

Проблема предрасположенности к заболеваниям: классические подходы и современные технологии

Б.А. Кобринский^{1,2}, Я.И. Жаков³, В.С. Сухоруков^{2,4}

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³Медицинский институт БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия;

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

The problem of predisposition to diseases: classic approaches and modern technologies

B.A. Kobrinsky^{1,2}, Ya.I. Zhakov³, V.S. Sukhorukov^{2,4}

¹Federal Research Center «Computer Science and Administration» of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Medical Institute of Khanty-Mansiysk Autonomous Area of Ugra – Surgut State University, Russia;

⁴Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Статья посвящена актуальной в настоящее время для педиатрии проблеме сопоставления традиционных и инновационных подходов к изучению предрасположенности к заболеваниям. Отмечено, что в эпоху становления персонализированной педиатрии, наряду с внедрением новейших диагностических и лечебных технологий, важно учитывать ставшие классическими достижения, в том числе связанные с разработанной в отечественной педиатрии идеологией диатезов – формализованных в определенной степени представлений о наследственных предрасположениях. Приведены данные о меняющейся классификации диатезов. В рамках парадигмы медицины 4P и в первую очередь персонализированной медицины обсуждаются молекулярно-генетические и другие высокотехнологичные потенциальные инструменты оценки риска развития заболеваний. На основании концепции о пространственно-временном биоэкологическом континууме переходных состояний здоровья, в частности на примере атопического марша, рассматриваются подходы к разноуровневым исследованиям, механизмам адаптации и их срывам, к возможным разработкам соответствующих прогностических биомаркеров. На примере биофенотипов бронхиальной астмы и вариантов проявлений дизэнергетических состояний обращено внимание на важность выделения индивидуальных особенностей патологических процессов у детей. Сделан вывод, что основной задачей персонализированной педиатрии должна быть разработка методологического инструментария, с помощью которого для каждого ребенка должна быть сконструирована персональная программа по управлению здоровьем, основанная на принципах новой стратегии диагностики, мониторинга и контроля за индивидуальным (включая геномное) здоровьем, с формированием генетического паспорта.

Ключевые слова: дети, предрасположенность к заболеваниям, риск заболеваний, диатезы, переходные состояния здоровья, персонализированная медицина, атопический марш, биофенотипы бронхиальной астмы, митохондриальные нарушения.

Для цитирования: Кобринский Б.А., Жаков Я.И., Сухоруков В.С. Проблема предрасположенности к заболеваниям: классические подходы и современные технологии. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 5–12. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-5-12>

The article is devoted to urgent pediatric problem of comparing traditional and innovative approaches to the study of predisposition to diseases. It is noted that in the era of the formation of personalized pediatrics, along with the introduction of the latest diagnostic and therapeutic technologies, it is important to take into account the classic achievements, including those associated with the ideology of diathesis developed in the Russian pediatrics – concepts of hereditary predispositions. The article contains data on changing classification of diathesis. Within the framework of the 4P medical paradigm and, first of all, personalized medicine, the authors discuss molecular genetic and other high-tech potential methods of the disease risk assessment. Based on the concept of the space-time bioecological continuum of transitional health states, in particular, using the example of the atopic march, the authors consider the approaches to multi-level research, adaptation mechanisms and their breakdowns, and possible development of appropriate prognostic biomarkers. Using the example of biophenotypes of bronchial asthma and variants of manifestations of disenergetic states, the authors pay their attention to the importance of identifying the individual characteristics of pathological processes in children. The authors have concluded that the main task of personalized pediatrics is the development of methodology used for designing a personal health management program based on the principles of a new strategy for diagnosing, monitoring and controlling individual (including genomic) health, with the formation of a genetic passports for each child.

Key words: children, predisposition to diseases, risk of disease, diathesis, transient health conditions, personalized medicine, atopic march, biophenotypes of bronchial asthma, mitochondrial disorders.

For citation: Kobrinsky B.A., Ya.I. Zhakov, Sukhorukov V.S. The problem of predisposition to diseases: classic approaches and modern technologies. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(2): 5–12 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-5-12>

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Кобринский Борис Аркадьевич – д.м.н., проф., зав. отделом систем поддержки принятия клинических решений Института современных информационных технологий в медицине ФИЦ «Информатика и управление» РАН, ORCID: 0000-0002-3459-8851

e-mail: kba_05@mail.ru

117312 Москва, пр-т 60-летия Октября, д. 9

Жаков Ярослав Игоревич – д.м.н., проф. кафедры детских болезней

Медицинского института Сургутского государственного университета, ORCID: 0000-0003-1741-8991

628412 Тюменская область, Сургут, пр-т. Ленина, д. 1

Сухоруков Владимир Сергеевич – д.м.н., проф. кафедры гистологии и эмбриологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. лабораторией Научного центра неврологии, ORCID: 0000-0002-0552-6939

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Обратимся к традиционным и инновационным подходам проблемы предрасположенности к заболеваниям. История вопроса восходит к доисторическим временам (Гиппократ, Авиценна). Однако классическое понятие диатеза относится к XX веку, а современный взгляд формируется в настоящее время.

