цель.

Направление пациента на генетическое тестирование — неотъемлемая составляющая диагностики в педиатрии. Стандарт лечения часто представляет собой трудоемкий поэтапный подход, включающий хромосомный микроматричный анализ, панели генов, что не всегда приводит к обнаружению причины заболевания. WGS обеспечивает комплексную платформу для тестирования, которая может упростить оценку выявленных генетических нарушений, указать на лежащую в основе болезни генетическую поломку и облегчить интерпретацию имеющихся клинических нарушений.

При сравнении диагностических возможностей и охвата WGS с результатами генетического тестирования, имеющими меньший охват, становится очевидно, что WGS чаще позволяет выявлять причину наследственного заболевания в сравнении с такими исследованиями, как панели генов, секвенирование экзома, ХМА. Варианты структурных и неэкзонных последовательностей, а также изменения митохондриальной ДНК в подавляющем большинстве случаев могут быть обнаружены только при исследовании генома.

Так какое же генетическое исследование предпочесть? Дорогое и полное исследование генома или более дешевое с частичным покрытием страховкой? Если бы вопрос не упирался в оплату, однозначно предпочтительным было бы исследование генома с широким покрытием. Облегчить вопрос финансирования столь дорогого исследования могут благотворительные некоммерческие организации, например благотворительный фонд медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни». Фонд существует два года, специализируется на финансировании полногеномного секвенирования для детей с наследственными заболеваниями, а также их родственников первой и второй степеней родства, супружеских пар и будущих мам.

Обратиться в фонд можно вне зависимости от материальной обеспеченности семьи. Для этого необходимо иметь медицинскую выписку с указанием на наследственный характер заболевания и рекомендацию врача провести исследование генома. 📍



Рисунок 1, 2. Спираль ДНК

значительным среди исследований, опубликованных в последние годы. Клиническая полезность WGS была на 58,8 % выше, чем WES. Исходя из полученных результатов, авторы пришли к выводу, что WGS и WES следует рассматривать как геномные тесты первой линии для детей с подозрением на генетические заболевания.

Диагностическая ценность WGS у детей может быть значительно увеличена при исследовании трех геномов (ребенок и родители). Подобный вариант генетического исследования позволяет выявить причинный генетический дефект даже при неярко выраженных фенотипе и клинической симптоматике. В 65 % случаев это позволяет повлиять на принятие клинических решений и на клиническое ведение больного, включая изменение методов лечения, ухода и/или необходимость подключения паллиативной помощи.

Проведение WGS даст нам намного больше информации о геноме, чем нужно в настоящий момент для постановки клинического диагноза. Исследователи отметили большой разрыв между результатом биоинформатического анализа и теми сведениями, которые отражены в заключении врача-генетика. Проблема именно в избыточности информации, которая может быть небезразлична для обследуемого. Результат полногеномного анализа, который не подвергся интерпретации врачом-генетиком, почти всегда является морально травмирующим как для клинициста, так и для пациента. Это связано с тем, что у всех обследуемых обнаруживаются обширные изменения генома. Одни из них с большой вероятностью могут вызвать болезнь, другие почти наверняка будут доброкачественными, а между этими двумя крайностями располагается еще целый спектр различных градаций.

По данным медицинских публикаций, до 2,85 % фенотипически здоровых детей, подвергшихся полногеномному исследованию, имеют однозначно патологические мутации генов, которые вызовут у них симптомы заболевания

дочуватели даже предлагают рутинное использование геномики для профилактики болезней.

ГЛАВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

При клиническом тестировании WGS могут возникнуть три основные проблемы.

Во-первых, пациенты и родители должны понимать ограничения секвенирования. Например, некоторые методы не выявляют транслокации,



Рисунок 3. Мутагенез ДНК



Рисунок 4. Полногеномное секвенирование

большие дупликации или делеции, повторы числа копий или избыточные повторы триплета. Когда в одном и том же гене идентифицируются две вариации, некоторые анализы WGS не могут установить, находятся ли эти вариации в копиях гена на разных хромосомах или в одной и той же копии гена. Это различие имеет решающее



