

Генетические
ребусы
4

Атрезия
хоан
6

Наш ответ
коронавирусу
8

Акне
по наследству
10

Ю.Е. ВЕЛЬТИЦЕВ
ЧЕЛОВЕК — ЭПОХА

стр. 7



ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Бесплатная подписка на газету

<http://abvpress.ru/registration>

№ 6 (18) 2021



ОТ РЕДАКЦИИ

ПАРЛАМЕНТСКИЙ ВЕСТНИК



Александр
Григорьевич
РУМЯНЦЕВ

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

Дорогие коллеги!

Забота о здоровье детей — ключевой показатель не только развития и качества организации медицинской службы, но и культурного и социально-экономического развития страны. Союз педиатров России в течение 12 лет вносит в законодательные органы страны предложение о принятии Федерального закона «Об охране здоровья детей в Российской Федерации». Речь идет об установлении государственных гарантий по финансовому и организационно-правовому обеспечению каждого ребенка правом на выживание и здоровое нервно-психическое, когнитивное, физическое и половое развитие. А также на пользование наиболее современными, научно-обоснованными технологиями здравоохранения, средствами лечения болезней и восстановления здоровья, что является основой развития общества и национальной безопасности.

12 октября 2021 года приступила к работе Государственная Дума VIII созыва. В ее состав вошел большой отряд медиков, выдвинутых и поддержанных населением за их героический труд в борьбе с пандемией COVID-19. Им предстоит решить вопрос о принятии закона о детях, учитывающего соответствующие международные нормативные акты, Конституцию России и все федеральные законы, регулирующие права на охрану здоровья и порядок получения медицинской помощи детьми разных категорий (здоровыми и больными, инвалидами, декретированными категориями из более чем 15 групп). В этом законе должны быть отражены государственная профилактика инфекций, экологическая защита и социальные гарантии государства.

Мы сможем с уверенностью смотреть в завтрашний день нашей страны, когда в ежегодном послании президента Федеральному собранию и отчетах законодательной и исполнительной властей на федеральном и региональных уровнях будет освещаться анализ положения детей в России, включая вопросы охраны их здоровья.

Обеспечение охраны здоровья детей

Развитие детского здравоохранения в России в последние 5 лет потребовало серьезного государственного осмысления по широкому кругу проблем, основанного на экспертно-аналитической работе, деятельности профессиональных сообществ, пациентских организаций, законотворчестве в парламенте и регионах.

СПЕКТР ПРОБЛЕМ

В числе важных проблем, требовавших решения на законодательном уровне, были вопросы совершенствования перинатологии и неонатального скрининга, регулирования суррогатного материнства, детской хирургии и хирургии плода, детской онкологии, лечения редких (орфанных) заболеваний, модернизации детских поликлиник и строительства новых детских больниц, детского питания в образовательных организациях и школьной медицины в целом, иммунопрофилактики и многое другое.

Основу законодательного регулирования развития детского здравоохранения в последние годы составили ряд указов, обращений и поручений президента В.В. Путина, в частности о Десятилетии детства (29 мая 2017 года), национальных целях и стратегических задачах развития РФ до 2024 года (7 мая 2018 года), ежегодные послания к Федеральному собранию, национальный проект «Здравоохранение». Последовательно были поставлены и решены важнейшие задачи совершенствования перинатологии, первичной медико-санитарной помощи и модерни-

зации детских поликлиник, оснащения и строительства новых детских больниц. Разумеется, законодательное обеспечение кадровой политики в медицине, развитие вузов, обособленное финансирование федеральных клиник, развитие науки, специализированной помощи и высоких технологий, лекарственного обеспечения телемедицины, иммунопрофилактики также включали в себя и детское здравоохранение. Госдума VII созыва, комитет по охране здоровья с 2016 по 2021 год последовательно реализовали поставленные задачи.

СЕТЬ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ

В 2013 году в целях формирования трехуровневой системы организации медицинской помощи новорожденным и женщинам в период беременности и родов Правительство РФ инициировало программу развития перинатальных центров (ПЦ) в стране. Она предусматривала открытие в 30 регионах России 32 таких центров стоимостью 2,5–3,0 млрд рублей каждый. Строительные работы и ввод ПЦ в эксплуатацию потребовали парламентского контроля и мониторинга. В декабре 2016 года на сайте комитета появилась интерактив-



Дмитрий
Анатолевич
МОРОЗОВ

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии имени Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, председатель комитета по охране здоровья Государственной думы РФ VII созыва

ная карта, в рамках партийного проекта «Здоровье — детям» был проведен ряд федеральных селекторных совещаний. Внедряя проект «Депутатская командировка», члены комитета посетили стройплощадки ПЦ в 12 субъектах РФ, изучали ситуацию на местах, выявляли проблемные вопросы и способствовали их решению. В 2018 году все 32 перинатальных центра были сданы в эксплуатацию и сейчас успешно работают (рис. 1, 2). В стране повысилась эффективность перинатальной помощи, снизился показатель младенческой смертности за 2018 по сравнению с 2014 годом на 31,1% (5,1%). Сегодня младенческая смертность в России достигла исторического минимума, составив 4,5%, что ниже ожидаемого показателя на 8,5%.

ДЕТСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

На совместном заседании комитетов по охране здоровья и по бюджету и налогам 22 февраля 2018 года депутаты поддержали Правительство в вопросе выделения из резервного фонда 10 млрд рублей на развитие материально-технической базы детских поликлиник и поликлинических отделений медицинских организаций субъектов РФ. Было запланировано дооснастить их современным медицинским оборудованием и создать организационно-планировочные решения внутренних пространств, чтобы дети и родители чувствовали себя там комфортно.



Рисунок 1. В 2020 году в Новосибирске открылся новый перинатальный центр, который построили за 7 лет

Продолжение на стр. 2 ►

ПАРЛАМЕНТСКИЙ ВЕСТНИК

Обеспечение охраны здоровья детей

◀ Окончание, начало на стр. 1

С 2019 года впервые в истории страны в составе нацпроекта «Здравоохранение» был сформирован отдельный федеральный проект «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям». Его целью стало снижение младенческой смертности в РФ до 4,5 % путем совершенствования оказания специализированной, в том числе высокотехнологической, медицинской помощи детям.

Шестилетний бюджет федерального проекта из всех источников составил 211,2 млрд рублей (федеральный бюджет — 88,9; бюджеты государственных внебюджетных фондов — 94,0; субъектов РФ — 28,2 млрд рублей). В федеральном бюджете в 2019–2023 годах на эти цели предусмотрено 72,4 млрд рублей.

Осуществляются модернизация материально-технической базы детских поликлиник и поликлинических отделений больниц, строительство и реконструкция детских больниц и корпусов, повышение квалификации медицинских работников в области перинатологии, неонатологии и педиатрии. Ход реализации федерального проекта «Детское здравоохранение» находится на контроле рабочей группы комитета по законодательному сопровождению и мониторингу реализации национального проекта «Здравоохранение» с июля 2019 года.

Впервые за последние десятилетия были отобраны сразу 40 объектов для строительства и реконструкции детских больниц и корпусов, из которых 32 объекта включены в Федеральную адресную инвестиционную программу (ФАИП).

При рассмотрении проекта Федерального закона № 1027743–7 «О федеральном бюджете на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов» в первом чтении 28 октября 2020 года депутаты Госдумы сохранили приоритет строительства детских больниц. Также перечень поручений по итогам послания президента Федеральному собранию 2019 года включил создание в 2020–2024 годах двух детских реабилитационных центров мирового уровня, в ФАИП на 2021–2023 годы включено строительство федерального детского многопрофильного реабилитационного центра Минздрава РФ в Новосибирской области на 300 коек (405 млн рублей в 2021 году и 1 млрд 935 млн рублей в 2022 году). Кроме указанных объектов, в рамках ФАИП в 2021 году предусмотрено строительство детских больниц в Тверской области, Краснодарском и Ставропольском краях, а также Федерального детского реабилитационного центра в г. Подольске.

ЦЕНТРЫ СПЕЦПОМОЩИ ДЕТЯМ

Для оказания качественной медицинской помощи детям при сложной или редкой патологии необходимо концентрировать пациентов в центрах, где есть высококвалифицированные специалисты и современное оборудование. В ноябре 2016 года на заседании координационного совета при Президенте РФ по реализации национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы комитет обратил внимание на необходимость организации специализированных межрегиональных центров (МРЦ). В Орле состоялся круглый стол по организации МРЦ на базе региональных учреждений.

В 2017 году в рамках проекта «Здоровье — детям» рабочей группой по координации детско-хирургической службы России (рук. — проф. В.М. Розин) разработана концепция создания МРЦ. Результаты экспертной работы 103 специалистов из 85 субъектов РФ по профилям и дислокации МРЦ нашли отражение в науч-

академик РАН А.Г. Румянцев поддержал необходимость организации центров по профилю «детская онкология — гематология». В начале 2021 года Агентство стратегических инициатив признало приоритетным разработанный проект создания МРЦ, включив его в дорожную карту Национальной социальной инициативы по здравоохранению. Президиум Совета законодателей (19 марта 2021 года), рассмотревший систему оказания онкологической помощи детям, поддержал инициативу создания 10 опорных МРЦ для оказания специализированной помощи детям с онкологическими заболеваниями в восьми субъектах РФ.

ШКОЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

6 сентября 2016 года президент РФ В.В. Путин поддержал предложение о совершенствовании системы школьной медицины, заявив о «необходимости возврата в школы врачей и медицинских кабинетов», а чуть позже и внесение изменений в законодательство по организации медицинского обеспечения детей в образовательных организациях. Комитет видел своей задачей создание безопасной среды для детей в школах, объединение врачей, родителей и педагогов в том, что касается охраны здоровья ребенка.

15 декабря 2016 года в Госдуме прошли парламентские слушания «Законодательное регулирование медицинской помощи детям в школах и дошкольных учебных заведениях», создана рабочая группа по совершенствованию нормативного правового регулирования оказания медицинской помощи в дошкольных образовательных организациях и общеобразовательных организациях. В 2017 году вместе с Департаментом здравоохранения и Департаментом информационных технологий Москвы, образовательными и медицинскими организациями была запущена пилотный проект «Повышение качества медицинских услуг в образовательных учреждениях Москвы» в Юго-Западном, Троицком и Новомосков-

проект Федерального закона «О внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ по вопросам охраны здоровья детей». Законопроект получил одобрение на IV Московском съезде педиатров «Трудный диагноз в педиатрии».

Согласование законопроекта проводили в 2019 году, после чего Правительству РФ было предложено рассмотреть вопрос о формировании федерального проекта по сохранению и укреплению здоровья обучающихся в рамках национального проекта «Здравоохранение». В Думу внесена новая редакция законопроекта с предложениями установить особый порядок допуска несовершеннолетних к физкультуре со строгим учетом состояния их здоровья и закрепить обязанность родителей сообщать образовательной организации информацию о состоянии здоровья ребенка, если ему необходимы особые условия обучения. 6 апреля 2021 года законопроект был принят в первом чтении.

Стоит отметить, что в августе 2020 года в Министерстве юстиции РФ зарегистрировали новый профессиональный стандарт бакалавра — «специалист по оказанию медицинской помощи несовершеннолетним, обучающимся в образовательных организациях».

ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ

К началу XXI века в организации детской хирургии накопились ряд системных проблем, требовавших незамедлительного госрегулирования для обеспечения качества оказания медицинской помощи, подготовки квалифицированных кадров, развития медицинской науки. С 2016 года тема развития детской хирургии в России поднималась на пленарных заседаниях Госдумы, заседаниях комитета по охране здоровья, заседаниях общественного совета проекта «Здоровье — детям», а также на федеральных селекторных совещаниях, форумах, съездах и конференциях. На заседании координационного совета при президенте по реализации национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы поднимался вопрос о необходимости организации специализированных межрегиональных центров хирургии новорожденных и коррекции сложных пороков развития. В 2018 году проведен федеральный мониторинг состояния детских больниц и поликлиник в регионах. В 2017 году создана рабочая группа проекта «Здоровье — детям» по координации детской хирургической службы страны, включая подготовку кадров и научные исследования (рук. — проф. В.М. Розин). Члены этой группы включены в состав экспертного совета Минздрава по охране материнства и детства и мониторингу смертности матерей и детей.

В 2018 году впервые на парламентском уровне комитет провел круглый стол «Детская хирургия и хирургия плода в РФ: законодательное регулирование практики, науки и подготовки кадров» с участием 78 субъектов страны. В декабре 2018 года Госдума приняла федеральный закон № 489 по клиническим рекомендациям и протоколам лечения, благодаря которому профессиональные некоммерческие организации получили право принимать управленческие решения. В 2019 году комитет провел круглый стол «Хирургия — зона профессионального и юридического риска» с участием 20 хирургов-академиков, 11 руководителей медицинских ассоциаций; принято решение о создании рабочей группы по правовой защите медицинских работников.



