

Прививки
для хроников
4

Дефицит
защиты
8

Признаки ПИД
Инфографика
9

Пищевая
аллергия
10

КОЛЛЕКТИВНЫЙ
ИММУНИТЕТ
ПРОТИВ COVID-19

стр. 6

www.medvedomosti.media/pediatrics/



ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Бесплатная подписка на газету <http://abvpress.ru/registration> № 2 (21) 2022



ОТ РЕДАКЦИИ

ВОПРОСЫ К ДИРЕКТОРУ



Александр
Григорьевич
РУМЯНЦЕВ

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

Уважаемые коллеги!

Выпуск газеты приурочен к научно-практической конференции Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов, посвященной роли врожденных ошибок иммунитета в практике неонатологов, педиатров, терапевтов, ревматологов, неврологов и врачей еще более 40 специальностей. Будут обсуждаться:

- нарушения клеточной регуляции в системе «мать — плод»;
- иммунологический патогенез перинатальных расстройств;
- дефекты иммунного ответа глубоко недоношенных с экстремально низкой массой тела (500–1500 г) и новорожденных первых 28 дней жизни, госпитализированных в ОРИТ, а также детей с классическими и фенотипическими ПИД, нейтропениями и аномалиями фагоцитов, синдромами костно-мозговой недостаточности;
- наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани; теоретические и клинические аспекты митохондриальных цитопатий;
- аутовоспалительные, аутоиммунные и онкологические заболевания;
- медико-генетические технологии в профилактике, диагностике и лечении врожденных ошибок иммунитета, организации неонатального скрининга и диспансерного наблюдения и лечения детей из группы риска, в том числе на доклиническом этапе наблюдения;
- неопластические процессы и персистенция отдельных возбудителей, формирующих гемобластозы и хронические инфекции, а также методы их таргетной иммунотерапии (моноклональные антитела, ингибиторы сигнальных путей, серин/треонинкиназы, протеинкиназы, ПАРП, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, CAR-терапия и другие методы регуляции клеточного ответа).

Актуальное интервью о работе Федерального научно-клинического центра детей и подростков в 2021 году

За время, пока герой нашего интервью возглавляет Федеральный научно-клинический центр детей и подростков, здесь появились новые клинические центры и отделения, интегрированы инновационные научно-клинические направления, планируется к открытию Институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Ф. Исакова. Все это стало темой обстоятельной беседы Ильи Владимировича Зябкина с корреспондентом пресс-службы ФНКЦ детей и подростков.

— Расскажите, пожалуйста, о самом центре, ведь совсем недавно это была Центральная детская клиническая больница (ЦДКБ).

— В ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков» Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) входят многопрофильный стационар, Детский консультативно-диагностический центр и Центр санаторно-восстановительного лечения и реабилитации с современным оборудованием и высококвалифицированными специалистами. Центр (ранее ЦДКБ) более 30 лет обеспечивает оказание специализированной медицинской помощи детям (МПД). За несколько месяцев ЦДКБ удалось превратить в ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России». Была проведена колоссальная по своим масштабам работа — в учреждении начали функционировать новые научно-клинические направления, клинические центры и отделения.

Хотя МПД оказывают в 74 медицинских организациях системы ФМБА, ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России» является головным учреждением по оказанию специализированной, в том числе высокотехнологичной, МПД в рамках системы ФМБА.

На базе нашего ФНКЦ созданы референс-центр по педиатрии, центры детской спортивной медицины и телемедицинских технологий в педиатрии. В рамках регулярной деятельности ФНКЦ проводятся аудит схем маршрутизации пациентов в окружных центрах и выездной аудит деятельности медицинских организаций (МО), оказывающих помощь детям. По результатам выездного аудита в МО отмечаются положительная динамика в части разделения потоков пациентов, улучшения в работе регистратуры,



Илья Владимирович
ЗЯБКИН

К.м.н., директор ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков», главный внештатный специалист ФМБА России по организации оказания медицинской помощи детям

оптимизации деятельности педиатрической службы, модернизации детских поликлиник.

— Какие изменения произошли в центре за неполные два года, что вы возглавляете его?

Формирование здоровой конкурентной среды в здравоохранении — положительный тренд, результат которого состоит в повышении доступности и качества оказания медицинской помощи

— За один только прошедший год выполнены частичная реструктуризация и оптимизация подразделений центра, значительно модернизирована материально-техническая база. В частности, мы полностью обновили эндоскопическое и микрохирургическое оборудование в операционных, интегрировали операционную систему документирования OR1 компании Karl Storz. Приобрели

и установили в отделении реанимации аппарат для гемодиализа. Смонтировали и запустили новый цифровой рентгеновский аппарат, а также магнитно-резонансный томограф 1,5 Тл, который значительно сокращает время проведения и повышает качество исследования, позволяя устанавливать более точный диагноз. На аппарате будут осуществляться исследования головного мозга, включая протокол эпилептического сканирования, с прицельным позиционированием тонких срезов для изучения гипофиза, орбит, структур среднего уха, ликвородинамики, всех отделов позвоночника, мягких тканей, брюшной полости, в том числе с анализом состояния желчевыводящих протоков, малого таза, всех суставов и конечностей.

Современный тренд в педиатрии — применение генно-инженерной биологической терапии. Речь идет о препаратах для таргетного лечения различных тяжелых заболеваний. Биологическую терапию мы применяем в отделении гастроэнтерологии при воспалительных заболеваниях

кишечника, в ревматологии и при лечении больных по профилю дерматологии, открытому нами в аллергологическом отделении.

Одно из современных направлений лечения больных сахарным диабетом (СД) — установка инсулиновых помп. Это технически сложное и дорогостоящее

Продолжение на стр. 2 ►

ВОПРОСЫ К ДИРЕКТОРУ

Актуальное интервью о работе Федерального научно-клинического центра детей и подростков в 2021 году

« Окончание, начало на стр. 1

оборудование позволяет взять под контроль гликемию у ребенка с диабетом. В нашем центре выполняются данные манипуляции.

В отделении неврологии активно развиваем одну из наиболее эффективных процедур, которая используется у детей с ДЦП для борьбы с контрактурами конечностей, — ботулинотерапию, что значительно улучшает качество жизни таких пациентов.

Если говорить о хирургической помощи, то она в большинстве своем стала осуществляться с использованием современных эндоскопических и микрохирургических технологий. В 2021 году выполнено несколько видов торакоскопических операций, например резекция легкого у детей с буллезной болезнью. Произведены уникальные операции на щитовидной железе при различных объемных образованиях, сложнейшие реконструктивные и микроскопические хирургические вмешательства в области головы и шеи, позвоночника, а также артроскопические операции в области коленных и плечевых суставов.

Особое внимание уделяем детям-спортсменам, надежде нашего олимпийского спорта. Наши специалисты не только

оперативно помогают пациентам с типичными спортивными травмами, но и выполняют такие операции, как, например, структурная риносептопластика при выраженных изменениях формы носа в раннем периоде после травмы.

Активно развиваем детскую гинекологию. В 2021 году пролечено в 5 раз больше

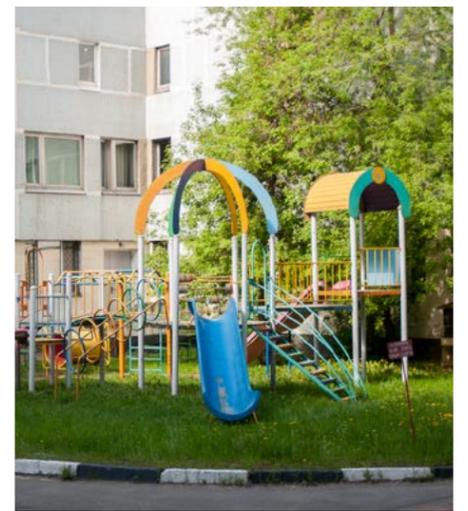


пациентов, чем в предыдущем. В отделении обследуются и лечатся девочки и девушки-подростки с нарушениями полового созревания, дисменореей, ма-

точными кровотечениями, опухолями и кистами придатков матки, пороками развития половых органов, острыми и хроническими заболеваниями внутренних и наружных половых органов, патологией молочных желез. Все операции в гинекологическом отделении выполняются с использованием высоких технологий — современных эндоскопических методик, микрохирургической и лазерной техники.

— Детям с какими диагнозами оказывают помощь в центре? И как получить направление на лечение?

— Центр является многопрофильным стационаром. По педиатрическому про-



Наш центр — это флагман оказания медпомощи детям и подросткам в системе Федерального медико-биологического агентства России

филю — это аллергология, пульмонология, нефрология, ревматология, психоневрология, эндокринология и медицинская реабилитация у детей с пороками развития центральной нервной системы. Хирургические направления — это детская хирургия, урология, операции на голове и шее. Речь идет не только о рутинных видах операций, которые можно провести в большинстве стационаров, но о высокотехнологичных, порой носящих уникальный характер.

