

Развитие новых технологий в диагностике и лечении детских болезней в ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России в 2013 г.

А.Д. Царегородцев, В.В. Длин, В.М. Розинов, З.К. Землянская, А.М. Пивоварова, М.В. Лебеденкова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Development of new technologies in the diagnosis and treatment of childhood diseases at the Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Ministry of Health of Russia in 2013

A.D. Tsaregorodtsev, V.V. Dlin, V.M. Rozinov, Z.K. Zemlyanskaya, A.M. Pivovarova, M.V. Lebedenkova

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Представлены научные достижения и разработки института за 2013 г., полученные в рамках выполнения Государственного задания и по инициативным и аспирантским работам. Подробно описаны полученные приоритетные разработки на основе использования медицинских технологий в области диагностики, лечения, прогноза и реабилитации заболеваний детского возраста с указанием их эффективности. Предложены для внедрения новые маркеры прогрессирования, новые и усовершенствованные методы терапии, обоснованы современные подходы к предупреждению прогрессирования заболеваний у детей разного возраста.

Ключевые слова: дети, научные исследования, приоритетные разработки.

The paper presents the 2013 Institute's scientific achievements and developments made within the framework of the State Task in Initiative and Postgraduate Works. It describes the priority developments obtained using technologies in the diagnosis, treatment, prediction, and rehabilitation of childhood diseases with their efficiency being indicated. New progression markers and novel and improved therapeutic options are proposed for introduction; current approaches to preventing disease progression in children at different ages are substantiated.

Key words: children, researches, priority developments.

Наиболее актуальной задачей педиатрии является профилактика детской инвалидности или факторов, приводящих к ее развитию в самые ранние периоды жизни. Ведущими причинами инвалидности у детей остаются врожденная и наследственная патология, хромосомные болезни, патология внутриутробного и перинатального периодов. У детей старших возрастных групп актуальны эндокринные нарушения, приобретенная соматическая патология и травматизм.

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:110–114

Адрес для корреспонденции: Царегородцев Александр Дмитриевич — д.м.н., проф., директор Московского НИИ педиатрии и детской хирургии
Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., зам.директора по научной работе, зав. отделением наследственных и приобретенных болезней почек указанного учреждения

Розинов Владимир Михайлович — д.м.н., проф., зам.директора по научной работе, заведующий отделением политравм указанного учреждения
Землянская Зинаида Константиновна — к.м.н., ученый секретарь указанного учреждения

Пивоварова Александра Михайловна — к.м.н., научный секретарь указанного учреждения

Лебеденкова Марина Владимировна — научн. сотр. отдела интеллектуальных систем и баз данных указанного учреждения

125412 Москва, ул.Талдомская, д. 2

В последние годы растет частота заболеваний эндокринной системы, нарушений питания, обмена веществ и иммунитета, болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, болезней органов пищеварения, мочеполовой системы, гинекологических заболеваний, врожденных аномалий развития. Сохраняют актуальность вопросы физиологии и патологии роста, нервно-психического и интеллектуального развития ребенка, которые зависят от наследственной предрасположенности, питания, воспитания и др.

Для изучения причин, влияющих на здоровье детей, необходимо проведение эпидемиологических и генетических исследований и организация мониторинга состояния здоровья. В основу мониторинга должны быть заложены детские контингенты, современные технологии, компьютерные системы, регистры по видам патологических состояний с учетом эффективности профилактики, диагностики, терапии и система реабилитационных мероприятий.

К числу научных составляющих, объединяющих исследования в различных областях педиатрии, относится изучение риска возникновения и прогрес-

сирования хронических болезней у детей, а также разработка технологий их лечения и реабилитации для предупреждения инвалидности. Особое внимание обращается на разработку новых технологий профилактики и терапии социально значимых болезней детского возраста на основе исследования клинко-патогенетических механизмов наследственных форм патологии нервно-психического и физического развития детей. На современном уровне развития технологий актуальна проблема диагностики, в том числе и ранней, и разработка и внедрение новых методов лечения детей с наследственными и редкими (орфанными) болезнями.

