

поликлинической помощи пожилым пациентам, вторая – стремление большинства из них быть в процессе лечения вместе с родными, близкими, друзьями, не изменять привычных условий пребывания в домашней обстановке. В связи с этим встает вопрос о необходимости широкого использования «дневного стационара», «стационара на дому» с каждодневным посещением врача, проведением лечебно-диагностических процедур в сочетании с расширением двигательного режима и лечебной физкультурой.

Особое значение приобретает развертывание «стационара на дому» по типу патронажа для больных хроническими заболеваниями, которые не могут посещать поликлинику и наблюдаются только на дому. При этом они нуждаются в социально-бытовой помощи и помощи в выполнении элементов личной гигиены. От уровня организации и качества активного наблюдения за ними во многом зависит их общее состояние здоровья, частота обострений хронических болезней, а также потребность в оказании неотложной помощи и экстренной госпитализации.

ГЕНЕТИКА В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

*Б.В. Агафонов, Л.А. Жученко, С.Г. Калининкова,
С.В. Котов, В.Я. Неретин, О.П. Сидорова, Н.А. Кузьмичева,
Е.А. Селиванова, Е.А. Шестопалова*
МОНИКИ

С развитием теоретической и практической медицины возрастает роль медико-генетической помощи населению, которая включает в себя медико-генетическое консультирование, массовую диагностику наследственных болезней обмена и пренатальную диагностику. Задачей медико-генетического консультирования является составление генетического прогноза в семье больного с наследственной патологией и выбор профилактических мероприятий по предотвращению рождения больного ребенка в семье.

По данным ВОЗ, 5-6% детей рождаются с наследственным заболеванием, которое проявляется с момента рождения или в первые месяцы жизни. Всего в настоящее время известно 6,5 тыс. наследственных заболеваний и синдромов, из них 3,5 тыс. являются тяжелыми и частыми.

Отличие наследственных заболеваний от ненаследственных заключается в том, что причиной наследственных болезней является поражение генетического материала клетки – ДНК, расположенной в ядре клетки. Участок ДНК, на котором записана структура белковой цепочки, называется геном: это единица наследственности. Всего известно 100 тысяч белков, 31 тыс. генов человека. Идентифицировано 22 тыс. генов. Неправильная структура белка, возникающая при поражении гена, вызывает нарушения обмена веществ. Наряду с

ядерной ДНК, существует и митохондриальная ДНК (мтДНК). Изменения в генах мтДНК также приводят к развитию наследственных болезней. Молекула ДНК вместе с белковой цепочкой образует хромосому. У человека 46 хромосом, из них 44 – аутосомных (одинаковые у мужчин, и женщин) и 2 половые хромосомы (у мужчин – XY, у женщин – XX).

Выделяют следующие группы наследственных болезней: монолокусные (менделирующие или моногенные), мультилокусные (мультифакториальные), хромосомные синдромы, митохондриальные болезни. Моногенные болезни обусловлены поражением одного гена. Эти заболевания имеют определенное, так называемое, менделирующее наследование.

Существует четыре типа наследования моногенных болезней: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный рецессивный и X-сцепленный доминантный. Хромосомные синдромы обусловлены грубым поражением генетического материала: количество работающих генов увеличено или уменьшено. Эти изменения можно увидеть под микроскопом. Известно около 800 хромосомных синдромов. Примером хромосомных заболеваний является синдром Дауна, синдром Шерешевского – Тернера, синдром Клайнфельтера. Митохондриальные болезни обусловлены поражением мтДНК. Заболевания наследуются по материнской линии, так как достаточное количество митохондрий ребенок получает только от матери. Примером митохондриального наследования является синдром Лебера, Лея и др.

Диагностика наследственных болезней включает клинические методы, генеалогический метод, дерматоглифику, биохимический метод, цитогенетический метод, ДНК-диагностику и пренатальную диагностику.

Клинический метод диагностики наследственных болезней. Врач-генетик прежде всего обращает внимание на внешний вид больного (фенотип). Определяет цвет кожи, наличие пятен, форму глазных щелей, форму носа, губ, ушных раковин, рост волос на лбу и шее, наличие короткой или удлиненной шеи, форму грудной клетки, наличие вторичных половых признаков, пропорциональность тела, конечностей.