Отделение гастроэнтерологии, как я уже сказал, также занимается диагностикой и лечением тяжелых воспалительных заболеваний кишечника с применением генно-инженерной терапии. По профилю «эндокринология» занялись лечением СД 1 типа у детей путем установки инсулиновых помп. За год помогли 90 пациентам из регионов, которым установили помпы. Планируем развивать это направление и дальше с последующей маршрутизацией детей в санаторий эндокринологического профиля. В системе ФМБА России есть такой санаторий в Малаховке. В 2021 году открыли отделение гинекологии, привлекли высококлассных специалистов и планируем не останавливаться на достигнутом. Полный перечень направлений нашей работы представлен на сайте ФНКЦ.

Любой ребенок, независимо от места проживания и прописки, после консультации и определения показаний к гос-

питализации может попасть к нам на лечение. Правила госпитализации также размещены на нашем сайте.

— А есть ли в вашем центре детские онкологи?

— В 2021 году мы получили лицензию на оказание амбулаторной помощи онкологическим пациентам, а в этом планируем получить лицензию на стационарную онкологическую помощь. Амбулаторный прием онколога включает консультацию пациентов с подозрением на новообразование любой локализации. Мы осуществляем первичную диагностику в полном объеме, включая верификацию диагноза и лечение при наружной локализации новообразования. Также ведется прием больных для получения второго мнения (second opinion).

— Какие организационные вопросы пришлось решать в связи с ограничениями по COVID-19?

— В 2021 году в ФНКЦ создана комиссия для решения вопросов по организации профилактических и противоэпидемических мероприятий. Постоянно проводится большая информационная работа как среди сотрудников центра, так и среди наших пациентов и их родителей о профилактике распространения, методах диагностики и лечения COVID-19. Для снижения заболеваемости внутри коллектива центра были проведены все необходимые мероприятия совместно с представителями Роспотребнадзора. Дополнительно приобретены и установлены в общественных помещениях бактерицидные рециркуляторы воздуха. Организованы схема обеззараживания и система хранения медицинских отходов с ежедневным вывозом. Разделены потоки амбулаторных и стационарных пациентов.

— Как эти ограничения коснулись маленьких пациентов и сопровождающих их взрослых? Оказывалась ли

МедВедомости

портал для врачей

www.medvedomosti.media

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

урология	кардиология	педиатрия
онкология	неврология	акушерство и гинекология

Доступность материалов — один из главных принципов нашего ресурса

НА ПОРТАЛЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ:

- новости медицины;
- актуальные материалы научного и прикладного характера для практикующих врачей: аналитические материалы, обзоры, интервью с экспертами, рекомендации по лечению и диагностике, алгоритмы, описания клинических случаев;
- свежие выпуски газет;
- справочники для специалистов;
- анонсы медицинских мероприятий;
- архив газет за последние несколько лет;
- рассылка свежих выпусков газет с учетом профессиональных предпочтений.



поддержка больным в этот сложный период?

— В 2021 году Международный союз помощи и поддержки пациентов за счет средств Фонда президентских грантов реализовал на территории нашего центра проект добровольческого движения «Мама на час». В его рамках добровольцы в режиме онлайн занимались организацией досуга маленьких пациентов и проводили мероприятия по поддержке родителей в этот сложный период с соблюдением санитарно-эпидемических правил.

— В связи с ограничениями во время пандемии было сложно выезжать в регионы для обмена опытом. Как справлялись с этой задачей?

— У нас было много выездных мероприятий, в том числе по проведению консультативных приемов. Бригады наших специалистов работали в Чечне, Калмыкии, на Дальнем Востоке, в Еврейской автономной и Челябинской областях, Башкирии и Дмитровграде Ульяновской области, а также в других регионах. Немало пациентов направлено на госпитализацию в наш центр. Кроме того, налажена образовательная работа на местах. На выездных мероприятиях, помимо консультативного осмотра детей, проводились научно-образовательные и практические мероприятия (конференции, мастер-классы и показательные операции для специалистов региона).

В 2021 году запущен дистанционный образовательный проект «Лекторий», который создавался для взаимодействия



В одном только 2021 году на базе центра выполнены сложнейшие реконструктивные и микроскопические хирургические вмешательства в области позвоночника, головы и шеи, а также торакоскопические и артроскопические операции на коленных и плечевых суставах

и обмена опытом с аудиторией врачей различных профилей, оказывающих помощь детскому населению страны. Сотрудники «Лектория» дважды в неделю проводят лекции и круглые столы, взаимодействуя с целевой аудиторией. Сейчас на платформе зарегистрировано более 500 подписчиков. Транслируем собственный опыт по всем представленным у нас профилям. Подключение к каналу «Лекторий» свободное, ссылка размещена на официальном сайте нашего центра.

— Поделитесь, пожалуйста, планами на 2022 год.

— Медицинскую помощь, в первую очередь высокотехнологическую, планируется развивать по всем профилям. В этом году в полном объеме заработало отделение медицинской реабилитации. Это направление включено в программу госгарантий с 2021 года, в рамках которой мы в том числе проводим восстановление здоровья детей, помогаем улучшить качество их жизни. Планируем принимать больше детей на восстановительное лечение, особенно с неврологической патологией, например со спастическими формами ДЦП. Такие детки нуждаются в цикличном и методичном проведении медицинской реабилитации. Развитие этого направления — одна из наших приоритетных задач. Также продолжим развитие направления «детская онкология».

Пресс-служба ФНКЦ детей и подростков ФМБА России

НОВОСТИ

Европейское бюро ВОЗ о состоянии здоровья детей

Эксперты Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения предупреждают, что дети и подростки любого возраста во всем мире серьезно страдают от последствий пандемии COVID-19 независимо от того, переболели они или нет, причем для некоторых из них это влияние будет иметь пожизненные последствия.

Меры, принимавшиеся в течение двух лет пандемии COVID-19, оказали сильнейшее воздействие на здоровье детей по всему миру, сообщает глава Европейского бюро ВОЗ доктор Ханс Генри П. Клюге (Hans Henri P. Kluge). По данным недавно опубликованного опросного исследования ВОЗ под названием «Пuls», посвященного оценке непрерывности предоставления основных услуг здравоохранения во время пандемии COVID-19, 90 % стран сообщили о сбоях в оказании базовой медицинской помощи с момента начала пандемии COVID-19. К числу сфер, где чаще всего происходят подобные сбои, относится и система педиатрической помощи, включая плановую иммунизацию (70 % услуг на выезде и 61 % — на базе медицинских учреждений).

Пагубные последствия пандемии неравномерно отражаются на разных слоях общества. К самым уязвимым категориям относятся дети, которые продолжают сталкиваться с несоразмерно большим воздействием пандемии на их жизнь, выражающимся в долгосрочных последствиях для здоровья. Кроме того, пандемия COVID-19 привела к самой масштабной в истории приостановке работы систем образования, затронувшей почти 1,6 миллиарда учащихся в более чем 190 странах. Перевод школьников на дистанционное обучение привел к резкому ухудшению остроты их зрения и выраженной гиподинамии с повышением распространенности избыточной массы тела и ожирения.

По данным ВОЗ, 85 % девочек-подростков недостаточно физически активны. Масштабы этой проблемы возрастают во всем мире, со временем это может привести к снижению фертильности, бесплодию, сердечно-сосудистым заболеваниям и другим серьезным последствиям для здоровья женщин. В новом исследовании ВОЗ «Факторы, препятствующие и способствующие занятиям физической активностью среди девочек-подростков» перечисляется ряд мер, способных изменить сложившуюся ситуацию.

Еще одна повышенная озабоченность экспертов ВОЗ и ЮНИСЕФ, опубликованных в конце февраля глобальный доклад под названием «Как маркетинг молочных смесей влияет на наши решения относительно питания детей грудного возраста», связана с агрессивным маркетингом молочных смесей, приводящим к отказу от грудного вскармливания. В выводах этого исследования содержится настоятельный призыв к прекращению подобной практики.

Иван Белокрылов, н.с.

Научные разработки, меняющие жизни пациентов

Прорывные открытия, меняющие жизни пациентов лежат в основе всего, что мы делаем. Мы остаемся верны нашей миссии открывать, разрабатывать и обеспечивать пациентов инновационными технологиями, которые помогают им справиться с серьезными заболеваниями, и никогда не изменим своей цели – дарить надежду людям по всему миру.

Bristol Myers Squibb™

Подробнее узнать о нас вы можете на сайте [BMS.com](https://www.bms.com).

NORU2002495-01

Реклама

НОВЫЕ ПОДХОДЫ



Татьяна
Анатолевна
КАЛЮЖНАЯ

К.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУЗ «ЦКБ РАН» Минобрнауки России, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России



Марина
Владиславовна
ФЕДОСЕЕНКО

К.м.н., зав. отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУЗ «ЦКБ РАН» Минобрнауки России, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России



Фирюза
Чингизовна
ШАХТАХТИНСКАЯ

К.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУЗ «ЦКБ РАН» Минобрнауки России, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.