В соответствии со стратегией развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г., где главным направлением является развитие передовых технологий и внедрение на их основе инновационных продуктов, обеспечивающих сохранение и улучшение здоровья населения, необходима активная разработка и внедрение в практическое здравоохранение инновационных технологий. Накопление фундаментальных знаний позволит не только выявлять закономерности развития патологического процесса основных болезней детского возраста, но и своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия.

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии (ныне Научно-исследовательский клинический институт педиатрии) как головное учреждение науки Министерства здравоохранения Российской Федерации на протяжении многих десятилетий занимается как разработкой, так и внедрением инновационных технологий в педиатрическую и хирургическую практику. В 2013 г. в институте проводились научные исследования по Государственному заданию (утверждено Минздравом России 29.12.2012 г.) по трем основным направлениям:

1. Фундаментальные исследования на тему: «Выявление генетических и метаболических нарушений гомеостаза, установление их роли в формировании заболеваний и патологических состояний у детей».

В рамках этого направления 8 научных подразделений института исследовали:

- генетический полиморфизм и патогенез наследственных болезней обмена веществ у детей;
- механизмы функциональных и ультраструктурных нарушений митохондрий и метаболических (энергетических) дефектов у детей с наследственными заболеваниями;
- геномные механизмы патогенеза при идиопатических формах умственной отсталости и аутизма;
- патогенетические варианты туберозного склероза в зависимости от мутационного полиморфизма генов туберина и гамартина;
- роль эозинофилспецифических интерлейкинов и хемокинов в формировании аллергического вос-

паления, связанного с множественной интолерантностью к пищевым и пыльцевым аллергенам;

- особенности кардиоваскулярной патологии и механизмов ее развития у детей с хроническими прогрессирующими болезнями почек.

2. Экспериментальные исследования на тему: «Отработка технологии вентрикулосубгалеального дренирования на мышцах с искусственной гидроцефалией» ведутся в отделении нейрохирургии.

3. По направлению «Организационное и информационное обеспечение поддержки фундаментальных, прикладных научных исследований и экспериментальных разработок» исследования выполнялись 5 научными подразделениями по 4 разделам:

- геномная нестабильность ДНК, ассоциированная с иммунологическими нарушениями, в формировании радиационно-индуцированных и хронических соматических заболеваний детей I—II поколения, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях и рожденных от облученных родителей;
- совершенствование методов выхаживания глубококонедоношенных детей;
- эпидемиологический анализ мукополисахаридозов I—II типа у детей в РФ на основе компьютерных мониторинговых систем динамического наблюдения и формирования Федерального генетического регистра;
- диагностика спаячной болезни у детей и их лечение.

Кроме того, в научных подразделениях выполняются более 30 научных инициативных исследований, включая 19 аспирантских работ.

Ведущим направлением в области фундаментально-прикладных научных исследований в институте являлось изучение наследственной патологии у детей. В этом направлении получены новые научные знания:

- установлено, что наиболее частой мутацией у российских больных с классической гомоцистинурией оказалась описанная мутация сайта сплайсинга — *IVS11-2a->c*, ответственная за формирование V_6 -зависимой формы гомоцистинурии. Две новые мутации (*c.216-217delAT u c.1560—1569del CACCGGGA*) обуславливают развитие тяжелого V_6 -резистентного фенотипа с выраженными сосудистыми нарушениями и тяжелой глазной патологией у больных;
- показана возможность дифференцировки патогенных и непатогенных геномных перестроек на основе биоинформатического анализа;
- впервые с помощью молекулярного кариотипирования и оригинальных биоинформатических технологий показано, что при аутизме геномные перестройки затрагивают гены-компоненты геномных сетей (pathways), отвечающих за критические процессы развития и функционирования головного мозга, а также чувствительность к специфическим лекарственным препаратам и/или биологически активным веществам;

- установлено, что CNV¹ у детей с аутизмом затрагивают гены и генные сети, регулирующие процессы клеточного цикла и запрограммированной гибели клеток головного мозга (апоптоз). Полученные результаты являются основой для митотической концепции патогенеза нервных и психических заболеваний;

- картированы и адаптированы три созданных сайтспецифичных космидных и PAC ДНК-зондов из оригинальной коллекции для диагностики микроаномалий хромосом;