За безопасное и оптимальное использование протромбина человека

Нувик

симиктоког альфа



- **Первый** в России¹ рекомбинантный фактор свертывания крови VIII **4-го поколения**², полученный из клеточной линии **человека**
- У 85% пациентов при индивидуально подобранном режиме профилактики частота инфузий составила 2 раза в неделю или реже^{3,4}
- Может применяться **у всех возрастных групп**³

Представительство в России: Представительство АО00 Октафарма Нордик АБ, Швеция
119002 Москва, Денежный пер., 11, стр. 1
Тел.: +7 (495) 785 45 55, факс: +7 (495) 785 45 58, www.octapharma.com

Перед назначением препарата Нувик, пожалуйста, ознакомьтесь с действующей версией подробной инструкции по медицинскому применению, утвержденной в РФ

1. Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> 2. Меморандум FDA (STN 1255510), 9 октября 2014 г. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нувик, РФ 2021. 4. Данные ключевого исследования GENA-21, Промежуточный отчет, август 2019 г.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения Реклама

Научно-исследовательскому клиническому институту педиатрии — 95 лет!

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (ранее — Государственный научный институт охраны здоровья детей и подростков Наркомздрава РСФСР) отмечает свой 95-летний юбилей. Институт всегда был своего рода филиалом Минздрава России в организации медицинской помощи детскому населению (Бюлл. НКЗ № 5, 1928 г.), активно занимался разработкой научно-методических подходов к решению актуальных задач педиатрии.

Дмитрий Анатольевич МОРОЗОВ

Д.м.н., профессор, директор НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», главный внештатный детский хирург Минздрава РФ

Лариса Степановна БАЛЕВА

Д.м.н., профессор, заслуженный врач России, зав. отделом радиационной экопатологии детского возраста НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ

Мария Александровна ШКОЛЬНИКОВА

Д.м.н., профессор, научный руководитель НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», главный внештатный детский кардиолог Минздрава РФ

Владимир Викторович ДЛИН

Д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе в педиатрии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ

Юрий Леонидович МИЗЕРНИЦКИЙ

Д.м.н., профессор, зав. отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ

Игорь Александрович КОВАЛЕВ

Д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной научной работе НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ

занимали известные ученые — А.Ф. Агафонов (1942–1944), С.П. Борисов (1946–1954), А.П. Черникова (1958–1963), Ю.Е. Вельтищев (1969–1997), А.Д. Царегородцев (1997–2014), М.А. Школьникова (2014–2016), В.В. Длин (2016–2021), Д.А. Морозов (с 2021 года по настоящее время).

В первые годы работы деятельность института была направлена на изучение возрастных анатомо-физиологических особенностей детей и подростков, формирование новых подходов к гигиене, воспитанию, физической культуре, разработку научных основ системы охраны здоровья детей в нашей стране.

Первым руководителем отдела охраны здоровья детей и подростков (отдела социальной патологии) стал заслуженный деятель науки, профессор А.В. Мольков — выдающийся представитель российской земской медицины. С его именем связано развитие социальной гигиены, гигиены детей и подростков, школьной гигиены. Многие сотрудники института принимали участие в разработке первого в мире пятилетнего плана развития детского здравоохранения. Следует отметить работу академика А.Г. Иванова-Смоленского, который в 1928 году организовал в институте первую в стране лабораторию по исследованию возрастной физиологии.

ДОВОЕННЫЙ ПЕРИОД

В довоенные годы в институте разрабатывались нормативы различных видов лечебно-профилактической помощи детям, типовые нормативы для детских лечебных учреждений и их оснащения (А.Г. Цейтлин и др.). Видные физиологи современности (академик Л.С. Штерн, заслуженный деятель науки, профессор Ю.П. Фролов и др.) заложили основы возрастной физиологии ребенка.

В 1940 году институт объединился с Московским областным институтом оздоровления раннего детства. В результате был создан Центральный научно-исследовательский педиатрический институт Наркомздрава РСФСР. Начались интенсивные исследования в области возрастной морфологии. Эту работу под руководством профессора В.Г. Штефко проводила группа ученых — О.П. Григорова, Ф.Э. Агейченко, Л.О. Вишневецкая, А.И. Струков. В основу разработок был положен принцип единства морфологии и функции. В дальнейшем большое влияние на направления научных исследований морфологической

лаборатории оказал крупнейший патологоанатом современности — академик М.А. Скворцов.

