**Превентивная педиатрия: клинические и молекулярно-генетические предикторы раннего дебюта мультифакторной патологии у детей**

О.П. Ковтун

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

kovtun@usma.ru

Медицина ХХI века позиционируется как медицина четырех «П» (Leroy Hood, 2008), включая основные принципы: предиктивность, превентивность, персонализация, партисипативность.

В практическом плане переход к персонализированной медицине должен сочетать решение проблемы геномики как основы возможных заболеваний с учетом фенотипических проявлений, являющихся маркерами и ранними признаками формирующихся патологических изменений. Иначе говоря, в генезе формирования заболеваний помимо воздействия неблагоприятных факторов внешней среды доказано наличие генетического компонента. Это, как правило, точковые мутации ДНК и различные их сочетания. Значительное число болезней являются мультифакторными, развитие которых определяется взаимодействием как врожденных причин, так и факторов, сопряженных с внешней средой (Пенелис В.Г. и соавт., 2011). Именно эти заболевания сегодня вносят значительный вклад в структуру инвалидности и смертности населения.

Известно, что многие болезни дебютируют в детском возрасте. Поэтому роль персонализированной педиатрии заключается в раннем прогнозировании риска развития болезни человека.

Одну из ведущих позиций в структуре мультифакторной патологии занимает тромбофилия (ТФ). Манифестация клинических проявлений ТФ происходит в различных возрастных группах, однако основополагающие причины закладываются на ранних этапах онтогенеза человека и обусловлены его генетическими особенностями.

Данное состояние у детей, отчасти, являясь следствием неблагоприятного анамнеза матери, наследственной предрасположенности, реализуется под действием внешних провоцирующих факторов в виде сосудистых катастроф и нетипичного течения критических состояний (Баранов В.С., 2009; Макацария А.Д., 2007; Yang Janet Y.K., 2010; Nowak-Gottl U. et al.,2013).С целью более углубленного исследования обозначенных проблем нами был выполнен проект «Изучение роли прокоагулянтных и протромботических полиморфизмов генов в формировании патологии человека на ранних этапах жизни» при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ 13-04-096084). Полученные результаты вошли во Всероссийский регистр «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе».

Обследование и наблюдение 235 детей в возрасте от рождения до 15 лет, перенесших ишемический инсульт (ИИ) и транзиторные ишемические атаки (ТИА) показало, что на первом году жизни средний возраст дебюта ИИ составил 4,5 мес., а в старшей возрастной группе – 6 лет. Для ТИА характерным был возраст 11-12 лет. Инвалидность установлена у 60% больных ИИ, летальность в группе ИИ составила свыше 3%, что является беспрецедентно высокой для педиатрической практики. Молекулярно-генетические исследования были выполнены по 14 генам-кандидатам прокоагулянтного и протромботического спектра. В результате выполненных исследований доказано, что дети, перенесшие ишемический инсульт, имели большее число однонуклеотидных замен полиморфизмов, значимых для тромбофилии. Носительство 6 и более ген-генных комбинаций повышало риск ИИ в 3 и более раз, а также в 2-4 раза вероятность тяжелых инвалидизирующих состояний в исходе ИИ. На основе анализа 129 параметров нам удалось разработать правило, позволяющее с вероятностью 92% прогнозировать риск развития инсульта у детей. Более того, нами обоснован персонализированный подход и методы вторичной профилактики больных с назначением препаратов антитромботического действия, что способствовало снижению риска рецидивирования ИИ в 2 раза и ТИА в 4 раза. Исследование представлялось неоднократно на ведущих конгрессах в Австрии, Словении, Бельгии, Великобритании, Германии, Японии, получило признание и высокую оценку неврологов и педиатров.

 Оптимальной моделью для внедрения принципов персонализированной педиатрии является артериальная гипертензия (АГ). В настоящее время в России 40% взрослого населения имеет повышенный уровень АД(ВНОК, 2010; WHO, 2013). Частота регистрации АГ среди детского населенияв мире достигает 5 % (B. Falkner, 2013; J. Sun, 2017). Истоки болезни часто находят в детском возрасте(Lane D.A., 2004; B. Xi, 2017; M.N. Lewis, 2017).

Нами обследовано 240 детей, из них 141 ребенок с установленной эссенциальной (первичной) АГ в возрасте от 6 до 18 лет. Средний возраст дебюта составил 14 лет. Исследованы полиморфизмы 9 кандидатных генов. По результатам выполненного исследования показано, что накопление факторов риска у ребенка, а именно, наличие наследственной предрасположенности (94%), отягощенного течения беременности у матери (93%), избыточной массы тела (66%), курения родителей (52%) повышает риск развития АГ у детей в 12 раз. На основе анамнестических, клинических данных и результатов генотипирования полиморфных вариантов кандидатных генов предрасположенности к АГ, нами разработано правило прогноза формирования заболевания в детском возрасте, вероятность которого составила 97%. Следует подчеркнуть, что дети наследуют от 70 до 100% кандидатных генов по АГ от своих родителей. Важно отметить, что назначение гипотензивных препаратов с учетом выявленных полиморфизмов значительно повышает эффективность лечения в отличие от эмпирического подбора как при моно-, так и при комбинированной терапии. Работа докладывалась на конгрессах в Австрии, Шотландии, Испании, Финляндии, Чехии, Южной Корее и получила положительную оценку.

В этом же контексте актуально наше исследование, посвященное метаболическим нарушениям у детей, связанным с ожирением и АГ. Распространенность ожирения среди детского населения за последние годы увеличилась в 10 раз, приобрела характер пандемии (Гурова М.М., 2014; D.S.Fridman et al., 2005; F. Lifshtz, 2008; F.Branca et al., 2009). Эта проблема транслируется во взрослую жизнь. По меньшей мере, 30% детей с ожирением формируют АГ, а 45-77% - дислипидемию, как ведущий фактор возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и раннего атеросклероза. Согласно прогнозам, такие дети в XXI веке могут умереть раньше своих родителей (S.J.Olshansky et al., 2005).

Нами выполнен комплекс исследований у 239 детей с проведением молекулярно-генетического обследования на однонуклеотидные замены генов, связанных с дислипидемиями, определением липопротеинов А, В, Е, гена-активатора пероксисом. Развитию ожирения, по нашим данным, способствовало сочетание наследственных, перинатальных и средовых факторов, при этом особым программирующим свойством обладало избыточное постнатальное питание детей уже в возрасте до 18 мес. жизни. Ожирение и связанные с ним АГ и дислипидемия ассоциированы с носительством полиморфизма гена аполипопротеина Е, А1 и гена рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом – $Y$ (Pro12Аla), последний, очевидно, программирует ожирение у детей. Применение разработанной нами нутригенетической модели диетотерапии способствовало нормализации антропометрических показателей (индекса массы тела и др.), а также повышало эффективность коррекционных мероприятий по нормализации липидного профиля и атерогенных отклонений.

Полученные результаты в изучении мультифакторной патологии на основе принципов персонализированной педиатрии могут служить основой для программирования здоровья на последующие периоды жизни человека.