



№ 2 (02) 2019
СПЕЦВЫПУСК

ПЕДИАТРИЯ

СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

ОТ РЕДАКЦИИ

ШКОЛА



Александр
Григорьевич
РУМЯНЦЕВ

Президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук

Дорогие коллеги!

Конгресс иммунологов России в Новосибирске отличается от предыдущих организационной составляющей. Во-первых, это конгресс пяти иммунологических обществ с разными уставами, функциями и оперативной деятельностью. Руководителям профессиональных НКО нужно решить два кардинальных вопроса: что должно сделать общество для разработки и внедрения в практику единых клинических рекомендаций по всем нозологическим формам болезней иммунной системы и кто и как будет сертифицировать и аккредитовать специалистов иммунологов/аллергологов. Как следствие этого, важно, кто будет готовить медико-экономические стандарты и обсуждать тарифы на диагностику и лечение больных иммунологического профиля в стране.

Параллельно будут подняты вопросы о революционных изменениях в клинической и лабораторной иммунологии в связи со значительным увеличением нозологических форм болезней иммунной системы в МКБ-11, опубликованной в мае 2019 г. на английском языке. Нам предстоит провести перекодировку заболеваний и их детализацию в практической медицине. Количество нозологических форм ПИД достигло 380, значительно увеличилось число аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний. Мы вернулись к термину «вторичный иммунодефицит» в связи с широким использованием антител и иммунотоксинов к цитокинам, рецепторам иммунокомпетентных и соматических клеток, применением ТГСК и CAR-технологий. Эти группы пациентов помимо врачей, лечащих их, нуждаются в наблюдении иммунолога.

Должны быть пересмотрены образовательные стандарты для врачей. Необходимо вернуться к двухуровневой спецподготовке: базовой (терапия или педиатрия) и специалитету (иммунология/аллергология). Требуется обсудить программы подготовки специалистов, форму экзамена и ответственности обучающихся кафедр университетов и профессиональных НКО в этом вопросе.

Мы подготовили специальный номер, посвященный молекулярной и клинической иммунологии.

Аутовоспалительные заболевания – новая группа генетически детерминированных болезней иммунной системы

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) – это гетерогенная группа редких, в основном генетически детерминированных, заболеваний, обусловленных дисрегуляцией врожденного звена иммунитета, лихорадкой и клиническими признаками системного воспаления. Тяжелые формы заболевания, как правило, манифестируют в младенчестве, более легкие могут дебютировать во взрослом возрасте.



Анна
Леонидовна
КОЗЛОВА

Врач отделения иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

АВЗ условно могут быть разделены на две большие группы: моногенные заболевания, в основе которых лежит доказанный молекулярно-генетический дефект, и мультифакториальные формы, которые являются совокупностью определенных клинических и лабораторных признаков без доказанных генетических дефектов (табл. 1).

ИНФЛАММАСОМАПАТИИ

Инфламмасомапатии – представлены группой заболеваний, в основе которых лежит дефект рецептора врожденного иммунитета белка NLRP3 – криопирин. Мутация в гене NLRP3 вызывает криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) в одной из 3 форм: наиболее легкая – семейная холодная крапивница (FCAS, Familial Cold Autoinflammatory Syndrome), среднетяжелая форма – синдром Макла-Веллса (MWS, Muckle-Wells syndrome) и наиболее тяжелая форма – младенческое мультисистемное воспалительное

заболевание (CINCA/NOMID, Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous and Arthritis/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease).

Для клинической картины всех типов CAPS характерно наличие уртикарной сыпи и эпизодов лихорадки, однако выраженность симптомов зависит от формы заболевания. При FCAS лихорадка может быть не выражена, клинические признаки реализуются зачастую после воздействия холода и проявляются в виде конъюнктивита, сыпи и артралгий (рис. 1). Для MWS характерно наличие периодических эпизодов лихорадки, уртикарной сыпи, артралгии, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии (рис. 2).



Рис. 1. Пациент с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом: семейная холодная крапивница (FCAS)

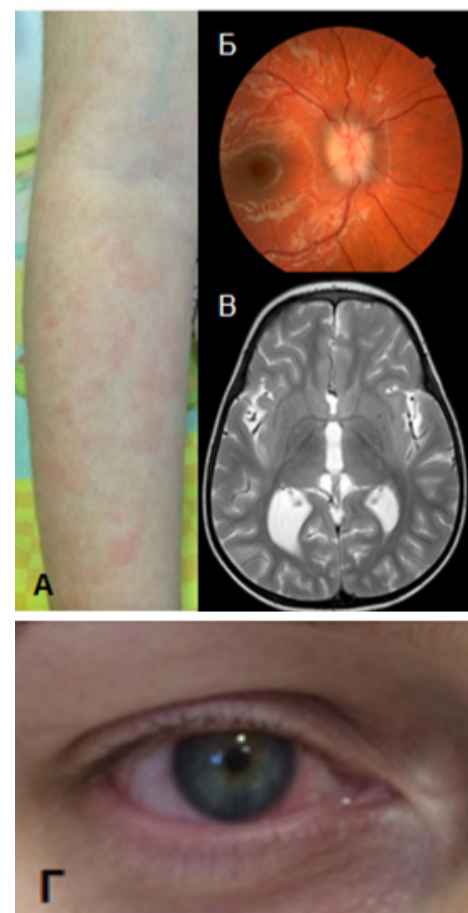


Рис. 2. Пациент с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом: синдром Макла-Веллса (MWS). А — уртикарная сыпь, Б — отек ДЗН, В — признаки гидроцефалии, асептических очагов в веществе головного мозга, Г — гиперемия конъюнктив глаз