- разработан алгоритм неинвазивной диагностики вариантов синдрома удлиненного интервала Q—T, основанный на фенотипической экспрессии генетических вариантов синдрома, точность диагностики с применением данного алгоритма достигает 92%;

- доказана специфичность кардиомиопатии при прогрессирующих мышечных дистрофиях у детей. Поражение сердечно-сосудистой системы носит гетерогенный характер, детерминированный мутацией гена, ответственного за выработку структурного белка мышечной ткани;

- установлены особенности поражения сердечно-сосудистой системы у детей с синдромом Альпорта и с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. Показана высокая частота артериальной гипертензии уже в детском возрасте, приводящей у части детей к поражению органов-мишеней с развитием кардиомиопатии;

- при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек более чем в половине случаев выявляется дилатация корня аорты, сопровождающаяся дилатацией фиброзного кольца клапана аорты с диастолическим пролабированием створок аортального клапана;

- предложены новые подходы к диагностике и оценке тяжести патологических состояний при миопатиях и определены прогностические критерии течения миопатических процессов. Предложены варианты медикаментозной терапии с учетом дисэнергетических состояний;

- разработаны критерии морфологической дифференциальной диагностики врожденной миопатии центрального стержня, врожденной многостержневой миопатии, врожденной саркотубулярной и митохондриальной миопатий.

Важным продолжением научных исследований остается изучение нарушения клеточной энергетики и показателей, отражающих состояние энергетического обмена при различных заболеваниях. В этом направлении получены следующие приоритетные разработки и новые научные знания:

- доказана диагностическая значимость определения показателей свободного карнитина и ацилкарнитинов в крови для раннего выявления не только митохондриальных болезней, но и других наслед-

ственных болезней обмена веществ (тубулопатий, органических ацидемий, дефектов транспорта и окисления жирных кислот). Выделены патогенетические различия недостаточности карнитина при указанных заболеваниях: нарушения клеточного транспорта и канальцевой реабсорбции карнитина, повышенное расхождение и истощение тканевых запасов, экзогенный дефицит. Выявлена недостаточность убихинона при митохондриальных заболеваниях;

- выделены два варианта нарушения карнитинового обмена при кардиомиопатиях с клиникой хронической сердечной недостаточности: 1. Снижение общего уровня карнитина за счет низких значений свободного карнитина и/или ацилкарнитинов. 2. Нормальные показатели общего карнитина на фоне дисбаланса свободного карнитина и ацилкарнитинов;

- начата разработка диагностических маркеров предрасположенности к наследственным заболеваниям у детей на основе изучения индивидуальных особенностей метаболизма с помощью анализа хроматограмм и применения методов метаболомики и интеллектуального анализа данных;

- показано клиническое значение исследования показателей карнитинового обмена у детей с гиперактивным мочевым пузырем. Обосновано назначение препаратов L-карнитина у этих пациентов;

Разработка, внедрение и определение эффективности новых методов терапии инвалидизирующих заболеваний у детей является одним из наиболее актуальных разделов научно-исследовательской работы в институте:

- разработан стандарт специализированной медицинской помощи детям при туберозном склерозе и подготовлены национальные рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза у детей;

- показана эффективность имплантации стимулятора блуждающего нерва у детей с фармакорезистентной эпилепсией;

- оценена эффективность и переносимость эверолимуса при астроцитомах и ангиомиолипомах, ассоциированных с туберозным склерозом, в рамках международного исследования;

- проведен анализ эффективности терапии бронхиальной астмы ксоларом с учетом пятилетнего катамнеза;

- представлен современный научный анализ используемых у детей муколитических и отхаркивающих фармакологических средств, разработан дифференцированный подход к их назначению при разнообразной бронхолегочной патологии;

- предложены новые электрокардиографические и эхокардиографические маркеры риска развития жизнеугрожающих аритмий у детей с синдромом удлиненного интервала Q—T и оптимизированы показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Ряд исследований был посвящен проблемам ранней диагностики заболеваний, определения тяже-

¹ Copy-number variation — вариация числа копий хромосомных сегментов.