Светлана
Васильевна
ТОЛСТОВА

Педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУЗ «ЦКБ РАН» Минобрнауки России



Аревалуис
Месроповна
СЕЛЬВЯН

Педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУЗ «ЦКБ РАН» Минобрнауки России

МИРОВАЯ ПРОБЛЕМА

Дети с отклонениями в состоянии здоровья наиболее беззащитны перед угрозой вакциноуправляемых инфекций, что особенно опасно на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ), ставшей причиной 6 млн смертей. Усугубляет ситуацию и тот факт, что во многих странах широкое распространение приобрели антивакцинальные настроения, представляющие, по мнению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), серьезную опасность для выживания человечества.

В ряде зарубежных стран с передовым опытом в области вакцинопрофилактики разработаны универсальные программы иммунизации различных категорий граждан, в том числе с хроническими заболеваниями, но уровень

Вакцинация детей с хронической патологией

Хронические заболевания и особенности состояния здоровья повышают риск развития и осложненного течения многих инфекций у детей. Им необходима специфическая защита от инфекций, не входящих в национальный календарь профилактических прививок (пневмококковой, менингококковой, ветряной оспы и др.). Однако в России пока нет персонализированного стратифицированного протокола ведения и вакцинации таких детей.

использования вакцин у них остается низким. К сожалению, в национальном календаре профилактических прививок (НКПП) РФ пока нет полноценных рекомендаций относительно вакцинации определенных групп хронически больных, больше всего нуждающихся в защите от опасных инфекций. Недостаточный охват прививками детей с отклонениями в состоянии здоровья зачастую связан и с необоснованными медицинскими отводами, предоставляемыми профильными специалистами, которые заблуждаются относительно негативного влияния иммунизации на течение основного заболевания.

Эффективность и безопасность вакцинации тяжелых пациентов неоднократно продемонстрированы, в том числе в проведенном нами исследовании. Детям с хроническими заболеваниями важен регулярный контроль своевременности и эффективности проводимой иммунизации. Успешную вакцинацию обеспечивает мультидисциплинарный подход (консультативная поддержка с участием узких специалистов, соответствующие обследования и коррекция базисной терапии). Далее осуществляется подготовка к вакцинации и разрабатывается план прохождения ребенком поствакцинального периода.

По результатам нашего исследования создан персонализированный стратифицированный протокол иммунопрофилактики, включающий анализ вакцинального и инфекционного анамнеза, особенностей состояния здоровья, а также оценку объема и графика вакцинации. Разработанный алгоритм позволяет оценить безопасность вакцинации, повысить эффективность иммунопрофилактики, улучшить качество жизни ребенка и усилить контроль над хроническим заболеванием (рис).

ОСОБЕННОСТИ ИММУНИЗАЦИИ

Хроническое заболевание — не повод для отказа от прививок. К каждому пациенту с отклонениями в состоянии здоровья нужен индивидуальный подход, в том числе в консультировании по вопросам вакцинопрофилактики.

- Дети с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, имеющие различные пороки развития сердца, нуждаются в вакцинации против ротавирусной, гемофильной типа b (Hib), респираторно-синтициальной (РС) и пневмококковой инфекции (ПИ) в максимально короткие сроки. Далее с учетом НКПП и дополнительных прививок рекомендуется вакцинация против ветряной оспы (ВО) и менингококковой инфекции (МИ).

ПАМЯТКА ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ



Вакцинацию детей с отклонениями в состоянии здоровья неправильно рассматривать как щадящую иммунизацию, ведь речь идет не о применении какой-то другой вакцины или снижении ее дозы, а о выборе оптимального времени прививки с возможным использованием поддерживающей терапии!

- Детей с поражением нервной системы прививают бесклеточной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной при стабильном состоянии с соблюдением приемлемых сроков вакцинации и ревакцинации, а также в обязательном порядке — против МИ, Hib, ПИ и гриппа. Пациентам с ДЦП и синдромом Дауна рекомендован контроль напряженности иммунитета, поскольку они быстрее утрачивают уровень поствакцинальных антител.
- Младенцы, родившиеся раньше срока, прививаются по рутинному графику в соответствии с хронологическим возрастом. Вакцинация при рождении проводится при стабилизации состояния и достижении веса более 2 кг. Прежде всего следует защитить таких



Рисунок. Алгоритм действий при проведении индивидуального плана вакцинации пациента с хроническим заболеванием или отклонением в состоянии здоровья

детей от респираторных патогенов — *Hib* и ПИ, причем вакцинация против ПИ рекомендована по схеме «3 + 1». В обязательном порядке на первом году жизни вводятся моноклональные антитела для профилактики тяжелых заболеваний нижних дыхательных путей, вызванных РС-вирусом, независимо от плановой иммунизации.

- Детей с патологией ЛОР-органов и хроническими бронхолегочными заболеваниями необходимо вакцинировать в полном объеме в соответствии с НКПП и, по возможности, вне сезона высокой респираторной заболеваемости. Рекомендуется иммунизация против *Hib*, ПИ, МИ, а также ежегодная сезонная вакцинация против гриппа. ВО у таких детей может протекать тяжело, что требует своевременной профилактики.
- При заболеваниях с нарушениями иммунного звена, в связи с недостаточной выработкой защитных антител и их быстрым снижением, требуется постоянный контроль напряженности иммунитета против вакциноконтролируемых инфекций. Такие пациенты должны быть привиты шире НКПП. В зависимости от разновидности иммунодефицита (ИД) решается вопрос о введении тех или иных вакцин. Подтвержденный диагноз первичного ИД служит противопоказанием к использованию живых аттенуированных вакцин (оральной полиомиелитной, а также против кори, краснухи, паротита и др.). После введения внутривенного иммуноглобулина применение живых вакцин приостанав-

По результатам нашего исследования создан персонализированный стратифицированный протокол иммунопрофилактики, включающий анализ вакцинального и инфекционного анамнеза, особенностей состояния здоровья, оценку объема и графика вакцинации. Разработанный алгоритм позволяет оценить безопасность вакцинации, повысить эффективность иммунопрофилактики, улучшить качество жизни ребенка и контроль над хроническим заболеванием

ливается на 3 месяца. Крайне важна и защита членов семьи для снижения риска заражения ребенка с хронической патологией.

- При иммунизации пациентов с эндокринологическими заболеваниями, страдающих сахарным диабетом, в приоритете защита от коклюша, гриппа, ПИ, поскольку данные заболевания могут приводить к летальному исходу у этих больных. У них быстро снижается уровень поствакцинальных антител к полиомиелиту, кори, эпидемическому паротиту и гепатиту В, что диктует проведение дополнительной ревакцинации, в том числе при отсутствии выработки защитных титров. При возникновении угрозы распространения и высокого риска заражения определенной инфекцией рекомендована внеочередная иммунизация.
- Вакцинация детей с психическими заболеваниями проводится на фоне прие-

ма психотропных, нейролептиков и седативных препаратов. Специальной медикаментозной подготовки пациентов с умственной отсталостью не требуется.

- Дети с онкологическими заболеваниями прививаются в рамках НКПП и в расширенном режиме до начала химиотерапии. Инактивированные вакцины вводят за 2 недели до начала лечения, а аттенуированные — за 1 месяц. Инактивированные вакцины вводят через 6 месяцев, а аттенуированные — через год после трансплантации костного мозга.
- Дети с гемофилией вакцинируются наравне со здоровыми малышами с той лишь разницей, что перед прививкой ребенку вводят концентрат фактора свертывания крови для профилактики повышенной кровоточивости. Внутримышечно вакцину следует вводить иглой небольшого калибра, при-

кладывая ее к месту инъекции с твердым нажатием еще в течение 5–10 минут после процедуры. Помимо вакцинации по НКПП обязательна иммунизация против гепатитов А и В с перинатальным контролем поствакцинального иммунитета.

- Вакцинацию пациентов с аллергическими заболеваниями проводят на фоне ограничения приема причинно-значимых аллергенов. Помимо плановой иммунизации важно защитить таких детей от *Hib*, ПИ, МИ и гриппа для профилактики возможных обострений основного заболевания на фоне интеркуррентной инфекции и во избежание возможного назначения антибактериальной терапии. Пациенты с аллергическими заболеваниями находятся в группе риска по тяжелому течению ВО, поэтому прививка против нее им крайне необходима. Вакцинация осуществляется в специализированном режимном кабинете с последующим наблюдением в течение 30 минут. Важно соблюдать необходимые интервалы при проведении аллерген-специфической иммунотерапии и кожных проб.

Для защиты хронических больных от инфекций первостепенное значение имеет вакцинация близкого окружения пациентов (кокон-вакцинация), направленная на предупреждение заражения уязвимых больных. Заметим, что стратегия кокон-вакцинации признана одним из наиболее эффективных профилактических мероприятий во всем мире. 🌐

Список литературы находится в редакции



НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО — СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

ГАЗЕТЫ

Урология сегодня
Специализированное издание для урологов

Онкология Сегодня
Специализированное издание для онкологов

СОВРЕМЕННАЯ
КАРДИОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ
Специализированная газета для педиатров

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ
Специализированная газета для неврологов

Акушерство и гинекология
Сегодня

Московская
Эндокринология СЕГОДНЯ

Гастроэнтерология
Сегодня

ЖУРНАЛЫ

ОНКОУРОЛОГИЯ
Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ
Научно-практический ежеквартальный рецензируемый журнал

ОПУХОЛИ
ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
Ежеквартальный научно-практический журнал

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ
Ежеквартальный научно-практический журнал

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ
Научно-практический ежеквартальный рецензируемый журнал

РУССКИЙ ЖУРНАЛ
ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ
Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ
Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Российский Биотерапевтический Журнал
Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal
Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

НЕЙРОХИРУРГИЯ
Научно-практический журнал

ОНКО ПАТОЛОГИЯ
Научно-практический ежеквартальный рецензируемый журнал

САРКОМЫ
костей, мягких тканей и опухоли кожи

Тазовая хирургия и онкология
Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

КЛИНИЦИСТ
Научно-практический рецензируемый журнал

СА A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

МИРОВАЯ ПРОБЛЕМА

Чего ожидать от иммунного ответа против COVID-19?

