Скрининг новорожденных — 3
ПИД — что нового? — 4
Профилактика туберкулеза — 5
Возможности терапии — 6

НА ПУТИ К РАННЕЙ ДИАГНОСТКЕ И ВНУТРИУТРОБНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ВПС
стр. 2

www.medvedomosti.media/pediatry/

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Бесплатная подписка на газету http://abvpress.ru/registration № 2 (27) 2023

ОТ РЕДАКЦИИ

Александр Григорьевич РУМЯНЦЕВ

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

Уважаемые коллеги!

Научно-практическая конференция с международным участием «Первичные иммунодефициты (ПИД) в эпоху неонатального скрининга», к которой приурочен второй номер газеты, в 2023 году проходит в условиях принятия классификатора болезней МКБ-11. В нем появилась новая рубрика, посвященная заболеваниям иммунной системы и старту популяционного неонатального скрининга на 40 заболеваний. Есть среди них и тест на Т- и В-клеточную лимфопению для доклинического выявления тяжелых комбинированных и врожденных ошибок иммунитета.

От педиатров такой скрининг требует специальной подготовки в области молекулярно-генетической и дифференциальной диагностики ПИД с врожденными иммунодефицитами, связанными с нарушением клеточной регуляции у детей с низкой и экстремально низкой массой тела, пороками развития, а также госпитализированных в первые дни жизни в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). У последних обнаруживается много врожденных ошибок иммунитета в сочетании с перинатальными расстройствами.

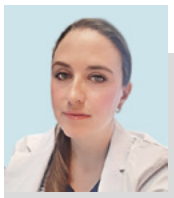
По результатам молекулярного секвенирования в системе «мать — плацента — плод» выделяют группу расстройств, вызванных цитомегаловирусом и другими герпесвирусными инфекциями с гаметным, трансплацентарным и, что важно, трансмиссивным путями заражения. Это ставит перед нами новые вопросы о контроле всей группы вирусов, ранняя инвазия которых вызывает пожизненную персистенцию с исходами в онкологические и аутоиммунные заболевания.

Контроль заражения предполагает обеспечение новорожденных и младенцев безопасными донорскими препаратами крови в ОРИТ с вирусинактивацией, дополнительным тестированием на цитомегаловирус и облучением для разрушения остаточных лимфоцитов, способных вызвать у новорожденного реакцию «трансплантат против хозяина».

ДЕТСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Плацентарные дисфункции при врожденных пороках сердца у плода: причина или следствие?

Врожденные пороки сердца (ВПС) — это самые распространенные врожденные дефекты: их обнаруживают у 1 % новорожденных. Лишь 10 % случаев ВПС связаны с генетическими аномалиями, остальные возникают под влиянием эпигенетических факторов или факторов окружающей среды. А как насчет плацентарной дисфункции (ПД) — она причина или результат ВПС?



Людмила Леонидовна ПАНКРАТЬЕВА

Д.м.н., профессор кафедры педиатрии и организации здравоохранения ФБГУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, руководитель научно-клинического центра ГБУЗ «ГКБ № 67 имени Л.А. Ворохобова ДЗМ», Москва

ОДНОМОМЕНТНОЕ РАЗВИТИЕ

Формирование и развитие плаценты играет важную роль, связывающую мать с морфо- и органогенезом у плода. Нормальное развитие плаценты зависит от успешной инвазии и дифференцировки трофобласта. В результате формируется оптимальный контакт между маткой и плацентой, а также хорошо развитая сосудистая сеть, обеспечивающая достаточную оксигенацию и обмен веществ через плаценту.

Органогенез сердца плода и плаценты происходит одномоментно. Дифференциация эмбриональной сердечной трубки осуществляется на третьей неделе после овуляции, а сердцебиение возникает к четвертой неделе. К этому моменту фетоплацентарное кровообращение состоит из двух компонентов: один направлен к желточному мешку (желточное кровообращение), а другой — к плаценте (кровообращение хориона). Желточное кровообращение формируется первым, и его функция наиболее важна при развитии сердца плода. Артерии хориона — фетальной части плаценты — берут начало из пуповины и кровоснабжают капиллярное ложе плаценты (ворсинки хориона). В течение пятой недели беременности, когда происходит васкуляризация плаценты, участки кровообращения хориона наблюдаются в мезенхиме ее ворсинок. Ремоделирование и изменения в сосудистом сопротивлении плаценты происходят в конце I триместра, когда она уже окончательно сформирована.

Васкуляризация плаценты происходит в результате локального васкулогенеза *de novo* в мезенхиме ее ворсинок. Вскоре после этого клетки Хофбауэра (макрофаги плацентарного происхождения) дифференцируются вблизи васкулогенных клеток-предшественников, что указывает на предполагаемую паракринную роль этих клеток на ранних стадиях плацентарного васкулогенеза. На ранних этапах развития плаценты фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) в высокой степени экспрессируется в клетках цитотрофобласта, а также в клетках Хофбауэра. С другой стороны, соответствующие рецепторы Flt-1 и Flk-1 экспрессируются на васкулогенных и ангиогенных клетках-предшественниках. При таком сочетании увеличение экспрессии *VegF* и его рецепторов может управлять временной и пространственной регуляцией дифференцировки и васкуляризации ворсинок хориона.

Параллельно с этим в течение четвертой недели после овуляции формируется сердечная петля, развитие которой контролируют генные регуляторные сети для левого и правого паттерна и локальных градиентов. Перегородки и клапаны формируются за счет складок тканей и кардиальных подушечек, которые подвергаются эпителиально-мезенхимной трансформации в течение пятой недели. Морфогенез сосудов сердца происходит одновременно посредством индуктивной передачи сигналов эпикарду из нижележащего миокарда. Однажды установившись, передача сигналов между плацентой и органами плода через фетоплацентарное кровообращение может влиять на рост и ремоделирование как сердца плода, так и плаценты.

СТРУКТУРНЫЕ АНОМАЛИИ

Механизмы развития сердца и плаценты имеют общие регуляторные пути. Например, спецификация кардиомиоцитов и инвазия трофобласта регулируются путями Notch и Wnt. Эндокардиальная подушка развивается из клеток нервного гребня для образования сердечных клапанов и перегородок, и для ее правильного формирования и ремоделирования требуются такие же гены, как и в плаценте, включая *VegF* и *Connexin 43*.