Под руководством профессора И.А. Аршавского выполнены экспериментальные работы, касающиеся механизмов первого вдоха младенца, особенностей иннервации желудочно-кишечного тракта в различные возрастные периоды детства. Большое внимание уделялось разработке средств и методов физического развития и воспитания детей.

Принимая участие в решении сложных проблем развития не только здравоохранения, но и страны в целом, институт активно проводил исследования, чтобы разработать нормы питания детей различных возрастных групп. Под руководством профессора М.И. Олевского на основе углубленного изучения различных видов обмена веществ и окислительных процессов у грудных детей было научно обосновано оптимальное содержание в их рационе белков, жиров, углеводов, минеральных солей.

объединенной с поликлиникой, задачи преемственности в обслуживании детей в яслях и поликлинике, показания и противопоказания для направления детей в санатории. Итогом этой многоплановой деятельности явилось обоснование лечения детей на всех этапах: детская поликлиника — стационар — специализированный санаторий.

До внедрения антибиотиков глобальной проблемой была борьба с детскими инфекциями. На базе образцовой детской больницы (ныне — Морозовская детская городская клиническая больница Москвы) была организована клиника детских инфекций, ее возглавили выдающиеся педиатры своего времени — профессора А.А. Кисель и А.А. Колтыпин (фото 1).

Заслуженный деятель науки, профессор А.А. Кисель одновременно был и первым научным директором института. Широта его научных познаний и интересов действительно поражала. К числу его достижений относятся первые описа-

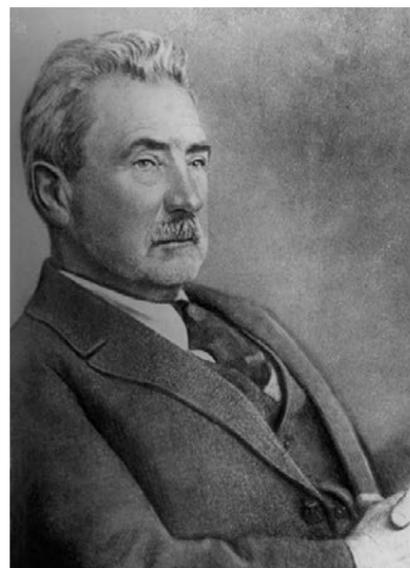


Фото 1. Научные директора института А.А. Кисель (1928–1938) и А.А. Колтыпин (1938–1942) (слева направо)

Институт стал пионером в разработке стандартов физического развития детей. На основе результатов, полученных при изучении особенностей развития статических и двигательных функций, составлялись пособия и руководства по физическому воспитанию детей раннего и дошкольного возраста. Были обоснованы вопросы медицинского обслуживания детей в школах, разработаны формы деятельности детской больницы,

ния клинической симптоматики туберкулезной интоксикации и микседемы у детей, сердечно-туберкулезного цирроза печени (известного в литературе как синдром Ютини). Он доказал, что хорея является одним из проявлений ревматизма, разработал критерии активной фазы ревматизма у детей, получившие впоследствии международное признание и известные теперь как критерии Киселя — Джонса — Нестерова. Огромной

ПЕРВЫЕ ШАГИ

Решение об организации Государственного научного института охраны здоровья детей и подростков (ОЗДиП) имени Десятилетия Октябрьской революции на базе ряда передовых учреждений Наркомздрава было принято на заседании Совета народных комиссаров РСФСР 16 ноября 1927 года. Первым директором института стал Евгений Петрович Радин (1927–1931). Затем в разные годы этот пост

заслугой Александра Андреевича была организация системы профилактических мероприятий против туберкулеза и ревматизма, что привело к существенному снижению распространенности этих болезней в России. А.А. Кисель внес большой вклад в изучение менингококковой инфекции и предложил ее классификацию. Настаивая на необходимости оценивать состояние здоровья не только ребенка, но и его родителей, Александр Андреевич заложил основы семейной медицины и генеалогического анализа в педиатрии. Крылатым стало выражение А.А. Киселя: «Надо лечить не болезнь, а больного».