Генеалогический метод предполагает составление и анализ родословной. Анализируя родословную, можно определить тип наследования болезни и, с учетом этих данных, предположить клинический диагноз.

Дерматоглифика – это методика изучения кожного рельефа ладоней и подошв (derma – кожа, glyphic – гравюра). Наибольшее практическое значение получили дерматоглифические исследования при хромосомных синдромах, эмбриопатиях и аномалиях развития. Определяют наличие поперечной ладонной складки, положение осевого ладонного трирадиуса, особенности ладонного и пальцевого рисунка.

Биохимические методы. Показаниями для направления пациента на биохимические исследования должны служить следующие данные.

В период новорожденности – комплекс острых проявлений, начинающийся обычно внезапно, через несколько дней после рождения. К таким проявлениям относятся признаки респираторного дистресса, слабый сосательный рефлекс, гипотонию, судороги, летаргию, кому, часто сочетающиеся с трудностями кормления, рвотой, диареей. Затем могут присоединяться признаки патологии печени – гепатомегалия, желтуха, геморрагический синдром, гепатоцеллюлярный некроз, сердечная патология, метаболические нарушения. К последним относят эпизоды гипогликемии, гипераммониемию, метаболический ацидоз и респираторный алкалоз, подъем уровня трансаминаз, изменения в формуле крови. Может быть отмечено изменение запаха мочи, ее цвета, pH, наличие ацетона, редуцирующих веществ, кетокислот. По мере дальнейшего развития ребенка становится заметно его умственное и физическое отставание.

В более позднем возрасте показаниями для биохимического обследования являются: задержка умственного и физического развития; прогрессивное развитие умственной отсталости и неврологической симптоматики (судорожный синдром, атетоз, атаксия и др.), особенно после относительно благоприятного периода; миопатия; повторяющиеся коматозные состояния; скелетные дисморфии, аномалии черт лица, грубые черты лица; изменения органа зрения (катаракта, вывих и подвывих хрусталика, атрофия зрительного нерва); гепато- и сплено-мегалия; изменения структуры волос и кожи, алопеция; изменения формулы крови; иммунодефицит; нефролитиаз в детском возрасте; непереносимость отдельных видов пищи, синдром мальабсорбции; случаи внезапной смерти sibсов; метаболические изменения в анализах крови и мочи, приведенные в показателях для периода новорожденности.

Цитогенетический метод диагностики наследственных болезней человека. Заподозрить хромосомную патологию можно по следующим признакам: множественные врожденные пороки развития (МВПР); задержка психомоторного развития, умственная отсталость, особенности поведения (расторможенность, аутизм и др.), задержка речевого развития – изолированные или в сочетании с одним из следующих признаков: гипотрофия, врожденные пороки развития, любые нарушения половой дифференцировки, наличие большого количества микропризнаков; наличие в анамнезе у женщины спонтанных аборт, мертворождений, детей с МВПР – в этих случаях обследованию подлежит супружеская пара; наличие в семье проба́нда структурных перестроек хромосом или сбалансированного носительства транслокаций или инверсий – обследованию подлежат родственники носителя I степени родства (детородного возраста).

Рождение детей с хромосомной патологией можно с высокой

степенью вероятности предполагать у женщин старше 35 лет или при носительстве одним из супругов транслокаций или инверсий. В этой ситуации необходимо проведение пренатальной диагностики с целью определения кариотипа плода.

ДНК-диагностика наследственных болезней позволяет выявлять повреждения наследственного аппарата клетки на генном уровне его организации.

Для идентификации мутаций в генах разработано два подхода: прямой и непрямой. При прямой диагностике объектом исследования являются мутации (изменения) определенного гена, идентификация которых и является главной задачей анализа. Непрямой (косвенный) метод анализа ДНК в исследовании наследственных болезней является более универсальным, поскольку может применяться в тех случаях, когда ген болезни точно не идентифицирован.

Пренатальная диагностика наследственных болезней. Методы пренатальной диагностики различают по типу диагностируемых пороков (хромосомные, моногенные, структурные), по срокам (1-, 2-, 3-й триместр беременности) при обследовании, по видам (инвазивная, неинвазивная) и технике забора исследуемого материала (амниоцентез, кордоцентез, биопсия), а также по методикам исследования полученного материала (цитогенетические, молекулярно-генетические и др.).