Исследования (как у человека, так и на мышах) демонстрируют влияние изменений в этих генах и их связь со структурными аномалиями. *Connexin 43* опосредует межклеточные взаимодействия в кардиомиоцитах, способствует слиянию трофобластов и межклеточной плацентарной коммуникации. Новорожденные с задержкой роста плода имеют более низкие уровни VCAM1 (Vascular cell adhesion molecule 1, васкулярная молекула клеточной адгезии 1) по сравнению с детьми с нормальными темпами внутриутробного развития. Выключение *VCAM1* у мышей приводит к нарушению плацентации и гибели плода, а также к серьезным аномалиям в развивающемся сердце, а делеция гена *FOXO1* снижает экспрессию *VCAM1* и приводит к аналогичным исходам. Потеря PPAR-gamma (рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами) у мышей ассоциирована с дефектами развития плаценты и сердца с высоким риском внутриутробной гибели плода. При использовании тетраплоидных эмбрионов восстановление экспрессии *PPAR-gamma* в трофэктодерме приводило к тому, что плоды выживали, а пороки развития сердца отсутствовали.

Продолжение на стр. 2

ДЕТСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Плацентарные дисфункции

при врожденных пороках сердца у плода: причина или следствие?

Продолжение, начало на стр. 1

Общие молекулярные пути направляют васкулогенез и ангиогенез как в сердце, так и в плаценте. Потеря *Cited2* у мышей вызывает значительные дефекты формирования сердца и роста плода, нарушение формирования лево-правого паттерна и гибель плода. Плацента-специфические нокауты *Cited2* у мышей вызывают дезорганизацию плацентарной сосудистой системы из-за нарушенного HIF-сигнального ответа. Интересно, что направленный блок *Cited2* в трофобластах, но не в эндотелиальных клетках, нарушает формирование капиллярного паттерна в плаценте. Специфический для сердца нокаут *Cited2* выявил сходные миокардиальные и коронарные сосудистые аномалии, показывая, что передача сигналов как трофобластами, так и кардиомиоцитами влияет на локальный рост и развитие капилляров.

Напротив, недавнее исследование Rhee и соавт. продемонстрировало необходимость передачи сигналов эндотелиальными клетками для регуляции развития сердца. Авторы показали отсутствие нормальной дифференцировки левого желудочка, когда ремоделер хроматина *Ino80* был нокаутирован в клетках-предшественниках коронарных сосудов или во всем эндотелии с более тяжелым патологическим фенотипом при эндотелиально-специфическом нокауте (ЭСН). К сожалению, это исследование не включало оценку плаценты, чтобы определить, влияет ли ЭСН на развитие плаценты. *Ino80* — это универсальный промотор клеточной пролиферации, а нарушение путей пролиферации эндотелиальных клеток может лежать в основе врожденных дефектов, оказывая воздействие как на сердце, так и на плаценту.

Важно отметить, что многие исследования на мышах, посвященные генам, необходимым для развития сердца, демонстрируют общий фенотип, обычно описываемый как эмбриональная летальность, который при дальнейшем анализе обусловлен пороком развития плацентарного сосудистого дерева, например, у нулевых мышей *Hand1* и *Nkx-2.5*. Необходимо понимание роли этих генов в развитии как плаценты, так и сосудов. Недавно консорциум «Расшифровка механизмов нарушений развития» (Deciphering the Mechanisms of Developmental Disorders, DMDD) продемонстрировал сильную корреляцию между сердечными и сосудистыми аномалиями и дефектами плаценты. Кроме того, в исследовании общие гены влияли на морфологию сердца и сосудов.

Кластерный анализ Jones с соавт. выявил, что пути, участвующие в формировании сердечной петли, паттерне и симметрии левого / правого отделов сердца, развитии мышц и синтезе АТФ, были значительно подавлены в плацентах плодов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС) по сравнению с группой здоровых новорожденных, что указывает на нарушение путей, связанных с развитием сердца и плаценты (рис. 1).

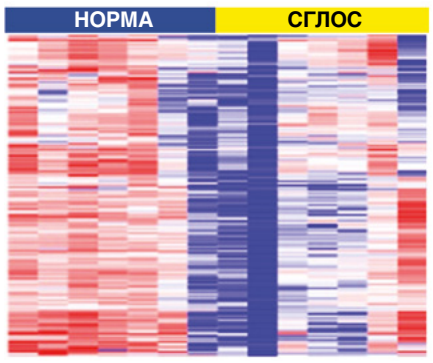


Рисунок 1. Тепловая карта профилей секвенирования РНК доношенных плацент от беременностей со СГЛОС у плода и контрольных образцов, соответствующих гестационному возрасту. Статистически значимые различия включают гены, ответственные за определение симметрии, левого / правого паттерна, образование петли сердца, развитие сердца, комплекс гистосовместимости (МНС) и синтез АТФ

ПРИЧИНА ИЛИ СЛЕДСТВИЕ?

Основываясь на исследованиях кровотока и ремоделирования сердца во время внутриутробного развития, можно предположить, что плацентарная дисфункция способна в значительной степени содействовать формированию ВПС. Неизвестно, способствует ли плацента возникновению ВПС или нарушение общих путей развития способствует плацентарной дисфункции и ВПС.

Аномалии развития, которые нарушают нормальный кровоток через сердце плода (включая неправильную плацентацию и формирование сосудистого дерева хориона с последующим нарушением кровотока), могут приводить к возникновению ВПС. Изменение плацентарной гемодинамики способно повлиять как на кровоток в пупочной вене, так и на отток крови по пупочной артерии. Например, нарушение кровотока по магистральным сосудам плаценты у куриных эмбрионов благоприятствует формированию пороков развития структур сердца. Выраженность дефекта зависит от кровотока: чем больше ограничены пути оттока, тем значительнее патологические фенотипические проявления со стороны различных структур сердца.

Исследование фетоплацентарного кровообращения с помощью ультразвуковой доплерографии у плодов с ВПС привело к противоречивым результатам. Доказательства более низкого церебрального сосудистого сопротивления, то есть сохранения мозгового кровообращения, были продемонстрированы в нескольких работах, но, вероятно, они различаются в зависимости от типа порока сердца.

Тем не менее большинство паттернов кровотока находятся в пределах нормы. Поскольку антенатальная диагностика ВПС чаще всего происходит во II триместре беременности, эти клинически поддающиеся измерению показатели фактически применяются спустя большой промежуток времени после формирования порока сердца и могут не отражать ранние гемодинамические нарушения, способствующие этиологии ВПС. Нарушение кровотока может произойти намного раньше во время беременности с обширным ремоделированием сердца для компенсации нарушенной гемодинамики.

Ремоделирование сердца также происходит в ответ на гипоксию, которая увеличивает экспрессию *VegFR-3* (*Flt4*) и впоследствии — *VegFC*. Этот сигнальный путь лежит в основе васкуло- и ангиогенеза и развития сердца плода. Было показано, что *Gadd45G* чувствителен к гипоксии в тканях сердца во время ишемии, что приводит к апоптозу кардиомиоцитов, фиброзу и дисфункции левого желудочка. Изоформа *Gadd45A* в плаценте также индуцируется гипоксией и способствует плохой миграции трофобластов. Нарушение плацентации, отложение фибрина и снижение дифференцировки плацентарной сосудистой сети влияют на функцию газообмена в плаценте. Вследствие этого уровень кислорода, доступного плоду посредством пупочной вены, может быть снижен, что также способно привести к ремоделированию сердца, вызванному гипоксией.