Рисунок 2. Проверка хода строительства перинатального центра в Республике Карелия (Петрозаводск), 2017 год



Рисунок 3. Открытие фотовыставки «РЕДКИЕ СУДЬБЫ. ЖИЗНЬ И НАДЕЖДА» в Государственной Думе, 2020 год

В 2020 году депутатами Госдумы обеспечивался парламентский контроль за строительством и реконструкцией детских больниц и их отдельных корпусов в 10 субъектах Российской Федерации (Воронежская, Архангельская, Оренбургская, Калининградская, Московская, Тамбовская, Калужская области, Мордовия и Татарстан, Хабаровский край). Досрочно закончили строительство детского инфекционного корпуса Республиканской детской клинической больницы имени Е.П. Глинки в Грозном и реконструкцию здания детской горбольницы № 2 в Чувашии.

ной печати, обсуждались на многочисленных форумах.

В ноябре 2019 года на рабочем совещании комитета по охране здоровья концепция создания МРЦ была поддержана заместителем министра здравоохранения РФ Т.В. Яковлевой, руководителем департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава здравоохранения РФ Е.Н. Байбериной. В феврале 2020 года на общественном совете федерального партийного проекта «Здоровое будущее» президент НИИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева

ском административных округах столицы. Стартовали пилотные проекты «Школьная медицина» в Ямало-Ненецком автономном округе, Республике Саха (Якутия), Смоленской, Ростовской и Тамбовской областях.

В апреле 2017 года президиумом Совета законодателей РФ была отмечена необходимость создания координационного совета по проблеме школьной медицины. Эту идею поддержали участники XVI Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». После широкого обсуждения, в марте 2018 года депутатами Госдумы был внесен



Рисунок 4. «Доброе утро с доктором»: встреча со СМИ, которые пишут о медицине

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Организация помощи детям с онкологическими заболеваниями — стратегическое направление государственной политики России. Вопросы совершенствования организации доступной и качественной помощи детям и взрослым с онкологическими заболеваниями, законодательного и нормативного правового регулирования контролировались подкомитетом по вопросам обращения лекарственных средств, развития фармацевтической и медицинской промышленности, а также созданной рабочей группой по онкологии и онкогематологии. С 2019 года рабочая группа комитета по законодательному сопровождению и мониторингу реализации нацпроекта «Здравоохранение» контролирует выполнение целевых показателей федеральных проектов «Борьба с онкологическими заболеваниями», «Развитие сети Национальных медицинских

исследовательских центров», «Развитие детского здравоохранения».

В 2018 году комитет провел парламентские слушания «Онкологическая помощь в Российской Федерации. Законодательные аспекты», обратив внимание на необходимость совершенствования системы обучения студентов, будущих врачей по образовательным программам «Детская онкология», «Гематология», «Детская хирургия», важность пренатального скрининга, создания межрегиональных центров специализированной медицинской помощи детям. На подкомитете по вопросам обращения лекарственных средств детально обсуждали дефицит жизненно важных лекарственных препаратов (ЖВЛП) для лечения онкологически больных детей, несовершенство правового регулирования применения незарегистрированных лекарств в педиатрической практике. Была обо-

значена необходимость производства лекарств в детских дозировках.

В 2020 году в рамках проекта «Здоровое будущее» привлекли внимание к необходимости совершенствования правового регулирования применения ЖВЛП вне инструкции, незарегистрированных лекарств, их использования за счет ОМС, финансовой поддержки региональных онкологических организаций и федеральных центров. Поддержана концепция создания межрегиональных центров специализированной помощи детям. В 2021 года экспертным советом Госдумы детально обсуждены организация онкологической помощи детям, правовое регулирование применения лекарственных препаратов для лечения детей off-label. Внесен соответствующий законопроект. Состоялся президиум Совета законодателей РФ «Вопросы единой организации оказания онкологической помощи детям», представлены соответствующие предложения Правительству, Министерству здравоохранения РФ, региональным органам исполнительной власти в сфере здравоохранения, Счетной палате. В апреле 2021 года в Госдуму внесен законопроект о донорстве костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток и их трансплантации, а также проект федерального закона в части совершенствования системы оказания медицинской помощи детям с онкологическими и гематологическими заболеваниями.

ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В 2008–2016 годах число пациентов с орфанными заболеваниями (ОЗ) возросло с 49 до 132 тысяч. В 2017 году дефи-

цит региональных бюджетов превышал 8 млрд рублей, федеральный бюджет был ограничен, а бюджет программы «Семь высокозатратных нозологий» («7 ВЗН») составлял 43 млрд рублей. Высокая стоимость лекарственных препаратов, необходимость в модернизации системы диагностики, ряд организационных проблем требовали парламентского вмешательства. В марте 2017 года наш комитет провел круглый стол «Законодательные аспекты совершенствования обеспечения льготных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами». Правительству рекомендовано разработать механизм финансовой помощи регионам по лекарственному обеспечению больных ОЗ, а также рассмотреть вопрос о расширении программы «7 ВЗН».

Организован совет по ОЗ, в него вошли ведущие эксперты, представители Всероссийского союза пациентов, 16 благотворительных и общественных организаций. По итогам заседаний экспертного совета в Татарстане (2019 год) и II Всероссийского орфанного форума (2020 год) одобрена резолюция с комплексом предложений по совершенствованию оказания помощи орфанным пациентам. Обсуждены федерализация закупок всех орфанных препаратов, расширение неонатального скрининга врожденной патологии, координация в системе лечения пациентов, введение должности главного внештатного специалиста по ОЗ Минздрава РФ.

В 2018 году экспертный совет проанализировал эффективность и результаты программ «7 ВЗН» и «Перечень-24» во всех

Продолжение на стр. 12 ▶

КИНЕРЕТ® (АНАКИНРА) – ЕДИНСТВЕННЫЙ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЙ В РОССИИ РЕКОМБИНАНТНЫЙ АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1*

- ◆ Разрешен к применению при CAPS** с 8 месяцев с массой тела от 10 кг¹
- ◆ Способствует улучшению симптомов со стороны центральной нервной системы^{1,2}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КИНЕРЕТ

Международное непатентованное или группировочное наименование (МНН): Анакинра. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Показания к применению:** Препарат Кинерет® показан взрослым, подросткам и детям в возрасте от 8 месяцев и старше с массой тела от 10 кг и выше для лечения криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), включая: - Мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID) / хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA); - Синдром Макла-Уэллса (MWS); - Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу или любым вспомогательным веществам или производным белка E.coli. Препарат Кинерет® не следует назначать пациентам с нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов, ANC <1,5 x 10⁹ /л). **С осторожностью:** - У пациентов, имеющих в анамнезе рецидивирующие инфекции или предрасполагающие факторы, которые могут привести к развитию инфекции; повышение активности печеночных ферментов в анамнезе или печеночную недостаточность тяжелой степени тяжести; почечную недостаточность средней степени тяжести (КК 30 - 59 мл/мин); бронхиальную астму; злокачественные новообразования, в том числе, в анамнезе; - У пациентов, которым требуется вакцинация; - У пожилых пациентов; - У пациентов, принимающих одновременно варфарин или фенитоин. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Беременность. Данные о применении анакинры у беременных женщин ограничены. Результаты исследований на животных не указывают на наличие прямой или косвенной репродуктивной токсичности. В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения анакинры во время беременности, а также женщинам детородного возраста, не использующим контрацепцию. **Грудное вскармливание.** Неизвестно, проникает ли анакинра/метаболиты в грудное молоко. Риск для новорожденного ребенка/младенца не может быть исключен. Во время лечения препаратом Кинерет® грудное вскармливание следует прекратить. **Побочное действие.** **Краткая характеристика профиля безопасности.** Данные о нежелательных лекарственных реакциях (НЛР) у пациентов с CAPS получены в открытом КИ у 43 пациентов с NOMID/CINCA на фоне терапии препаратом Кинерета, длительностью до 5 лет и показателем общей экспозиции 159,8 пациенто-лет. В ходе 5-летнего КИ у 14 пациентов (32,6%) было зарегистрировано 24 серьезных нежелательных Рисунок Д 15 явления (СНЯ). Одиннадцать СНЯ у 4 пациентов (9,3%) были расценены как связанные с применением препарата Кинерет®. Ни у одного пациента лечение препаратом Кинерет® не было прекращено из-за НЛР. **Условия хранения.** Хранить при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света. Не замораживать. Хранить в местах, недоступных для детей. Препарат Кинерет® допустимо хранить в течение 12 часов при температуре не выше 25°С. По истечению этого периода препарат необходимо выбросить. **Срок годности.** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Подробная информация изложена в полной версии инструкции по медицинскому применению препарата Кинерет (анакинра) ЛП – 006746.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кинерет® ЛП-006746. 2. Raphaela Goldbach-Mansky, M.D., Natalie J. Dailey, M.D., Scott W. Canna et al. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease Responsive to Interleukin-1β Inhibition // N Engl J Med 2006; 355: 581-92. Протокол исследования был одобрен наблюдательным советом Национального института медицины США. Все пациенты или их родители или законные опекуны подписали информированное согласие на участие в исследовании. С сентября 2003 г. по июль 2004 г. скринировано 20 пациентов. 18 пациентов из 16 клиник/центров были включены в исследование. Проспективное открытое рандомизированное исследование анакинры, без группы контроля. Принимали участие пациенты с NOMID/CINCA (4–32 года) с активным и тяжелым течением (N = 18). Пациенты исследования принимали анакинру в дозе 1–2 мг/кг/сут. Первичные конечные точки: изменение оценки в ежедневном дневнике регистрации симптомов заболевания, уровней SAA и СРБ, и СОЭ через 3 месяца по сравнению с исходным уровнем и на момент обострения заболевания по сравнению с месяцем 3. Вторичные конечные точки: аудиография, визуальные оценки, изменения по данным МРТ головного мозга, изменения в результатах люмбальной пункции. У 8 пациентов с усилением лептоменингеального рисунка до начала лечения через 3 месяца терапии анакинрой наблюдалось разрешение этого изменения. У 33% пациентов аудиография показала улучшение слуха, у всех пациентов отмечена стабилизация показателей зрения. * по данным сайта grfs.rosminzdrav.ru от 09.2021. **CAPS – Cryopyrin Associated Periodic Syndromes – Криопирин ассоциированные периодические синдромы.

Только для специалистов здравоохранения



ООО «Сведиш Орфан Биовитрум»
119034 г. Москва, ул. Пречистенка, д. 40/2, стр.1, ком. 12, этаж 5,
Фактический адрес: 125047, г. Москва, 4-й Лесной переулок, д. 4, офис 483
Тел. +7(495) 748 84 79.
pv.russia@sobi.com

PP-12684

Реклама

ПЕРЕДНИЙ КРАЙ НАУКИ

Конец диагностической одиссеи

Как клиническая геномика меняет мышление врача-генетика

В последние десятилетия мы стали свидетелями и участниками технологической революции, драматическим образом повлиявшей на деятельность врачей-генетиков. Появление хромосомного микроматричного анализа и высокопроизводительного секвенирования ДНК предоставило нам беспрецедентные по своим возможностям методы генетического тестирования, которые положили конец диагностической одиссее для многих пациентов, страдающих хромосомными и моногенными заболеваниями. Эти методы расширили наши представления об уже известных заболеваниях и привели к открытию множества новых взаимосвязей между изменениями в геноме и патологическими состояниями.



Виктория Юрьевна ВОИНОВА

Д.м.н., заместитель директора по трансляционной медицине, главный научный сотрудник отдела клинической генетики НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ

Даже современные методы во многих случаях явно наследственной патологии по-прежнему не позволяют идентифицировать молекулярную причину заболевания. Поскольку технологические возможности часто превышают наши довольно поверхностные знания о геноме, растет число выявляемых изменений последовательности ДНК, клиническое значение которых не определено

ВОЗМОЖНОСТИ И ВЫЗОВЫ

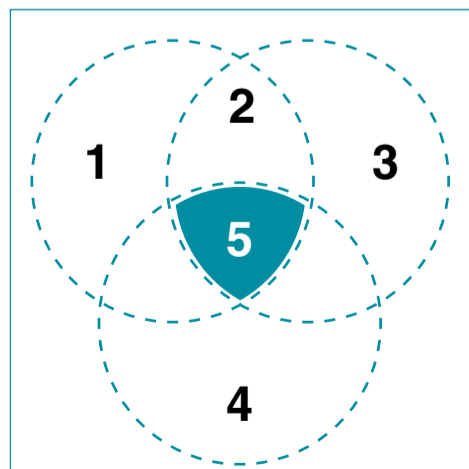
Геном человека подобен тексту книги. Бесчисленные знаки на поверхности страниц не имеют смысла, пока не интерпретированы читателем. Он должен обладать визуальным восприятием, владеть письменностью на данном языке и уметь преобразовывать абстрактные символы в мысленные образы с определенным содержанием и контекстом. Точно так же последовательность из нескольких миллиардов нуклеотидов в геноме человека бессмысленна, пока клеточные механизмы не интерпретируют ее в инструкции для синтеза белков или функциональных РНК. Эти инструкции невидимы и непонятны ученым, пока не будут обнаружены, переведены и интерпретированы сложными инструментами секвенирования и мощными компьютерными алгоритмами. Но, в отличие от книги, смысл которой человеку с интеллектом постичь нетрудно, когда дело доходит до чтения генома, мы до сих пор выглядим немногим лучше двухлетнего ребенка, пытающегося понять Британскую энциклопедию. Тем не менее шаги к постижению значения изменений в геноме уже сделаны. Революционными событиями последних десятилетий стали:

- завершение в 2003 году проекта «Геном человека», обеспечившего инструменты и справочную информацию для генетических исследований;
- появление хромосомного микроматричного анализа (ХМА) в начале и вы-

сокопроизводительного секвенирования (NGS) — в середине 2000-х годов, что позволило генетикам анализировать число копий ДНК и ее последовательность при приемлемой стоимости и времени обработки (рис. 1).