«Об экссудативно-катаральной аномалии конституции (диатезе — от греч. *diathesis* — склонность к чему-либо, предрасположение) можно думать тогда, — писал М.С. Маслов [1], — когда с первых недель жизни у ребенка выявляется неустойчивость обмена веществ, повышенная раздражительность и чувствительность кожи и слизистых оболочек ко всякого рода раздражениям, пониженная адаптация к внешней среде, когда воспалительно-катаральные явления появляются у детей даже при воздействии нормальных раздражителей». И далее автор обращает внимание на то, что такой фон предрасполагает и к более тяжелому течению болезней. Конституциональный врожденный фактор играет при этом ведущую роль, но аномальные явления формируются как из унаследованных свойств, так и из приобретенных под воздействием факторов окружающей среды, что отвечает современным представлениям о развитии мультифакторных заболеваний в процессе жизни. Как отмечается, ребенок несет в себе свойства здоровья не только на данный момент времени, но и на последующие периоды жизни [2].

Диатез — генетически детерминированная особенность организма, определяющая своеобразие его адаптивных реакций и предрасполагающая к какой-либо группе заболеваний, что эквивалентно понятию «наследственное предрасположение». Однако если генетическая предрасположенность к заболеваниям ранее выявлялась на основе анализа родословных, то в настоящее время возможные варианты потенциальных нарушений обнаруживают при молекулярно-генетических исследованиях. Это позволяет перейти к парадигме персонализированного подхода, хотя, как известно, не всякое изменение на геномном уровне реализуется в болезнь, что определяется как коэффициент наследуемости, отражающий генетическую и внешнюю составляющие.

Проблематика и классификация диатезов

Ю.Е. Вельтишев [3] описывает диатез как полигенно (мультифакторно) наследуемую склонность к заболеваниям, объективно распознаваемые отклонения от нормального фенотипа. Диатез рассматривается как предрасположение, которое при определенных условиях окружающей среды может трансформироваться в болезнь. Все варианты наследственного предрасположения к болезням были условно объединены Ю.Е. Вельтишевым в 4 группы: иммунопатологическое, дисметаболическое, органное (системное) и нейротопическое.

Более детально это было представлено им в полипараметрической классификации диатезов:

1. иммунопатологические (аллергические) диатезы: а) атопический — собственно аллергический диатез, б) аутоиммунный, в) лимфатический;
2. геморрагический диатез;
3. эндокринно-обменные диатезы: а) диабетический, б) адипозодиатез, в) мочекислый, г) калькулезный, оксалатно-кальциевый;
4. нейродиатезы;
5. онкодиатез.

Последующая модификация этой классификации нашла свое отражение в ряде публикаций [4–6], в которых группировка диатезов и включение не рассматривавшихся ранее вариантов обусловлены новыми направлениями исследований и современными возможностями анализа обменных процессов:

I. иммунопатологические: а) атопический (аллергический), б) аутоиммунный (аутоаллергический), в) лимфатический (лимфатико-гиперпластический);

II. дисметаболические: а) экссудативно-катаральный, б) мочекислый (нервно-артритический), в) оксалатно-кальциевый (калькулезный), г) диабетический, д) адипозодиатез, е) атеросклеротический, ж) фибропластический, з) энергодифицитный;

III. органотопические: а) нефротический, б) интестинальный (эрозивно-язвенный), в) гипертонический (гипертонический), г) вегетодистонический (сомато-вегетативный), д) нейродиатезы, е) онкодиатез.

Как видно, в этой классификации экссудативно-катаральный диатез отнесен не к аллергическим, а к дисметаболическим [4]. В группу дисметаболических диатезов включен также энергодифицитный диатез, являющийся скрытой формой относительной индивидуальной недостаточности цитоэнергетического статуса организма, что накладывает свои особенности на адаптационные реакции и характер течения различных заболеваний [6]. Приведенная рабочая классификация характеризует постоянный процесс анализа и соответствующей коррекции, не изменяя принципиально отношения к диатезам как предрасполагающим и прогностически неблагоприятным факторам. В целом традиционный подход можно рассматривать в форме интеграции диатезов и факторов риска, представляющих разнообразные воздействия микро- и макросреды обитания.