Во время имплантации материнские сигналы направляют инвазию эмбриональных клеток в децидуальную оболочку, а иммунная система матери определяет глубину инвазии трофобласта. Нарушения в маточной передаче сигналов или сверхактивный материнский иммунный ответ могут ограничивать инвазию, приводя к плацентарной недостаточности и сопутствующим аномалиям развития сердца. После установления маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровообращения воздействие материнской или внешней среды через материнское кровообращение может напрямую влиять на развитие плаценты и сердца или косвенно — на рост и развитие сердца посредством неправильной передачи сигналов от дисфункциональной плаценты.

Рисунок 2. Подавление воспалительной реакции в плаценте предотвращает формирование ВПС. Срезы с гематоксилином и эозином сердца эмбриона мыши на фоне воспалительных изменений в плаценте и терапии анти-TNF-α по сравнению с контролем. График представляет толщину стенки левого желудочка

В то время как существующее понимание причин ВПС в основном сосредоточено на генетической этиологии, эпидемиологические и экспериментальные исследования также подтверждают огромный вклад окружающей среды. Кандидат медицинских наук Л.И. Линаск (2013) предположила, что материнская среда может влиять на развитие сердца. В многочисленных наблюдательных исследованиях поливитамины и добавки фолиевой кислоты ассоциируются со снижением риска ВПС. Предполагаемые механизмы касаются как синтеза ДНК, так и метилирования. Этому вопросу посвящены многочисленные фундаментальные и трансляционные исследования. Их авторы связывают материнскую гиперлипидемию с повышенным риском ВПС, а гестационный диабет сильно коррелирует с некоторыми ВПС в исследованиях на мышах. Эксперименты на них показывают, что дефицит фолиевой кислоты в сочетании с другими воздействиями окружающей среды приводит к аномалиям развития сердца, в то время как введение высоких уровней фолиевой кислоты мышам до беременности предотвращает ВПС.

СТАТУС ПЛАЦЕНТЫ

Сложная структура плацентарного барьера гарантирует, что материнские лейкоциты в большом количестве не попадут к плоду, и это определяет толерогенный статус плаценты. Тем не менее материнские клетки (называемые микрохимерными) могут преодолевать барьер и через кровоток плода проникать в его органы, включая печень, легкие, поджелудочную железу и сердце. Многочисленные исследования выявили материнские микрохимерные клетки (ММК) в тканях сердца новорожденных, умерших в результате его блокады при неонатальной волчанке. В экспериментах в сердцах эмбрионов найдены воспалительные макрофаги, при этом фенотип ММК подобен материнским воспалительным моноцитам, обнаруженным в плаценте.

Анализ хемокинов в сердце и печени эмбрионов выявил эмбриональный кардиальный (но неспецифический для печени) профиль хемокинового лиганда, который соответствовал реципрокным хемокиновым рецепторам на материнских клетках как в плаценте, так и в сердце. Возникает вопрос: что вызвало изменение микроокружения развивающегося сердца? Манипулирование материнским ответом нейтрофилов на ранних сроках гестации может подготовить плаценту, а затем и сердце эмбриона к провоспалительной среде. Таким образом, существует и механистическая парадигма, согласно которой нейтрофильное воспаление во время беременности способно препятствовать нормальному развитию сердца, являясь прямым следствием нарушения развития плаценты. Эта информация открывает возможность ранней диагностики и потенциального внутриутробного лечения ВПС.

Окончание на стр. 8

РОССИЙСКИЕ БИОТЕХНОЛОГИИ

Заподозрить поломку в генах можно уже в первую неделю жизни ребенка

Правительство Российской Федерации запустило программу расширенного неонатального скрининга — обследования новорожденных на наличие наследственных заболеваний, которые представляют серьезную угрозу жизни и здоровью ребенка

Начиная с 2023 года такой скрининг проводится по всей стране и включает теперь 36 нозологий вместо пяти прежних. Необходимые для этого изменения внесены в государственную программу «Развитие здравоохранения» и утверждены Михаилом Мишустиным. Данное исследование направлено на обнаружение тяжелых заболеваний до появления их клинических симптомов, что позволяет своевременно оказывать детям эффективную медицинскую помощь. Российская научно-производственная компания «ГЕНЕРИУМ» одной из первых разработала и обеспечивает бесперебойную работу программы тест-системами сразу по нескольким нозологиям. Редакция газеты «Педиатрия сегодня» побеседовала с **членом-корреспондентом РАН, вице-президентом по внедрению новых медицинских технологий АО «ГЕНЕРИУМ» Дмитрием Анатольевичем Кудлаем** о целях неонатального скрининга и задачах, которые стоят перед российскими биотехнологами.

— Дмитрий Анатольевич, что такое неонатальный скрининг и зачем он проводится?

— Скрининг — ориентировочный процесс сортировки. Визуально его можно представить как просеивание через сито, чтобы отделить, предположительно, имеющих заболевание от тех, кто, также предположительно, не обременен им. Скрининг не дает определенности, а лишь указывает на вероятный риск наличия искомого заболевания (или его отсутствие). Цель скрининга — выявить во внешне здоровой популяции ее представителей с более высоким риском заболевания или патологического состояния, чтобы предложить им более раннее лечение или вмешательство. Это, в свою очередь, позволит обеспечить улучшение состояния здоровья некоторых из прошедших обследование. Популяционный скрининг новорожденных позволяет своевременно выявлять детей с рядом врожденных (в том числе смертельных) заболеваний до манифестации клинических проявлений, при которых доступны эффективное лечение и профилактика серьезных осложнений.

В 2023 году наша страна вступила в эпоху расширенного неонатального скрининга. Число искомых нозологий увеличено с 5 до 36 и включает иммунодефициты, или врожденные ошибки иммунитета, спинальную мышечную атрофию (СМА) и группу болезней обмена. Программа расширенного неонатального скрининга проводится в 10 лабораториях для всех субъектов РФ.

— Что именно в области неонатального скрининга делает «ГЕНЕРИУМ»?

— Различными методами анализа биологических образцов (биохимическими, биофизическими, иммунологическими, цитогенетическими, молекулярно-генетическими и др.) уже можно диагностировать сотни редких заболеваний. Все эти методы часто развиваются в зависимости от целеполагания конкретного государства.