Однако этого недостаточно для клинического использования данных технологий. Лишь стремительный рост возможностей компьютерной обработки информации позволил применить ХМА и NGS для диагностики наследственных заболеваний. Компьютерные платформы для анализа геномных данных продемонстрировали впечатляющий диагностический результат. В последние годы для клинических целей применяется секвенирование генома, превосходящее по полноте охвата все ранее существовавшие методы генетического тестирования. В отличие от секвенирования экзона (совокупность экзонов всех генов), оно позволяет определить последовательность генов, включая интроны, а также регуляторных и межгенных участков генома (рис. 2).

Например, работа 14,5 тысячи генов, связанных с формированием и функционированием сердца, регулируется 55 тысячами промоторов и энхансеров. Оказалось, что именно в этих регуляторных элементах, а не в кодирующих частях генов, локализованы многие патогенные генетические варианты. Благодаря открывшимся возможностям лаборатории клинической геномики по всему миру начали сообщать о 25–50 % диагностической эффективности секвенирования генома. Это существенно выше, чем у любого другого генетического теста —



- 1 | Междисциплинарные исследования
- 2 | Трансляционные исследования
- 3 | Клиническая практика
- 4 | Пациенты / общество
- 5 | Клиническая геномика

Рисунок 1. Место клинической геномики в медицине и здравоохранении

молекулярного, цитогенетического или биохимического. Однако в ряде ситуаций ХМА, секвенирование экзона или генома не дают результатов или даже создают новые проблемы для пациентов и врачей, заставляя их менять клиническое мышление.

КОМПЛЕКСНЫЙ ДИАГНОЗ

Еще 20–30 лет назад считалось, что у человека не может быть более одного генетического заболевания. Умножив частоту одной редкой наследственной болезни на частоту другой, получим крайне малую величину, означающую ничтожно низкую вероятность сочетания двух таких патологий. Но в эпоху высокоразрешающих технологий двойной диагноз уже не редкость. У 4–15 % больных обнаруживаются мутации в более чем одном гене, вызывающем заболевание. При этом каждый вариант дает частичное объяснение комплексной клинической картины пациента.

В практике даже одного врача-генетика возможны неоднократные случаи не только двойного, но и тройного диагноза. Мы наблюдали девочку с комплексным фенотипом — лицевыми признаками синдрома Корнелии де Ланге (длинные густые ресницы и брови, синопсиз, длинный фильтр), умственной отсталостью, судорогами и двигательными нарушениями, типичными для синдрома Ангельмана (атаксия, движения «механической куклы»), и нарушениями ритма сердца. При молекулярном кариотипировании получены доказательства синдрома Ангельмана — участок потери гетерозиготности, охватывавший гены PWRN2, PWRN1, C15orf2 (NPAP1), SNRPN, PWAR5 (arr 15q11.2 [24, 251, 567–25, 253, 314] x 2hmz).

При секвенировании экзона определены гетерозиготные патогенные варианты в еще двух генах: с. 3518 G>A (p.Cys1173Tyr) в гене KMT2A, связанном с синдромом Корнелии де Ланге, тип 1 (OMIM 122470) и с.1176 C>T (p.Arg3906Trp) в гене ANK2, связанном с синдромом удлиненного интервала QT тип 4 (OMIM 600919). Так сложный фенотип из признаков трех заболеваний нашел объяснение только после комплексного молекулярно-генетического и молекулярно-цитогенетического обследования.

ОСМЫСЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Опытный врач-генетик бывает часто разочарован лабораторными отчетами, не подтверждающими диагноз, установленный им по клиническим признакам. У нас была пациентка, с раннего возраста наблюдавшаяся с неопределенным диа-

гнозом. Разными генетиками предполагались синдромы Нунан и Костелло, поскольку девочка имела характерные признаки этих заболеваний. Для первого синдрома (тип 3) типичны задержка роста и стеноз легочной артерии, а для второго — макроцефалия, грубые черты лица, редкие тонкие волосы, глубокие ладонные борозды. Наблюдались и общие для этих заболеваний признаки: задержка речевого развития, широкий лоб, гипертелоризм, низкопосаженные ушные раковины, что затрудняло дифференциальную диагностику.

Гены обоих синдромов принадлежат к одному и тому же молекулярному процессу — сигнальному пути RAS-MAPK. Он осуществляет передачу сигнала от внешней клеточной мембраны к ядру клетки в ответ на действие факторов роста. Вероятно, участие продуктов генов синдрома Костелло (HRAS) и синдрома Нунан, тип 3 (KRAS), в одном процессе и лежит в основе некоторого клинического сходства этих болезней.

Ребенку неоднократно проводили секвенирование по Сенгеру генов HRAS и KRAS — без результата. Генетики считали, что мутация в одном из этих генов есть, но находится в труднодоступном для секвенирования участке или регуляторной области, к которой не подобраться. Однако после секвенирования генома был обнаружен гетерозиготный генетический вариант, но не там, где его искали, а в гене SHOC2 (с.4A>G p.Ser2Gly). Ген SHOC2 ассоциирован с нунан-подобным синдромом с потерей волос (OMIM 607721), включающим все клинические признаки, наблюдавшиеся у девочки. А ген SHOC2 входит в ту же генную сеть, что и KRAS и HRAS, с которыми он функционально взаимосвязан. Все три гена относятся к сигнальному пути RAS-MAPK, а соответствующие им заболевания — к расопатиям.

Из таких случаев можно извлечь два урока. Во-первых, необходимо подавлять в себе высокомерие опытных специалистов и быть готовыми к тому, что предполагаемый нами клинический диагноз не подтвердится молекулярно. Второе и, возможно, более важное: со временем мы будем связывать определенные фенотипы не с каким-то одним геном, а с вовлечением определенных молекулярных процессов. В упомянутом случае нунан-подобный синдром с потерей волос имел выраженное фенотипическое сходство с другими расопатиями. Их гены вовлечены в один и тот же сигнальный путь RAS-MAPK, что и затрудняло клиническую диагностику.

НОЧНОЙ КОШМАР ГЕНЕТИКА

Еще до появления высокопроизводительного секвенирования, с внедрением секвенирования в клиническую практику возник термин «варианты неопределенного значения» (variants of uncertain significance, VUS). Как же решать проблему интерпретации десятков тысяч вариантов, не соответствующих эталонной последовательности генома, выявленных при секвенировании экзома, и миллионов вариантов, выявленных при секвенировании генома? Для этого члены Американской коллегии медицинской генетики (American College of Medical Genetics, ACMG) подготовили рекомендации по интерпретации новых вариантов последовательностей ДНК, не задокументированных ранее как вызывающие заболевание. Была разработана их классификация по 5-уровневой шкале: патогенный вариант, вероятно патогенный, неопределенного значения, вероятно доброкачественный, доброкачественный. Можно спорить об относительном значении таких факторов, как совпадение с базами данных, эволюционная консервативность затронутого аминокислотного остатка в белковом продукте гена, класс изменения последовательности ДНК (миссенс-вариант, вариант потери функции, изменение сайта сплайсинга), степень фенотипического совпадения с проявлениями у пациента и т.д., но в целом классификация оказалась весьма полезной и получила широкое распространение.

Однако в ней есть неустранимый элемент субъективности, что подтверждается противоречивыми интерпретациями одних и тех же вариантов разными экспертными лабораториями, использующими данные рекомендации. Это говорит о необходимости совместной работы опытных биоинформатиков и клиницистов. Вряд ли в ближайшее время их заменит полностью автоматизированный алгоритм или система искусственного интеллекта. Ведь специалисты хорошо понимают, что каждый пациент индивидуален и любые правила могут и должны нарушаться.

Термин VUS стал источником особого раздражения и для лабораторий, и для клиницистов, получающих лабораторные отчеты. VUS вполне может оказаться и патогенным, и доброкачественным: на момент сообщения просто недостаточно знаний, чтобы провести различие. Есть потенциальная опасность «переоценки» VUS, поскольку они могут использоваться для пренатальной диагностики при последующих беременностях, приводя к их необоснованному прерыванию или иным образом подталкивая врача в неверном направлении. С другой стороны, многие клиницисты недооценивают VUS, рассматривая их как «вероятно доброкачественные» изменения последовательности ДНК или, по крайней мере, «не требующие действий». Вспомним о негативном опыте США, когда при секвенировании по Сенгеру отдельного гена BRCA, связанного с раком груди, большинство пациентов, получивших результат класса VUS, предпочли не проводить профилактическую мастэктомию и даже не наблюдали регулярно за состоянием молочных желез, что привело к фатальным исходам во многих случаях. Для лечащего врача наличие VUS — стимул к дополнительному клиническому обследованию и наблюдению пациента в динамике. Необходимо сохранять информацию о VUS в медицинской карте пациента до появления в литературе



Рисунок 2. Возможности разных видов генетического тестирования

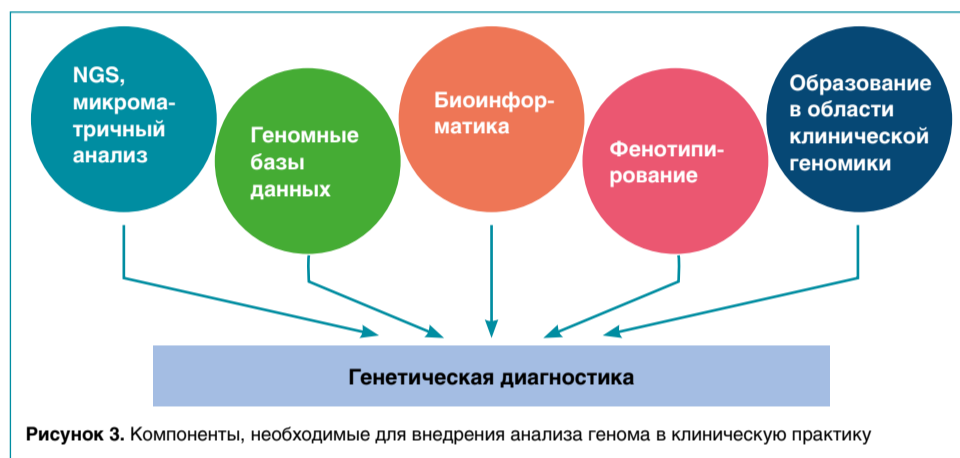


Рисунок 3. Компоненты, необходимые для внедрения анализа генома в клиническую практику

новой информации о его клинических последствиях и наблюдать за тем, как разовьется фенотип пациента с возрастом. Биоинформатику следует осторожно использовать термин VUS в лабораторных отчетах и сопровождать его объяснением причин, позволяющими заподозрить возможную его связь с фенотипом пациента.

ВТОРИЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Вторичные/случайные находки, подлежащие регистрации, наблюдаются примерно в 2 % случаев, то есть их количество огромно. В отличие от VUS, которые уже были знакомы лабораториям, выполняющим секвенирование отдельных генов или небольших панелей, «вторичные результаты» — это новое понятие, возникшее с появлением секвенирования всего экзома и генома. Вторичные находки в виде генетических вариантов, обнаруженных в определенных генах семейного рака или кардиомиопатий, могут оказаться летальными, но могут и не представлять непосредственной угрозы. Вторичные результаты по определению не имеют отношения к прямым показаниям для проведения NGS. Скорее, о них сообщают пациенту или его родителям для начала профилактических мероприятий. Это как случайно обнаружить опухоль легкого при рентгенографии грудной клетки, сделанной при подозрении на перелом ребра. Семья может быть полностью сосредоточена на актуальном для ребенка заболевании и не настроена воспринимать вторичный результат, указывающий на риск развития, например, рака груди через 40 лет. Можем ли мы принести больше вреда, чем пользы, усугубляя стрессовое состояние подобной семьи? Или как врачи мы обязаны «предупредить», как и в случае обнаружения неожиданного симптома во время обычного медицинского осмотра?