Предполагается, что коллективный иммунитет как ключевой фактор защиты от новой коронавирусной инфекции будет достигнут, когда часть людей переболеет COVID-19, а другая будет вакцинирована. Но так ли это?



Александр
Григорьевич
РУМЯНЦЕВ

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

ЗАРАЖЕНИЕ ИЛИ ВАКЦИНА?

Достижение коллективного иммунитета (КИ) через заражение — путь, по которому пошли некоторые страны, — привело к существенному росту смертности среди уязвимых групп населения. Тем не менее, несмотря на беспрецедентную скорость разработок вакцин в мире, пока нет доказательств, что они способствуют формированию КИ, поскольку не изучен иммунный ответ на вакцинацию. Вакцины, созданные на разных платформах, требовали разработки специальных тестов, не сопрягающихся между собой, потому что они отвечают за разные антигены. Кроме того, зафиксированные случаи реинфекции вызывают сомнения в возможности формирования КИ даже при наличии эффективной и безопасной вакцины и перенесении заболевания частью населения.

Особенно важный вопрос для врачей и населения в связи с вакцинацией состоит в том, насколько успешно и как долго антитела и иммунные лимфоциты защищают организм хозяина от повторного заражения. В представлениях врачей первая встреча с вирусом SARS-CoV-2 может обеспечить организму хозяина пожизненный иммунитет, однако иммунитет против сезонных коронавирусов недолговечен. Например, в лонгитюдном исследовании описаны отдельные случаи реинфекции для HCoV-229E и HCoV-OC43 через 6 месяцев (несмотря на отсутствие снижения уровня антител к коронавирусу), для HCoV-NL63 — как минимум через 9 месяцев, но обычно через год или позже. Отличий между сроками реинфекции ОРВИ, вызываемыми коронавирусами, за более чем 35 лет исследования обнаружено не было.

Все исследователи отмечают одновременную циркуляцию нескольких штаммов всех четырех сезонных коронавирусов, что увеличивает восприимчивость переболевших к реинфекции.

В исследовании на макаках-резусах, инфицированных SARS-CoV-2, показано, что при повторном введении одного и того же изолята этого коронавируса реинфекции не происходит. После искусственного инфицирования обезьян SARS-CoV-2 исследователи наблюдали его репликацию в носу, глотке, легких и кишечнике, а также умеренную интерстициальную

пневмонию через 7 дней после инфицирования. После того как симптомы болезни исчезли, а анализ на специфические антитела дал положительный результат, обезьяны были повторно инфицированы тем же изолятом вируса SARS-CoV-2 в той же дозировке. Авторы не обнаружили свидетельств вирусной нагрузки в мазках из носоглотки и ануса, а также репликации вируса через 5 дней после повторного инфицирования во всех тканях, в которых вирус реплицировался ранее. Такой результат говорит, во-первых, о формировании иммунитета к данному изоляту, а во-вторых, принимая во внимание сообщения о повторных заражениях, — о вероятности того, что полноценный иммунный ответ формируется не к вирусу в целом, а к конкретному изоляту, которым был инфицирован организм.



Ученые сходятся во мнении, что оптимальный иммунный ответ на SARS-CoV-2 складывается из высокой продукции нейтрализующих антител одновременно с размножением соответствующих специфических Th1-лимфоцитов

О ГУМОРАЛЬНОМ ИММУНИТЕТЕ

Изучение гуморального иммунитета переболевших новой коронавирусной инфекцией показало, что антитела вырабатываются как к гликопротеинам шипа, так и к другим протеинам (оболочкам нуклеокапсида, мембраны и др.). Спайковый белок шипа содержит три домена — рецептор-связывающий (RBD), домен слияния и трансмембранный. Спайковые белки коронавируса (S-белки) представляют собой гомотримерные слитые гликопротеины класса I, каждый из их мономеров содержит две функционально различные части (S1 и S2). В находящемся дистально домене S1 имеется RBD-участок, который специфически взаимодействует с рецептором клетки-хозяина, тем самым определяя тропизм и патогенность вируса. Домен S2 включает области гептадных повторов и последовательности пептидов, обеспечивающих слияние вирусной и клеточной мембраны.

Спайковые белки разных коронавирусов могут связываться с разными рецептор-

ными белками клеток. Однако спайковый белок SARS-CoV-2, аналогично спайковым белкам SARS-CoV и вызывающего простуду HCoV-NL63, связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента (ACE2), через который вирус и проникает внутрь клетки. Именно блокирование антителами против вируса взаимодействия S1 (RBD) с ACE2 и является основой защитного действия иммунной системы — мишенью для нейтрализующих антител организма. Поэтому, используя соответствующие технологии, в сыворотке переболевших COVID-19 различными группами исследователей определялись антитела против возбудителя, в том числе нейтрализующие, которые рассматривались как маркеры защитного гуморального иммунитета.

К сожалению, результаты исследований нейтрализующих антител оказались неод-

нородными у пациентов пожилого (60–85 лет) и среднего (40–59 лет) возраста по сравнению с более молодыми (15–39 лет) людьми.

ПРО КЛЕТочный ИММУНИТЕТ

В части клеточного иммунитета определились три основных положения:

1. в крови здоровых и не болевших ранее COVID-19 людей определяются реактивные к SARS-CoV-2 Т-лимфоциты, что скорее всего говорит о перекрестном клеточном иммунитете после ранее произошедшей встречи с другими представителями сезонных коронавирусов;
2. в острую фазу болезни у больных определяется в основном цитотоксический фенотип Т-лимфоцитов, а в период реконвалесценции — полифункциональный Th1-фенотип (CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты, экспрессирующие IL2, INF-γ, TNF-α);
3. содержание Th17-клеток, прежде всего в легочной ткани, является неблагоприятным фактором более тяжелого течения болезни.

Все исследователи, однако, сходятся во мнении, что оптимальный иммунный ответ на SARS-CoV-2 складывается из высокой продукции нейтрализующих антител одновременно с размножением соответствующих специфических Th1-лимфоцитов.

Не изучены характеристики тромбоцитов в выполнении противовирусных и противовоспалительных (нетоз нейтрофилов) функций и изменения соотношений гранулоцитов и микробиоты в развитии заболеваний, вызванных α-, β-, γ-, δ-штаммами SARS-CoV-2.

Систематических многоцентровых рандомизированных исследований, обеспечивающих адекватными специфическими методами оценки иммунного ответа на SARS-CoV-2 в динамике заболевания и в постковидный период, к сожалению, пока нет. В условиях продолжающейся пандемии они могут быть организованы на основе тщательного отбора тестов, оценивающих врожденный и приобретенный иммунитет на персистирующий патоген (например, вирус герпеса и др.), и набора тестов на активацию В- и Т-клеток, определение специфических иммуноглобулинов к основным белкам коронавируса, оценку функции тромбоцитов и гранулоцитов в развитии и прогрессировании воспаления терминальных кровеносных сосудов. Необходимы также организация исследовательской группы с проспективной базой данных и соответствующее финансирование клинического исследования. Принципиально важно оценить вакцинный иммунный ответ у здоровых теми же методами, но с учетом характеристики вакцин против COVID-19, полученных на различных производственных платформах. 🌐

нозначными. С течением времени стали очевидны два факта:

1. отсутствие корреляции между уровнем вирус-специфических антител и тяжестью перенесенной болезни, что свидетельствует в пользу неучтенных эффектов клеточного иммунитета;
2. быстрое, в течение 2–4 месяцев после окончания болезни, исчезновение антител, причем у бессимптомных пациентов гуморальный ответ отсутствовал или был очень коротким. Важно, что далеко не все антитела играют роль нейтрализующих.

Кроме того, известны половозрастные, межэтнические и межрасовые различия гуморального ответа, в том числе у людей с разными индексом массы тела и статусом курильщика. Так, были получены данные о более высокой продукции S1-специфического IgG-ответа у женщин старших возрастных групп (> 40 лет) по сравнению с мужчинами и молодыми женщинами (< 40 лет), а также более высокие уровни нейтрализующих

Метастазы рака шейки матки в легкие сына?!

Передача опухоли от матери к плоду является редчайшим наблюдением — примерно 1 случай на 500 тысяч родов у женщин, страдающих злокачественными новообразованиями во время беременности. Японские онкологи в недавней публикации в журнале *The New England Journal of Medicine* детально описали сразу два подобных клинических случая, впервые подтвердив материнское происхождение опухоли с помощью современных генетических тестов. Интересным является то, что скорее всего дети были контаминированы опухолью не гематогенно (трасплацентарно), как происходило в большинстве ранее описанных случаев, а в процессе прохождения через родовые пути.