Когда в нашей стране обозначили цели снижения детской смертности через расширение системы неонатального скрининга, мы поняли, что можем быть полезны со своими компетенциями в области диагностических биотехнологий, наработанными в период COVID-19, когда мы экстренно создали и внедрили диагностические платформы на основе ПЦР, LAMP, ELISA и ELISPOT. Задача стояла такая: создать систему детекции врожденных ошибок иммунитета и СМА. В результате нами была разработана диагностическая система «ИММУНО-БИТ» для количественного определения ДНК TREC и KREC методом ПЦР в режиме реального времени. Позже, дополнив ее качественным каналом детекции гена *SMN1*, мы получили ТК-SMA.

Процесс созревания лимфоцитов в тимусе и костном мозге сопровождается формированием клеточных рецепторов с перестройкой генов в цепи ДНК. Побочным продуктом каждой такой перестройки являются кольцевые фрагменты ДНК. Эти молекулы получили название TREC (T-cell Receptor Excision Circle) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle). Кольца TREC сопровождают созревание практически всех Т-лимфоцитов, KREC — всех В-лимфоцитов и, таким образом, служат маркерами их количества и функциональных характеристик. Если мы выявляем снижение количества TREC, речь идет о дефекте развития Т-клеток, KREC — о дефекте В-клеточного звена, влекущем за собой неспособность полноценно вырабатывать антитела. Анализ может быть проведен как с использованием цельной крови, так и с ДНК, полученной из сухих пятен крови, собираемых в ходе скрининга новорожденных.

В абсолютном большинстве случаев причина СМА заключается в гомозиготной делеции гена *SMN1* в седьмом экзоне. Для скрининга СМА мы используем тот же ПЦР-РВ, мишенью которого служит нативный, неизмененный ген. Если идет амплификация — ребенок здоров, в противном случае подозреваем СМА и отправляем малыша на дообследование.

> В текущем году программа неонатального скрининга в России расширена с 5 до 36 нозологий — это иммунодефициты, или врожденные ошибки иммунитета, спинальная мышечная атрофия, а также группа болезней обмена

— Какие горизонты это открывает для системы здравоохранения?

— По современным данным, до 1 % населения Земли страдает иммунодефицитами, при этом 90 % этих людей не подозревают о своем диагнозе. При сложных иммунодефицитных состояниях, когда необходима трансплантация, чем раньше будет выявлена необходимость в такой дорогостоящей и сложной терапии, тем она будет более эффективной. Например, трансплантация стволовых клеток, проведенная до 3-месячного возраста, эффективна в 92–96 % случаев, а после 6 месяцев — уже только в 50–60 %. То же самое касается и СМА. Чем раньше начато лечение, тем оно эффективнее. Вот почему критически важен скрининг новорожденных. Он ожидаемо способствует снижению таких показателей, как уровень младенческой смертности и смертности детей раннего возраста, уровень инвалидизации детей, а кроме того, позволяет снизить социально-экономические последствия тяжелых врожденных патологий.

— В чем состоят преимущества российских тест-систем?

— Количественная оценка TREC уже применяется в США и части Европы, однако наша платформа позволяет одновременно оценивать функциональное состояние как В-, так и Т-клеток без увеличения финансовой нагрузки на систему здравоохранения.

Сегодня количественный анализ TREC и KREC в сухих пятнах крови на картах неонатального скрининга стал методом выбора для тестирования врожденных ошибок иммунитета в России и за рубежом. Количественные характеристики платформы позволяют выявлять не только тяжелые иммунные патологии, но и незначительные отклонения от нормы. Это дает возможность мониторинга изменений в динамике после проведенного лечения или во время диспансерного наблюдения за детьми из группы риска по иммунодефициту.

Кстати, этот метод можно использовать не только для выявления иммунодефицитов, но и при оценке состоятельности иммунной системы во всех возрастных группах детей и взрослых. Сейчас ведется научная работа по применению методики у пациентов с ВИЧ, COVID-19, туберкулезной инфекцией и онкологическими заболеваниями.

— Каковы результаты внедрения программы расширенного неонатального скрининга?

— Уже в первые дни стартовавшей в Екатеринбурге программы обнаружен первый ребенок со СМА. Скрининг проводился с помощью нашей тест-системы «ТК-SMA». В ходе исследования была выявлена мутация в гене *SMN1*. Это позволило заподозрить врожденный дефект, провести углубленный молекулярный анализ в Медико-генетическом научном центре имени академика Н.П. Бочкова, установить окончательный диагноз и подобрать терапию. Ранее диагноз СМА устанавливался после манифестации клинических симптомов, что приводило к необратимой потере двигательных нейронов. Сегодня российские биотехнологии позволяют заподозрить наличие генетической поломки уже на первой неделе жизни ребенка, что дает возможность вовремя назначить эффективное лечение и улучшить прогноз течения заболевания. За первые 3 месяца расширенного скрининга в России удалось выявить и оказать необходимую помощь десятку малышей с врожденными нарушениями.

ИНФОГРАФИКА

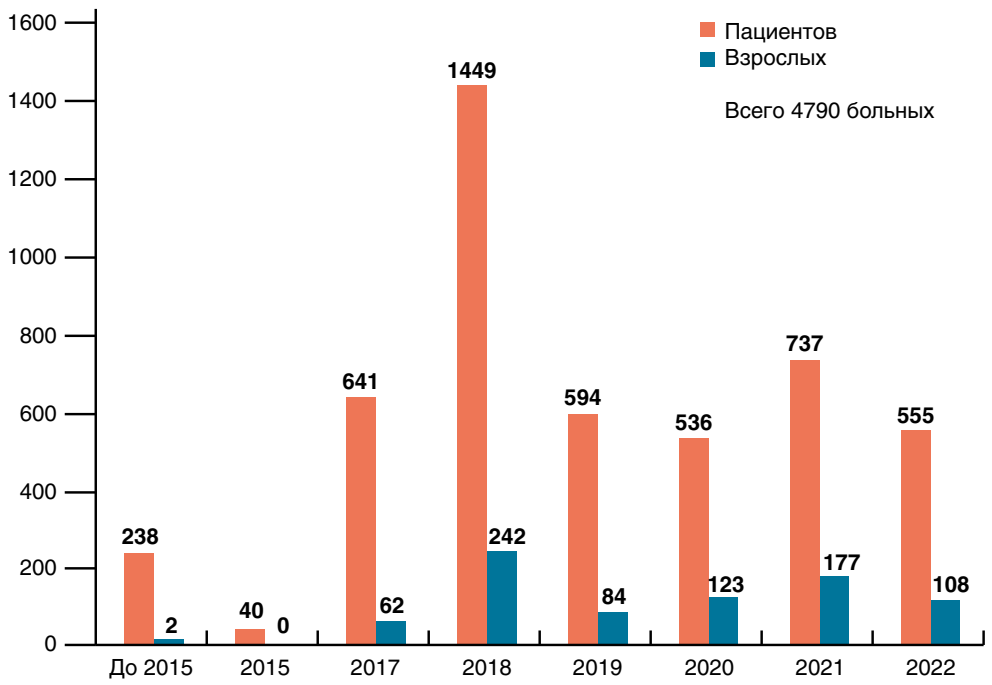
Новости Российского регистра первичных иммунодефицитов