Медицина 4P

Открытое нобелевскими лауреатами 2006 года A.Z. Fire и C.C. Mello [7] явление РНК-интерференции представляет собой одно из самых ярких достижений не только молекулярной биологии, но и молекулярной медицины. Оно привлекло внимание к «миру РНК», позволило понять необходимость создания нового прецизионного медицинского инструментария, эффективно воздействующего на экспрессию отдельных генов с использованием

двухцепочечных РНК и микроРНК. Стало возможным представить себе, что уже в недалеком будущем гены, вызывающие предрасположенность к заболеваниям, можно будет нейтрализовать на начальных этапах онтогенеза. Эта революция в понимании перспектив лечебного воздействия, подкрепленная и другими успехами (создание новейших технологий секвенирования, геномного редактирования и т.п.), открывает новые возможности для медицины 4P путем воздействия на негативные процессы еще до рождения ребенка.

Медицина 4P [8], как известно, включает:

- **предиктивность**, обеспечивающую прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем;
- **превентивность**, направленную на профилактические мероприятия до манифестации первых проявлений;
- **персонализированность**, указывающую выбор лечебных воздействий с учетом индивидуальных (генетических) особенностей конкретного пациента;
- **партисипативность**, активно вовлекающую пациента (а в случае больного ребенка – его родителей) в мероприятия по профилактике возможных заболеваний с учетом индивидуальных факторов риска при использовании мобильных средств контроля (m-Health) за собственным здоровьем.

Переходные состояния здоровья и персонализированный подход

В современной медицинской науке в отсутствие отрицания значения того, что длительно именовалось диатезами, предрасположение к заболеваниям ныне базируется на основе принципов персонализированной медицины, предполагающих углубленные исследования, вплоть до молекулярно-генетических. Если до последнего времени значительное число патологических процессов выявляются в основном при обнаружении первых симптомов (в процессе профилактических осмотров или при проведении исследований по поводу определенных жалоб), то молекулярно-генетические изменения должны стать основой для первичной оценки риска с дальнейшим контролем динамики лабораторных и клинических изменений в целях своевременной диагностики прогрессирующих состояний. Наблюдающийся континуум переходных изменений от вариантов нормы через функциональные отклонения (включая клеточный уровень), пограничные состояния (нарушения адаптации) движется в направлении нарушения функций (от хронических болезней к инвалидности) [9]. Фактически пространственно-временной биоэкологический континуум переходных состояний здоровья, основывающийся на взаимодействии наследственных факторов и воздействий окружающей среды, включает принцип комплементарности генотипа и средовых

влияний. В противовес этому направлены усилия системы охраны здоровья и социальной сферы, использующие современные средства профилактики, лечения и социальной адаптации индивидуумов.

Таким образом, этапы болезни от первых ее невидимых проявлений в детском возрасте могут быть подразделены (или квантованы) следующим образом: условно здоровые, группы риска, скрытые формы болезней, активные формы болезней. Для борьбы с негативными явлениями необходима организация соответствующих долгосрочных последовательных мер междисциплинарной команды, включающей врачей различных специальностей: генетик, репродуктолог, неонатолог, педиатр и многие другие в зависимости от специфики патологического процесса в конкретном случае.

Конституциональные особенности, проявляющиеся различиями функциональных возможностей организма, обусловлены не столько видовой, сколько индивидуальной «нормой реакции». Смещение от физиологической нормы, включая состояние умеренного напряжения регуляторных систем, к донозологическим состояниям и далее в область патологии Р.М. Баевский и А.П. Берсенева [10] именуют «светофором», изменение цвета которого требует настороженного внимания врачей.

Вопросы адаптации

При воздействии на организм повреждающих факторов могут происходить как специфические, так и неспецифические изменения. Последние зависят от реактивности организма, определяющей его адаптацию, могут возникать задолго до клинических проявлений и отражать развитие патологического процесса на самых ранних стадиях. В случае срыва молекулярных компенсаторных механизмов адаптации создаются условия для перехода патологического процесса на более высокие уровни (субклеточный, клеточный, тканевый, органнй), что может способствовать формированию новых патологических реакций и образованию патологических субклеточных, клеточных и многоклеточных структур. Примерами этого может служить возникновение веществ с антигенными свойствами или атипичных клеток. Появление последних, приводя к развитию заболеваний различной природы, создает базис для разработки лабораторных биомаркеров, специфичных для этих заболеваний. Так, биомаркеры атипичных клеток, которые изменяются до манифестации болезни, могут быть использованы в качестве индикаторов адаптационных реакций [11].