Этот вопрос стал причиной долгих дебатов в сообществе медицинских генетиков,

в результате вышло руководство ACMG по сообщению случайных/вторичных результатов. В нем перечислены 24 высокопенетрантных, потенциально летальных и тяжелых заболевания (семейный рак, кардиомиопатии, злокачественная гипертермия, туберозный склероз и др.), вызванных патогенными вариантами в 56 генах, которые необходимо искать и сообщать о них в каждом случае. Однако некоторые коллеги выступили против императивности руководства, не оставляющего ребенку или родителям возможности отказаться от информации о вторичных результатах, что превращает диагностический тест секвенирования в скрининговый тест на заболевания, возникающие в старшем возрасте. Большинство вторичных результатов из списка ACMG представляют собой аллели риска неопределенной пенетрантности. В этом их отличие от случайных находок на рентгенограмме грудной клетки, фиксирующих признаки текущей болезни. Например, пенетрантность «патогенных» вариантов внезапной сердечной смерти при синдромах удлиненного интервала QT, вероятно, не превышает 50 %. Надо ли обременять всех пациентов, у которых обнаруживается вторичная находка в этих генах, пугающей перспективой, учитывая, что они не проводили тест секвенирования по поводу нарушений ритма сердца и имеют нормальную ЭКГ? Все зависит от желания человека. Сообщение о вторичных находках осуществляется с информированного согласия пациента или его представителя. Если больной не хочет знать о предрасположенности к заболеванию — никто не вправе навязывать ему эти знания.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ

Еще одна этическая проблема — неравенство доступа к тестированию. Если так важно сообщать пациенту о случайных находках при геномном секвенировании по поводу другого заболевания, то почему этот тест не предлагается в качестве

скрининга риска для всей популяции? Должен ли человек сначала обнаружить у себя симптомы генетической патологии, чтобы иметь право на скрининг геномного риска? Ответа пока нет, поскольку нет и установленных руководящих принципов генетического скрининга на перечисленные в списке ACMG заболевания среди населения в целом (детей и взрослых).

Между тем ведутся пилотные исследования геномного скрининга новорожденных. По мере снижения затрат на секвенирование некоторые формы скрининга новорожденных с помощью NGS станут стандартом в следующие 5–10 лет, хотя это вряд ли заменит биохимический скрининг тяжелых болезней обмена. Фактически мы уже применяем скрининговый тест с использованием NGS — это неинвазивный пренатальный скрининг для выявления анеуплоидий у плода. Эта новая технология как дополнение к биохимическому скринингу материнской сыворотки и альтернатива инвазивным амниоцентезу или биопсии ворсин хориона изменила мир пренатальной диагностики. Тест нравится и акушерам, потому что он информативнее скрининга материнской сыворотки, и пациентам, потому что его можно проводить на более ранних сроках беременности и без риска для плода по сравнению с амниоцентезом. Но не будем забывать, что это лишь скрининговый тест: его результат надо подтвердить инвазивными методами.

Другой тип генетического скрининга с использованием NGS также нашел применение в дородовых клиниках некоторых стран. Речь идет о расширенном скрининге носителей, который значительно распространился за пределы горстки генов и болезней, ранее предлагавшихся для скрининга парам определенными этнического происхождения (афроамериканцы, средиземноморцы, еврей-ашкенази и т.д.). Генетические исследования молодых супружеских пар, планирующих рождение детей, для оценки риска развития моногенных и хромосомных заболеваний и их профилактики с последующим применением медико-генетического консультирования, преимплантационной и пренатальной диагностики целесообразны экономически. Тревожит лишь будущая ответственность врачей-генетиков, которых попросят дать рекомендации для репродуктивных решений, порой необратимых, основываясь на рисках, о которых мы мало знаем, на базе крайне редких вариантов, которые недостаточно хорошо охарактеризованы, при расстройстве, естественное течение которых мало изучено, в том числе протекающих бессимптомно.

В контексте вторичных находок и неинвазивного пренатального скрининга, необходимо избегать объединения скрининговых тестов с диагностическими. Скрининг носителей, несмотря на то что в названии есть слово «скрининг», в конечном итоге приведет к диагностическому тесту у плода, основанному на результатах секвенирования. В целом внедрение высокоразрешающих методов дало толчок к установлению диагноза для пациентов с крайне редкими или до сих пор неизвестными наследственными заболеваниями (рис. 3). Даже если какое-то генетическое заболевание не имеет способа лечения (а именно так обычно и бывает), выявленный патогенный вариант можно использовать при медико-генетическом консультировании семьи и пренатальной диагностике во время будущих беременностей.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

Врожденная атрезия хоан: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Атрезия хоан — врожденная патология с заращением задних отделов носовых ходов, хоан. Встречается примерно у одного из 5–8 тысяч новорожденных. Нами разработан эффективный метод хирургической коррекции данной патологии у детей без использования стентов.



Алан
Исмаилович
АСЛАНОВ

К.м.н., руководитель отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНПМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ

КОСТНАЯ И МЕМБРАНОЗНАЯ

Под атрезией хоан (АХ) понимают врожденное нарушение проходимости задних отделов полости носа, хоан. Оно встречается примерно у 5 из 9 тысяч, а по некоторым данным, у 1 из 5 тысяч живорожденных детей. Морфологически выделяют мембранозную и костную атрезии хоан (МАХ и КАХ). В более ранних публикациях сообщалось, что они обнаруживаются в 10 и 90 % случаев соответственно. Но в современных исследованиях показано, что 70 % случаев составляет смешанный костный и мембранозный тип атрезии, а 30 % приходится на изолированную костную.

АХ может быть односторонней или двусторонней, частичной и полной. Односторонняя АХ в два раза чаще наблюдается в правой половине полости носа и, как правило, диагностируется на более поздних сроках из-за стертой клинической картины. А при двусторонней полной АХ диагноз ставится практически сразу после рождения, ведь примерно до 4 месяцев дети дышат исключительно носом из-за высокого расположения гортани. Поэтому двусторонняя АХ рассматривается как жизнеугрожающее состояние в период новорожденности и в первые месяцы жизни ребенка.

КОМПЛЕКСНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Диагностика АХ нетрудна. Комплексное обследование включает сбор анамнеза, клинический осмотр, диагностическую эндоскопию полости носа, компьютерную томографию (КТ) соответствующей анатомической области, а также контрастирование слизи полости носа с контролем скорости и количества ее появления на задней стенке глотки. Отдельно нужно отметить частое сочетание АХ с CHARGE-синдромом (С — колобома, Н — пороки сердца, А — атрезия хоан, R — задержка роста и развития, G — аномалии гениталий, E — аномалии уха).

КАК ОНА ЛЕЧИТСЯ

Существует четыре основных хирургических подхода при хоанопластике: эндоназальный (со стентом или без него), транспалатинный, транссептальный и трансантральный. Первый легко выполним и малоинвазивен, сопровождается минимальной кровопотерей, но при этом часто бывает рестенозирование. Другие доступы имеют высокую травматичность и ряд

других значимых недостатков, поэтому их применение не рекомендовано.

Риск рестеноза — традиционная проблема хоанопластики, поэтому стентирование сформированного отверстия в области хоаны играет ключевую роль в ведении пациентов в послеоперационном периоде. В последние годы некоторые авторы ставят под сомнение целесообразность использования стентов при эндоскопических операциях. Ведь длительное ношение в носу стента-трубки приводит к травматизации окружающих тканей, инфицированию, воспалению, некрозу, образованию пролежней и грануляций, перфорации или деформации носовой перегородки. Качество жизни ребенка тоже снижается, возникает необходимость ежедневного ухода и санации этой области.

Тем не менее ряд авторов считают потенциальные преимущества стентирования неоспоримыми. Это профилактика раннего рестенозирования, повышение скорости заживления лоскутов слизистой оболочки полости носа, снижение локального отека тканей. Так, Родригес с соавт. (Rodrigues) устанавливали силиконовые стенты на срок от 1 до 12 недель 49 пациентам в возрасте от 3 дней до 13 лет. Из них 35 детям потребовалась повторная операция, у 9 пациентов возникли осложнения. Однако в анамнезе проведенные хирургические вмешательства расценивали как весьма успешные.

Продemonстрировано положительное влияние стентирования на результаты реабилитации пациентов с АХ. В исследовании вошли 23 новорожденных от 0 до 32 дней. Им установили стенты в среднем на 75 дней. Только 3 пациентам потребовалось рестенозирование.

Нет единого мнения о способах оперативного пособия и послеоперационного ведения, а одна из главных проблем — риск рестенозирования апертуры после операции. Чаще всего используются протекторы (трубки, стенты) длительного ношения, что существенно снижает качество жизни ребенка в послеоперационном периоде.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

С 2015 по 2020 год в отделении оториноларингологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева прооперированы без использования стентов 78 пациентов с врожденной АХ в возрасте от 20 дней до 17 лет (52 девочки и 26 мальчиков). 11 детей поступили на реоперацию после предыдущих хирургических вмешательств с полным рестенозированием хоаны, у четверых детей при рождении диагностирован CHARGE-синдром.

Перед оперативным вмешательством всем детям проведены рутинное оторинола-

рингологическое обследование, эндоскопическое исследование полости носа, КТ полости носа и его придаточных пазух, при необходимости — консультация генетика, невролога и офтальмолога.

Операция проводилась под наркозом эндоназальным доступом под контролем эндоскопа. Для создания апертуры удаляли дистальную часть сошника, формировали лоскуты слизистой оболочки задних отделов перегородки носа (верхний и нижний септальный лоскуты). Нижний лоскут укладывали на дно полости носа, а верхний — на ее свод. В сформированную апертуру вводили баллонный катетер (синус-катетер ЯМИК), раздувая его путем введения физиологического раствора. Таким образом зафиксированы верхний и нижний лоскуты, для тампонады полости носа использовали саморасширяющиеся гемостатические тампоны (рис. 1). Тампоны и баллонный катетер удаляли на 3-и сутки после операции. Методика запатентована (патент на изобретение № 2674876).



Рисунок 1. Фиксация верхнего и нижнего септальных лоскутов баллоном в сформированной апертуре хоаны

ХОРОШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем прооперированным детям проводили эндоскопическое исследование полости носа на 3-и, 10-е и 30-е сутки после операции, затем дети также были осмотрены через 6, 12, 24 месяца. 54 ребенка наблюдались в катамнезе в течение 5 лет. После операции раневые поверхности полностью эпителизировались. Сформированные лоскуты целиком покрывали костные структуры задних отделов носа и хоаны, апертура состоятельна, носовое дыхание полностью восстановилось у всех детей, явлений рестенозирования не выявлено ни в одном случае.

Клинический случай. Девочка, 12 лет, частичная атрезия правой хоаны после предыдущего вмешательства в возрасте 3 лет эндоназальным доступом с применением стента (длительность ношения стента-трубки — 6 месяцев). Со слов родителей, стент дважды выпадал, был установлен снова, требовались ежедневный уход, санация, ребенок был все время беспокоен. После удаления стента через некоторое время носовое дыхание справа вновь отсутствует, скапливается слизь в правой половине носа, санируется аспиратором. На момент осмотра носовое

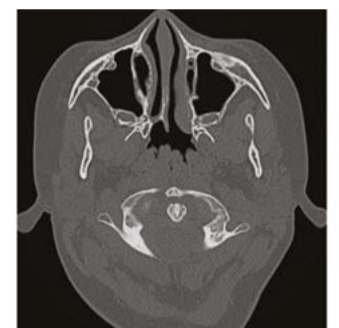


Рисунок 2. Атрезия хоаны справа по данным компьютерной томографии



Рисунок 3. Частичная атрезия хоаны справа. Рецидив



Рисунок 4. Просвет хоаны через 12 месяцев после хоанопластики

дыхание справа практически отсутствует, при форсированном вдохе появляется характерный шум. В правой половине носа обильное слизистое отделяемое. По данным КТ полости носа, правая половина обтурирована мягкотканной мембраной, в нижних отделах — просвет до 3 мм (рис. 2), что также подтверждено эндоскопическим исследованием (рис. 3). Ребенку выполнена хоанопластика с формированием септальных лоскутов, фиксированных баллоном на 4 дня. После удаления баллона просвет хоаны сохраняется, носовое дыхание восстановилось в полном объеме, ребенок выписан из стационара на 7-е сутки. Осмотр ребенка в катамнезе через 6, 12 и 24 месяца показал, что все раневые поверхности полностью реэпителизированы, апертура хоаны состоятельна, признаков рестенозирования и рубцевания нет (рис. 4).

ВИРТУОЗНАЯ ТЕХНИКА

Одним из основных критериев в выборе хирургической тактики при АХ по-прежнему остается снижение риска рестенозирования, а также уменьшение

Продолжение на стр. 12 ►

Ю.Е. Вельтищев — эпоха в педиатрической науке



Книга с таким названием выходит в этом году. В ней не просто собраны воспоминания учеников, соратников и коллег о Юрии Евгеньевиче Вельтищеве как о большом ученом и учителе. Это летопись 30-летней истории становления в нашей стране педиатрической науки в 1960–1990-е годы. Сотни учеников Юрия Евгеньевича развивали ее не только в России, но и в республиках бывшего СССР.



Владимир Викторович ДЛИН

Д.м.н., профессор, директор НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ

ДОРОГОЙ ПОБЕД

Благодаря передовым идеям Ю.Е. Вельтищева его московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ стал ведущим научным и клиническим учреждением нашей страны. Удалось создать новый для своего времени институт с собственной инновационной клиникой и собрать в его стенах выдающихся уче-

ных-педиатров — специалистов в области иммунологии, молекулярной биологии, клинической генетики и биохимии, информатики и медицинской статистики, а также по всем ключевым клиническим направлениям. Эти преобразования сразу вывели институт на передовые научные позиции. Дальнейшее развитие науки во всем мире лишь подтвердило правильность решений и выбора Юрия Евгеньевича.