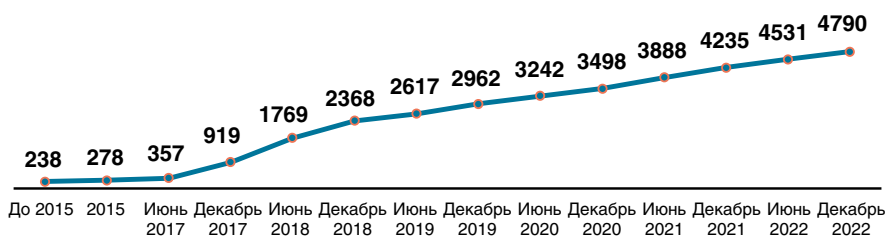
Анна Александровна МУХИНА

К.м.н., аллерголог-иммунолог, главный куратор регистра НАЭПИД, научный сотрудник отдела эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Динамика численности пациентов регистра (4790 больных)

В 2022 г. регистр пополнился 555 пациентами, из них — 446 детей и 108 взрослых*
(возраст на текущий момент)

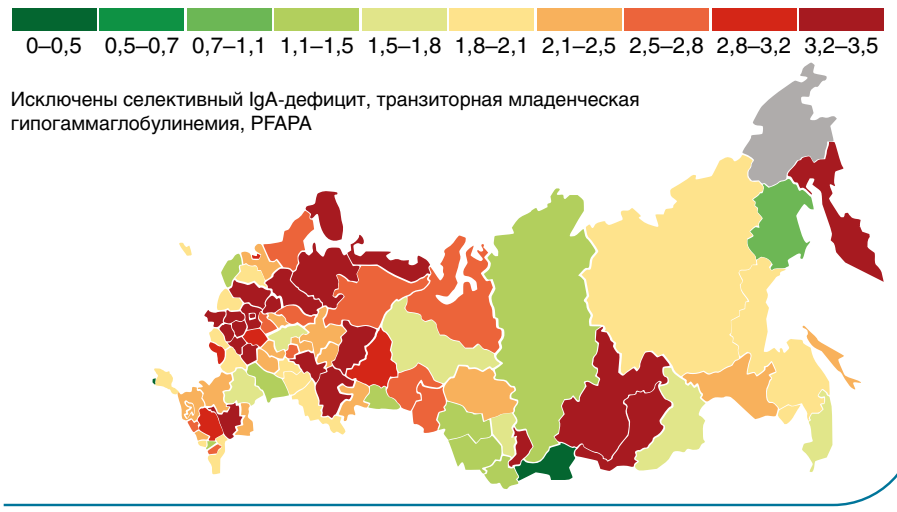




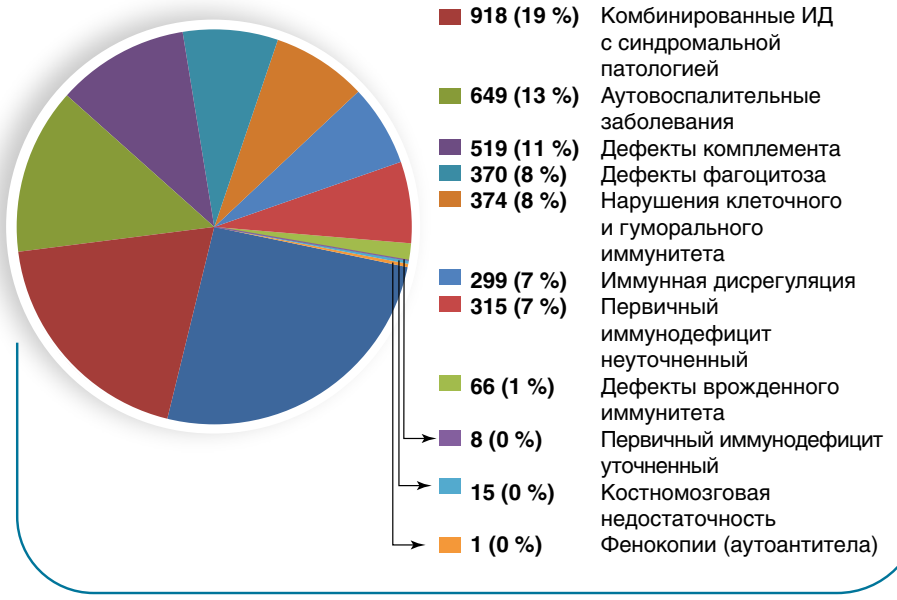
* 18+ на момент постановки диагноза

Распространенность ПИДС по регионам РФ (4170 случаев)

На 100 тыс. населения



Частота нозологических форм ПИДС (4786 случаев)



Нарушения клеточногои гуморального иммунитета (374 пациента)

Комбинированный иммунодефицит неуточненный	108
Т– В+ ТКИН	104
Т– В– ТКИН	72
Комбинированный иммунодефицит	73
ТКИН неуточненный	15
ТКИН неуточненный, синдром Оменна	1
Полигенный комбинированный иммунодефицит	1

Всего 374 пациента

Национальная ассоциация экспертов в области ПИД фиксирует непрерывный рост числа пациентов

Нарушения гуморального звена иммунитета (1228 пациентов)

Значительное снижение как минимум двух классов Ig	472
Гуморальные нарушения с нормальным уровнем В-клеток	445
Х-сцепленная агаммаглобулинемия	199
Агаммаглобулинемия неуточненная	47
Несемейная гипогаммаглобулинемия	19
Неклассифицируемые нарушения гуморального звена	18
Наследственная гипогаммаглобулинемия неуточненная	14
Значительное снижение всех классов Ig	10
Значительное снижение IgG и IgA	3
	1

Всего 1128 пациентов

Комбинированные иммунодефициты с синдромальной патологией (918 пациентов)

Нарушения репарации ДНК	289
Дефекты тимуса с сопутствующей синдромальной патологией	278
Синдром Вискотта — Олдрича	179
Гипер-IgE синдромы (HIES)	56
ИД в сочетании с костными дисплазиями	36
Синдром Кабуки	36
Хромосомный дефект	22
Другие заболевания, сопровождающиеся ИД	9
Ангидротическая эктодермальная дисплазия с ИД	8
Врожденный дискератоз	3
Синдром Видемана — Штайнера	1
Дефекты витамина B_{12} и метаболизма фолатов	1

Всего 918 пациентов

Дефекты фагоцитоза (370 пациентов)

Тяжелая врожденная нейтропения	176
Дефект окислительной активности фагоцитов	167
МоноМАС-синдром	16
Дефект фагоцитоза неуточненный	6
Дефекты подвижности фагоцитов	5