Табл. 1. Рабочая классификация аутовоспалительных заболеваний

Инфламмасомапатии	Моногенные			Мульти-факториальные
	Интерферопатии I типа	Релопатии	Другие	
Семейная средиземноморская лихорадка (FMF)	Синдром Айкарди-Гутьерес (AGS)	Отулипания	Синдром DIRA	PFAPA
Криопиринопатии (CAPS)	Протеасом-ассоциированный синдром (PRAAS)	Синдром гаплонедостаточности белка A20 (HA20)	Синдром DITRA	Хронический небактериальный остеомиелит (CNO)
Синдром дефицита мевалонаткиназы (MKD)	Синдром SAVI	Синдром LUBAC	Синдром DADA2	Синдром Бехчета
TNF-ассоциированный периодический синдром (TRAPS)	Синдром COPA	Синдром CAMPS	Синдром Majeed	Синдром SAPHO
PSTPIP1-ассоциированный синдром (PAID)	Спондилохондродисплазия (SPENCD)	SHARPIN	Cherubism	Подагра
NLRP1-ассоциированный синдром (NAIAD)	ISG15-дефицит	HOIP, HOIL-1	NLRC4/MAS	Синдром Стилла

ШКОЛА

Аутовоспалительные заболевания – новая группа генетически детерминированных болезней иммунной системы

При самой тяжелой форме синдрома – CINCA/NOMID – лихорадка и высыпания носят постоянный характер, кроме того, для этого вида заболеваний характерны поражение центральной нервной системы с развитием менингоэнцефалита, гидроцефалии, поражение глаз в виде увеита и васкулита глазного дна (рис. 3). У всех больных развивается амилоидоз внутренних органов, в первую очередь почек, с развитием прогрессирующей полиорганной недостаточности. Для всех форм CAPS характерными являются нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ, СРБ, сыровоточного амилоида А. Для MWS и CINCA/NOMID характерно наличие нейтрофильного цитоза в ликворе.

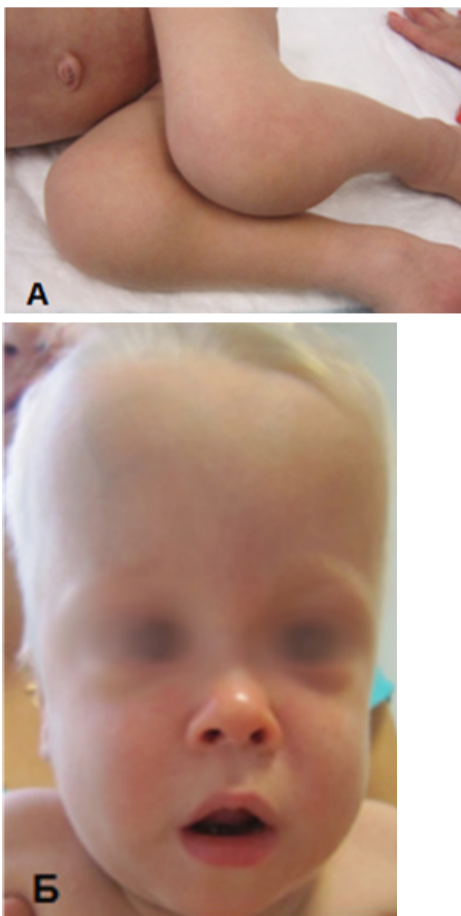


Рис. 3. Пациент с криопирин-ассоцированным периодическим синдромом: синдром NOMID/CINCA. А — деструктивный артрит, Б — лицевой дисморфизм

Наиболее хорошо изученным и давно известным заболеванием из группы АВЗ является семейная **средиземноморская лихорадка** (FMF, Familial Mediterranean fever), развитие которой связано с наличием мутаций в гене MEFV, кодирующем пирин, имеет аутомно-рецессивный тип наследования. Для FMF характерно наличие периодических атак, сопровождающихся лихорадкой, артралгиями, миалгиями, также наличие серозитов, чем обусловлены жалобы пациентов на боли в груди и абдоминальные боли.

Для другого заболевания – **пирин-ассоцированного аутовоспалительного синдрома с нейтрофильным дерматозом** (PAAND, Pyrin-Associated Autoinflammation with Neutrophilic Dermatitis) характерен аутомно-доминантный тип наследования. В клинической картине отмечаются нейтрофильный дерматоз с образованием обширных кожных дефектов, периодическая лихорадка, артралгии, миалгии и проявления миозита.