сти, раннего выявления прогрессирующего процесса и осложнений:

- предложены для клинической практики критерии диагностики нарушения адаптации электрической систолы желудочков к изменениям сердечного ритма у детей; Разработан алгоритм ЭКГ-топической диагностики желудочковых аритмий у детей.

- показано, что предсердный натрийуретический пептид является наиболее чувствительным маркером ремоделирования миокарда, позволяющим диагностировать не только выраженные, но и ранние стадии хронической сердечной недостаточности;

- доказано, что кардиотропное лечение у больных прогрессирующими мышечными дистрофиями необходимо начинать до возникновения клинических признаков сердечной недостаточности и/или клинических проявлений нарушений ритма и проводимости сердца, поскольку после дебюта клинических симптомов эффективность лечения мала, а вероятность жизнеугрожающих состояний велика;

- установлены рекомбинантные аллергены арахиса (k Ara h8 и Ara h9), частота сенсибилизации к которым максимальна при тяжелых формах аллергии;

- выявлена связь уровня эозинофилов периферической крови с концентрацией цитокинов эозинофильного воспаления и тяжестью клинических проявлений атопического дерматита у детей;

- обосновано применение определения уровня трансэпидермальной потери жидкости и pH кожи при ведении детей с тяжелым атопическим дерматитом;

- определены этиологические факторы и спектр клинических проявлений пищевой анафилаксии у детей в Российской Федерации;

- выявлены предикторы частого рецидивирования и развития стероидзависимости у детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом;

- систематизированы и доступно представлены для практикующих врачей используемые методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. Определены показания к их использованию, возможности и ограничения.

Важнейшим разделом педиатрии является неонатология и ведение детей с низкой и экстремально низкой массой тела. Исследования, проведенные в институте, были направлены, прежде всего, на выявление особенностей становления формирования ритма сердца и иммунной системы у недоношенных детей различного гестационного возраста, включая детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, и сравнение этих показателей со здоровыми новорожденными:

- изучена динамика становления вегетативной регуляции сердечного ритма и электрофизиологические характеристики у здоровых новорожденных от 0 до 5 сут жизни в раннем неонатальном периоде;

- установлены особенности формирования ритма сердца у недоношенных детей различного гестационного возраста, включая детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении;

- показано, что параметры иммунного статуса у недоношенных детей не отличаются от таковых у доношенных детей уже с 40-й недели гестации;

- в интерфероновом статусе у недоношенных детей на протяжении первых 2 лет жизни сохраняется снижение содержания общего интерферона, особенно гамма-интерферона и в меньшей степени альфа-интерферона, что определяет высокую предрасположенность этих детей к развитию ОРВИ;

- разработаны предложения по снижению младенческой смертности на ближайшую и отдаленную перспективы на основании анализа влияния перехода на новые медицинские критерии рождения.

В институте активно разрабатываются базы данных и регистры, прежде всего, для редких болезней:

- впервые создан регистр для мониторинга состояния здоровья детей, страдающих мукополисахаридозами I и II типов, в процессе получения ферментозамещающей терапии;

- впервые в стране создан компьютерный регистр больных с редкими заболеваниями легких, включивший данные более чем на 300 пациентов;

- проведено тестирование базы данных для анализа российской популяции пациентов с туберозным склерозом;

- создана мультимедийная информационно-справочная система, содержащая справочные материалы по современным методам реабилитации детей с термической травмой для поддержки принятия решений врачом о характере дальнейшего лечения при оценке послеожоговых рубцов.

Продолжаются исследования по изучению влияния радиационных факторов на состояние здоровья детского населения:

- определено значение репарационного и апоптотического процессов в развитии и накоплении генетической нестабильности ДНК при формировании радиационно-индуцированных хронических, соматических заболеваний, мутаций *de novo* у детей I—II поколения, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях и рожденных от облученных родителей;

- доказано, что в отдаленные сроки после аварии на ЧАЭС в условиях сохраняющегося некомпенсированного йодного дефицита и техногенного загрязнения окружающей среды у потомков облученных родителей среди морфофункциональных нарушений щитовидной железы имеют место зоб, злоообразования, протекающие на фоне активации процессов антипротеиноидного антителообразования.