Всего 370 пациентов

Дефекты комплемента (519 пациентов)

Наследственный ангионевротический отек 1-го типа	406
Ангионевротический отек неуточненный	46
Наследственный ангионевротический отек 2 типа	37
Наследственный ангионевротический отек с нормальным уровнем С1-ингибитора	19
Дефект комплемента неуточненный	8
Дефект комплемента уточненный	3

Всего 519 пациентов

Костномозговая недостаточность (15 больных)

Врожденный дискератоз	7
MIRAGE	3
Синдром атаксии с панцитопенией	2
Анемия Фанкони	2
Цереброретинальная микроангиопатия с кальцификатами и кистами (синдром Коутса плюс)	1

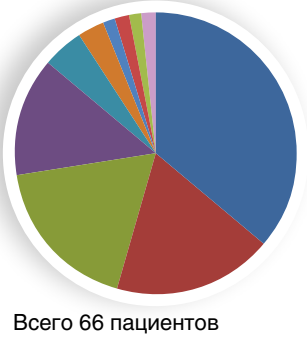
Всего 15 пациентов

Иммунная дисрегуляция (299 пациентов)

- 63 Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром неуточненный
- 51 Лимфопролиферативные заболевания, ассоциирующиеся с вирусом Эпштейна — Барр
- 45 Дефекты Т-регуляторных клеток
- 38 Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
- 25 Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз без гипопигментации
- 24 Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
- 24 Аутоиммунные состояния с лимфопролиферацией или без нее
- 16 Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, соматические мутации
- 13 Состояния иммунной дисрегуляции неуточненные

Всего 299 пациентов

Дефекты врожденного иммунитета (66 больных)



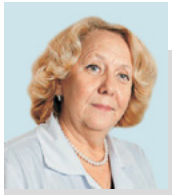
- 24 Хронический кожно-слизистый кандидоз
- 12 Менделевская предрасположенность к микобактериальным заболеваниям
- 12 WHIM-синдром
- 9 Дефект врожденного иммунитета неуточненный
- 3 Синдром Ивмарка (изолированная врожденная аспления)
- 2 Предрасположенность к тяжелым вирусным инфекциям
- 1 Остеопетроз
- 1 Дефект сигнального пути толл-подобного рецептора
- 1 Гидраденит
- 1 STAT2-дефект

Всего 66 пациентов

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Профилактика туберкулезной инфекции у детей и подростков

Согласно концепции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) профилактика туберкулезной инфекции (ТИ) у детей должна быть приоритетом в борьбе с заболеванием. Благодаря ее успехам с 2018 по 2019 год смертность от туберулеза в Европейском регионе снизилась на 9,4 %, а в мировом масштабе — на 3,7 %. Но останавливаться на достигнутом еще рано.



Валентина Александровна АКСЕНОВА

Д.м.н., профессор, главный внештатный детский фтизиатр Минздрава России, Москва

ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ ДИНАМИКА

В последнее десятилетие показатели заболеваемости ТИ в нашей стране снизились. Доля детей от 0 до 14 лет в структуре больных туберкулезом сохраняется примерно на одном уровне, а от 15 до 17 лет — сокращается (3,3 и 1,2 % соответственно в 2022 году). Тем не менее ежегодно в России 1 % детской популяции от 0 до 17 лет впервые инфицируется микобактериями туберкулеза (МБТ). В результате формируется довольно большой резервуар с потенциальным риском развития активных форм туберкулезного процесса. Одно из главных мест в контроле за ТИ занимают профилактика и своевременная диагностика (скрининг). Важная особенность туберкулеза состоит в том, что в течение длительного времени после заражения инфекция протекает в латентной фазе, когда никаких тревожных симптомов еще нет, но уже возможны и диагностика, и превентивная терапия.

Приоритетом в борьбе с детским туберкулезом является профилактика заболевания. Своевременная вакцинация против него в раннем возрасте обеспечивает предупреждение тяжелых распространенных форм ТИ у детей, снижая риск летальных исходов. Основной же метод выявления ТИ в педиатрической практике — иммунодиагностика, основанная на определении гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ) в ответ на присутствие микобактерий в организме. В 90 % случаев активный туберкулез у детей и подростков выявляется на этапе профилактики при проведении скрининговых тестов. Для осуществления качественного скрининга инфекции требуются эффективные тесты с высокой чувствительностью и специфичностью.

ПРОБА МАНТУ

Обычно в качестве скрининга используют специфические кожные тесты. Внутрикожная проба Манту с туберкулином применяется в клинической практике более века. По своему составу туберкулин — это сложное соединение. На его введение возникает ответная реакция ГЧЗТ (положительная туберкулиновая проба) у привитых вакциной БЦЖ против туберкулеза (поствакцинальная аллергия) и у инфицированных микобактериями туберкулеза (инфекционная аллергия). Учитывая такую низкую специфичность (проба может быть положительной и у здоровых, и у больных), сама по себе положительная реакция Манту не является стопроцентным доказательством инфицирования туберкулезом. Результатом неверной интерпретации могут оказаться либо необоснованное назначение профилактической противотуберкулезной терапии, либо недооценка положительной реакции (которую легко принять за проявления поствакцинальной аллергии) и опоздание с выявлением и лечением имеющегося туберкулеза.

Проба Манту сегодня применяется лишь у детей до 7 лет главным образом для того, чтобы узнать, есть ли у ребенка реакция на вакцину БЦЖ и нужно ли его повторно вакцинировать в 7 лет. А чтобы выявить скрытую форму туберкулеза и определить группу риска для проведения превентивного лечения, нужны уже другие исследования.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕСТЫ

С 2009 года в России используют современные диагностические тесты ТИ, разработанные специалистами после расшифровки генома микобактерии туберкулеза. Один из них — проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР),

Окончание на стр. 8

TK·Sma

КОМБИНИРОВАННОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА ПИД И СМА

Набор реагентов TK-SMA – скрининг первичных иммунодефицитных состояний и спинальной мышечной атрофии с первых дней жизни ребенка[1,2]

РУ РЗН № 2022/18080 от 23.08.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Неонатальный скрининг с «TK-SMA»

- Автоматическое выделение ДНК
- Количественное определение ДНК TREC и KREC[2]
- Выявление гомозиготной делеции экзона 7 гена SMN 1[2]

Generium

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

1. Гордукова М.А. и соавт. «Определение референсных интервалов TREC и KREC для скрининга новорожденных с иммунодефицитными состояниями в РФ» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 3. С. 527-538. doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-527-538
2. Инструкция к набору «TK-SMA»

Реклама

ИНФОГРАФИКА

Новые возможности терапии первичных иммунодефицитов

Подходы к терапии пациентов, страдающих первичным иммунодефицитом (ПИД), активно меняются по мере накопления новых данных о заболевании, а также разработки новых методов лечения и препаратов.