Именно ему мы обязаны появлением в стране всероссийской диспансеризации детей, определением групп риска, критериев групп здоровья у детей, увлечением онтогенезом как фундаментом педиатрии и локомотивом развития клинической медицины. Сегодня наш НИИ занимает передовые позиции в развитии клинической генетики в разных

областях педиатрии — неврологии, нефрологии, патологии обмена, кардиологии, пульмонологии и др.

В память об этом светлом и преданном отечественной педиатрии и мировой науке человеку институту, ныне носящему название «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии», в 2015 году было присвоено имя его бывшего руко-

водителя — великого ученого-педиатра академика Вельтищева.

В качестве мемориальной публикации приводим напечатанную в книге памятку для молодых ученых о правилах написания диссертаций, разработанную Ю.Е. Вельтищевым почти 30 лет назад. Большинство из этих правил не утратили актуальности и сегодня.

Книга «Юрий Евгеньевич Вельтищев — эпоха в педиатрической науке» предназначена для увлеченных педиатрией коллег — врачей и ученых, но в первую очередь для молодых специалистов — ординаторов, аспирантов и студентов, чью принадлежность к педиатрии и педиатрической науке на современном этапе приближал этот исключительно талантливый, всегда смотрящий далеко вперед ученый-педиатр. Авторы и составители книги: В.В. Длин, М.А. Школьникова, И.М. Османов, Л.С. Балева, Ю.Л. Мизерницкий, Э.А. Юрьева

Памятка для руководителей и консультантов диссертационных работ, рецензентов диссертаций, диссертантов (разработчик — Ю.Е. Вельтищев)

1. Обратить внимание на необходимость строгого соответствия диссертации требованиям положения Высшей аттестационной комиссии (ВАК) «О порядке присуждения ученых степеней», предусматривающим решение конкретной актуальной научной задачи в кандидатской диссертации, решение крупной научной проблемы или развитие нового научного направления — в докторской диссертации.
2. Необходимо четко обосновывать работы, выполняемые на стыке двух специальностей, то есть лишь с использованием методов, в равной степени развивающих знания в области педиатрии и смежной специальности.
3. Допускается наличие двух руководителей по одной специальности «педиатрия», если, помимо клинициста, потребовалось руководство биохимика, иммунолога или другого специалиста. Обычно это необходимо в тех случаях, когда используются новые для педиатрии методики исследований. В этих случаях оба руководителя утверждаются ученым советом с соответствующими обоснованиями.
4. Потребовать от диссертанта четкого формулирования названия работы, включения в него максимальной и в то же время сжатой информации о существе работы (по возможности — введения соответствующих ключевых слов). Не допускать неопределенных названий (например, «Некоторые вопросы...», «К вопросу...», «Аспекты...», «Изучение...» и т.д.), а также названий монографического характера (например, «Пневмонии у детей») и названий, включающих наименование административно-территориальных регионов (например, «Заболевания легких у детей в г. Подольске»,

- «Эффективность лечения детей на курортах Краснодарского [или Красноярского] края», «Эффективность минеральной воды „Джермук“ при лечении хронического тонзиллита у детей»).
5. Наименование диссертаций по специальности 14.00.09 «педиатрия» должно отражать исключительно педиатрическую направленность работы, т.е. предлагать новые методы диагностики, лечения, профилактики заболеваний детского возраста, новые формы медицинской помощи детям. Не следует одобрять названия биохимического, иммунологического, генетического, математического или другого значения (если не указана вторая специальность).
6. Добиться конкретности определения диссертантом цели исследования (т.е. конкретной научно-практической задачи или проблемы). Внести исправления, если цель сформулирована как «Изучение (изучить)», «Углубленное изучение (углубить)», «Уточнение (уточнить)», «Выяснение (выяснить)». То же самое относится к формулировке частных задач работы: в формулировках следует отразить, что конкретно будет проведено и зачем (разработать, установить, определить, сравнить, создать и т.п.).
7. Потребовать конкретизации в тех случаях, в которых в задачи исследования включается оценка эффективности «некоторых лекарственных препаратов», «некоторых гормонов или сердечно-сосудистых средств», «антиоксидантов» и др.; испытываемые препараты (схемы) должны быть отражены конкретно. Желательно, чтобы испытывались новые препараты, но обязательно разрешенные Фармкомитетом для применения в детском возрасте. Разрешение Фармкомитета обязательно и для пре-

- паратов, уже используемых при других заболеваниях, но впервые применяемых при изучаемых формах патологии.
8. Если работа касается особенностей течения болезней в определенных климатогеографических зонах (например, «Течение пневмонии у детей северных широт»), она может иметь научное значение лишь в том случае, если с помощью однотипных методов установлено течение данных болезней в других зонах (например, центральной). Ссылки на аналогичные исследования авторов, осуществленные в Москве и других городах, и проведенные на этой основе сопоставления не имеют научного смысла, т.к. выполнены не однотипно.
9. Одна из задач (обычно последняя) должна отражать ожидаемый конкретный выход работы, например «На основе сравнительных исследований показать преимущество разработанного метода диагностики (профилактики, лечения и т.п.) перед известными до настоящего времени методами».
10. Особенно тщательно следует выверить выводы из диссертации, провести их корреляцию, чтобы устранить неопределенности (например, «в результате проведенных исследований углублены представления...», «изучены более тонкие механизмы...»). Предложить авторам исправить выводы, если они представляют собой перечень (описание) фактов или голую констатацию (больше, меньше, выше, ниже) и не содержат научных обобщений в истинном смысле слова. Исключить императивный или рекламный характер выводов, например «полученные данные следует использовать...» или «должны быть использованы...» В выводах не должно содержаться практических рекомендаций. Первый вывод должен от-

- развить обобщенное решение крупной научной задачи или проблемы.
11. Обратить внимание на соответствие названия работы и поставленных задач с выводами диссертации, так как нередко такого соответствия нет. Точно так же следует добиться конкретности и ясности практических рекомендаций: они должны непосредственно вытекать из научных выводов диссертаций.
12. Рекомендовать диссертанту исключить из выводов цифровые данные, нередко содержащиеся в избытке (количество обследованных детей, число исследований, данных — вплоть до приведения средних с сигмальными отклонениями).
13. Исключить выводы, содержащие общеизвестную информацию, которую можно получить в справочниках, руководствах, учебниках для студентов и среднего медицинского персонала (например, «пневмония у детей раннего возраста характеризуется тяжелым течением и требует назначения комплексной терапии» или «на основании проведенных исследований показана эффективность комплексного лечения кишечных инфекций у детей с включением антибиотиков, витаминов, гормонов, микроэлементов и т.п.»).
14. В автореферате диссертации приводить таблицы, диаграммы, рисунки, только если они позволяют сократить текст. Это допустимо также, когда диссертация, по решению ученого совета, представляется в виде научного доклада.
15. Не следует указывать работы, принятые к печати, — только опубликованные по теме.
16. Отзывы на автореферат не обязательны.

Иммунный ответ на коронавирус SARS-CoV-2 у больных COVID-19

В статье представлен анализ результатов исследований иммунного ответа и памяти к SARS-CoV-2, включая все ветви адаптивного иммунитета, иммуноглобулины, В-клетки памяти, CD8⁺- и CD4⁺-Т-клетки у больных в динамике в течение 6–8 месяцев после начала заболевания.



Александр Григорьевич РУМЯНЦЕВ

Д.м.н., профессор, академик РАН, президент ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава РФ

ГУМОРАЛЬНОЕ ЗВЕНО

У большинства людей, инфицированных SARS-CoV-2, отмечается сероконверсия спустя неделю после появления клинических признаков заболевания. На 2-й неделе обнаруживаются антитела как к эпитопам шипа (RBD), или спайк-протеина (S), так и нуклеокапсида (NCP) коронавируса (рис. 1). Классический вариант смены IgM → IgG → IgA нарушен. Первыми на 2-й неделе определяются секреторные антитела класса А: на 7-е сутки — у 75 %, на 10–12-й день — у 100 % пациентов. За ними на 2-й неделе повышаются макроглобулины (IgM) и на третьей неделе — IgG.

Spike-реактивные CD4⁺-Т-клетки, обнаруженные у большинства пациентов с COVID-19 и более чем у 34 % неинфицированных людей. Это подтверждает существование общих эпитопов эндемичных коронавирусов, вызывающих банальные ОРВИ и COVID-19.

Важно, что изотипы иммуноглобулинов (либо IgG, либо IgA) конкурировали за нейтрализующую активность по отношению к SARS-CoV-2 в зависимости от локализации. Сывороточные антитела IgG сильно коррелировали с величиной IgG-ответа и тяжестью заболевания. У пациентов, например, с IgA-назальным ответом определялась высокая активность нейтрализации вирусов. Инфекция у таких больных протекала бессимптомно.

Это, с одной стороны, предполагает возможность нейтрализации вируса с помощью IgA слизистых без системного ответа, что имеет отношение к исходу заболевания. А с другой стороны, из-за множества корреляций, наблюдаемых между типами антител и их активностью

болезни, но и предотвратить бессимптомное носительство, что закрыло бы проблему бессимптомных носителей в популяции.

Интерес представляет динамика уровней специфических антител в течение заболевания и после выздоровления (рис. 2). Так, титры нейтрализующих антител SARS-CoV-2 Spike IgG в исследовании ELISA были стабильными от 20 до 240 дней (хотя и неоднородными у разных пациентов) и колебались в диапазоне от 5 до 73 071 (медиана — 575). Период полувыведения ($t_{1/2}$) составлял 140 дней. Кинетика SARS-CoV-2 NCP IgG аналогична Spike IgG в течение 10 месяцев наблюдения ($t_{1/2}$ — 68 дней, разброс — от 50 до 160 дней) за выздоровевшими больными. В конечном итоге у 90 % пациентов присутствовали нейтрализующие антитела в титре более 20 через 6–9 месяцев после появления симптомов.

Титры Spike IgA и RBD IgA сохранялись на стабильном уровне на протяжении всего периода наблюдения $t_{1/2}$ — 210 дней,

вирусной нагрузкой не может быть сероконверсии. С другой стороны, кинетика иммунного ответа может быть показателем скорости элиминации вируса у больного.

Идентификация специфических В-клеток памяти к Spike, RBD и NCP с использованием флюоресцентно окрашенных зондов на IgD⁺ (или) CD27⁺ с последующей дифференцировкой по изотипам поверхностных IgM, IgG или IgA показала следующее. Количество специфических В-клеток увеличивалось в течение 120 дней после начала заболевания с последующим выходом на плато, в то время как Spike-специфические В-клетки памяти у людей, не заболевших COVID-19, практически не встречались. RBD-специфические В-клетки появлялись на 16-й день, и их количество увеличивалось в течение последующих 4–5 месяцев. Интересно, что только 10–30 % Spike-специфических В-клеток памяти было специфично для домена RBD через 6 месяцев после выздоровления больных.

NCP-специфические В-клетки памяти также стабильно увеличивались в те же сроки и определялись спустя 5–6 месяцев после заболевания. Представленность изотипов иммуноглобулинов Spike-специфических В-клеток имела следующую динамику. В ранней фазе (20–60 дней) после заболевания IgM⁺ и IgG⁺ на В-клетках были представлены одинаково. В период после 60 дней до 240-х суток преобладали IgG⁺ Spike-специфические В-клетки. Частота IgA⁺ Spike-специфических клеток составляла примерно 5 %, и они равномерно распределялись в течение всего периода наблюдения в 8 месяцев. Корреляция между сывороточным IgA и IgA слизистых оболочек не проводилась.

Сходная картина динамики наблюдалась и в случае IgG⁺, IgM⁺ и IgA⁺ к эпитопам RBD и NCP коронавируса. В то же время долгосрочное присутствие циркулирующих В-клеток памяти, направленных как против основных SARS-CoV-2-нейтрализующих таргетов (Spike и RBD), так и против не нейтрализующего таргета (NCP), свидетельствует о клеточной памяти, сохраняющейся после естественного воздействия вируса. Это может быть использовано для планирования ревакцинации. Тот факт, что почти все RBD-специфические IgG⁺-В-клетки памяти экспрессировали CD27, свидетельствует о долгосрочной иммунной памяти.