Для исследования функционального состояния организма в интервале между «нормой» и «патологией» необходимо определить показатели, характеризующие адаптационные возможности, и найти

способ выработки адекватных профилактических или лечебных мероприятий. Выбор маркера, отражающего нарушение процессов регуляции, является определяющим. Рассмотрим примеры таких потенциальных маркеров.

1. В качестве индикаторов адаптационных реакций на молекулярном и клеточном уровнях могут быть использованы биомаркеры атипичных клеток, например, раково-эмбриональный антиген как показатель снижения резервов адаптации. В качестве критерия для количественной оценки адаптационных возможностей организма на молекулярном и клеточном уровнях в таких ситуациях с использованием соотношения весовых коэффициентов С.Б. Павловым и соавт. [12] предложена модель, позволяющая оценить вероятность срывов компенсаторных механизмов.

2. Отмеченное в 2017 г. Нобелевской премией открытие J.C. Hall, M. Rosbash и M.W. Young молекулярных механизмов, контролирующих циркадные ритмы, позволит в перспективе создать соответствующие специфичные маркеры и с их помощью контролировать процессы адаптации у детей в различных ситуациях, например при направлении в летние лагеря в отдаленных от постоянного места жительства часовых поясах.

Предиктивная медицина и атопический марш

Предиктивная медицина не может не учитывать переходных состояний организма на разных этапах, характеризующихся собственным прогнозом течения и целесообразности определенных воздействий. Стадии континуального процесса можно представить на примере атопического марша [13, 14]: мутации филагриновых генов, представляющие собой мощный предрасполагающий фактор: атопические дерматиты — пищевая аллергия и риниты — астма. Дефект целостности в эпителиальном барьере способствует атопическому маршу. Следует помнить, что дисфункциональный кожный барьер служит местом аллергической сенсибилизации к антигенам и колонизации бактериальных суперантигенов. Важность этого момента определяется тем, что активация Th2 способствует синтезу интерлейкинов 4, 5, 9, 10 и 13 и через участие в регуляции IgE предрасполагает к аллергическим назальным реакциям, способствуя в дальнейшем гиперреактивности дыхательных путей. В связи с этим обсуждается возможность воздействия на кожный барьер для снижения частоты развития аллергических заболеваний.

Для атопического дерматита, представляющего собой, как правило, первый этап аллергического процесса, характерно развитие сопутствующих патологических изменений в различных органах и системах, что определяет необходимость их своевременной одновременной коррекции. В частности, формирование сочетанной патологии пищеварительного тракта и кожи объясняется структурно-

функциональными особенностями и схожестью нейрогуморальной, эндокринной регуляции, а также единообразием этиологических факторов (различные агенты, аутоиммунные и метаболические факторы, нарушения липидного обмена, усиление перекисного окисления липидов, дефекты синтеза простагландинов), которые служат пусковыми механизмами развития заболеваний как кожи, так и органов пищеварения [15, 16].

Биофенотипы бронхиальной астмы

В последние годы специалистами по изучению бронхиальной астмы большое внимание уделяется так называемым биофенотипам, отражающим характер воспаления дыхательных путей и варьирующим в зависимости от преимущественного типа клеток, вовлеченных в этот процесс. При бронхиальной астме предлагается выделять 4 типа воспаления: эозинофильное (более 3% эозинофилов в индуцированной мокроте), нейтрофильное (более 61% нейтрофилов), смешанное гранулоцитарное (более 3% эозинофилов и одновременно более 61% нейтрофилов) и малогранулоцитарное (менее 3% эозинофилов и менее 61% нейтрофилов) [17, 18].

Наиболее частый воспалительный фенотип бронхиальной астмы — эозинофильный. При нейтрофильном биофенотипе механизм воспаления неясен. Возможно, что оно может возникать в слизистой оболочке дыхательных путей при воздействии сигаретного дыма, вирусов и бактерий, аэрополлютантов. Этот биофенотип ассоциирован с повышением уровня IL-8 и недостаточным ответом на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами. Малогранулоцитарный биофенотип бронхиальной астмы может быть транзиторным, определяется путем исключения нейтрофильного и эозинофильного биофенотипов. Смешанному (гранулоцитарному) биофенотипу присущи различные проявления клеточной реакции в отсутствие характерных клинических критериев, хотя в патогенетическом плане он остается неясным.