Основными показаниями для проведения пренатальной диагностики являются: поздний возраст родителей, наличие в семье случаев врожденных пороков развития (ВПР), хромосомной патологии, наследственных болезней обмена; воздействие неблагоприятных факторов незадолго до наступления или в период первого триместра беременности.

Для категории беременных общепопуляционного риска важно применение ультразвуковой диагностики в массовом порядке, поскольку именно на эту группу приходится до 90% рождений детей с врожденной патологией вследствие новых тератогенных и мутагенных событий.

Регистр врожденных пороков развития. При постановке диагноза у ребенка в территориальном медицинском учреждении заполняется (по установленной форме) извещение, которое отправляется в региональный генетический регистр для обработки и хранения. Диагноз регистрируется после подтверждения порока развития различными источниками: родильным домом, детской поликлиникой, стационаром, патологоанатомическим отделением).

В Европе существует несколько регистров ВПР: системы специального уведомления о пороке развития (Англия и Уэльс, Финляндия, Швеция, Чехия, Венгрия), централизованные свидетельства о рождении (Норвегия, Бельгия), сигнальные извещения на новорожденных с ВПР (Шотландия) и специализированные региональные регистры. В 1974 г. была создана международная

организация Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System с отделением EUROCAT для европейских стран. Основной общей целью всех международных и европейских регистров является совершенствование профилактики ВПР.

Регистр ВПР должен соответствовать следующим критериям:

- популяции, в которых проводится исследование, должны быть ограниченными;

- диагностическая информация должна быть высокого качества и стандартной по терминологии;

- должны быть использованы различные источники информации, между которыми должна быть возможна связь относительно одного и того же ребенка:

- анализ, перепроверка и слежение за собранными данными должны проводиться при тесном сотрудничестве клиницистов, эпидемиологов, токсикологов, тератологов; для поздно диагностируемых случаев должна быть предусмотрена регистрация.

Московская область представляет собой наиболее крупную из центральных территорий Европейской части Российской Федерации с постоянно проживающим населением численностью 7,5 млн. человек. Среднее число рождений в последние годы составляет более 44 тыс. В 1999 г., по данным мониторинга и регистра ВПР, в Московской области зарегистрировано 1937 рождений с ВПР. Среди тяжелых и летальных ВПР (всего их было 866) первое место занимают ВПР сердечно-сосудистой (366) и центральной нервной системы (117). Ежегодно врожденные пороки развития занимают второе место в структуре причин младенческой смертности. Такая ситуация определила задачи профилактики ВПР в системе практических мероприятий медико-генетической службы региона как приоритетные.

Фолиевая кислота в профилактике фолат-зависимых врожденных пороков развития. С 1990-х годов во многих странах мира проводились популяционные исследования эффективности применения у женщин фолиевой кислоты в целях профилактики фолат-зависимых ВПР у потомства. Оказалось, что способность фолиевой кислоты предотвращать дефекты невральной трубки и некоторые другие – бесспорна. Эффективность применения женщинами в период, предшествующий беременности, и в первые 3 месяца беременности фолиевой кислоты для предотвращения дефектов нервной трубки и, возможно, некоторых других врожденных дефектов у плода, признано всемирным научным сообществом. Основной проблемой является применение этого знания в качестве практических профилактических мер.

Являясь составной частью комплекса витаминов группы В, фолиевая кислота стимулирует эритропоэз, действует как кофактор ферментов синтеза нуклеиновых кислот (ДНК, РНК), аминокислот, пуринов, пиримидинов, участвует во многих обменных процессах, в связи с чем профилактика дефицита фолиевой кислоты у матери снижает риск развития ряда ВПР у ее потомства.

В целях профилактики ВПР у плода каждая женщина, планирующая беременность, должна принимать ежедневно 1 мг фолиевой кислоты (1 таблетка) в период за 1-2 месяца до наступления беременности и в первые 3 месяца беременности, если отсутствует возможность ежедневно и в необходимом объеме употреблять в пищу продукты, специально обогащенные фолиевой кислотой пищевые добавки и природные продукты с большим содержанием фолиевой кислоты (злаковые и бобовые культуры, шпинат, брокколи, цветная капуста, апельсины и др.).