Елена Александровна ЛАТЫШЕВА

Д.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии факультета МБФ ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель отделения иммунопатологии клиники ФГБУ «ГНЦ „Институт иммунологии" ФМБА России», Москва

Лечение врожденных ошибок иммунной системы
(первичных иммунодефицитов, ПИД)

- Заместительная терапия
- Антибактериальная/противогрибковая/противовирусная терапия
- Лечение осложнений иммунной дисрегуляции
- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)
- Генная терапия

Клинические диагнозы до постановки ПИД

- Рецидивирующие пневмонии
- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
- Бронхоэктатическая болезнь
- Саркоидоз
- Туберкулез
- Опухоли

Антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия

- Используются прежние схемы
- Желательно выявить возбудителя — он может стать ключом к диагностике ПИД
- Длительность терапии должна в 1,5–2 раза превышать стандартный курс
- Для инициальной терапии используют антибактериальные препараты широкого спектра действия
- Накапливается опыт борьбы с лекарственными осложнениями у пациентов с ПИД

Осложнения иммунной дисрегуляции

- Онкологические / гематологические заболевания — настораживающий симптом ПИД
- Пациенты с тяжелыми инфекционными проявлениями и стойкими иммунными нарушениями после курсов терапии могут иметь ранее не диагностированные врожденные ошибки иммунной системы
- Возникает вопрос: что первично, образно говоря, яйцо или курица?

Моноклональные антитела, используемые для лечения ПИД

- Абатацепт (CTLA4, LRBA)
- Ритуксимаб (анти-CD20)
- Анакинра (блокирует ИЛ-1)
- Тоцилизумаб (блокирует рецептор ИЛ-6)

Новые таргеты, применяемые при ПИД

Ингибиторы малых молекул — ингибиторы янус-киназ

- Малые молекулы легко проникают в клетку и ингибируют синтез белков сингнального пути JAK-STAT
- Тофацитиниб, руксолитиниб — JAK-1, -2 (STAT3-GOF, STAT1)
- Лениолизиб, немирализиб (клинические исследования) — ингибиторы PI3Kδ(APDS-1, -2)
  - δSTAT1, STAT3-GOF — аутоиммунные нарушения и лимфопролиферация
  - δингибиторы янус-киназ блокируют более 17 цитокинов (связи с шестью основными семействами рецепторов) JAK-STAT сигнального пути (ИЛ-1, -2, -7, -15, -21)

Вирус-специфические Т-клетки

- Разработаны для лечения от некоторых вирусов (цитомегало- и аденовирус, вирус Эпштейна — Барр) в пре- и посттрансплантационный период
- Получают из стволовых клеток донора
- В текущих клинических исследованиях эффективность составляет 75–92 %
- Используются библиотеки пептидов антигенов вирусов для получения клеточных линий в короткие сроки (менее двух недель)

ТГСК

- Неонатальный скрининг — новая эра трансплантации — до развития инфекционных осложнений
- Число ПИД с положительным исходом трансплантации растет благодаря:
  - ранней постановке диагноза
  - использованию HLA-типирования высокого разрешения
  - более качественной подготовке донорского материала
  - совершенствованию протоколов кондиционирования
  - совершенствованию клеточных инженерных технологий

Генная терапия

- Созданный генно-инженерным путем вектор вносит исправленный ген в процессе аутологичной трансплантации
- Наиболее изученные ПИД в отношении генной терапии:
  - Х-сцепленные тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИН)
  - АДА-ТКИН (мутация с дефицитом аденозиндезаминазы, АДА)
  - Х-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь
  - синдром Вискотта — Олдрича

Редактирование генов

- Создание разрыва двухцепочечной ДНК обеспечивает субстрат для эндогенной репарации ДНК:
  - либо «выбивать» гены
  - либо вставлять терапевтическую ДНК, содержащую необходимую последовательность нуклеотидов
  - Нуклеазы цинкового пальца (ZFN), TALEN, CRISPR/CAS9 — доступные на сегодняшний день платформы

БЛАГОТВОРИТЕЛЬНЫЙ ФОНД ПОМОЩИ ДЕТЯМ И ВЗРОСЛЫМ С НАРУШЕНИЯМИ ИММУНИТЕТА «ПОДСОЛНУХ» ОСНОВАН В 2006 ГОДУ.

«ПОДСОЛНУХ» – первая и единственная организация, которая занимается проблемой первичного иммунодефицита в России системно.

Фонд обеспечивает жизненно необходимым дорогостоящим лечением пациентов, страдающих опасными для жизни заболеваниями иммунной системы, оказывает правовую и психологическую поддержку подопечным, поддерживает программы по повышению осведомленности в области иммунных заболеваний.

Фонд сотрудничает с ведущими экспертами в области иммунологии, педиатрии и ревматологии и с профильными медицинскими учреждениями по всей стране. Команда Фонда проводит «Пациентские школы», реализует программы психологической поддержки взрослых и детей, создан и развивается Пациентский комитет.

ОСНОВНЫЕ ПРОЕКТЫ:

«ДОСТУПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ» – обеспечение лекарственным препаратами, оплата медицинских услуг и транспортных расходов.

«ПРАВОВОЙ ИММУНИТЕТ» – системная защита прав пациентов, юридическая и правовая помощь, развитие юридической грамотности семей.

«ЯРКИЙ МИР» – развитие, социализация, психологическая поддержка и творческое развитие детей в клиниках

«ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПРОЕКТ» – освещение проблематики о первичном иммунодефиците, акции и мероприятия.

«СОЦИАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ» – оказание помощи подопечным в трудной жизненной ситуации.

Учредители Фонда – кинорежиссер и продюсер Тимур Бекмамбетов и художник, продюсер Варя Авдюшко.