Николай Владимирович ЖУКОВ

Д.м.н., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ

Оба случая имеют достаточно большое сходство, что позволяет объединить эти наблюдения. У обоих мальчиков отмечался достаточно долгий рост опухоли, поскольку симптомы, которые потребовали проведения диагностических мероприятий, появились только через 2 и 6 лет после рождения. У обоих детей отмечалось множественное поражение легких опухолью эпителиального строения (морфологически у одного плоскоклеточный рак, у другого — муцинозная аденокарцинома) при отсутствии внелегочных очагов. Это привело к первоначальному диагнозу (по формальным признакам) рака легкого, потому что у мальчиков имелась «типичная взрослая» эпителиальная опухоль с первичным поражением легкого. Однако, судя по всему, крайняя редкость рака легких у детей этого возраста (описаны лишь единичные случаи) заставила врачей искать альтернативные объяснения.

Оказалось, что у матерей обоих мальчиков в короткие сроки после родов был диагностирован рак шейки матки: у первой — через 3 месяца, а у второй — сразу после рождения сына. Обе женщины впоследствии скончались от выявленного у них онкологического заболевания. Получив эти данные, врачи сопоставили изначальное морфологическое строение опухолей, имевшихся у матерей и детей, и обнаружили, что они идентичны. В дальнейшем провели уже полномасштабные современные генетические тесты, не оставившие сомнений: речь идет о «материнской» природе опухолей в обоих случаях.

ЗАГЛЯДЫВАЯ В ГЕНЫ

Цитогенетический анализ не выявил в опухолевых клетках Y-хромосомы, которая, как известно, должна присутствовать во всех соматических клетках лиц мужского пола (в том числе и трансформированных в процессе канцерогенеза). При помощи секвенирования следующего поколения было показано, что в клетках опухоли у обоих детей присутствовали одноклеточные полиморфизмы

(замены одного нуклеотида, обусловленные точечными мутациями), имевшиеся у их матерей, но не унаследованные мальчиками (т.е. отсутствовавшие в их нормальных клетках, развившихся естественным путем при слиянии родительских половых клеток при зачатии ребенка).

Также в ткани опухолей у обоих детей были выявлены и патогенные мутации *KRAS* и *p53*, аналогичные имевшимся в опухолях их матерей. Кроме того, опухоли обоих детей и их матерей содержали генетический материал вируса папилломы человека 16-го типа, что обнаружилось при проведении полимеразной цепной реакции. Таким образом, первоначальный диагноз «рак легкого» у двоих детей трансформировался в метастатическое поражение легких раком шейки матки, полученным от матери в процессе прохождения через родовые пути.

ХИМИОТЕРАПИЯ ПЛЮС ОПЕРАЦИЯ

У обоих детей имелись признаки частичного «аллоиммунного» (иммунитет ребенка против опухоли, развившейся из тканей матери) контроля опухоли, что проявлялось вышеописанным достаточно медленным прогрессированием (2 и 6 лет до появления симптомов), а также спонтанной регрессией некоторых очагов без проведения лечения у одного из мальчиков. Однако, к сожалению, сдерживающий эффект был недостаточен для полной эрадикации материнской опухоли — заболевание прогрессировало у обоих детей.

Оба ребенка инициально получили химиотерапию, ориентированную на лечение рака шейки матки, с частичным регрессом части очагов. После этого младший был переведен на иммунотерапию ниволумабом, на фоне которой большинство очагов регрессировало полностью, а оставшиеся были удалены хирургически (лобэктомия). На момент публикации ребенок был жив без признаков рецидива болезни на протяжении 12 месяцев после окончания лечения. Старший ребенок после трех линий химиотерапии прооперирован в объеме пневмонэктомии для удаления оставшихся опухолевых очагов и на момент публикации был жив без признаков возврата заболевания на протяжении 15 месяцев.

ВАЖНЫЕ ВЫВОДЫ

Все описанное выше позволило исследователям сделать вывод: дети, по-видимому, были контаминированы мате-

ринской опухолью шейки матки незадолго до родов или непосредственно во время них. Материнские опухолевые клетки могли попасть в околоплодные воды при нарушении целостности амниотической оболочки, а затем, по всей вероятности, были аспирированы плодом во время внутриутробных дыхательных движений или с первым вдохом после появления на свет. Таким



образом злокачественные клетки матерей попали в легкие сыновей и, не будучи элиминированы их иммунной системой, вызвали формирование опухолевых очагов, имеющих строение, аналогичное материнской опухоли. Данный вариант представляется наиболее вероятным, учитывая, что оба ребенка родились классическим вагинальным путем.

Как отметил в интервью *The Japan Times* один из авторов публикации, глава

отделения педиатрической онкологии Национального центра онкологических заболеваний Японии Читосе Огава, хотя случаи передачи злокачественных клеток от матери к плоду чрезвычайно редки (примерно один эпизод на 500 тысяч больных раком шейки матки), вероятность подобного развития событий нельзя исключать. Учитывая, что рак шейки матки — один из наиболее предотврати-

Два наблюдения японских авторов однозначно подтверждают возможность «метастазирования» от матери к ребенку в процессе родов

мых сегодня видов злокачественных опухолей, это напоминает о важности своевременной вакцинации мальчиков и девочек от ВПЧ, а также о необходимости своевременных скрининговых мероприятий.

Данное наблюдение имеет и большой научный интерес, демонстрируя ограниченность противоопухолевого иммунитета, даже если речь идет о «метастазах» из опухоли другого (хотя и родственного) человека. 🙌

PUBLISHING HOUSE

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ

- Газеты «Онкология сегодня», «Урология сегодня», «Современная Кардиология», «Неврология сегодня», «Педиатрия сегодня», «Акушерство и гинекология сегодня», «Московская эндокринология сегодня»;
- клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства;
- справочники для специалистов

Удобный функционал: возможность чтения off-line.

Бесплатно — для смартфонов и планшетов iOS и Android.

Google play App Store

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Врожденные дефекты иммунитета

и их значение для эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний



Анна
Юрьевна
ЩЕРБИНА

Д.м.н. профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, зав. отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Статья посвящена врожденным дефектам иммунитета или, более привычно, первичным иммунодефицитам (ПИД). В основе этой многообразной, активно расширяющейся группы состояний лежат генетически обусловленные дефекты иммунной системы. ПИД насчитывают более 450 заболеваний, подразделяющихся на 10 групп в зависимости от основного иммунологического патомеханизма.

ПОКАЗАТЕЛЬНЫЕ ПРИМЕРЫ

Основное проявление ПИД — инфекционный синдром, в связи с чем в середине прошлого века на первый план выходили ПИД с грубыми дефектами иммунитета, приводившими к рецидивирующим, тяжелым, нередко смертельным инфекциям, вызванным широко распространенными инфекционными возбудителями. Пациенты с дефектом продукции антител (классический пример — X-сцепленная агаммаглобулинемия), как правило, страдают отитом, пневмонией и сепсисом, вызванными грамположительными или, реже, грамотрицательными бактериями.

По мере изучения ПИД были описаны целые группы состояний с более тонкими иммунологическими дефектами, обуславливающими особую чувствительность таких пациентов к редким и (или) оппортунистическим патогенам. В качестве примера можно привести хроническую гранулематозную болезнь с дефектом образования свободных радикалов кислорода в нейтрофилах и предрасположенностью к глубоким микозам, в первую очередь аспергиллезу.

Еще одним примером может служить группа ПИД с дефектами различных белков пути активации γ -интерферона и интерлейкина-12. Для таких больных характерна особая чувствительность к микобактериозам — как типичному, вызванному *M. tuberculosis*, так и к системным инфекциям, спровоцированным нетуберкулезными микобактериями и вакцинальным штаммом *M. bovis* (БЦЖ). Последние данные говорят о том, что более 90 % пациентов с атипичными микобактериозами, включая

БЦЖ-инфекцию, имеют генетически обусловленные дефекты иммунной системы.

Отдельная группа врожденных дефектов иммунитета — это пациенты с тяжелым и (или) атипичным течением широко распространенных или вновь возникающих вирусных инфекций. Так, в течение последнего десятилетия стало ясно, что больные с дефектами пути интерферонов первого типа могут оставаться совершенно здоровыми и не проявлять характерных для ПИД признаков в течение десятков лет до встречи с конкретным вирусом, способным привести к смерти. Так бывает при респираторном дистресс-синдроме на фоне гриппа при наличии дефекта регуляторного фактора транскрипции интерферона-7 (IRF7) или при инвалидизирующих последствиях герпетического энцефалита при дефекте толл-подобного рецептора-3 (TLR3). Совсем свежий пример такой особой чувствительности — выявление первичных дефектов внутриклеточного иммунитета у 5 % пациентов с тяжелым или смертельным течением COVID-19, а также вторичных (обусловленных аутоантителами) дефектов этого звена иммунитета у 20 % таких больных.