Синдром дефицита мевалонаткиназы (МКД) имеет 2 формы: синдром ги-

периммуноглобулинемии D (HIDS, hyperimmunoglobulinemia D syndrome) и более тяжелую форму – мевалоновую ацидурию. Развитие синдрома обусловлено мутациями в гене MVK, кодирующем мевалонаткиназу, наследуется по аутомно-рецессивному типу. Для данного заболевания характерны периодические лихорадки, сыпь, энтероколит, афтозный стоматит, лимфопролиферативный синдром (рис. 4).

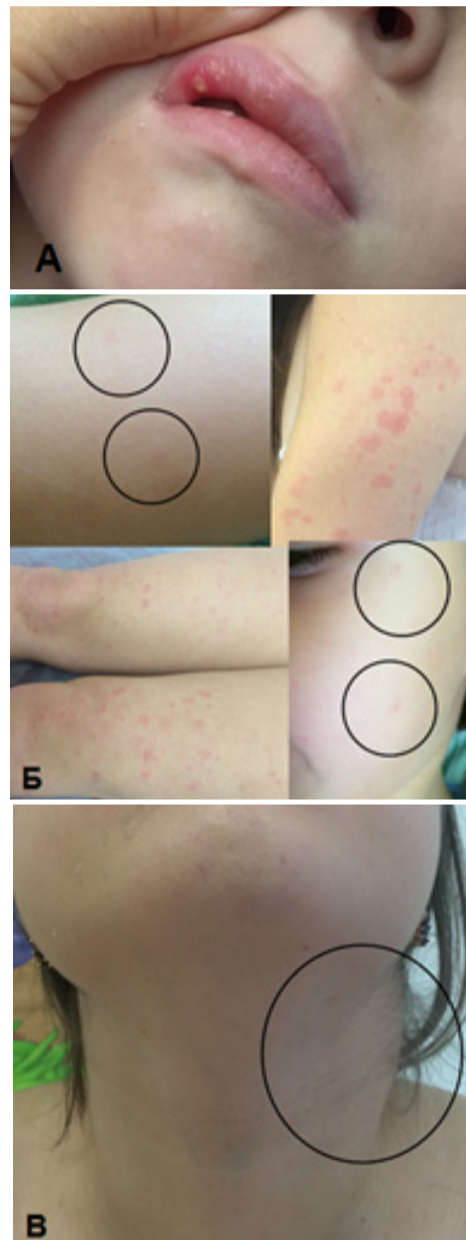


Рис. 4. Пациент с синдромом дефицита мевалонаткиназы (МКД) А — афтозный стоматит, Б — сыпь на фоне приступа, В — увеличение шейного лимфоузла

Во время приступа в крови отмечаются лейкоцитоз, повышение СОЭ, СРБ, сыровоточного амилоида А. Для тяжелой формы заболевания характерно повышение мевалоновой кислоты в моче во время приступа.

TNF-ассоцированный периодический синдром (TRAPS) развивается в результате мутации в гене рецептора ФНО- α – TNFRSF1A, наследуется по аутомно-доминантному типу. Мутантный рецептор накапливается внутри клетки, и это приводит к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов вследствие активации синтеза активных радикалов кислорода и/или непосредственной активации инфламмосомы.

Для TRAPS характерны периодические лихорадки, сыпь, артрит/артралгии, боли в мышцах, периорбитальные отеки (рис. 5). Во время приступа в крови лейкоцитоз, повышение СОЭ, СРБ, сы-



Рис. 5. Суставной синдром у пациента с TNF-ассоцированным периодическим синдромом (TRAPS).

NLRP1-ассоцированный аутовоспалительный синдром с артритом и дискератозом (NAIAD) – это заболевание, обусловленное мутацией в гене NLRP1, наследуемое по аутомно-доминантному типу. Для данного синдрома характерны наличие дискератоза, алопеции, помутнение роговицы, а также умеренная системная воспалительная активность в виде нерегулярных эпизодов лихорадок и артрита (рис. 6).



Рис. 6. Дискератоз у пациента с синдромом NAIAD (NLRP1-ассоцированным аутовоспалительным синдромом с артритом и дискератозом)

Лечение инфламмосоматий в основном симптоматическое, в лучшем случае – антицитокиновое. Для FMF препаратом первой линии является колхицин, в случае резистентности показана терапия ингибитором ИЛ-1. У пациентов с МКД и CAPS (MWS, CINCA/NOMID) также используется терапия ингибитором ИЛ-1. У больных с TRAPS возможно применение ингибитора рецептора ФНО- α – этанерцепта, в случае неэффективности – ингибитора ИЛ-1, также есть данные об эффективности моноклонального антитела к рецептору ИЛ-6.