Заслуженный деятель науки, профессор А.А. Колтыпин, сменивший А.А. Киселя на посту научного директора института, создал единые принципы классификации инфекционных болезней у детей с учетом типа, тяжести и течения заболевания. Эти принципы не потеряли своего значения и в наши дни. Не утратила также своего научно-практического значения теория А.А. Колтыпина о трех основных линиях патогенеза инфекционного процесса (токсикоз, аллергия, сепсис), открывшая новые возможности для изучения связи острых инфекционных и хронических воспалительных заболеваний у детей. А.А. Колтыпин заложил основы аллергологического направления в педиатрии, впервые описал симпатикус- и вагус-фазы инфекционного процесса, признаки «инфекционного» сердца. Вопреки общепринятому тогда мнению о ведущей роли и значении этиологического фактора в патогенезе инфекционного заболевания, А.А. Колтыпин и представители его научной школы выдвинули и обосновали представление о роли макроорганизма, в частности состояния его реактивности, в том, какое течение приобретают инфекционные болезни.

Весомый вклад в научно-клинические исследования института внесли работы по развитию детской рентгенологии под руководством профессора Н.А. Панова. Впервые в стране было выполнено рентгеноконтрастное исследование бронхов. Стоит отметить, что уже в довоенные годы в институте стартовали исследования по детской ортопедии, детской психоневрологии, школьной гигиене, которые в дальнейшем получили развитие как самостоятельные дисциплины.

ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ ВОЙНЫ

Как и все советские люди, сотрудники института внесли свой вклад в победу в Великой Отечественной войне (1941–1945). Среди ее ветеранов — С.Ю. Каганов, Ю.А. Якунин, Б.Г. Ширвиндт, О.Н. Мизерницкая, В.М. Державин, Н.В. Догель, С.М. Громбах, А.П. Черникова, Н.А. Панов, К.П. Кирдан, И.Н. Анашкин, К.А. Сотникова, В.А. Красикова, М.А. Соколова, М.Д. Стёпочкина, А.С. Макаров, Г.И. Лесина, П.Н. Михайлова и многие другие (<http://pedklin.ru/bessmertnyj-polk-instituta>).

Несмотря на трудности военного времени, забота о детях оставалась задачей государственного значения. В начале 1942 года в стенах института работали почти все ведущие ученые-педиатры, находившиеся в Москве (Н.И. Ланговой, И.Е. Майзель, Г.Г. Шолле, Д.Д. Лебедев, С.Д. Терновский, С.Г. Звягинцева и др.). Был организован специальный отдел детского питания (Ю.К. Полтева), интенсивно исследовали дифтерию

и особенности течения других инфекционных заболеваний у детей. Институт не закрывался ни на один день.

Многие из тех, кто работал в институте в послевоенные годы, прошли через оборонный и доблестный труд на оборонных предприятиях в тылу страны. Это были люди особой закалки! Продолжились исследования по детскому ревматизму (З.И. Эдельман), туберкулезному менингиту и полиомиелиту (Д.С. Футер).

Много внимания уделялось изучению кишечных инфекций, дизентерии, тяжелых форм дифтерии и крупа у детей. Монография профессора С.Н. Розанова, посвященная дифтерийному крупу, была удостоена премии имени Н.Ф. Филатова. В течение многих лет вопросы гигиены детского возраста разрабатывались в институте под руководством видного ученого, профессора С.М. Громбаха.

В 1946 году пост руководителя занял профессор С.П. Борисов. С его приходом в центре проблематики исследований оказалась легочная патология — борьба с острой и хронической пневмонией, бронхиальной астмой. Будучи замечательным клиницистом, С.П. Борисов большое внимание уделял подготовке и воспитанию молодых кадров, творческой атмосфере в коллективе. Выросшая при нем в профессиональном отношении плеяда молодежи пополнила ряды сотрудников института, составив костяк научного коллектива на многие годы вперед.

НОВАЯ ЭПОХА

Новый этап в истории учреждения начался в ноябре 1965 года, когда институт был реорганизован в Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РСФСР. Сформировано хирургическое подразделение под общим руководством заслуженного деятеля науки РФ, профессора В.М. Державина. В этом подразделении трудились хирурги В.В. Гаврюшов, В.М. Балагин, А.Е. Звягинцев, Н.И. Кондрашин, А.З. Маневич, В.М. Сергеев, А.Г. Пугачёв и др. В сентябре 1969 года директором института был назначен профессор Юрий Евгеньевич Вельтищев, которому предстояло активизировать деятельность учреждения, провести структурные изменения для решения новых научных задач, соответствовавших требованиям времени (фото 2). В честь 50-летия со дня организации институт был награжден Орденом Трудового Красного Знамени.