Определение биофенотипа бронхиальной астмы имеет большое значение для персонифицированного подхода к базисной терапии. Современное понимание наличия микрофлоры в нижних отделах дыхательных путей меняет наше представление не только об устойчивости воспалительной реакции в бронхиальном дереве, но и о различных вариантах этих реакций в зависимости от инфекционного агента (бактерии, вирусы). Поэтому логично ожидать изменения и самой реакции, и клинической картины в зависимости от применяемого противовирусного или антибактериального препарата. В качестве примера можно привести исследование [19] эффекта от применения препарата тилорон (индуктор интерферона) у детей с обострением бронхиальной астмы на фоне респираторной вирусной инфекции. Было

показано, что в такой ситуации у детей преобладает нейтрофильный воспалительный фенотип (53,9%). В динамике в группе детей, получающих тилорон, наблюдалась меньшая длительность острого респираторного заболевания и периода повышенной температуры (соответственно в 3,2 и 2 раза меньше, чем в группе сравнения). Через 6 нед число детей с малогранулоцитарным типом воспаления увеличилось в 2 раза (т.е. произошло улучшение клеточного состава мокроты), отмечены снижение уровня провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-1 β) в индуцированной мокроте, а также улучшение показателей спирометрии, отражающих проходимость на уровне мелких и средних бронхов. В целом добавление тилорона к стандартной базисной терапии при обострении бронхиальной астмы, вызванном респираторной вирусной инфекцией, снизило количество повторных эпизодов вирусной инфекции в течение ближайших 6 нед, количество бактериальных осложнений и обострений астмы.

Таким образом, по-видимому, влияние на микрофлору нижних отделов респираторного тракта, в том числе медикаментозное, может изменять воспалительный фенотип и корректировать в положительном плане патогенез бронхиальной астмы. Современные подходы, в том числе использующие геномные технологии, позволят при развитии болезни еще более эффективно подбирать направленную терапию, учитывая тонкие индивидуальные особенности метаболических и клеточных процессов в организме ребенка.

Направления персонализированной медицины

Одна из целей персонализированной медицины — определение индивидуальной вариативности генома и возможных фенотипических последствий в ходе онтогенеза. Методы персонализированной геномики не только позволяют выявить молекулярные основы потенциальных нарушений здоровья, но и могут использоваться для создания «дорожной карты» ведения детей с геномной патологией, включая индивидуальную молекулярную лекарственную терапию или коррекцию. Приходится отметить, что существующие методические рекомендации слишком стандартизированы и не учитывают индивидуальную предрасположенность к заболеваниям и их течению, а также особенности воздействия лекарственных веществ на конкретный организм. В то же время медицина движется в направлении учета индивидуальных реакций на внешние факторы и подбора медикаментозных средств, специфичных в отношении геномных характеристик индивидуумов.

Фенотипическое разнообразие проявлений, наблюдаемых у пациентов, — следствие персональных особенностей последних. Причем наличие сложных механизмов межгеномных взаимодействий, а также таких феноменов, как «фенотипическая дивергенция» (различные заболевания, воз-

никающие из-за мутаций одного и того же гена) и «фенотипическая конвергенция» (вариативность генов, мутации которых приводят к развитию одного и того же наследственного моногенного заболевания), все больше заставляет врачей учитывать чрезвычайно индивидуальную вариативность реализации геномной и эпигенетической информации.

Как и упомянутое значение «мира РНК» в реализации индивидуальной биологической информации, многие устоявшиеся мнения в медицине активно начинают меняться, благодаря технологиям, основанным на эпигенетике. При эпигенетически наследуемых изменениях в фенотипе или экспрессии генов может изменяться процесс дифференцировки клеток как за счет активации, так и при инактивации генов [20]. Эпигенетика учитывает потенциальные возможности генома, записанные в последовательности нуклеотидов, и реализацию этих возможностей под воздействием меняющихся условий среды (питание, голодание, дотации витаминов, экологические факторы химической природы, стресс). При этом главное, что эпигенетические модификации обратимы. Нарушение эпигенетических механизмов может лежать в основе многих заболеваний. Так, возможно, именно эпигенетика определяет форму и изменчивость биофенотипов бронхиальной астмы, описанных в предыдущем разделе.

Персонализированная медицина появилась как ответ на вызов времени в мире, переполненном ксенобиотиками, и заняла прочное место в медицинской практике экономически развитых стран [21–23]. Современные медицинские технологии направлены на выявление патогенетически значимых межмолекулярных связей и взаимодействий, создание таргетных лечебных препаратов и ключевых биомаркеров, высокочувствительных и специфичных в отношении этого таргетного воздействия.