Дефекты некоторых иммунных механизмов предрасполагают к особому виду инфекционной чувствительности — неспособности иммунной системы пациентов контролировать онкогенный потенциал различных вирусов. У таких больных либо развиваются опухоли, характерные исключительно для иммунокомпрометированного хозяина (саркома Капоши, а также гладкомышечная опухоль, ассоциированная с вирусом Эпштейна — Барр [ВЭБ]),



либо частота развития широко распространенных опухолей, например ВЭБ-ассоциированных лимфом, превышает среднюю популяционную в десятки раз, а прогноз терапии бывает крайне неблагоприятным. Знание подлежащего генетического и (или) иммунного дефекта в таких случаях позволяет выбрать адекватную тактику терапии опухолей — в каких-то случаях более агрессивную, в том числе трансплантацию костного мозга, способную исправить дефект иммунной системы онкологического больного.

ЧЕМ ПОМОЖЕТ РЕГИСТР

Изучение различных групп иммунодефицитов и их патологических механизмов позволяет прогнозировать развитие тех или иных редких и (или) оппортунистических инфекционных и инфекционно-ассоциированных заболеваний у различных групп населения, в том числе с учетом территориальных особенностей. Описание распространенности видов ПИД в различных регионах России с помощью созданного Российского регистра первичных иммунодефицитов позволяет успешно осуществлять эту задачу.

Особенно важно, что полученная при анализе регистра информация помогает осуществлять профилактику редких и (или) оппортунистических инфекций путем раннего выявления пациентов с ПИД и проводить патогенетическое лечение, включая иммуномодулирующую и заместительную терапию препаратами иммуноглобулина человеческого нормального, а также радикальное лечение

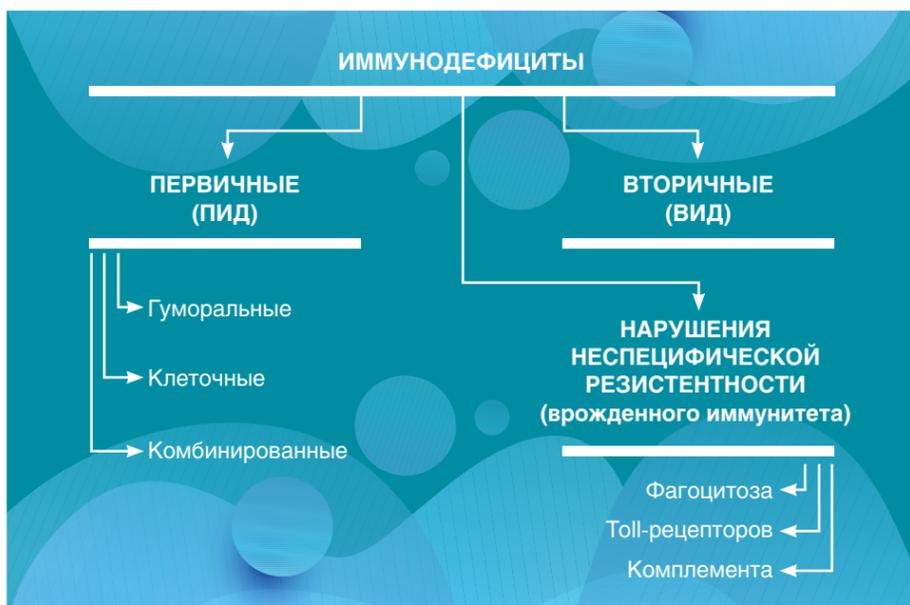
методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Еще один важный эпидемиологический аспект изучения ПИД связан с тем, что пациенты с врожденными дефектами иммунитета нередко не в состоянии элиминировать инфекционные патогены в течение длительного времени, а значит, являются резервуаром и источником распространения различных инфекций.

Многочисленные исследования, включая наши собственные, говорят о носительстве пациентами с ПИД вакцинального и дикого штаммов полиомиелита, что служит одним из препятствий к его полной эрадикации в мире. Последние данные демонстрируют склонность больных ПИД к длительному (2–14 месяцев) бессимптомному или малосимптомному носительству вируса COVID-19. Вследствие чего создается не только опасность инфицирования контактных лиц, но и риск мутирования вируса с появлением новых штаммов COVID-19.

Таким образом, изучение различных аспектов распространенности, диагностики и терапии первичных иммунодефицитов имеет большое значение не только для теоретической и клинической иммунологии, но и для эпидемиологии инфекционных и инфекционно-ассоциированных заболеваний, и открывает новые перспективы снижения их частоты, а также профилактики осложнений. 🙌

Список литературы находится в редакции





НАСТОРАЖИВАЮЩИЕ ПРИЗНАКИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Разработано НАЭПИД совместно с благотворительным фондом «ПОДСОЛНУХ»

НАЭПИД: noepid.ru, pidrussia@gmail.com; +7 (495) 221-66-40
Регистр пациентов с ПИД: naepid-reg.ru

БФ «ПОДСОЛНУХ»: 8 (800) 500-63-35
fondpodsolnuh.ru
propid.ru



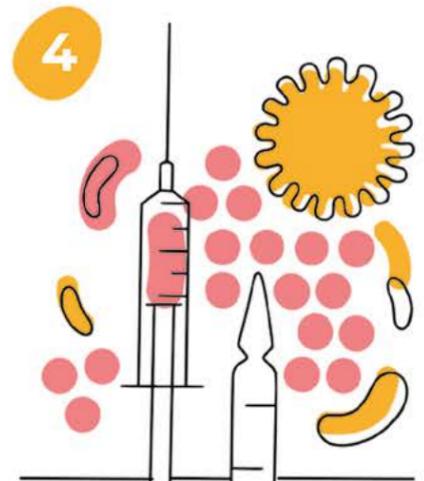
1 СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ:
наличие диагноза ПИД у родственников любого возраста или смерть детей от тяжелой инфекции



2 ЧАСТЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ



3 ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ



4 ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ



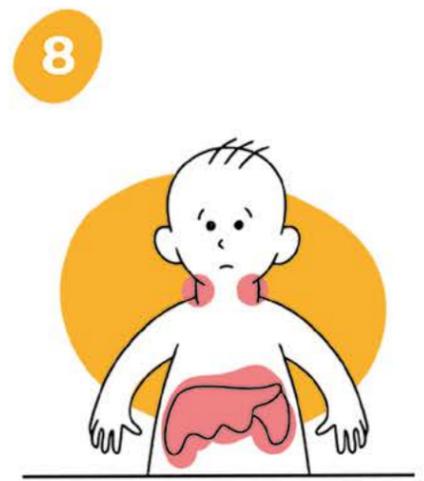
5 ТЯЖЕЛЫЕ ИЛИ АТИПИЧНЫЕ КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОТЕКИ



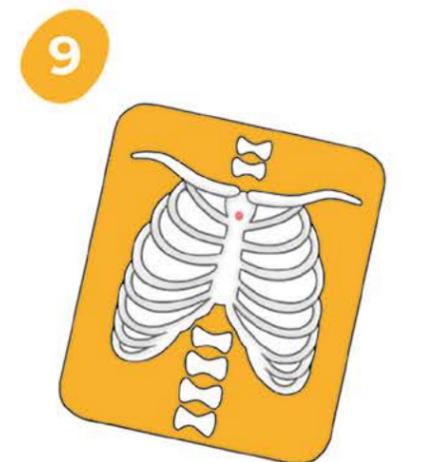
6 ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ КИШЕЧНИКА С РАННИМ НАЧАЛОМ И/ИЛИ ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ



7 СНИЖЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ



8 ДЛИТЕЛЬНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ ЛИМФУЗЛОВ, ПЕЧЕНИ, СЕЛЕЗЕНКИ



9 ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ УМЕНЬШЕНИЕ РАЗМЕРОВ ТИМУСА, ЛИМФУЗЛОВ И МИНДАЛИН У ДЕТЕЙ



10 ПОВТОРНЫЕ ЭПИЗОДЫ ЛИХОРАДКИ БЕЗ ОЧАГОВ ИНФЕКЦИИ



11 СОЧЕТАНИЕ НЕСКОЛЬКИХ АУТОИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ, ВКЛЮЧАЯ ЭНДОКРИНОПАТИИ



12 ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЛИЦА



Александр
Николаевич
ПАМПУРА

Д.м.н., зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва

Рациональная диагностика пищевой аллергии у детей

Новые подходы к диагностике пищевой аллергии обусловлены современными клинико-эпидемиологическими тенденциями и достижениями в области биотехнологий, речь о которых пойдет в данной статье.

РАСПОЗНАТЬ ПО МОЛЕКУЛЕ

Информативность диагноза пищевой аллергии (ПА) определяется:

- идентификацией конкретной молекулы (эпитопа), к которой развилась сенсibilизация;
- выявлением значимости релевантного продукта (однозначные данные анамнеза и/или результатов провокационных проб);
- установлением соответствующей нозологии.