Анализ полученных данных говорит о том, что снижение нейтрализующих и других антител к SARS-CoV-2 после клинического выздоровления вовсе

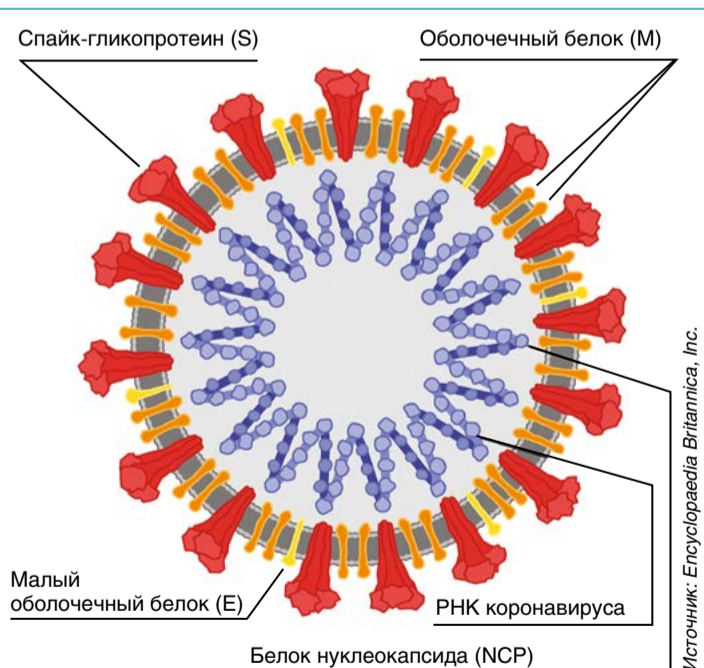


Рисунок 1. Структура коронавируса SARS-CoV-2

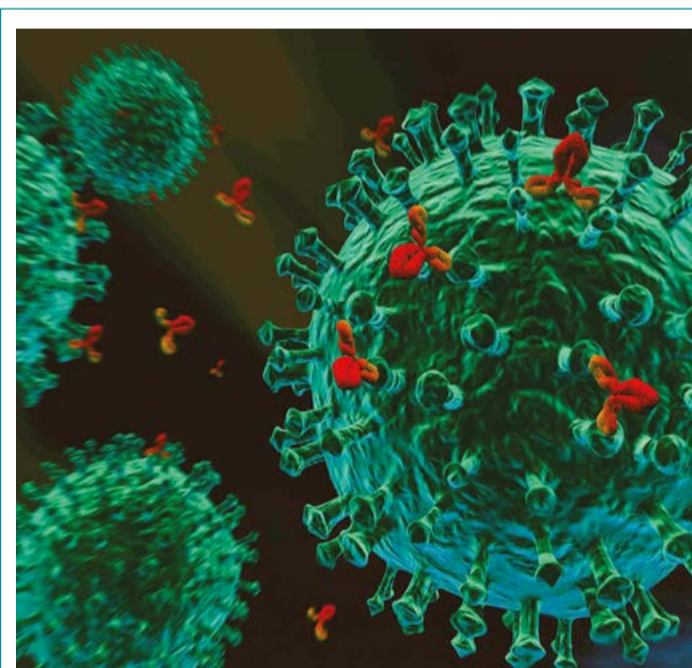


Рисунок 2. Антитела атакуют коронавирус SARS-CoV-2

Факт первичного иммунного ответа слизистых на COVID-19 необычен и требует объяснения. Обсуждаются две гипотезы.

Первая: вирусы контаминируют слизистые дыхательных путей и ЖКТ за 7–14 дней до появления системного ответа и клинических проявлений инфекции, поражая клетки микробиоты — используют их для репродукции вируса.

Вторая: кросс-реактивная продукция антител, предпосылкой которой являются

в разных анатомических участках, клиническая интерпретация гуморального ответа существенно затруднена.

Кроме того, эти данные имеют важное значение для нашего понимания защиты вакцинации, индуцирующей системный ответ на вакцинные гены или белки коронавируса по классическому пути и обеспечивающей иммунный ответ слизистых оболочек на 3–6-й неделе после вакцинации. В идеале вакцина должна не только защитить реципиента от неизбежной

но у отдельных пациентов уровень специфических IgA-антител достоверно снижался через 90 дней.

Нельзя дать однозначный ответ в отношении серонегативных случаев COVID-19. По-видимому, кроме протективного эффекта иммунитета слизистых, ответ напрямую связан с уровнем вирусной нагрузки SARS-CoV-2. С одной стороны, высокие вирусные нагрузки связаны с более ранним ответом антител, в то время как у пациентов с низкой



Рисунок 3. Серологический анализ образца крови, который выявляет антитела к коронавирусу SARS-CoV-2

не свидетельствует об ослаблении иммунитета. Просто с развитием и сохранением памяти В-клеток, способных активизироваться при встрече с новыми штаммами коронавируса, уровень антител в сыворотке снижается, в то время как IgA-ответ слизистых сохраняется на постоянном уровне в течении всего периода наблюдения.

КЛЕТОЧНЫЙ ОТВЕТ

Процент больных с обнаруживаемыми циркулирующими CD8⁺-Т-клетками памяти через месяц после возникновения симптомов составил 70 %. К 6–9 месяцам клетки обнаруживались у 50 % выздоровевших пациентов. Фенотипические маркеры показали, что большинство SARS-CoV-2-специфичных CD8⁺-Т-клеток представлены терминально дифференцированными клетками памяти.

Циркулирующие SARS-CoV-2-специфичные CD4⁺-Т-клетки памяти через месяц после начала заболевания обнаруживались у 93 % пациентов. Через 6–9 месяцев уровень этих клеток был стабильным, а сами они выявлялись у более чем у 90 % пациентов, перенесших COVID-19. Причем это касалось как Spike-специфичных, так и мембраноспецифичных CD4⁺-Т-клеток памяти.

Интересно, что при сравнении параметров иммунного ответа у больных с тяжелым и легким течением инфекции гуморальные показатели были более высокими у тяжелых больных, в то время как CD8⁺-Т-клетки были стабильными, а CD4⁺ — более низкими в тяжелых случаях заболевания. Объяснений этому феномену нет, важно, что слабый ответ Т-клеток наблюдается в острой фазе заболевания. Кроме того, важна и методология исследования клеточного иммунитета.

Нарушения клеточного ответа проиллюстрированы дефицитом интерферонов I и II типов у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами COVID-19 по сравнению с легкими и бессимптомными случаями заболевания. Это может быть связано с подавлением воспаления интерлейкином-12 (IL-12) и развитием вторичного дефекта клеточного иммунитета.

ИММУННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Большой интерес представляет изучение взаимодействия гуморального и клеточного ответа на SARS-CoV-2. В исследованиях RBD-IgG, Spike IgA, RBD-В-клеток памяти,

CD8⁺- и CD4⁺-Т-клеток в динамике у одних и тех же пациентов установлено, что у большинства из них (64 %) положительные показатели отмечались через 1–2 месяца после начала заболевания. Через 5–8 месяцев число реконвалесцентов, позитивных на пять тестов, снизилось до 43 %. В то же время как минимум три из пяти тестов были положительными спустя 6–9 месяцев. Важно отметить, что IgG на Spike дает на порядок больше положительных ответов, чем на RBD-антиген. Попытки связать гуморально-клеточные взаимодействия не привели к успеху из-за неоднородности участников исследования и методик оценки иммунного ответа.

НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

В метаанализе 22 исследований (4969 пациентов) установлены неблагоприятные признаки тяжелых форм болезни и летальных исходов, такие как лимфопения и нейтрофилез. Поскольку CD4⁺-Т-клетки необходимы для сбалансированного и эффективного иммунного ответа, неудивительно, что низкий уровень лимфоцитов может отражать гипервоспалительные процессы и способствовать более тяжелому течению заболевания и повышенной смертности.

Нейтрофилы как неотъемлемая часть врожденной защиты контролируют баланс микробиоты и элиминацию продуктов клеточной деструкции за счет производства активных форм кислорода и высвобождения нейтрофильных внеклеточных ловушек в венозном кровотоке. Лимфопения (менее 500 клеток в 1 мкл) указывает на повышение риска тяжелой формы заболевания и смертельных исходов при COVID-19 в 3 раза. Стойкий нейтрофилез со сдвигом влево свидетельствует об истощении костномозгового резерва, а при сдвиге вправо отражает нарушения выхода клеток в ткани. Этот легко контролируемый анализ крови параметр указывает на более чем семикратное увеличение для пациента риска заболеть тяжело и погибнуть от COVID-19.

Попытки выявить закономерности иммунного ответа на SARS-CoV-2 оказались пока безуспешными.

Во-первых, можно сделать вывод, что переболевшие коронавирусной инфекцией сохраняют иммунную память в следующие 6–9 месяцев. Дальнейшие динамические исследования покажут, в какие сроки наступает снижение иммунного

ответа, требующее профилактической вакцинации и (или) ревакцинации.

Во-вторых, и это очень интересно, каждый изученный компонент иммунного ответа и иммунной памяти демонстрирует различную кинетику. Это связано с индивидуальным ответом на инфекцию, наличием преморбиды и частого превращения моноинфекции в смешанные инфекции SARS-CoV-2 с активизированной микробиотой больного.

В-третьих, неоднородность ответа может быть центральным признаком, характеризующим иммунную память к SARS-CoV-2. Биологические специфические IgG имеют 21 день периода полураспада, уровень антител с течением времени отражает продукцию короткоживущих, а потом и долгоживущих плазматических клеток. С точки зрения исчезновения возбудителя в течение нескольких дней после появления клиники, процесс наработки антител должен быть снижен к 6 месяцам, но, если SARS-CoV-2 Spike и RBD IgG сохраняются дольше 8 месяцев, это означает, что вирус персистирует в организме хозяина или его микробиоте. Нельзя исключать и связь с пролонгированным иммунным ответом естественной реиммунизации циркулирующими эпидемическими альфа-коронавирусами, поддерживающими иммунный ответ.

В-четвертых, выявление и анализ SARS-CoV-2-специфических В-клеток памяти

Снижение антител к SARS-CoV-2 после выздоровления вовсе не говорит об ослаблении иммунитета

потенциально могут применяться в качестве маркера гуморального ответа при вакцинации. Сейчас исследования поствакцинального иммунного ответа проводятся с использованием иммунофлуоресцентного анализа с оценкой IgM- и IgG-антител в качестве маркеров эффективности вакцины (рис. 3). Методы ИФА-диагностики, к сожалению, не стандартизованы едиными белками S, RBD, NCP, качество которых зависит от очистки антигена. Поскольку количество В-клеток памяти стабильно с течением времени, они могут представлять собой более надежный маркер продолжительности гуморальных иммунных реакций, чем иммуноглобулины сыворотки крови.

Таким образом, из результатов исследований иммунного ответа у больных COVID-19 невозможно сделать какие-либо выводы о защитном иммунитете при новой коронавирусной инфекции. Ведь изучение антител и клеток памяти при этом заболевании пока еще не завершено. А значит, обсуждаемые механизмы защитного иммунитета против SARS-CoV-2 у людей окончательно не определены.

Список литературы находится в редакции

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.

Доступ с любого устройства

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Современные аспекты роли ассоциации генетических факторов в патогенезе акне

Акне — наиболее часто диагностируемый дерматоз у пациентов в возрасте от 11 до 30 лет. С учетом случаев легкого поражения, им страдают до 95 % лиц в этой возрастной группе. Высыпания обычно появляются во втором десятилетии жизни, а затем становятся все менее интенсивными и исчезают в конце второго или начале третьего десятилетия. Однако иногда акне сохраняются даже после 40 лет. Высыпания в 90 % случаев локализуются на коже лица, груди и спины. В силу локализации на лице и хронической природы акне часто становится серьезной психологической проблемой для пациентов.



Ольга Михайловна ДЕМИНА

К.м.н., доцент, ученый секретарь
ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ

ПЕРСОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД

В последние годы делается ставка на персонализированную медицину. Для выбора оптимального лечения пациента имеет большое значение исследование его генетических особенностей. Роль генетической предрасположенности в формировании акне обсуждается уже более ста лет. Идея о том, что наследственные факторы играют роль при акне, выдвинута еще в конце XIX века. Первым ученым, описавшим правила близнецового метода, был Н.В. Siemens, показавший значение наследственности при ряде кожных болезней, в том числе при акне. Однако попытки идентифицировать молекулярную основу генетической предрасположенности к акне начались в 1990-х годах.

С помощью близнецового метода (рис. 1) продемонстрирована роль наследственных факторов при меланоме, псориазе, экземе и акне, однако соответствующие гены найдены не были. По данным

F. Ballanger., S.Z. Ghodsi., распространенность тяжелых форм, а также частота рецидивов акне после лечения изотретиноином выше при наличии отягощенного семейного анамнеза, который также определяет более раннее начало акне и появление большего количества ретенционных кист.

Подчеркивается значение наследования акне, особенно по материнской линии, но это не связано с тяжестью акне у братьев и сестер. По данным первых исследований наследственных факторов при акне, S. Walton, E.H. Wyatt с помощью близнецового метода установили, что у монозиготных близнецов показатели секреции кожного сала одинаковы, а степень тяжести акне разная. При этом у дизиготных близнецов как уровень себума, так и степень поражения кожи были у каждого свои, что подтвердило значение наследственного влияния.