Персонализированная педиатрия — сочетание знаний об особенностях генетических вариаций с этапами развития детей и воздействием окружающей среды. Это индивидуальный профилактический, диагностический и терапевтический подход. Достижения в области геномики позволяют выявлять множество генетических вариантов, которые могут быть связаны с аллергическими и воспалительными заболеваниями, с биологическими соединениями, участвующими в иммунном ответе и лекарственных реакциях. Однако не все определяется только геномикой, свое место занимают транскриптомика, метаболомика и др.

Метаболомика, включающая тысячи переменных, позволяет крайне широко и глубоко представлять индивидуальную вариативность на молекулярном уровне. Современные технологии масс-спектрометрии дают возможность оценивать большие, специфически подобранные панели важных биомаркеров метаболизма в одной пробирке крови (современное оборудование позволяет определять до 2000 мета-

болитов в одном образце). Это omics-направление позволяет выявить биомаркеры множества болезней. При этом отдельно взятый биомаркер может коррелировать с десятками патологических реакций организма. Так, для концентрации ферритина доказано более 190 корреляций с различными патологическими состояниями, для адипонектина — около 210; причем соответствующие множества часто не пересекаются. Подобные показатели не должны использоваться в качестве единичных биомаркеров. Создание панелей из нескольких из них резко повышает специфичность и, соответственно, диагностические возможности лабораторной медицины. Так, панель для лабораторной оценки метаболического синдрома может включать около 25 концентраций различных протеинов и малых молекул (глюкозу, тестостерон, лептин, ферритин, белки fabp4, serpine1, shbg и др.). В то же время для определения высокого риска развития саркоидоза, вероятно, достаточно включить в лабораторную диагностическую панель 4 показателя (содержание металлопротеиназы adamdec1, рецептора trem2, определение комплексов гистосовместимости HLA-DQB1 и HLA-DRB3), а для выявления риска раннего детского кариеса — всего 2 (содержание гистатина-5 и определение HLA-DRB1).

В выявлении риска развития болезни и некоторых состояний может помочь применение так называемых сигнальных признаков [24]. Примером служит интеллектуальная система определения закономерностей и принятия психокоррекционных решений, для чего были установлены подмножества сигнальных признаков первого рода, указывающих на возможность перехода групп детей из здорового состояния в предневроз и обратно в нормальное состояние, а также сигнальные признаки второго рода, характерные для определенного ряда индивидуумов. Подобные сигнальные системы могут создаваться для различных заболеваний.

Наконец, обратимся к энергетическому обмену — важнейшему и универсальному звену метаболизма. Нужно отметить, что эффективная адаптация энергообмена у детей крайне важна при изменении условий среды обитания и при патологических состояниях. Нарушения адаптации, которые можно трактовать как «энергодифицитный диатез», влияют на клинические проявления широкого круга детских болезней [25, 26]. Различные методологические подходы могут помочь выявить индивидуальные особенности у ребенка. Среди них — методы цитологии (демон-

стрирующие при симпатикотонии увеличение количества митохондрий в клетках крови, в то время как при ваготонии — увеличение размеров этих оргanelл), цитохимии (определение активности митохондриальных ферментов), метаболомики (определение спектра таких метаболитов, как коэнзим Q₁₀ и др.) и геномики. В последнем случае речь идет, в частности, об индивидуальных гаплогрупповых различиях митохондриальной ДНК. В последние годы все более активно обсуждаются данные о клиническом значении этих различий [27]. Различные варианты гаплогрупповых особенностей связаны с индивидуальным риском дисфункции энергообмена, возникновения метаболических нарушений, нейродегенеративных процессов, сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваний. Что касается обнаружения отклонений в метаболоме, при достаточно четком представлении о возможном наличии наследственного заболевания, следует переходить к углубленному генетическому обследованию.

Заключение

Развитие теории предрасположения к болезням в направлении от клинко-биохимического анализа диатезов до биоинформационного подхода, который служит основой для анализа молекулярно-биологических данных, открывает возможность формулировать требования к персонализированному донозологическому и патогенетическому подходу, включая таргетную терапию. Современные omics-технологии позволяют получить широчайший спектр данных на разных этапах пред- и патологического процесса: анамнестические маркеры предрасположенности, конституционные особенности определенного вида предрасположенности, характеристики донозологических проявлений и лабораторные маркеры предрасположения к той или иной патологической реакции. Биофенотипы открывают возможность маркировать различные состояния организма.