Продолжена работа по развитию и ежегодному обновлению федерального банка данных о детях с ог-

раниченными возможностями, а также разработка методик и технологий комплексной реабилитации и социальной адаптации детей-инвалидов в условиях семьи.

Важным является не только разработка новых методов диагностики и лечения, но и их внедрение в практическое здравоохранение. Анализ внедрения приоритетных разработок МНИИ педиатрии и детской хирургии показал, что большинство научных отделов института активно внедряет свои разработки в различных регионах Российской Федерации (Детский научно-практический центр противорадиационной защиты, Детский научно-практический центр нарушений сердечного ритма, отделения психоневрологии и эпилептологии, хронических, воспалительных и аллергических болезней легких, Научный центр новых информационных технологий и некоторые другие). За последние 3 года внедрено более 60 разработок в 75 учреждениях. За последние 5 лет Научным центром новых информационных технологий внедрены 12 новых программных средств в 70 лечебно-профилактических учреждениях и медицинских колледжах.

В 2013 г. сотрудниками института опубликовано в печати 535 научных работ, в том числе:

- 16 монографий, справочников, руководств, учебных пособий для врачей, методических писем и методических рекомендаций;
- 52 главы в монографиях, справочниках или руководствах;
- 255 журнальных статей (из них 25 зарубежных);
- 212 тезисов симпозиумов, конференций (из них 51 зарубежный).

Сравнительное количество опубликованных работ с учетом характера печатной продукции за 2011—2013 гг. представлено в таблице. Среднее число публикаций статей на одного научного сотрудника в 2013 г. составило 2,18 (в 2011 г. — 1,7; в 2012 г. — 1,96).

В 2013 г. издано 7 монографий, сборников и руководств:

1. *Yurov Y. B., Vorsanova S. G., Iourov I. Y. Human Interphase Chromosomes: Biomedical Aspects. Springer 2013.*

2. Причины врачебных ошибок в педиатрической практике. Под ред. А. Д. Царегородцева, В. В. Длина. М: Оверлей 2013; 464.

3. Руководство по легочной гипертензии у детей. Под ред. Л. А. Бокерия, С. В. Горбачевского, М. А. Школьниковой. М 2013; 416.

4. *Долгих В. В., Колесникова Л. И. Леонтьева И. В., Бугун О. В., Баирова Т. А., Бимбаев А. Б.* Эссенциальная артериальная гипертензия у подростков. Клинико-функциональные варианты и молекулярно-генетические маркеры. Новосибирск: Наука 2013; 337.

5. *Мизерницкий Ю. Л., Мельникова И. М.* Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М: Медпрактика-М 2013; 120.

6. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Под ред. Ю. Л. Мизерницкого, А. Д. Царегородцева М: Медпрактика-М 2013; 12: 256.

7. История МОО «Творческое объединение детских нефрологов» — 15 лет работы. Под ред. М. С. Игнатовой, В. В. Длина. М: Оверлей 2013; 182.

Сотрудники института в 2013 г. принимали участие в 186 научно-практических мероприятиях, в том числе в 31 международном, на которых было представлено 519 научных докладов и лекций, из них 38 — на зарубежных форумах (в 2012 г. — 404 и 28 соответственно). Кроме того, были прочитаны лекции для врачей, ординаторов и аспирантов, в том числе на обучающих циклах.

Таким образом, в рамках научных исследований за 2013 г. получены новые данные об этиологии, патогенезе и особенностях течения многих заболеваний детского возраста, разработаны новые методы диагностики, предложены для внедрения маркеры прогрессирования и эффективности лечения детей, новые и усовершенствованные методы консервативной терапии, обоснованы подходы к предупреждению прогрессирования заболеваний у детей разного возраста. Проведена работа по распространению и популяризации полученных новых знаний и фактов во врачебном сообществе и по их внедрению в регионах России.

Поступила 14.01.14

Таблица. Печатная продукция ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России в 2011—2013 гг.

Печатная продукция	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Тезисы	227	198	161
Тезисы, опубликованные зарубежом	63	48	51
Статьи	201	219	230
Статьи, опубликованные зарубежом	18	18	25
Монографии, руководства, справочники, методические письма, рекомендации и пособия	19	17	16
Главы монографий, руководств	100	31	52
Итого...	628	531	535