При отягощенном соматическом статусе и репродуктивном анамнезе (ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные болезни у матери), при хронических заболеваниях с длительным приемом лекарств, инфекционных заболеваниях (краснуха, токсоплазмоз и др.), при позднем возрасте родителей, с наличием профессиональных вредностей, курением матери, при повторных спонтанных абортах и рождении мертвых плодов; при рождении детей с гипотрофией, при преждевременных родах, что увеличивает генетический риск мультифакториальных ВПР, возможно увеличение ежедневной дозы до 4 мг.

Фолиевая кислота не обладает токсическим действием, является водорастворимым препаратом и легко выводится из организма, ее кумулятивный эффект в рекомендуемых дозах не отмечен.

Генетический регистр – это форма записи или метод учета достаточно важных и регулярно поступающих сведений. В Московской области создан регистр фенилкетонурии, врожденного гипотиреоза и наследственных болезней нервной системы. Регистры позволяют совершенствовать оказание лечебной и профилактической помощи больным. Их задачами является контроль течения болезни, оценка эффективности лечения, быстрое введение новых методов лечения или диагностики. Эпидемиологические регистры необходимы для изучения распространенности заболевания в популяции, определения роли генетических и средовых факторов в развитии мультифакториальной патологии. Регистр наследственной патологии нервной системы в Московской области включает:

Эссенциальный тремор.....	29	больных
Болезнь Вильсона-Коновалова.....	38	“
Миотонии.....	82	“
Хорея Гентингтона.....	111	“
Наследственные атаксии.....	126	“
Торсионные дистонии.....	23	“
Болезнь Штрюмпеля.....	66	“
Пароксизмальные миоплегии.....	15	“
Наследственные моторно-сенсорные нейропатии..	294	“
Миопатия Дюшена.....	124	“
Миопатия Беккера.....	10	“
Дистальная миопатия.....	3	“
Глазная миопатия.....	18	“

Конечноностно-поясная миопатия.....	49	“
Миопатия Ландузи – Дежерина.....	34	“
Мышечная дистрофия с контрактурами Дрейфуса..	2	“
Непрогрессирующая миопатия.....	12	“
Невральная лопаточно-перонеальная амиотрофия		
Штарка Кайзера.....	2	“
Спинальная амиотрофия.....	138	“
Неуточненные формы нервно-мышечной патологии	279	“
Синдром ригидного позвоночника.....	1	больной

Больным с моногенными наследственными заболеваниями назначается ДНК-диагностика для уточнения диагноза, определения носительства гена болезни у родственников, проведения пренатальной диагностики в семьях для предупреждения рождения больного ребенка в семье и снижения частоты этих заболеваний в популяции. Пациентам назначается своевременная терапия этих заболеваний, рекомендуются реабилитационные мероприятия. Таким образом, регистры неврологических заболеваний играют большую роль в организации реабилитации больных с данной патологией.

Масс-скрининг новорожденных на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз. Неонатальный скрининг – это одна из важнейших областей профилактической медицины. Проводится массовое обследование всех новорожденных для выявления наследственного заболевания, при котором следует иметь в виду следующее:

1. Заболевание должно иметь четкие клинические и биохимические критерии, то есть необходимо наличие точного биохимического маркера болезни.

2. Должна быть известна частота данного заболевания в популяции.

3. Заболевание приводит к инвалидности, значительной потере здоровья или преждевременной смерти, если лечение начато после появления клинических симптомов.

4. Начало лечения в доклинический период более эффективно, чем лечение, проводимое после клинической манифестации.

5. Должен существовать этичный, безопасный, достоверный и надежный скринирующий тест.

6. Скринирующая программа должна быть экономически эффективной.

В Московской области проводится масс-скрининг на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз. Фенилкетонурия – моногенное заболевание, вызванное недостаточностью единичного фермента в цепи метаболизма фенилаланина, то есть это врожденная ошибка аминокислотного обмена. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. В результате метаболического блока происходит значительное накопление в тканях и жидкостях больного организма фенилаланина и таких его производных, как фенилпировиноградная, фенилуксусная, фенилмолочная кислоты,

фенилэтиламин. Следствием этого является выделение большого количества фенилпировиноградной кислоты в моче, накопление фенилаланина в крови (фенилаланинемия), нарушение формирования миелиновой оболочки вокруг аксонов ЦНС.