Переход от идеологии «отдельных диатезов для отдельных специалистов» к парадигме персонализированной педиатрии с особой остротой актуализирует давно назревшую проблему: для каждого ребенка должна быть сконструирована персональная программа по управлению здоровьем, основанная на принципах новой стратегии диагностики, мониторинга и контроля за индивидуальным (включая геномное) здоровьем, с максимально ранним формированием генетического паспорта.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Маслов М.С. Лекции по факультетской педиатрии. Вторая часть. Л.: Медгиз, Ленингр. отд., 1960; 203. [Maslov M.S. Lectures at the faculty of Pediatrics. Second part. L.: Medgiz, Leningr. otd., 1960; 203. (in Russ)]
2. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропагандистика детских болезней. 3-е изд., доп. и перераб. СПб: Фолиант, 2009; 1008. [Vorontsov I.M., Mazurin A.V. Propaedeutics of childhood diseases. SPb: Foliant, 2009; 1008. (in Russ)]

3. Вельтищев Ю.Е. Наследственное предрасположение к болезням, диатезы и пограничные состояния у детей. Педиатрия 1984; 12: 3–9. [Vel'tishhev Yu.E. Hereditary predisposition to diseases, diatheses and borderline conditions in children. *Pediatr* 1984; 12: 3–9. (in Russ)]
4. Неудахин Е.В., Чемоданов В.В. К дискуссии о конституции человека, конституциональных типах и диатезах. Педиатрия 2005; 5: 60–71. [Neudakhin E.V., Chemoanov V.V. To the discussion about the human constitution, constitutional types and diatheses. *Pediatr* 2005; 5: 60–71. (in Russ)]
5. Диатезы и предрасположенность к различным заболеваниям (открытые дискуссии по актуальным проблемам педиатрии). Под ред. Б.А. Кобринского, Е.В. Неудахина, В.С. Сухорукова. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2007; 4: 90–100. [Diatheses and predisposition to various diseases (open discussions on topical issues of Pediatrics). B.A. Kobrinskii, E.V. Neudakhin, V.S. Sukhorukov (eds). *Rossiyskiy Vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2007; 4: 90–100. (in Russ)]
6. Сухоруков В.С. Энергодефицитный диатез у детей. Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2009; 28. [Sukhorukov V.S. Energy deficiency diathesis in children. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2009; 28. (in Russ)]
7. Fire A., Xu S.Q., Montgomery M.K., Kostas S.A., Driver S.E., Mello C.C. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998; 391: 806–811.
8. Flores M., Glusman G., Brogaard K., Price N.D., Hood L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Per Med* 2013; 10(6): 565–576. DOI: 10.2217/PME.13.57 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204402/>)
9. Кобринский Б.А. Континуум переходных состояний организма и мониторинг динамики здоровья детей. Москва–Берлин: DIRECT-MEDIA, 2016; 220. [Kobrinskii B.A. The continuum of the body transition states and the monitoring of the children's health dynamics. Moscow–Berlin: DIRECT-MEDIA, 2016; 220. (in Russ)]
10. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. Москва: Медицина, 1997; 236. [Baevskij R.M., Berseneva A.P. Assessment of adaptive capacity of the body and the risk of diseases development. Moscow: Meditsina, 1997; 236. (in Russ)]
11. Policy issues for the development and use of biomarkers in health. OECD, 2011; 45.
12. Павлов С.Б., Бабенко Н.М., Кумечко М.В. Использование маркеров атипичных клеток для оценки адаптационных возможностей организма. Клиническая информатика и телемедицина 2014; 10(11): 89–94. [Pavlov S.B., Babenko N.M., Kumechko M.V. The use of atypical cell markers to assess the adaptive capacity of the body. *Klinicheskaya informatika i teleditsina* 2014; 10(11): 89–94. (in Russ)]
13. Spergel J.M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105(2): 99–106. DOI: 10.1016/j.anai.2009.10.002
14. Lowe A.J., Leung D.Y.M., Tang M.L.K., Su J.C., Allen K.J. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120: 2: 145–151. DOI: 10.1016/j.anai.2017.11.023
15. Bai H.X., Lowe M.E., Husain S.Z. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(3): 262–270. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182061d75
16. Ардатова И.Г., Тихомиров А.А., Короткий Н.Г., Бельмер С.В., Наринская Н.М., Школяренко Н.А. Коморбидность atopического дерматита и функциональных изменений поджелудочной железы. Трудный пациент 2018; 16(8–9): 54–57. [Ardatova I.G., Tihomirov A.A., Korotkij N.G., Bel'mer S.V., Narinskaja N.M., Shkoljarenko N.A. Comorbidity of atopic dermatitis and functional changes of the pancreas. *Trudnyi patient* 2018; 16(8–9): 54–57. (in Russ)]