По данным V. Bataille и соавт., в результате исследования, включившего 458 пар монозиготных и 1099 — дизиготных близнецов (все женщины в возрасте в среднем 46 лет), в 81 % случаев фенотип пациентов с акне обусловлен генетическими факторами. Однако конкретные гены, ответственные за высокую наследуемость, окончательно не установлены. Поиск генотипических маркеров у пациентов с различной степенью тяжести акне представляет трудную задачу, что обусловлено многофакторным пато-

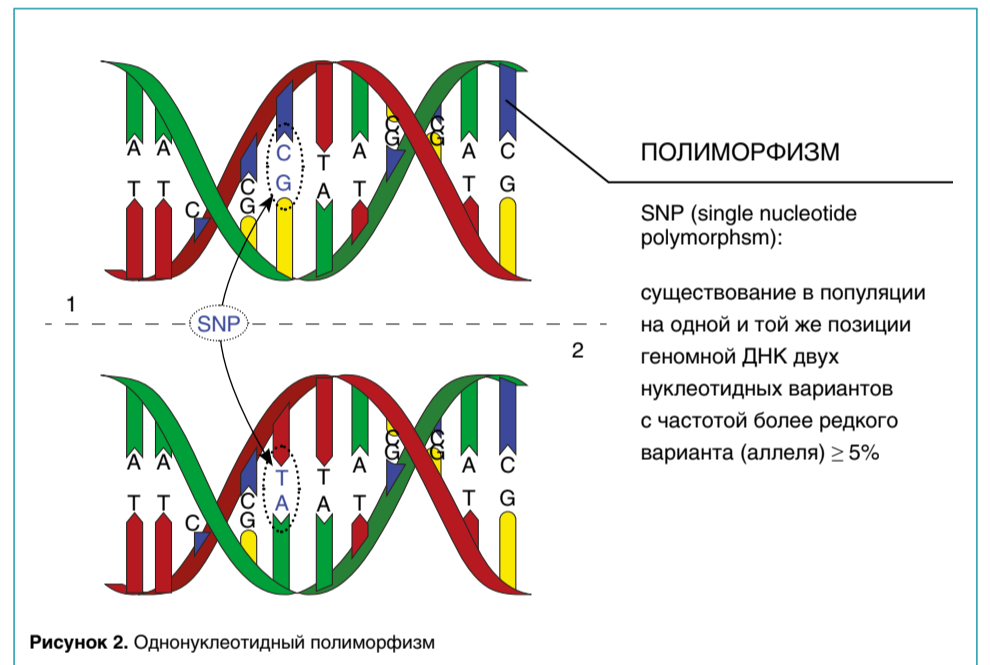


Рисунок 2. Однонуклеотидный полиморфизм

генезом и ролью триггерных факторов в формировании акне.

В МАЖОРЕ И МИНОРЕ

Современной единицей генетической изменчивости считается однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism, SNP). SNP представляет собой одиночные замены пар нуклеотидов в определенной позиции последовательности ДНК, которые происходят с высокой частотой в геноме человека (рис. 2). SNP, как правило, имеют два аллеля, то есть существует два часто встречающихся варианта пар нуклеотидов, которые могут локализоваться в данном участке ДНК в популяции. В зависимости от частоты встречаемости выделяют более (мажорные) и менее (минорные) распространенные аллели.

В подавляющем большинстве SNP оказывает минимальное влияние на биологические системы, хотя SNP могут иметь функциональные последствия, вызывая замену аминокислот, влияя на транскрипцию мРНК и изменяя сродство факторов транскрипции. Поэтому в генетических исследованиях SNP обычно используют в качестве маркера геномного региона для изучения распространенных заболеваний. При редкой генетической патологии, обусловленной более редкими генетическими дефектами, обычно говорят о наличии мутации, хотя эти нарушения могут быть структурно эквивалентны SNP (замена пары нуклеотидов в последовательности ДНК). В генетической

литературе термин «однонуклеотидный полиморфизм» обычно применяется для обобщения всех однонуклеотидных замен, а «мутация» — для редких генетических заболеваний.

СВЯЗЬ С ВУЛЬГАРНЫМИ УГРЯМИ

Есть ряд исследований о генетических ассоциациях при акне. Наиболее изучены в плане патогенеза факторы воспаления, в проявлении которых исследовались различия генотипов пациентов. Одним из важных провоспалительных цитокинов является фактор некроза опухолей α (tumour necrosis factor α , TNF- α), участвующий на начальном этапе развития воспаления при акне. Исследования *in vivo* показали заметное увеличение транскрипции гена TNF, наблюдаемое в очагах поражения акне. В результате метаанализа J.K. Yang et al. (2014) была подтверждена ассоциация полиморфизма -308 G/A гена TNF- α и акне. С целью определения специфичности показателя исследован у пациентов с некоторыми аутоиммунными и воспалительными заболеваниями, такими как псориаз, лепра, системная красная волчанка, но результаты не выявили значительных различий с группой контроля.

Среди провоспалительных цитокинов также исследовались полиморфизмы интерлейкинов-10 (IL-10, 1082 A/G) и -4 (IL-4, -590 T/C), но достоверной связи с акне не найдено, хотя анализ полиморфизма IL-4R (Q551R A/G) показал более высокую частоту встречаемости гомо-

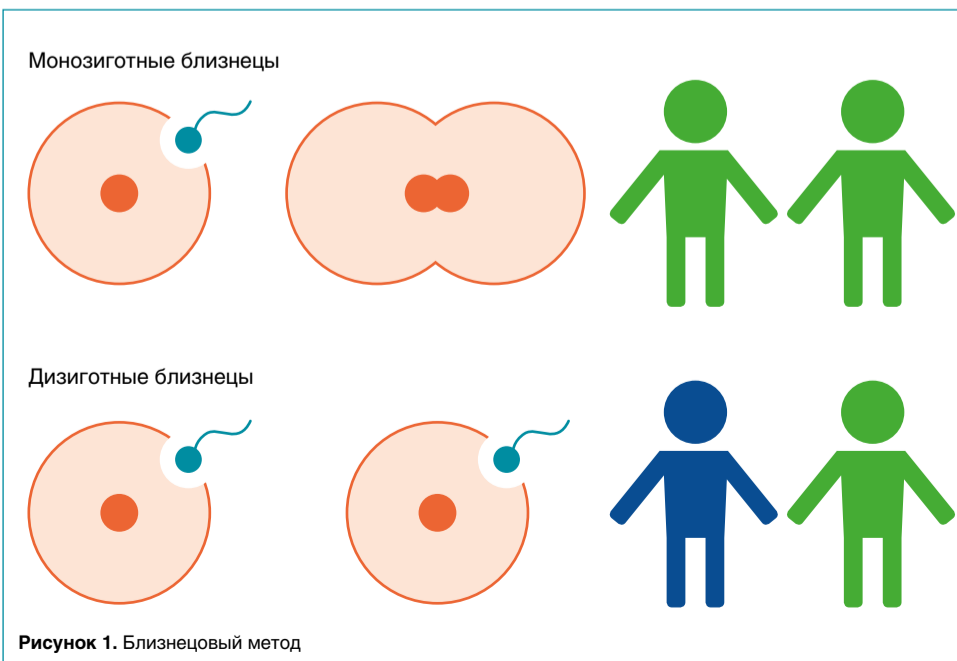


Рисунок 1. Близнецовый метод

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

зиготы GG при акне. При анализе взаимосвязи полиморфизмов рецептора ретинойдной кислоты альфа (retinoic acid receptor alpha, RARA) с развитием побочных эффектов лечения системными ретиноидами показана ассоциация трех гаплотипов (rs2715554 C/T, rs9303285 T/C, rs4890109 G/T) с артралгией, миалгией, носовыми кровотечениями, головной болью, дислипидемией, нарушением функции печени и депрессией.

ОБЩЕГЕНОМНАЯ АССОЦИАЦИЯ

В последние годы с целью поиска генетической предрасположенности к различным заболеваниям среди больших групп все чаще проводится исследование общегеномной ассоциации (GWAS). Однако все доступные результаты таких исследований установили наличие 16 локусов генов с SNP, ни один из которых не связан с акне.

Первые сообщения об использовании метода GWAS для изучения акне стали поступать с 2013 года. В 2014 году опубликованы данные о SNP, достоверно связанных с развитием акне. В группе из 928 американских пациентов европеоидной расы определен rs4133274, локализующийся в хромосоме 8q24. Носительство G-аллеля этого SNP было свя-

ВУЛЬГАРНЫЕ УГРИ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯ

В патогенезе этого широко распространенного хронического рецидивирующего воспалительного заболевания большую роль играют генетически обусловленные гиперандрогения и тип секреции сальных желез. Вульгарными угрями различной степени тяжести в 80–85 % случаев страдают подростки и молодежь 10–25 лет и до 11 % — люди старше 25 лет. В подростковом возрасте мальчики и девочки болеют с равной частотой, при поздних акне преобладают женщины. Сопровождаясь серьезными психологическими переживаниями, особенно в подростковом возрасте, акне отрицательно влияют на качество жизни пациентов. Заболевание нередко приводит к значительным психоэмоциональным расстройствам, депрессии (особенно в пубертатном периоде), затрудняет адаптацию в обществе, вызывает межличностные проблемы. Продолжительное торпидное течение угревой сыпи и иррациональное лечение ведут к появлению постакне — рубцовых изменений и остаточной гиперпигментации. Зачастую кожное заболевание, приносящее косметический дефект, сопровождается снижением социального статуса пациента. Особенно часто так бывает у девочек-подростков. Тяжелые формы акне сопряжены с высоким риском суицида, что подтверждает медико-социальную значимость данной проблемы.

зано с повышенным риском тяжелых форм акне у подростков.

GWAS, проведенное в Великобритании, включало 1893 пациентов с тяжелыми формами акне и контрольную группу из 5132 человек, а на второй стадии —

2063 пациентов и 1970 человек контроля. Полученные данные свидетельствовали об ассоциации полиморфизмов гена *TGFβ* в локусах 11q13.1 (rs478304), 5q11.2 (rs38055) и 1q41 (rs1159268) с тяжелой формой акне, что, по мнению авторов, может подчеркнуть

роль гена *TGFβ* при упорной угревой сыпи. По данным китайских авторов, анализ SNP методом GWAS у 1860 больных с тяжелым акне, по сравнению с контролем из 3660 здоровых лиц, установил два SNP в локусе 11p11.2 (DDB2, rs747650 и rs1060573) и SNP 1q24.2 (SELL, rs7531806), регулирующем андрогенез, воспаление и образование рубцов.

Также изучен вклад Y-хромосомы в развитие заболевания. Исследование при участии 585 пациентов с тяжелыми формами акне и 494 здоровых лиц не выявило значительных различий в носительстве различных генотипов в данных группах.

Анализ литературных данных показывает, что влияние генетических факторов на развитие акне имеет значение, но требует дальнейшего изучения. В нескольких работах выявлены различные SNP, связь которых с тяжестью течения акне не воспроизводилась в других исследованиях, а зачастую результаты носят противоречивый характер. Полученные данные подтверждают сложность и многофакторность патогенеза акне с участием различных наследственных компонентов, нуждающихся в дальнейшем исследовании.

Список литературы находится в редакции

НОВОСТИ**Связь наследственной предрасположенности и питания**

Погрешности в диете способствуют акне. При росте уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в крови, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности избыточно активируются рецепторы к андрогенам. Это ведет к появлению акне при генетически повышенной чувствительности рецепторов к стимуляции инсулином и ИФР-1.

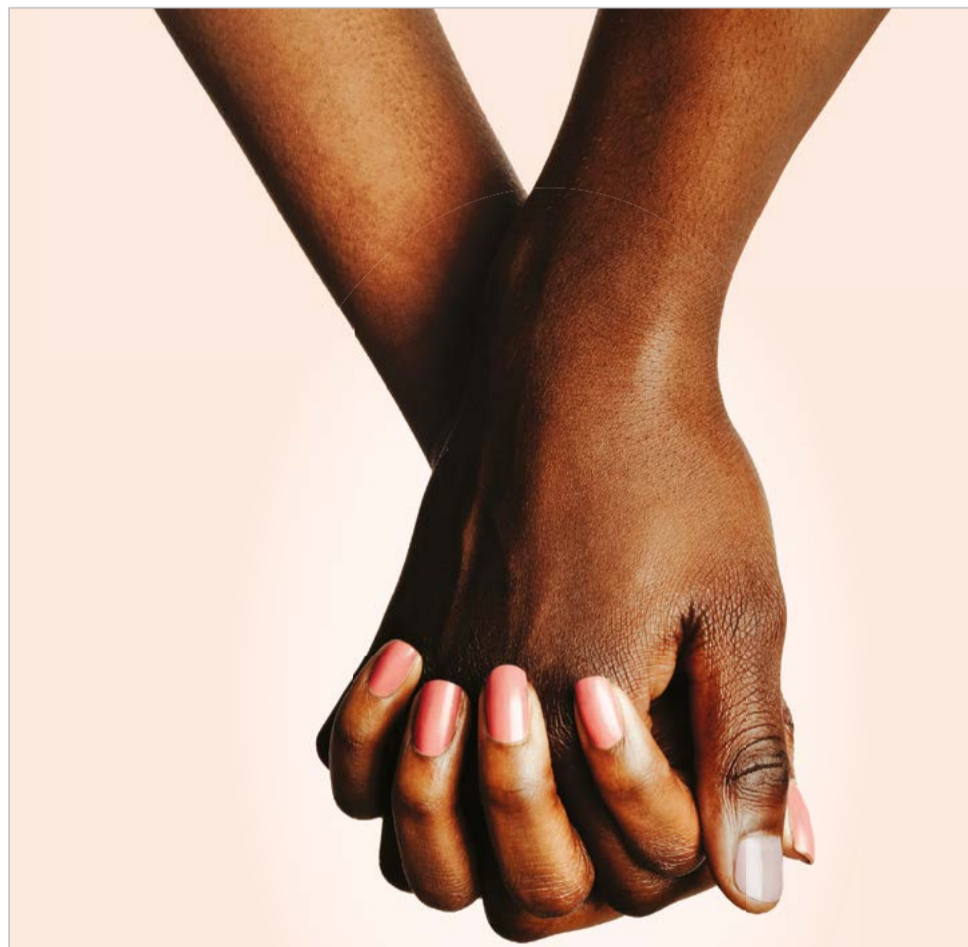
В клинических рекомендациях выделяют 4 ключевых звена патогенеза акне — увеличение продукции кожного сала, фолликулярный гиперкератоз, размножение *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), воспаление. Рост заболеваемости акне среди подростков и взрослых связывают с высоким потреблением углеводов, насыщенных жиров, молочных продуктов, продуктов с высоким гликемическим индексом, высокой калорийностью рациона. Это ведет к росту в сыворотке крови ИФР-1 и, как следствие, — к усилению размножения кератиноцитов, липогенеза и образования себума с появлением или обострением акне.