Впервые в нашей стране по инициативе академика РАМН, профессора Ю.Е. Вельтищева были открыты стационар на 20 коек для больных наследственной патологией (руководитель — профессор Ю.И. Барашнев) и клиника для нефрологических больных на 30 коек (руководитель — профессор М.С. Игнатова). В 1984 году создан отдел наследственных заболеваний сердечно-сосудистой системы (руководитель — профессор Н.А. Белоконов) и клиника по диагностике сложных клинических ситуаций — клинко-диагностическое отделение (руководитель — профессор М.Б. Кубергер), реорганизованы лаборатории клинической биохимии (руководитель — профессор А.А. Ананенко), клинической иммунологии и иммунохимии (руководитель — профессор Д.В. Стефани), мембранологии (руководитель — профессор О.Б. Святкина).



Фото 2. Академик РАМН, профессор Ю.Е. Вельтищев (директор института в 1969–1997 гг.)

Создана централизованная биохимическая лаборатория по диагностике наследственных болезней. Организован отдел научной информации. Сформирован крупный научно-организационный отдел (руководитель — заслуженный врач РФ, профессор В.П. Ветров) из четырех отделений: амбулаторно-поликлинической помощи (руководитель — Г.С. Грачева), ЭВМ-диагностики (руководитель — профессор М.В. Жилинская), санаторно-курортного лечения (руководитель — профессор Н.В. Догель), организационно-методического отделения (руководитель — Л.С. Балева). Произошла реорганизация хирургических подразделений. Эти преобразования активизировали научно-организационную деятельность института.

Будучи головным педиатрическим учреждением Минздрава, институт координировал всю научно-исследовательскую работу НИИ и вузов по педиатрии и детской хирургии в Российской Федерации. Заместителями директора по науке в этот период являлись известные профессора С.Ю. Каганов (1966–1969), Ю.И. Барашнев (1970–1987), В.П. Ветров (1987–2008).



Фото 3. Заслуженный врач РФ, профессор А.Д. Царегородцев (директор института в 1997–2013 гг.)

Немалое внимание уделялось подготовке научных кадров по программам послевузовского (ординатура, аспирантура) и дополнительного профессионального образования. Четкую работу ученой части обеспечивали ученые секретари Н.Б. Рудченко (1967–1974), И.А. Ермакова (1974–1984), З.К. Землянская (с 1984 года по настоящее время).

Время подтвердило целесообразность и перспективность этих преобразований. Получили развитие новые направления — клиническая генетика,

нефрология, кардиология, неонатология, неврология, медицинская информатика и автоматизация.

Сотрудниками института были главные специалисты Министерства здравоохранения, они много сделали для развития медицинской помощи детям в России. Среди них — главные педиатры Минздрава РФ М.В. Жилинская, К.А. Сотникова, Т.М. Голикова, Л.С. Балева (позднее — главный специалист по медико-социальной экспертизе), А.Д. Царегородцев; главные детские хирурги Минздрава РФ — В.М. Державин и В.М. Розинов; главные детские неврологи Минздрава РФ — Ю.А. Якунин, Э.И. Ямпольская; главные детские кардиоревматологи/кардиологи Минздрава РФ — Н.А. Белоконов, М.А. Школьникова; главные неонатологи Минздрава РФ — Г.М. Дементьева, О.Н. Белова, И.И. Рюмина; главный детский пульмонолог Минздрава РФ — Ю.Л. Мизерницкий; главный детский генетик Минздрава РФ — П.В. Новиков и др.

В моменты тяжелых испытаний институт всегда оказывался на переднем крае помощи пострадавшим в очагах чрезвычайных ситуаций: в момент вспышки ВИЧ-инфекции в Волгограде и Элисте, во время «эпидемии желтух неясного генеза» у новорожденных в Алтайском крае, после аварии на Чернобыльской АЭС, других техногенных и иного рода катастроф.