МОНОГЕННЫЕ ИНТЕРФЕРОНОПАТИИ I ТИПА

Синдром Айкарди-Гутьерес (AGS) – это полигенное заболевание, связанное с дефектами 7 генов (TREX1, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASEH2A, SANHD, ADAR, IFIH1), мутации в которых приводят к развитию данной пато-

логии, что позволяет выделять 7 типов заболевания. AGS чаще всего наследуется по аутомно-рецессивному типу; в некоторых случаях заболевание может наследоваться по аутомно-доминантному варианту. Для AGS характерны энцефалопатия, мышечная дистония, кальцификация базальных ганглиев в веществе головного мозга, лихорадка, повышение острофазовых маркеров крови, цитопения, повышение уровня интерферона α в спинномозговой жидкости.

Синдром Синглтона-Мертена (SMS) – это редкое аутомно-доминантное заболевание, в основе которого лежит мутация в генах IFIH1, DDX58. В клинической картине – кардиоваскулярные заболевания с кальцификацией аорты, остеопоретические проявления, зубные и скелетные аномалии, псориазическое поражение кожи.

При **протеасом-ассоциированных синдромах** (PRAAS) наблюдается нарушение функции системы «протеасома – иммунопротеасома», продукты деградации белков накапливаются в клетке и дополнительно помечаются убиквитином. Накопление полиубиквитинированных белков усугубляет клеточный стресс и способствует продукции IFN I типа. Для PRAAS характерны эритематозное поражение кожи, панникулит, липодистрофия, артриты, миалгия, гепатомегалия, спленомегалия, кальцификация базальных ганглиев в веществе головного мозга, лихорадка, повышение острофазовых маркеров крови (рис. 7).

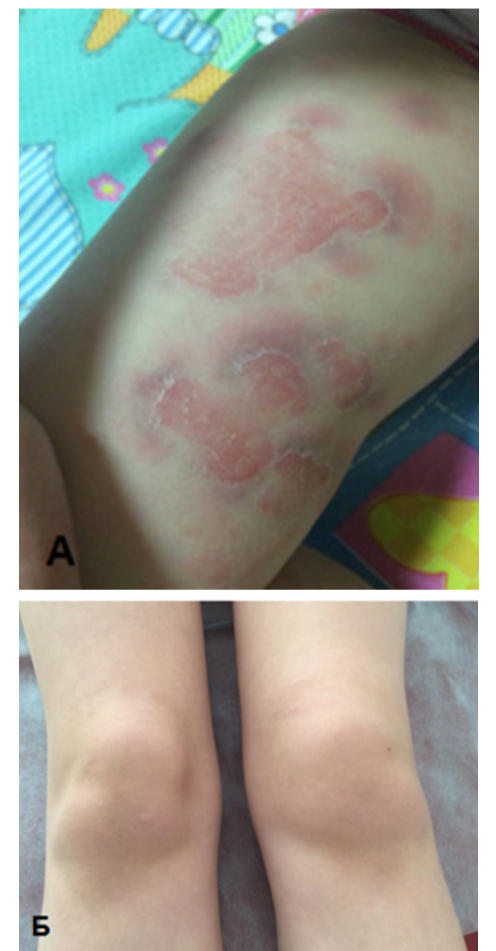


Рис. 7. Пациент с протеасом-ассоцированным синдромом (PRAAS)

SAVI – аутомно-доминантное заболевание с мутацией в гене TMEM173, кодирующем стимулятор генов интерферона (STING – stimulator of interferon genes), приводящее к аномальному усилению активности белка. Для SAVI характерны васкулопатия с формиро-

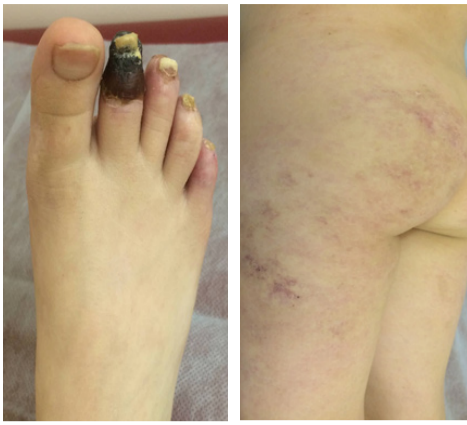


Рис. 8. Васкулит с формированием гангрены у пациента с синдромом STING-ассоциированной васкулопатии (SAVI)

ванием гангрены, некрозов, эритематозная сыпь, интерстициальная болезнь легких, артралгия, лихорадка (рис. 8).

Лечение интерферопатий I типа проводится с использованием ингибиторов JAK-киназы.