Хотя врожденный гипотиреоз целиком не относится к наследственным болезням метаболизма и наследственный характер носит, по разным данным, только 5-15% наблюдений, а в остальных случаях повреждения щитовидной железы носят спорадический характер, тем не менее, это заболевание полностью отвечает всем критериям скрининга, подобно фенилкетонурии. При уже налаженной инфраструктуре масс-скрининга на фенилкетонурию особых проблем с внедрением масс-скрининга на врожденный гипотиреоз не возникло.

Медико-генетическая служба Московской области. В Московской области в 1987 г. создан Медико-генетический центр, который включает в себя пять групп (подразделений):

1. Медико-генетическое консультирование.
2. Биохимическая служба.
3. Цитогенетики.
4. Пренатальной диагностики.
5. Мониторинга врожденных пороков развития.

Первые три группы организованы на базе МОНИКИ, две остальные – на базе МОНИИАГ. Подразделения медико-генетического центра выполняют следующие задачи.

Группа медико-генетического консультирования осуществляет консультирование больных с подозрением на наследственные заболевания, обследует родственников больных, передает данные о выявлении больных в лечебные учреждения для их диспансеризации.

Биохимическая группа осуществляет массовый скрининг новорожденных на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз, выполняет контроль за лечением выявленных больных, проводит селективный скрининг.

Группа цитогенетики обеспечивает подразделение медико-генетического консультирования цитогенетическим обследованием для выявления хромосомных больных.

Группа пренатальной диагностики ведет ультразвуковое обследование плода и выполняет биохимические исследования беременных (определение α -фетопротеина и др.).

Группа мониторинга ВПР проводит регистрацию всех случаев рождения детей с ВПР в Московской области.

В МОНИКИ медико-генетическое консультирование осуществляют генетики-педиатры и невролог.

На медико-генетическое консультирование направляются больные со следующими показаниями: наличие у больного ВПР; наличие аналогичных заболеваний или симптомов у нескольких членов семьи; отставание в умственном и физическом развитии; первичное бесплодие супругов; первичная аменорея, особенно в сочетании с

недоразвитием вторичных половых признаков; привычное невынашивание беременности; гипогонадизм; кровно-родственный брак; хроническая неврологическая патология, не типичная для заболеваний инфекционного и аутоиммунного генеза другого экзогенного происхождения.

Для проведения медико-генетического консультирования врач-генетик использует следующие методы исследования: клинические, генеалогический, дерматоглифику. При необходимости назначают дополнительные методы: биохимический; цитогенетический; ДНК-диагностику; пренатальную диагностику.

В МОНИКИ проводится медико-генетическое консультирование и лечение больных с фенилкетонурией, выявленных при масс-скрининге и селективном скрининге. Всего на учете состоит 285 больных разного возраста, 180 из них находятся на постоянном лечении и под наблюдением, 90 детей не имеют каких-либо отклонений в развитии и в состоянии здоровья. У 17 детей имеется пограничное состояние развития интеллекта. У 83 детей есть осложнения в виде задержки психомоторного развития и олигофрении с различной степенью выраженности. Из 180 у 30 имеются осложнения в виде симптоматической эпилепсии.

В МОНИКИ также осуществляется лечение детей с врожденным гипотиреозом, выявленным при масс-скрининге и селективном скрининге. Популяционная частота врожденного гипотиреоза у новорожденных Московской области составляет 1:6286, фенилкетонурии – 1:620.

Таким образом, медико-генетическая служба играет важную роль в системе здравоохранения, снижении заболеваемости, инвалидности и смертности населения.

ВОПРОСЫ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

М.В. Руденко, Л.П. Круглова
ФУВ МОНИКИ

Реаниматология — наука об оживлении (re – вновь, animare – оживлять), изучающая вопросы этиологии, патогенеза и лечения терминальных состояний, а также постреанимационной болезни.

Реанимация – это процесс оживления организма с помощью проведения специальных реанимационных мероприятий. В настоящее время в большинстве стран принят термин сердечно-легочная реанимация или сердечно-легочная и церебральная реанимация.

Терминальное состояние определяется как пограничное между