На базе института организовано и реорганизовано 10 научно-практических центров в разных областях педиатрии, поддержана работа существовавших федеральных центров, в том числе первого в Европе Федерального детского научно-практического центра диагностики и лечения нарушений сердечного ритма (руководитель — профессор М.А. Школьникова) и Детского научно-практического центра противорадиационной защиты (руководитель — профессор Л.С. Балева).

В июле 1997 года институт возглавил заслуженный врач России, профессор Александр Дмитриевич Царегородцев (фото 3). Под его руководством коллектив активно включился в выполнение федеральных программ «Дети России», «Дети Севера», «Дети-инвалиды», «Дети Чернобыля» и др. В 2008 году заместителем директора по науке стал профессор В.В. Длин.

После организации МЧС России институт стал головным учреждением Всероссийской службы медицины катастроф по оказанию медицинской помощи детям в чрезвычайных ситуациях, а хирургические подразделения (руководитель — профессор В.М. Розинов) — основной клинической базой Всероссийского центра медицины катастроф «Защита».

До января 2014 года на базе института успешно функционировал диссертационный совет по специальностям «педиатрия» и «детская хирургия». Только за последние 15 лет работы совета было защищено более 220 (!) кандидатских и докторских диссертаций.

ПЕРИОД ПЕРЕМЕН

В 2014 году, согласно приказу Минздрава РФ (№ 394 от 21.06.2013), институт вошел в структуру Российского национального исследовательского медицинского

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Научно-исследовательскому клиническому институту педиатрии — 95 лет!

◀ Окончание, начало на стр. 10

университета им. Н.И. Пирогова в качестве обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии». Одновременно хирургические подразделения института выделены в самостоятельную университетскую клинику — НИИ хирургии детского возраста (тоже в составе РНИМУ им. Н.И. Пирогова). В январе 2014 года НИКИ педиатрии возглавила профессор М.А. Школьникова (Фото 4). Благодаря ее неиссякаемой энергии и усилиям коллектива институт успешно преодолел трудности переходного периода и вышел на новый уровень научной и клинической работы. В 2016 году при поддержке министра здравоохранения России В.И. Скворцовой институту было присвоено имя академика Ю.Е. Вельтищева, что стало новым стимулом для развития наших научных школ.

Период с 2014 по 2016 год стал поистине беспрецедентным в истории института по масштабам и скорости перемен: были открыты новые научные направления, внедрены новые методы специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. Институт одним из первых в России среди медицинских учреждений внедрил международную систему менеджмента качества и распространил ее на все медицинские и немедицинские процессы. Был открыт новый научный отдел биоинформатики, исследованы новые генно-фенотипические связи и причины развития орфанной патологии. Эти успехи послужили основой для широкого внедрения новых подходов к диагностике и лечению детей с наследственными заболеваниями обмена, нервной системы, почек, сердца, легких, исследованию сложных сочетанных генетических заболеваний с полиорганными поражениями.

Институт подтвердил свое значение авторитетного медицинского центра экспертного уровня, где справляются с наиболее трудными для диагностики и лечения заболеваниями детского возраста, как правило, имеющими наследственную основу. В фокусе внимания специалистов института в первую очередь находятся проблемы детей с наследственными нарушениями обмена, резистентной к противосудорожной терапии эпилепсией, гормонорезистентными нефритами, опасными для жизни сердечными аритмиями с высоким риском внезапной сердечной смерти, умственной отсталостью, миопатиями, бронхиальной астмой, гиперсенситивным пневмонитом, анафилаксией, сложными формами ЛОР-патологии, патологией детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, и целым рядом других заболеваний. Современные технологии лечения детей, разработанные и внедренные

в институте, позволяют существенно улучшить качество жизни пациентов.

СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП

Институт — ведущее в стране медицинское учреждение экспертного уровня по наследственным болезням. Здесь работают единственные в стране детские центры по факоматозам, миопатиям, первичной цилиарной дискинезии.