РЕЛОПАТИИ

Релопатии — группа генетических расстройств, инициируемых при контакте лиганда с TNFR1, что способствует избыточной продукции основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО). Примером подобных расстройств служит синдром гаплонедостаточности белка A20 (HA20) — аутосомно-доминантное заболевание с мутацией в гене TNFAIP3. Для HA20 характерны рецидивирующий стоматит, язвы гениталий; кожный, суставной синдром, колит, лихорадка, повышение острофазовых белков крови, положительный титр

аутоантител. Терапевтический эффект получен на фоне антицитокиновой терапии ингибиторами ФНО, ИЛ-6, ИЛ-1 или с помощью трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Наиболее частым неклассифицируемым моногенным заболеванием является **дефицит ADA2 (DADA2)** — аутосомно-рецессивное заболевание, причина которого в мутации гена CECR1. Болезнь имеет три формы клинических проявлений: сосудистую, гематологическую и иммунодефицит. Сосудистый фенотип выражается в васкулите, лихорадке, неврологических, кожных проявлениях, а также инсультах. Анти-ФНО-терапия является терапией выбора для пациентов с сосудистым фенотипом DADA2. Иммунологические проявления DADA2 имеют гуморальный тип и напоминают общую переменную иммунную недостаточность. Лечение основано на внутривенном введении иммуноглобулина в случае рецидивирующих инфекций. Гематологические признаки DADA2 являются третьим основным проявлением. Часто встречаются цитопении, особенно анемия и лейкопения. Единственным эффективным видом лечения гематологического варианта DADA2 является ТГСК.

МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Наиболее известным вариантом мультифакториального заболевания является **синдром Маршалла (PFAPA)**. Клинические проявления синдрома PFAPA заключаются в периодических лихорадках с симптомами поражения верхних отделов респираторного тракта, с началом заболевания в раннем возрасте (рис. 9).



Рис. 9. Пациент с синдромом Маршалла (PFAPA)

В гемограмме часто отмечаются лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, повышение СОЭ. Для купирования приступа применяются глюкокортикостероиды (ГКС), а радикальным способом лечения является тонзиллэктомия.

Хронический небаактериальный остеомиелит (CNO)

— другая частая форма мультифакториальных АВЗ, характеризуется рецидивирующими очагами костной деструкции, чаще в метафизах длинных трубчатых костей (рис. 10). Патогенез связан с недостаточностью выработки ИЛ-10, нарушением цитокинового баланса, гиперпродукцией ФНО, ИЛ-6. Лечение CNO включает в себя НПВП, ГКС, сульфасалазин, метотрексат, ингибиторы ФНО и бисфосфонаты.

Таким образом, аутовоспалительные заболевания являются новой группой болезней иммунной системы. Имеющиеся в настоящее время возможности позволяют верифицировать диагнозы, открывать новые горизонты патогенеза



Рис. 10. Пациент с хроническим небаактериальным остеомиелитом (CNO)

и подбирать соответствующую таргетную терапию с достижением состояния ремиссии. То, что не так давно носило названия «лихорадка неясного генеза», «атипичное заболевание соединительной ткани», «недифференцированное воспалительное заболевание кишечника» и другие размытые диагнозы, приобретает определенное очертание, соответствующий прогноз и возможность планирования своего будущего и будущего своей семьи. Диагностика, а также лечение пациентов с АВЗ должны иметь комплексный подход, что и является мультидисциплинарной задачей большого числа специалистов: педиатра, ревматолога, иммунолога, невролога, ортопеда, ЛОР-врача, офтальмолога, генетика, реабилитолога и врачей многих других специальностей.

Список литературы находится в редакции

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

Диаскинтест®
 Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении
 Раствор для внутривенного введения
 1 флакон – 30 доз 3мл
 1 доза – 0,1 мл Generium

Диаскинтест®

Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

1. Слогоцкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. — N 1. — С.99-103.
 2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).
 3. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2011 — № 2 — С. 20-24.

АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10; тел./факс: +7 (495) 988-47-94



Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08

ОПЫТ

«Дети – абсолютный приоритет. Это точка отсчета для всех управленческих решений»



Главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Департамента здравоохранения Москвы, руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом ДЗМ, д.м.н. Алексей Израилевич Мазус — о национальных особенностях лечения детей с ВИЧ и возможностях, которые нельзя упустить.



– **Алексей Израилевич, давайте начнем с цифр. Сколько сегодня в России детей с диагнозом «ВИЧ-инфекция»? И каковы главные причины заболеваемости среди детей?**

– В России ежегодно регистрируется около 1000 новых случаев ВИЧ-инфекции среди детей. Из них половым путем и через внутривенное введение наркотиков заражаются около 25 %, при грубых нарушениях медицинских технологий – единицы, а практически три четверти инфицируются в результате передачи ВИЧ от матери ребенку. Общее число живых детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, составляет около 15000 в год. По данным официальных статистических форм, расчетный показатель риска перинатальной передачи ВИЧ-инфекции в нашей стране в последние годы составляет чуть меньше 5 %. При этом современные медицинские технологии в сочетании с научно выверенным междисциплинарным подходом позволяют снизить данный показатель до уровня развитых стран – 1–2 %.

ния и дефекты организационного или научно-технического уровня, а банальное позднее обращение женщин за медицинской помощью, что многократно увеличивает риск заражения плода.

Москва является в определенном смысле заложником проблем современного и успешного мегаполиса – уровень здравоохранения, готовность оказать в любом родильном доме высококвалифицированную помощь ВИЧ-инфицированной женщине привлекают в наш город жительниц других регионов, часто из неблагополучных социальных групп, для комфортных и уверенных родов.