С ростом распространенности ПА и исключительно быстрым изменением пищевого рациона в большинстве развитых стран резко повысилось число пациентов с пищевой анафилаксией, стали верифицироваться больные с не-IgE-опосредованными аллергическими заболеваниями (АЗ) желудочно-кишечного тракта, множественной гиперчувствительностью, сенсibilизацией к новым аллергенам. С другой стороны, произошел реальный прорыв в технологических решениях, связанных с введением в клиническую практику компонентной диагностики (component resolved diagnostics). Данный термин, предложенный Рудольфом Валентой (Rudolf Valenta) и соавт. в 1999 году, обозначает определение конкретного белка (компонента), к которому выявляются специфические IgE.

Компонентная (или молекулярная) диагностика имеет принципиальное значение. Отдельные аллергены (молекулы, компоненты), обладая определенными физико-химическими характеристиками, ассоциированы с различными клиническими проявлениями аллергии. Более того, каждый аллерген имеет ряд эпитопов, способных индуцировать синтез специфических IgE, что может отражаться на особенностях течения АЗ.

У наших пациентов с острыми жизнеугрожающими аллергическими реакциями на коровье молоко или куриное яйцо выявлялась сенсibilизация к конкретным эпитопам, а также определенным паттернам последних. Кислото- и термолабильные протеины обычно манифестируют оральным аллергическим синдромом, тогда как кислото- и термостабильные — системными реакциями, в том числе анафилаксией, хотя эти закономерности далеко не абсолютны. Некоторые PR-10 — протеины (например, Gly m4 сои — гомолог Bet v1), которые обычно рассматриваются как термочувствительные, способны индуцировать анафилаксию. Гомологичные белки из различных источников могут вызывать феномен перекрестной реактивности.

ЧТО МОГУТ БИОЧИПЫ

Выявление сенсibilизации к компонентам возможно как путем определения специфических IgE к отдельным рекомбинантным молекулам, так и с помощью биочипов, позволяющих установить sIgE к большому количеству молекул сразу. Создание клинически эффективных биочипов основывается на осознании актуальности определенных компонентов и технологических возможностей получения рекомбинантных и (или) нативных белков. Например, биочип ISAC позволяет определять sIgE к α -Gal — молекуле, исключительно важной в диагностике отсроченных аллергических реакций, в том числе анафилаксии к красному мясу непрямотов, желатину, субпродуктам. Актуальность sIgE к α -Gal стала очевидна в последнее десятилетие. Первичная сенсibilизация к α -Gal развивается после укуса иксодовых клещей (*Ixodes ricinus* в Европе и *Amblyomma americanum* в США) и применения таргетного препарата цетуксимаба. Важно, что sIgE к α -Gal могут ассоциироваться с анафилаксией, возникающей немедленно, например во время первого внутривенного введения цетуксимаба.

Клинически ориентированный биочип позволяет объективно оценить профиль сенсibilизации и персонифицировать ведение больного. Различие в технологии биочипов и традиционных методов исследования специфических IgE проявляется особенностями интерпретации получаемых результатов. При исследовании чипом результаты фиксируются в других единицах измерения: рекомбинантные молекулы, распределенные на чипе, связывают антитела только с высокой аффинностью и обладают конкурентным взаимодействием между специфическими IgE- и IgG-антителами. Эти и ряд других особенностей аллерго-чипа позволяют приблизить лабораторное исследование *in vitro* к аналогам взаимодействия, происходящих в живом организме. С определенной осторожностью можно сказать, что биочиповая технология ISAC создала предпосылки к новому шагу в эволюции лабораторных тестов, произведя их «очеловечивание» и приблизив к исследованиям *in vivo*.

Вместе с тем сегодня даже наиболее инновационный и клинически ориентированный биочип ISAC₁₁₂ не способен помочь в поиске ответов на некоторые вопросы ведения детей с подозрением на ПА. Практически не разработаны пороговые уровни с 95-процентной положительной предиктивной значимостью в определении клинической реакции на пищу. Тогда как определение sIgE к источникам (например, коровьему молоку, куриному

яйцу) в ряде случаев помогает уточнить показания к проведению пероральной провокационной пробы, а это — золотой стандарт диагностики ПА.

ПРОВОКАЦИОННЫЕ ПРОБЫ

К сожалению, в отечественных клинических рекомендациях (КР) пероральные провокационные пробы (ППП) с пищевыми аллергенами всего лишь упоминаются и, в отличие от международных согласительных документов, не представлены как обоснованное и исключительно полезное диагностическое действие для больных с ПА. Столь очевидное упущение приводит к назначению нерациональной элиминационной диеты, нарушению физического развития, повышению вероятности сенсibilизации и множеству социально-экономических проблем. Отсутствие четких КР делает практически недоступным использование в клинической практике столь полезного метода. К необходимым условиям проведения провокационных проб относятся соблюдение этических требований, наличие высококвалифицированного персонала, высокая степень сотрудничества пациента и (или) его родителей с врачом и т.д.

ППП имеют множество модификаций и в идеале должны моделировать ситуацию, возникающую в естественных условиях, что позволяет выявлять объективные симптомы. Важно, чтобы выполнение провокационных проб, особенно у детей, было максимально безопасным.

Выбор метода проведения провокационной пробы определяется:

- нозологией, ассоциированной с ПА;
- интенсивностью клинических проявлений;

Клинически ориентированный биочип позволяет оценить профиль сенсibilизации и персонифицировать ведение больного



- возрастом пациента;
- длительностью и строгостью элиминационных мероприятий;
- концентрацией sIgE к источнику, профилю sIgE по отношению к компонентам соответствующего источника;
- наличием перекрестной сенсibilизации и косенсibilизации;
- физико-химическими характеристиками аллергена;
- путями попадания в организм пищевых аллергенов (трансдермально, ингаляционно, энтерально);
- фоновой экспозицией непищевых аллергенов;
- воздействием аддитивных факторов — физическая нагрузка, употребление нестероидных противовоспалительных средств;
- наличием и тяжестью коморбидной патологии и т.д.

Так, например, наш практически 15-летний опыт использования открытых ППП с коровьим молоком у детей с атопическим дерматитом, находящихся на элиминационной диете, свидетельствует о том, что приблизительно 70 % детей толерантны к ранее исключенному релевантному продукту, если показания к тестированию обоснованы.

Рациональное использование современных диагностических технологий (количественное определение уровня специфических IgE к пищевым аллергенам, рекомбинантным аллергенам) позволяет:

- сократить использование провокационного тестирования;
- с определенной вероятностью предсказать клинические проявления ПА и возможность перекрестной реактивности;
- обозначить ситуации риска;
- сформировать оптимальную терапевтическую тактику (элиминационная диета, аллерген-специфическая иммунотерапия, назначение адреналина и т.д.);
- предсказать прогноз течения IgE-опосредованного заболевания;
- повысить качество жизни больных.

Кроме того, можно предположить, что выявление профиля IgE-антител к рекомбинантным аллергенам в различных популяциях позволит оптимизировать диету у детей, в том числе в группе риска по развитию АЗ. Таким образом, современные алгоритмы диагностики ПА у детей заключаются в оптимальном сочетании тестирования *in vitro* с целью выявления sIgE и мероприятий по доказательству клинической значимости последних. 🌱

Технологические перспективы неонатального скрининга ПИДС в РФ

В июне 2021 года правительством России принято решение о расширении с 2023 года программы массового скрининга новорожденных с 5 до 36 заболеваний. В список дополнительных заболеваний для проведения неонатального скрининга вошли и первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС), или, как их чаще называют, врожденные ошибки иммунитета.



Дмитрий
Анатолевич
КУДЛАЙ

Д. м. н., ведущий научный сотрудник
ФГБУ «ГНЦ „Институт иммунологии“» ФМБА РФ,
профессор кафедры фармакологии ФGAOУ
ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»
МЗ РФ, Москва

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПИДС

ПИДС представляют собой группу тяжелых генетически детерминированных заболеваний, вызванных необратимым нарушением того или иного звена иммунитета: гуморального и клеточного, фагоцитоза, системы комплемента [1]. ПИДС приводят к возникновению тяжелых хронических рецидивирующих инфекций, устойчивых к стандартным схемам терапии, развитию аутоиммунных и онкологических процессов [1, 2].

Первичные иммунодефицитные состояния традиционно считались редкими заболеваниями, поражающими от 1:10 000 до 1:50 000 новорожденных. Однако, в связи с продолжающимся открытием новых врожденных нарушений иммунитета и улучшением методов диагностики, распространенность этих состояний составил не менее 1:1000–1:5000 человек [3].

Ложное представление о невысокой распространенности ПИДС привело к крайне низкой осведомленности о них врачей и, как следствие, к плохой и поздней выявляемости, а также к неправильной тактике ведения и подбору терапии данных заболеваний.

СОВРЕМЕННАЯ ПРАКТИКА

Практика неонатального скрининга новорожденных во всем мире получила развитие в XXI веке в связи с разработкой методов генетического и молекулярного анализа, что позволяет на доклиническом уровне:

- провести раннюю диагностику тяжелых инвалидизирующих и (или) смертельных заболеваний;
- определить тактику поведения семьи и медицинских работников в отношении плода и новорожденного;
- осуществить плановую работу по мониторингу детей из группы риска и их лечению, включая трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и другие регулирующие клеточные технологии.