Фото 4. Заслуженный деятель науки РФ, профессор М.А. Школьникова (директор в 2014–2016 гг., а с 2016 г. — научный руководитель института). Заслуженный врач РФ, профессор В.В. Длин (директор института в 2016–2021 гг.) (слева направо)

В ноябре 2016 года институт возглавил профессор В.В. Длин (фото 4), а научным руководителем учреждения стала профессор М.А. Школьникова. Без преувеличения можно сказать, что в последние годы значительно возрос авторитет института среди НИИ и учреждений практического здравоохранения. В несколько раз выросло количество публикаций в центральной печати и за рубежом (в том числе монографий и руководств), количество патентов и экономическая отдача.

Ежегодно на 390 койках института получают высококвалифицированную медицинскую помощь от 11 до 14 тысяч детей (еще 10 лет назад их было не более 6 тысяч), а консультативная помощь оказывается еще 45 тысячам детей (в 2006 году — 24,5 тыс.). Руководство столь большой клиникой института, представляющее весьма сложную задачу, возложено на профессора И.А. Ковалева.

Сегодня институт являет собой крупный современный клинический и научно-исследовательский комплекс, в котором на базе более чем двух десятков клинических отделений функционирует несколько всероссийских научно-практических центров (в том числе противорадиационной защиты, противосудорожной, пульмонологии, нарушений сердечного ритма, факоматозов), работают научные подразделения

педиатрического и хирургического профиля, научно-исследовательские лаборатории (молекулярной цитогенетики нервнопсихических заболеваний, клинической геномики и биоинформатики), отдел информационных технологий и мониторинга (включая телемедицину, мониторинг диспансеризации детского населения и врожденных пороков развития), ряд поликлинических и вспомогательных подразделений.

Активно развивается хирургическое направление деятельности института: внедряются высокотехнологичные хирургические и диагностические методы в нейро- и кардиохирургии, отоларинго-



логии, урологии, детской хирургии и других областях.

Клиники института оснащены современным высокотехнологическим диагностическим и лечебным оборудованием, включая магниторезонансный томограф 3 Тесла, ангиографические установки, компьютерный томограф и др.

Институт гордится своим уникальным экспертным сообществом, способным



Фото 5. Профессор Д.А. Морозов (директор института с 2021 года по настоящее время)

решать самые сложные клинические задачи, лидировать в разработке многих научных направлений педиатрии. В стенах учреждения был собран коллектив высококвалифицированных специалистов: 34 профессора и доктора медицинских наук, 11 заслуженных врачей Российской Федерации, 42 кандидата медицинских наук, доктора и кандидаты физико-математических, технических и биологических наук, лауреаты государственных премий РФ, премий правительства Москвы, международных и российских профессиональных премий. Их усилиями разрабатываются научные основы детского здравоохранения, стандарты и клинические протоколы специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи детям, оказывается высокоспециализированная помощь детям, ведется подготовка кадров.

На базе института функционируют клинические школы неврологов, генетиков, кардиологов, нефрологов, пульмонологов, аллергологов, неонатологов, широко известные в нашей стране и за рубежом. Институт достойно представляет российскую педиатрическую школу в Международной ассоциации педиатров, многие сотрудники являются членами авторитетных всемирных и европейских научных обществ. Их труды получают признание и высокую оценку на российских и различных международных научно-медицинских форумах. Регулярно издается журнал «Российский вестник перинатологии и педиатрии» (входит в список ВАК, главный редактор — профессор А.Д. Царегородцев) — преемник старейшего отечественного научно-практического педиатрического журнала «Вопросы охраны материнства и детства».

В октябре 2021 года институт возглавил Д.А. Морозов (фото 5), известный детский хирург, который сразу поставил цель — дальнейшее развитие детской хирургии. Был воссоздан научный отдел «Детская хирургия», куда вошли ведущие специалисты — детские хирурги, урологи и др.

На новом этапе особые ожидания связаны с дальнейшим развитием высокотехнологичной медицины, интеграцией педиатрии и хирургии с формированием замкнутых циклов оказания специализированной медицинской помощи детям, включая широкий спектр исследований, в том числе секвенирование нового поколения, медикаментозные и хирургические методы лечения. Также большие планы связаны с развитием инфраструктуры института.

Несмотря на все сложности, переживаемые страной, медицинской наукой и здравоохранением, сотрудники института в канун 95-летнего юбилея учреждения с оптимизмом смотрят в будущее, ощущая неизменную востребованность своих усилий на благо здоровья юного поколения россиян. 🌱

Список литературы находится в редакции