Беременная женщина – это святое, с ее появлением на пороге любого медучреждения – а часто это происходит в нашем центре – оказывается полный комплекс всей необходимой помощи, направленной на то, чтобы будущий ребенок был здоров. Поэтому нужно понимать, что дети с ВИЧ в основном рождаются у тех женщин, которые в необходимой

Можно назвать регионы с наибольшим количеством детей-сирот, имеющих ВИЧ: это Иркутская область, Санкт-Петербург, Кемеровская, Самарская, Оренбургская области. При этом в стране есть полноценные возможности взять проблему под полный контроль. Это вопрос приоритетов.

– **И какими же должны быть приоритеты?**

– К счастью, есть истины, не требующие переосмысления: приоритетная ценность – это качество жизни каждого ребенка и его будущего. На страницах данного профессионального издания это должно звучать со всей очевидностью. ВИЧ-инфицированные дети, вынужденные ежедневно принимать лекарственные препараты, как никто нуждаются в жизни в обществе, которое не отводит им изолированное место в группе больных детей, а абсолютно открыто для реализации самого яркого потенциала, который может быть у каждого ребенка.

Несмотря на то, что Россия обладает адекватной правовой базой, предусматривающей уголовную ответственность за поставление в опасность заражения и заражение ВИЧ-инфекцией, продолжается дискуссия о возможности минимизации риска инфицирования ребенка при грудном вскармливании, которое является ключевым фактором «вертикальной передачи» ВИЧ и по этой причине исключается в цивилизованном мире без каких-либо оговорок. Желание сравнить нашу страну с африканским континентом, где имеют место очевидные проблемы, такие как бедность, некачественная питьевая вода и отсутствие доступа к полноценным молочным смесям, вызывает недоумение. Равно как и попытки использования ультралиберальной риторики про «самостоятельный выбор женщины» в ущерб здоровью ребенка.

Дети – абсолютный приоритет, точка отсчета в принятии всех управленческих решений. Более того – анализ не решенных



СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ, БОЛЬНЫМ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ*



* По данным формы ФГСН №01

** По данным информационного письма Минздрава России от 22.03.2018 г. №15-3_10_2-1811 «О заболеваемости ВИЧ-инфекции у детей»

*** Общее число пациентов, с учётом иногородних, получивших медицинскую помощь в организациях здравоохранения города Москвы

Комплексный подход московского здравоохранения в реализации программы профилактики перинатального заражения позволил добиться в 99 % случаев рождения здоровых детей у ВИЧ-инфицированных жительниц мегаполиса.

Комплексный подход московского здравоохранения в реализации программы профилактики перинатального заражения позволил добиться в 99 % случаев рождения здоровых детей у ВИЧ-инфицированных жительниц мегаполиса.

К сожалению, остается однопроцентная вероятность «вертикальной» передачи вируса. Но это тот порог, который современное здравоохранение преодолеть пока не может – с учетом целого ряда факторов, к которым относятся не только единичные случаи внутриутробного зараже-

мере не прошли профилактических мероприятий. Это прежде всего страдающие наркоманией. Именно поэтому ВИЧ-инфицированные несовершеннолетние в России – это в основном дети, оставшиеся без попечения родителей. Матери от них отказываются или нередко просто умирают из-за наркозависимости и прогрессирования ВИЧ. Многие остаются брошенными, и, конечно, в этой ситуации просто некому думать об их своевременном лечении. Такова печальная реальность.

Но вот в чем сегодня была бы очень полезна дополнительная, более внимательная координация, так это в организации гарантированного доступа, равных возможностей для российских детей с ВИЧ-инфекцией к полноценной, современной медико-социальной помощи.

Система принятия врачебных решений, ответственность в этой зоне должны быть едиными по всей стране. Это то, что действительно требует унификации. Сегодня российское врачебное сообщество, работающее с ВИЧ-инфицированными детьми, увы, лишено этого ключевого инструмента. Клинические протоколы по лечению ВИЧ у детей вариативны в жизненно важных категориях – например, в допустимых мерах использования токсичных препаратов и применения нежелательных комбинаций, в диапазоне новейших разработок и новых зарегистрированных препаратов.

до настоящего времени задач в области педиатрии поднимает серьезные вопросы, касающиеся специализированной медицинской помощи и взрослым больным.