Относительно недавно в арсенале лабораторного исследования иммунитета появилась доступная методика, позволяющая определить снижение количества Т- и В-лимфоцитов на основе измерения уровней TREC и KREC — побочных про-

дуктов рекомбинации генов Т- и В-клеточных рецепторов. В процессе созревания Т- и В-лимфоцитов в тимусе и костном мозге происходит формирование клеточных рецепторов посредством перестройки генов в цепи ДНК. Во время каждой такой перестройки из цепи вырезается участок, образующий эксцизионное кольцо. Такие кольца получили название TREC (T-cell Receptor Excision Circle — эксцизионное кольцо Т-клеточного рецептора) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle — кольцевые участки ДНК, вырезанные при созревании В-клеток из локуса, кодирующего каппа-цепь).

После созревания лимфоциты, содержащие в ядрах TREC или KREC, направляются в лимфатические узлы и кровоток. Кольца TREC сопровождают созревание практически всех Т-лимфоцитов, а KREC — всех В-лимфоцитов и, таким образом, могут служить маркерами их количества [4]. Снижение количества TREC и KREC в крови свидетельствует о наличии иммунодефицитных состояний, выявление которых позволяет разработать эффективную программу мониторинга и постнатального сопровождения детей [5].

Сегодня количественный анализ TREC и KREC в сухих пятнах крови на картах неонатального скрининга (картах Гатри)



стал методом выбора для неонатального скрининга ПИДС в нашей стране и за рубежом.

ОПЫТ РЕГИОНОВ

Первым регионом РФ, который начал использование зарегистрированной тест-системы и провел массовый скрининг, стала Московская область. С ноября 2017 по октябрь 2018 года в рамках пилотного скринингового исследования

с помощью TREC и KREC было обследовано 17 476 младенцев. У 147 из них были выявлены отклонения концентрации TREC и KREC от референтных норм. 15 детей сразу после рождения были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, из них четверо умерли от смешанного вирусно-бактериального сепсиса, один ребенок скончался

Продолжение на стр. 12 ▶

ИММУНО-БИТ

ЗНАТЬ, ЧТОБЫ СПАСАТЬ

КАК МИНИМУМ 750 000 ЧЕЛОВЕК В МИРЕ ИМЕЮТ ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ, И 90% ИЗ НИХ НЕ ЗНАЮТ О СВОЕМ ДИАГНОЗЕ¹

Generium

1. Abolhassani H., Azizi H. et al. (2020) Global systematic review of primary immunodeficiency registries. Expert Review of Clinical Immunology. 16:7, 717-732. (Аболхассани Х., Азици Х. и др. (2020) Глобальный систематический обзор регистров первичного иммунодефицита. Эксперт Ревью оф Клиникал Иммунолоджи. 16: 7, 717-732.)

АО «ГЕНЕРИУМ»
601125, Владимирская обл., Петушинский район,
пос. Волыгинский, ул. Заводская, стр. 273
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94

РУ РЗН № 2021/15873 от 29.11.2021.
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Реклама

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА

Технологические перспективы неонатального скрининга ПИДС в РФ

◀ Окончание, начало на стр. 11

до операции. Сейчас под наблюдением находятся 77 детей.

В преддверии старта федеральной программы неонатального скрининга Свердловская область стала одним из первых регионов страны, принявших участие в пилотном проекте по массовому неонатальному скринингу на выявление тяжелых форм ПИД у новорожденных, стартовавшем в августе 2021 года. Координатором скрининга в регионе стал клиничко-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка» (КДЦ «ОЗМР»).

С августа по декабрь 2021 года в Свердловской области протестировано 4974 новорожденных. Уровни ДНК TREC и KREC оценивались с помощью диагностической системы «ИММУНО-БИТ» (ООО «АБВ-

тест», Россия) для количественного определения ДНК TREC и KREC методом мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Анализ проведен с использованием сухих пятен крови, собираемых в ходе национальной программы скрининга новорожденных (рис.). В группу риска по ПИД попали 53 ребенка со стойким снижением маркеров (1 % общего числа прошедших через скрининг). У всех этих детей уже в первые месяцы жизни зафиксированы различные клинические проявления иммунодефицита. Дальнейшее углубленное обследование, наблюдение за детьми и применение терапевтических технологий осуществляется специалистами отделения клинической иммунологии ОДКБ. 🙌

Список литературы находится в редакции

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ЗАДАЧИ

Внедрение программы неонатального скрининга иммунодефицитных состояний на федеральном уровне обеспечит решение следующих фундаментальных задач:

- снижение уровня младенческой смертности и смертности детей раннего возраста;
- снижение уровня инвалидизации в результате заболеваний, перенесенных на первом году жизни;
- выявление группы новорожденных с врожденными ИДС до манифестации клинических проявлений для раннего начала терапии и (или) профилактики, что позволит впоследствии снизить расходы здравоохранения на лечение запущенных случаев;
- снижение социально-экономических последствий ИДС;
- разработка индивидуального календаря вакцинации для детей с нарушениями (ошибками) иммунитета;
- повышение информированности медицинского персонала медицинских организаций о симптомах ПИДС и методах диагностики;
- улучшение качества и доступности медицинской помощи детям с ПИДС.

НОВОСТИ

Острые инфекции верхних дыхательных путей у детей

Вынесенные в заголовок заболевания лидируют среди инфекций в практике педиатра. Большинство таких инфекций вызваны вирусами (ОРВИ) и разрешаются сами, но у детей с первичными иммунодефицитами (ГИД) возникают бактериальные осложнения ОРВИ (острые гнойные синуситы и отиты), требующие антибиотикотерапии (АБТ).

Использовать антибиотики (АБ) необходимо также при стрептококковом фарингите и тонзиллите. Тем не менее анализ практики применения АБТ говорит о том, что зачастую она остается шаблонной и необоснованной, то есть выходящей далеко за рамки перечисленных показаний. Это приводит к ускоренному росту антибиотикорезистентности возбудителей, чего нельзя допускать. Эффективным инструментом внедрения рационального применения антибактериальных препаратов в практическую деятельность терапевтов и педиатров стали клинические рекомендации (КР), утвержденные Минздравом России и действующие в нашей стране с 1 января 2022 года. Вот некоторые из ключевых моментов новых КР.

- **При острых стрептококковых тонзиллитах и фарингитах** альтернативы антибиотикотерапии просто нет из-за высокого риска осложнений в остром периоде заболевания. Речь идет о перитонзиллярных и ретрофарингеальных абсцессах, гнойном шейном лимфадените, а также возможности развития у ребенка в будущем стрептококк-ассоциированных заболеваний (ревматизм и гломерулонефрит). К счастью, провоцирующий их возбудитель (β -гемолитический стрептококк группы А) пока сохраняет 100-процентную чувствительность ко всем β -лактамам антибиотикам. При отсутствии аллергии на пенициллины терапию острого стрептококкового тонзиллита и фарингита проводят амоксициллином (50 мг/кг/сутки, но не более 1000 мг в сутки в течение 10 дней), а при их рецидивирующем течении используют амоксициллин/клавуланат (40 мг/кг/сутки в расчете по амоксициллину для детей до 12 лет, а для более старших или при массе тела 40 кг и больше — по 875 мг/125 г 2 раза в сутки). При аллергии на пенициллины (кроме анафилаксии) ребенку назначают цефалоспорины 2-го или 3-го поколения *per os*. При анафилаксии в анамнезе или подтвержденной аллергии на пенициллин и другие β -лактамы АБ препаратами выбора становятся макролиды или линкозамиды.
- **Острый гнойный средний отит и острый синусит** главным образом спровоцированы пневмококком (*Streptococcus pneumoniae*) и нетипируемыми штаммами гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*) или, реже, моракселлой катаралис (*Moraxella catarrhalis*). При этом резистентность пневмококков к пенициллинам и цефалоспорином обусловлена не активностью β -лактамаз, а модификацией пенициллин-связывающих белков. В последние годы в нашей стране неуклонно растет устойчивость *S. pneumoniae* к пенициллину: в среднем по регионам распространенность умеренно резистентных штаммов составляет более 30 %, а резистентных — почти 9 %. С увеличением встречаемости пенициллин-резистентных пневмококков растет число штаммов, нечувствительных к цефтриаксону и другим парентеральным цефалоспорином III поколения (17,6 % умеренно резистентных и 6,9 % резистентных изолятов). Резистентность пневмококков к макролидам превысила 30 %, гемофильной палочки к ампициллину достигла 12,8 %, а к амоксициллину — 19 %. При этом, несмотря на то, что амоксициллин/клавуланат сохранял активность против более чем 97,5 % изолятов *Haemophilus influenzae*, хотя продукция β -лактамаз зафиксирована у 15,4 % штаммов.

Иван Белокрылов, н.с., Наталья Фоменко, м.н.с.

7–10 сентября

IX Общероссийская конференция

7–10 сентября 2022 СОЧИ

7–10 сентября

FLORES VITAE

Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии

ОЧНО + ОНЛАЙН

CONNEXIO

— congress space by StatusPraesens —

+7 (499) 346 3902

ova@praesens.ru

praesens.ru

stpraesens

praesens

statuspraesens

Реклама