17. Baines K.J., Simpson J.L., Wood L.G. Scott R.J., Gibson P.G. Systemic upregulation of neutrophil alpha-defensins and serine proteases in neutrophilic asthma. *Thorax* 2011; 66: 942–947. DOI: 10.1136/thx.2010.157719
18. Минина Е.Е., Медведева Л.В., Жаков Я.И. Использование неинвазивных методов исследования для оценки цитоиммунологических показателей у детей с легкой интермиттирующей бронхиальной астмой. Международная научная школа «Парадигма». Лето-2015; Т.7: Медицина: Сб. науч. тр. Под ред. А.В. Берлова, Т. Попова и Л.Ф. Чупрова. Варна: ЦНИИ «ПАРАДИГМА» 2015: 223–228. [Minina E.E., Medvedeva L.V., Zhakov Ya.I. The use of non-invasive research methods to assess cyto-immunological parameters in children with mild intermittent bronchial asthma. International Scientific School «Paradigm». Summer-2015; Vol.7: Medicine. A.V. Berlov, T. Popov, L.F. Chuprov (eds). Varna: CNII «PARADIGMA» 2015: 223–228. (in Russ)]
19. Жаков Я.И., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Влияние тилорона на цитоиммунологические показатели индуцированной мокроты и частоту обострений бронхиальной астмы, обусловленных респираторной вирусной инфекцией. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(2): 65–71. [Zhakov Ya.I., Minina E.E., Medvedeva L.V. The influence of tiloron on the cytoimmunological parameters of induced sputum and the frequency of exacerbations of bronchial asthma caused by respiratory viral infection. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(2): 65–71. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-65-71
20. Epigenetic Gene Expression and Regulation. S. Huang, M. Litt, C.A. Blakey (eds.). Cambridge: Academic Press, 2015; 482.
21. Pritchard D.E., Moeckel F., Villa M.S., Housman L.T., McCarty C.A., McLeod H.L. Strategies for integrating personalized medicine into healthcare practice. *Per Med* 2017; 14(2): 141–152. DOI: 10.2217/pme-2016-0064
22. Сучков С.В., Абэ Х., Антонова Е.Н., Барач П., Величковский Б.Т. и др. Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения. Часть 1. Стратегические аспекты инфраструктуры. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(3): 7–14. [Suchkov S.V., Abe H., Antonova E.N., Barach P., Velichkovskiy B.T. et al. Personalized medicine as an updated model of national health-care system. Part 1. Strategic aspects of infrastructure. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(4): 12–18. (in Russ) DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-7-14]
23. Сучков С.В., Абэ Х., Антонова Е.Н., Барач П., Величковский Б.Т. и др. Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения. Часть 2. На пути к государственному и частному партнерству. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(4): 12–18. [Suchkov S.V., Abe H., Antonova E.N., Barach P., Velichkovskiy B.T. et al. Personalized medicine as an updated model of national health-care system. Part 2. Towards public and private partnerships. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(4): 12–18. (in Russ) DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-12-18]
24. Янковская А.Е., Аметов Р.В. Построение оптимальных отказоустойчивых подмножеств сигнальных признаков. Шестая Международная конференция «Системный анализ и информационные технологии» САИТ - 2015 (15–20 июня 2015 г., г. Светлогорск, Россия): Труды конференции. Москва: САИТ, 2015; 1: 241–248. [Jankovskaja A.E., Ametov R.V. Construction of opti-

mal fault-tolerant subsets of signal features. VI International conference «System analysis and information technologies» SAIT - 2015 (15–20 June 2015, Svetlogorsk, Rossiya): Proceedings of the conference. Moscow: SAIT, 2015; 1: 241–248. (in Russ)]

25. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Митохондриальная медицина — проблемы и задачи. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012; 57: 4(2): 4–13. [Tsaregorodtsev A.D., Sukhorukov V.S. Mitochondrial medicine — problems and challenges. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2012; 57: 4(2): 4–13. (in Russ)]

Поступила: 04.02.19

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

26. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2011; 288. [Sukhorukov V.S. Essays on mitochondrial pathology Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2011; 288.]

27. Сухоруков В.С., Воронкова А.С., Литвинова Н.А. Клиническое значение индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(3): 10–21. [Sukhorukov V.S., Voronkova A.S., Litvinova N.A. Clinical relevance of individual mitochondrial DNA characteristics. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(3): 10–21. (in Russ)]

Received on: 2019.02.04

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.