– **Антиретровирусная терапия, о которой Вы сейчас сказали, представляет собой сложную и комплексную схему лечения. Это несколько таблеток, которые необходимо принимать до трех раз в день. Невероятно сложно объяснить это ребенку, и еще сложнее гарантировать, что он точно будет неукоснительно соблюдать такую схему лечения. В особенности если ребенок из неблагополучной семьи... Как быть с этим?**

– Это действительно непростой, но при этом системообразующий вопрос, имеющий множество измерений. Вряд ли кто-то станет спорить с тем, что поддержание качества жизни ребен-



ка является необходимой мерой его же защиты. Очевидно, что сокращение количества принимаемых препаратов и использование современных схем лечения с минимальными побочными эффектами положительно отражается на качестве жизни и самих детей, и их родителей, особенно если речь идет о неблагополучной кровной семье или приемной. В практике Московского центра СПИД есть масса примеров того, что успешная социализация детей (вынужденных, повторю, ежедневно принимать лекарственные препараты) во многом зависит от того, есть ли у них доступ к персонализированному лекарственному обеспечению. Дети, состоящие у нас на учете, обеспечиваются прежде всего удобными в приеме комбинированными препаратами последнего поколения, которые закупаются в том числе за счет городского бюджета. Мы стараемся обеспечить режим «одна таблетка в день» для всех

ующий последовательной трансформации и интенсификации специализированных государственных программ, поддержки гражданского общества. Мы столкнулись с тем, что одним из важнейших «обостряющих» факторов в решении этой проблемы является отсутствие в регионах значимых НКО, сопровождающих кандидатов в приемные родители и семьи, уже принявшие на себя эту ответственность.

При этом есть ряд весьма активных и эффективных российских структур на этом треке, и искренне жаль, что их деятельность по непонятным причинам не охватывает проблему ВИЧ-инфекции у детей. В итоге такой стратегический для государства вопрос передоверяется, по сути, либо аффилированным с зарубежными и международными грантодателями НКО с собственной повесткой дня, либо небольшим группам энтузиастов.

медленное лечение. Во второй группе анализы делали всем, однако терапию предоставляли в соответствии с национальными рекомендациями, принятыми в этих странах. Третья группа стала контрольной. Спустя три года стало ясно: и в первой, и во второй группах число новых случаев по сравнению с контрольной существенно снизилось, оказалось приблизительно на 30 % меньше, однако при этом статистически значимых различий между первой и второй группами в исследовании выявлено не было.

Фактически данные, официально представленные научной общественности, ставят под сомнение ключевое положение принятой Объединенной программой ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) и Всемирной организацией здравоохранения стратегии, декларирующей необходимость максимально раннего и полного охвата больных антиретровирусной терапией в целях сокращения числа новых случаев ВИЧ-инфекции.

Безусловно, в идеальных условиях, при практически неограниченном бюджете на закупку антиретровирусных препаратов, раннее начало терапии снижает риски возникновения ряда осложнений течения ВИЧ-инфекции. Что же касается применения принципа «выявил – лечи» с точки зрения сокращения новых случаев заражения, то обсуждавшаяся возможность масштабирования локального научного эксперимента еще шесть лет назад вызывала справедливые сомнения у ведущих экспертов.

Уверен, что во многих странах результаты данного исследования заставили ответственных лиц задуматься о необходимости переосмысления текущего подхода к лекарственному обеспечению больных ВИЧ-инфекцией, отойти от политизиро-

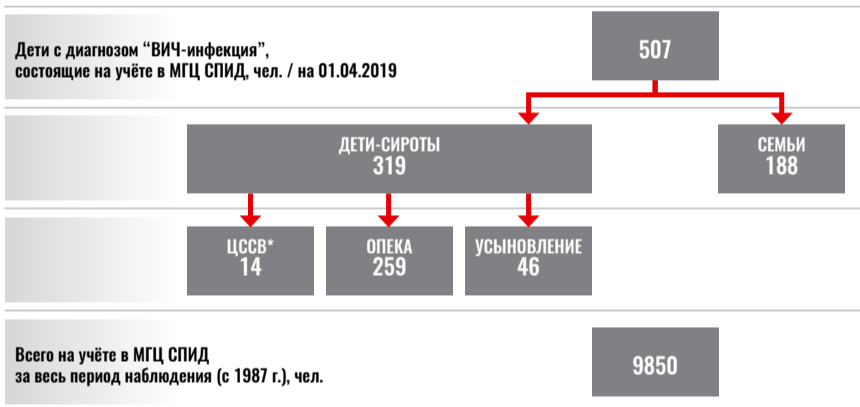
ванной повестки дня в пользу объективности и рациональности, в пользу индивидуализированного предоставления качественных и современных препаратов нуждающимся в лечении.

– Вы полагаете, что не все глобальные программы могут быть эффективны в наших условиях?

– Важно учитывать всю специфику эпидемиологической ситуации, генезис заболеваемости, основные группы риска и т.д. И в каждой стране эти показатели заметно разнятся. Мы далеки от мысли называть черное белым. Ситуацию в России в отношении ВИЧ-инфекции нельзя назвать благополучной. Но при этом, если опираться на объективные данные, сегодня показатель пораженности ВИЧ-инфекцией в России (как среди детей, так и среди взрослых) соответствует США (0,6 %) и он ниже, чем в некоторых европейских странах (например, Португалии). Так же, как и в США, у нас есть наиболее и наименее проблемные регионы.