Вот как это происходит: ИФР-1 активирует выработку тестостерона половыми железами и дегидроэпандростерона (ДГЭА) — надпочечниками, способствует трансдермальному превращению тестостерона в ДГЭА путем повышения активности 5-α-редуктазы. Также ИФР-1 усиливает биологическую активность андрогенов за счет повышения содержания дигидротестостерона в коже, увеличивает стимуляцию андроген-зависимых рецепторов с участием фактора транскрипции FoxO1. В ядре клетки FoxO1 действует как косупрессор андрогенных рецепторов. Уровень FoxO1 в клеточном ядре регулируется инсулином и ИФР-1, которые активируют фосфорилирование FoxO1, что способствует его транслокации в цитоплазму. FoxO1 подавляет активацию андрогенных рецепторов путем взаимодействия с блоком активации транскрипции 5 (TAU5), который также регулируется инсулином.

Склонность подростков к употреблению продуктов с высоким гликемическим индексом повышает риск развития метаболического синдрома (МС) с инсулинорезистентностью и манифестацией гиперандрогении. Это объясняется тем, что структура инсулинового рецептора и цитохрома P450c17a в надпочечниках и половых железах имеет похожее строение за счет аминокислоты серина. При фосфорилировании серина снижается чувствительность инсулиновых рецепторов с развитием инсулинорезистентности (НОМА-IR) и последующим формированием МС с одновременной манифестацией адено-овариальной гиперандрогении.

При гиперинсулинемии увеличивается содержание ИФР-1. Количество глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), снижается, а уровень белков, связывающих ИФР-1 (IGFBP-1 и IGFBP-3), значительно возрастает. Все это ведет к гиперандрогенемии. Биологическая активность половых гормонов увеличивается, что приводит к гиперпролиферации кератиноцитов и усилению секреции сальных желез. Кроме того, ИФР-1 обладает комедоногенным действием за счет активации андрогенов, гормона роста и глюкокортикоидов.

В рандомизированном контролируемом исследовании ACNEDIET-21 подтверждена связь уменьшения угревых высыпаний с низкоуглеводной диетой. У исследуемых снижался вес, повышалась чувствительность к инсулину, содержание ГСПГ возрастало, а андрогенов, соответственно, снижалось и имело прямую корреляцию с количеством элементов акне.

**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 справляться 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.

NORU2002495-01

Реклама

ПАРЛАМЕНТСКИЙ ВЕСТНИК

Обеспечение охраны здоровья детей

◀ Окончание, начало на стр. 1

субъектах РФ и выпустил два тома информационного бюллетеня «Белая книга» (в 2019 и 2020 годах соответственно). По поручению комитета в 2018 году эксперты Высшей школы экономики провели экспертно-аналитическое исследование «Направления организационно-правового совершенствования медицинского обеспечения лечения ОЗ». Комитет решил задачу пролонгирования инвалидности детей с юношеским артритом и фенилкетонурией во избежание рецидивов заболевания, а также детально занимался лекарственным обеспечением детей со спинальной мышечной атрофией, благодаря чему в 2019 году в Государственном реестре лекарственных средств России был зарегистрирован препарат нусинерсен.

В марте 2020 года в Госдуме организовали фотовыставку «Редкие судьбы. Жизнь и надежда. Экспертная и законодательская работа завершилась принятием федеральных законов:

- № 299 (2018) — расширена программа «7 ВЗН» на пять заболеваний (гемолитико-уремический синдром, юношеский артрит с системным началом, мукополисахаридозы I, II и VI типов) с бюджетом 10 млрд рублей;
- № 452 (2019) — о федеральном финансировании еще двух нозологий — апластической анемии неуточненной и наследственного дефицита факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта — Прауэра) с бюджетом 2 млрд рублей.

В федеральных бюджетах с 2018 года увеличены затраты на программу «ВЗН». В 2018 году они составили 43,6 млрд, в 2019 году — 55,7 млрд, в 2020 году — 61,8 млрд рублей. В 2021 году на данные цели предусмотрено 64,3 млрд, в 2022–2023 годах — 67 млрд рублей ежегодно. В дополнение к этим средствам, по поручению президента В.В. Путина, зарезервировано до 15 % НДФЛ от части доходов граждан, превышающих 5 млн рублей

в год: 60 млрд — в 2021-м, 64,1 млрд — в 2022-м, 68,6 млрд рублей — в 2023 году на лечение тяжелобольных детей, включая лекарственное обеспечение. В январе 2021 года президентским указом создан фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями «Круг добра».

ТУРИЗМ И ОТДЫХ

Организация детского отдыха, оздоровления и туризма требовала особого внимания. Особенно остро вопрос встал после трагедии, случившейся на Сямозере в Карелии 18 июня 2016 года, когда во время туристического сплава погибли 14 детей. Депутатский корпус прорабатывал вопросы законодательного обеспечения безопасности детей, охраны их здоровья в период нахождения в местах отдыха и оздоровления на заседаниях президиума Совета законодателей РФ в 2017 и 2019 годах, подчеркивая необходимость создания в стране системы организации медицинского сопровождения отдыха и оздоровления детей, медицинской эвакуации, привлечения студентов-медиков к оказанию помощи детям в летних лагерях.

В 2017 году был принят ФЗ № 221 «О внесении изменений в статьи 1 и 42 ФЗ “О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения”», в котором уточнялись понятие «санитарно-эпидемиологическое заключение», а также основания и порядок его выдачи. В период с 2017 по 2020 год Госдумой был принят ряд ФЗ, касающихся безопасности жизни и здоровья несовершеннолетних в период нахождения их в организациях отдыха и оздоровления:

- № 85 (2018 г.) о внесении изменений в ФЗ «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации», устанавливающий существенные изменения в сфере организации деятельности детских лагерей и взаимодействия между родителями и организациями отдыха и оздоровления;
- № 514 (2019 г.) о внесении изменений в Федеральный закон «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации» в части создания дополни-

тельных гарантий безопасности в сфере организации отдыха и оздоровления детей», благодаря которому в рамках межведомственных комиссий по вопросам организации детского отдыха и оздоровления налажено взаимодействие между органами исполнительной власти субъектов РФ;

- № 336 (2019 г.) о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части совершенствования государственного регулирования организации отдыха и оздоровления детей. Созданы реестры лагерей, информация о них содержится в интернете, дано новое определение организации отдыха и оздоровления;
- № 338 (2019 г.) о внесении изменений в Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях, устанавливающий ответственность организаций отдыха детей и их оздоровления, а также индивидуальных предпринимателей, сведения о которых отсутствуют в соответствующих реестрах.

ПИТАНИЕ ШКОЛЬНИКОВ

В 2019 году, обобщив основные проблемы, касающиеся питания школьников, в частности отсутствие горячего питания в образовательных организациях, депутаты Госдумы внесли проект ФЗ № 797249–7 «О внесении изменений в закон “О качестве и безопасности пищевых продуктов” и статью 37 закона “Об образовании в Российской Федерации”». К этому моменту охват одноразовым горячим питанием составлял 64 % от общего количества обучающихся льготной категории, двухразовым горячим питанием — 33,1 %. В полном объеме региональные программы по организации питания были приняты только в 35 субъектах РФ, а в 32 субъектах программы на региональном и муниципальном уровнях не были разработаны вообще.

Комитет видел свою задачу в том, чтобы проработать всю организацию здорового питания школьников, включая

лечебное. В соответствии с поправками принципы здорового питания закрепили отдельной статьёй закона. Уполномоченные должностные лица теперь смогут осуществлять не только санитарно-карантинный, но также ветеринарный и фитосанитарный контроль, запрещать ввоз на территорию РФ некачественных и опасных пищевых продуктов. ФЗ от 1 марта 2020 года № 47 «О внесении изменений в ФЗ “О качестве и безопасности пищевых продуктов” и статью 37 ФЗ “Об образовании в Российской Федерации”» закрепил более жесткие требования к ряду важных моментов:

- условиям обращения пищевых продуктов, обеспечению их качества и безопасности;
- материалам и изделиям, контактирующим с пищевой продукцией;
- оценке соответствия пищевой продукции и процессов ее производства предъявляемым требованиям;
- установлены особенности организации питания пациентов медицинских организаций, учитывающие принципы лечебного питания;
- определено, что рацион питания должен быть разнообразным, соответствовать лечебным показаниям по химическому составу, пищевой ценности, набору продуктов, режиму питания, сбалансированности рациона по всем незаменимым и заменимым пищевым факторам.

Сегодня комитетом по образованию и науке и комитетом по охране здоровья осуществляется парламентский контроль правоприменения новых законодательных реалий в сфере питания школьников.

Благодаря серьезной законодательной работе организация детского здравоохранения в последние годы претерпела исторические изменения. Они коснулись развития материально-технической базы, лекарственного обеспечения, стратегии и философии детской медицины XXI века и в короткий срок принесли первые положительные результаты во благо наших дорогих детей. 🙌

ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

Врожденная атрезия хоан: новые возможности лечения

◀ Окончание, начало на стр. 6

длительности реабилитационного периода. Поэтому до сих пор вопрос о технике оперативного вмешательства при данной патологии все еще остается дискуссионным. Сегодня в подавляющем большинстве исследований выбор все еще делается в пользу эндоназального эндоскопического доступа с использованием различных стентов, однако с каж-

дым днем все больше публикаций, свидетельствующих о необходимости отказа от стентов для улучшения качества жизни ребенка в послеоперационном периоде. Необходимо отметить, что используемые сегодня техники с применением протекторов предполагают различное по времени, но все же длительное стентирование.

Сегодня нет единого мнения о тактике хирургического лечения АХ. Во многом это обусловлено возрастом пациентов, в котором проводится операция, а также высокими рисками ретеннозирования. Именно поэтому, несмотря на широкие современные технические возможности и накопленный опыт, вопрос остается все еще открытым. Представленный нами новый метод хоанопластики и послеоперационного ведения детей с врожденной АХ позволяет значительно сократить реабилитацию (с 3–8 месяцев до 4–5 дней) и существенно повышает

качество жизни ребенка в послеоперационном периоде. Необходимо отметить, что в послеоперационном периоде после удаления баллона и тампонов из полости носа не требуется дополнительных вмешательств, лишь туалет носа и ирригация в домашних условиях. Сегодня можно судить об эффективности данной методики и в отдаленном периоде, все пациенты осмотрены в катамнезе, признаков ретенноза ни у одного пациента не наблюдалось. 🙌

Список литературы находится в редакции

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!



Бесплатная подписка на газету

<http://abvpress.ru/registration>

6 (18) 2021

Дата выпуска номера: 21 октября 2021 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
Генеральный директор:
Леонид Маркович Наумов

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор: Александр Григорьевич Румянцев
Шеф-редактор: М.В. Гуркина

Редакционная группа:
профессор, д.м.н. В.Ю. Воинова
профессор, д.м.н. В.В. Длин
профессор, д.м.н. Д.А. Морозов
доцент, к.м.н. О.М. Демина

Выпускающий редактор: И.В. Ковалева
Ответственный секретарь: Ю.Ю. Ширабокова

Дизайн и верстка: Ю.В. Перевиспа
Корректор: А.С. Савельев

Директор по рекламе: А.Г. Прилепская
Руководитель проекта: О.А. Строковская

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ

115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15
Тел. +7(499) 929-96-19

E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

ПЕЧАТЬ

Отпечатано в типографии
ООО «Юнион Принт»
Нижний Новгород,
Окский съезд, 2, корп. 1
Заказ 212523

Общий тираж 10 000 экз.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации ПИИ № ФС77-74576 от 14 декабря 2018 г.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.