Фонд придерживается правил строгой отчетности перед благотворителями

СОЦИАЛЬНЫЕ ГАРАНТИИ ПРИ УСТАНОВЛЕННОЙ ИНВАЛИДНОСТИ

Социальная льгота	Ответственный орган (учреждение)
Лекарственное обеспечение	Ответственный орган (учреждение)
Технические средства реабилитации	Региональный минздрав
Санаторно-курортное лечение	Фонд социального страхования (спец. ресурсный центр)
Индивидуальная программа реабилитации (спецрекомендации)	В зависимости от спецификации По большей части — Фонд социального страхования
Денежные выплаты: соцпенсия по инвалидности • ежемесячная — для детей-инвалидов; • ежемесячная по уходу за ребенком/инв. детства 1-й группы; • ежемесячная — взрослые инвалиды 1-й, 2-й, 3-й групп; Страховая / государственная пенсия с индексацией — взрослые инвалиды 1-й, 2-й, 3-й групп	Пенсионный фонд
Проезд на железнодорожном транспорте до места лечения и обратно / возмещение	Фонд социального страхования
Налоговые вычеты и налоговые льготы	Работодатель
Вычет: исчисляется с НДФЛ (13 %) при официальном трудоустройстве	
Льготы: освобождение от уплаты налогов/снижение ставки (имущество, земля, транспорт)	Налоговый орган
Трудовые: доп. дни отпуска, неполное рабочее время, отказ от направления в командировку и др. гарантии	Работодатель
Образовательные: приоритетное право на зачисление в школы (детсады), льготное поступление, упрощенный режим сдачи ЕГЭ, соцстипендии, особые условия (спецсреда, учебники и т.д.)	Образовательные учреждения
Компенсация на оплату жилищных помещений, коммунальных платежей (доля инвалида) — 50 %	Поиск ответственного органа через МФЦ
Жилищные (соцнайм/безвозмездное пользование/обмен)	Администрация (района, города)
Освобождение от уплаты госпошлины в судах; нотариальные услуги — 50 %	Суды, нотариус
В некоторых регионах законы субъектов предусматривают дополнительные льготы (нужно проверять в региональном законодательстве и/или через МФЦ). в Москве:	
Бесплатная парковка	МФЦ/mos.ru
Социальное такси	МФЦ/mos.ru
Бесплатный\льготный проезд в общественном транспорте	Фонд социального страхования/mos.ru
Ипотечные каникулы (1 и 2 группа)	Банк, в котором взята ипотека
Льготное питание	Департамент образования г. Москвы/mos.ru
Помощь при трудоустройстве	Департамент труда и соцзащиты г. Москвы/mos.ru
Единовременная материальная помощь	МФЦ/mos.ru
Региональные денежные выплаты (индексация): • ежемесячная компенсация по уходу; • ежемесячная компенсация по потере кормильца; • ежемесячная компенсация стоимости продуктов питания (до 3 лет)	МФЦ/mos.ru

Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма». ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70.
Тел. (495) 967-12-70, Факс (495) 967-12-68. www.novartis.ru. 452050/GenMed/A4/0522/0

НЕДИАГНОСТИРОВАННАЯ ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ДЕРЖИТ ДЕТЕЙ В ПЛЕНУ.

ПОМОГИТЕ ИМ ВЫРВАТЬСЯ — ЗАПОМНИТЕ ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ:

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА

БОЛЬ В ЖИВОТЕ

ЭТНИЧЕСКАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ*

ПОХОЖИЕ ПРИЗНАКИ У РОДСТВЕННИКОВ

Подробнее о заболевании

* Среди всех АВЗ для ССЛ в наибольшей степени характерна этническая распространенность. Самыми подверженными являются: евреи-сефарды (североафриканские, неашкеназские евреи), турки, арабы и армяне [1]. [1] Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the World. Arthritis Rheum. 2009 Oct 15; 61 (10): 1447–1453. doi: 10.1002/art.24458. Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов. Только для медицинских и фармацевтических работников.

Реклама

ДЕТСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Плацентарные дисфункции

при врожденных пороках сердца у плода: причина или следствие?

Окончание, начало на стр. 1

У беременных с преэклампсией имеется фенотип активированных нейтрофилов, что может вызывать более высокую частоту ВПС у детей таких мам. А раннее фенотипирование нейтрофилов беременных способно обеспечить ранний диагностический тест на ВПС плода. Наконец, раннее выявление плацентарного воспаления можно было бы нивелировать с помощью терапевтического вмешательства, например анти-TNF-α (рис. 2). Таким образом, противовоспалительная терапия способна восстановить нормальное эмбриональное, фетальное и постнатальное развитие и функцию сердца в качестве потенциальной альтернативы современным инвазивным внутриутробным и постнатальным вмешательствам для лечения ВПС.

Таким образом, для дальнейшего изучения роли плаценты в формировании врожденных пороков сердца необходимо сочетание клинических данных, образцов тканей человека, моделей мышей и исследований *in vitro*. Кроме того, важным этапом представляется выход за рамки исследования плаценты только во время родов и использование новых технологий для изучения плаценты во время беременности у женщин. Сбор образцов такой плаценты, а также использование образцов материнской крови на протяжении всей беременности при выявлении различных вариантов ВПС позволят установить, действительно ли изменения на этапе формирования плаценты проявляются в спектре ВПС и могут ли эти изменения быть идентифицированы путем оценки и характеристики биомаркеров в крови матери во время беременности.

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Профилактика туберкулезной инфекции у детей и подростков

Окончание, начало на стр. 5

разработанным в России в 2008 году и предназначенным для внутрикожного введения (препарат Диаскинтест). АТР содержит два антигена (CFP-10, ESAT-6), присутствующие в вирулентных штаммах МБТ и отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ. Действие препарата основано на выявлении клеточного иммунного ответа на специфические для инфекционных МБТ антигены. Внутрикожный тест с АТР обладает высокой чувствительностью (98–100 %), специфичностью (90–100 %) и отсутствием развития положительной реакции, связанной с вакцинацией БЦЖ. В 2017 году приказом Минздрава России № 124н от 21.03.2017 определен порядок проведения профилактических осмотров детей и подростков на ТИ. Дети до 7 лет обследуются с помощью пробы Манту, а старше 8 лет — АТР (Диаскинтест). В 2021 году переработаны клинические рекомендации «Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в общеобразовательных учреждениях». В них четко прописан алгоритм действий специалистов в случае отказа родителей или представителей ребенка от иммунодиагностики, а также уточнены возможности применения лабораторных тестов для раннего выявления ТИ. Например, иммунологический лабораторный тест на основе методики ELISPOT доказал высокую точность диагностики в разных группах населения, в том числе у людей с иммунодефицитами. Для его выполнения требуется только однократный визит в лабораторию, что особенно важно в период пандемий и ограниченного посещения медицинских учреждений.

В 2022 году ВОЗ опубликовала обновленные сводные руководящие принципы и новый оперативный справочник по диагностическим тестам ТИ, впервые порекомендовав для ее выявления и диагностики новый класс кожных тестов на основе антигенов МБТ, к которым относится и инновационный российский препарат Диаскинтест.

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ | СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Бесплатная подписка на газету http://abvpress.ru/registration

2 (27) 2023
Дата выпуска номера: 13 апреля 2023 г.

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

РЕДАКЦИЯ
Главный редактор: Александр Григорьевич Румянцев
Шеф-редактор: С.А. Агафонова

Редакционная группа:
Д.м.н., профессор Л.Л. Панкратьева
Д.м.н., член-корр. РАН Д.А.Кудлай
Д.м.н., профессор В.А. Аксенова
Д.м.н. Е.А. Латышева

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

Дизайн и верстка: С.С. Крашенинникова
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 № 230884.

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 ПИ № 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.