Здесь уместно сказать, что и Соединенные Штаты, и страны Западной Европы реализуют национальные программы противодействия ВИЧ-инфекции согласно внутригосударственным интересам. При этом в силу статуса стран – основателей Всемирной организации здравоохранения и Организации объединенных наций они формируют на своих условиях глобальную повестку дня и международные обязательства в рамках достижения цели по прекращению эпидемии СПИДа. В той же мере это относится к Китаю и должно относиться к Российской Федерации. Безусловные успехи комплексной работы по противодействию ВИЧ/СПИДу в большинстве регионов нашей страны и стабилизация темпов прироста новых случаев ВИЧ-инфекции позволяют смотреть в будущее с оптимизмом.

КОНТИНГЕНТ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, В МОСКВЕ



* Центры содействия семейному воспитанию

детей, которым по медицинским показаниям можно его назначать.

И если уж мы упомянули приемные семьи, считаю крайне важным обратить внимание на то, что активность усыновления наших детей с ВИЧ напрямую связана не только с уровнем грамотности взрослых в отношении этого заболевания, но и со степенью социальной поддержки. В частности, потенциальные родители хотят быть уверены в гарантированной медицинской помощи и обеспечении детей необходимой современной специфической терапией. Именно тогда они без опаски и охотно принимают решение об усыновлении или опеке.

– Нередко от таких детей отказываются или боятся делать их по-настоящему частью семьи. Это большая травма для детей и одновременно очень серьезная общественная проблема...

– Основываясь на мировом и российском опыте, можно сказать, что, как и все дети, нуждающиеся в повышенном внимании, дети с ВИЧ должны чувствовать себя в социуме естественно. А такую возможность – двух мнений тут быть не может – дает только семья. Это принципиальная позиция государства и, в частности, Москвы – отстаивать безусловный приоритет семьи в вопросе воспитания детей. В данном направлении ведется чрезвычайно ответственная, тяжелая совместная работа здравоохранения, социальных работников, педагогов, социально ориентированных некоммерческих организаций (НКО).

Но пока статистика фиксирует в России приближающееся к тысяче число детей-сирот с ВИЧ-инфекцией, очевидно, что впереди еще большой путь, требу-

– Сейчас много говорят о детских и подростковых тренингах по формированию приверженности терапии. Это сможет стать действенным инструментом, на Ваш взгляд?

– Не побоюсь повторить это еще раз: на мой взгляд, детей надо прежде всего нормально, качественно лечить, назначая современные эффективные и безопасные препараты. Именно это должно быть самым актуальным предметом беспокойности и фокусом усилий. Тем не менее, зачастую вместо, казалось бы, очевидного решения – дать детям самое лучшее – мы слышим разговоры о необходимости повышать приверженность за счет различных школ и тренингов. Уверен, если препараты плохо переносятся, эффективность таких мероприятий будет оставаться крайне низкой.

Конечно, это не означает, что разъяснительная работа с детьми не имеет смысла. Но при этом ни в коем случае нельзя подменять релевантное лечение декларативными инициативами.

– К вопросу о подходах. Недавно были обнародованы результаты нового эксперимента по лечению ВИЧ, стартовавшего в Замбии и ЮАР шесть лет назад. Ученые признали его итоги провальными. Как это может повлиять на мировые антиСПИД-программы?

– Действительно, на конференции CROI в Сياتле специалисты представили данные беспрецедентного по масштабу научного эксперимента, назвав их «неутешительными». Напомню, что в исследовании приняли участие миллион человек, которых разделили на три группы. В первой всех тестировали на ВИЧ ежегодно и в случае положительной реакции предлагали не-



Бристол-Майерс Сквибб: мы вместе работаем для пациентов

WORKING TOGETHER FOR Patients

Бристол-Майерс Сквибб считает своей миссией открытие, разработку и выпуск на рынок инновационных препаратов, помогающих пациентам преодолеть серьезные заболевания.

Bristol-Myers Squibb

www.b-ms.ru
www.bms.com

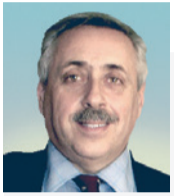
Это то, что мы делаем. Это то, почему мы это делаем.

ООО "Бристол-Майерс Сквибб"
105 064, г. Москва, ул. Земляной вал, д. 9
тел. +7-495-755-92-67
10RU1801055-01

ОПЫТ

Возможности иммунодиагностики туберкулеза у детей с atopическими заболеваниями

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно заболевает туберкулезом 10,4 млн человек [1]. Около 1 млн новых случаев заболевания диагностируют у детей до 15 лет. В разных странах на долю детей приходится от 3 до 25 % общего числа заболевших туберкулезом [2]. В 2016 году показатель заболеваемости туберкулезной инфекцией в РФ составил 11,5 на 100 тысяч детского населения.



Борис Моисеевич БЛОХИН

Заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, профессор, д. м. н.

Оказание противотуберкулезной помощи детям направлено на раннее выявление туберкулезной инфекции и диспансерное наблюдение пациентов в группах риска и больных туберкулезом лиц. Существуют два базовых метода диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков — по мере обращения и во время профилактических осмотров. Скрининговые профосмотры на туберкулез у детей и подростков, согласно Приказу Минздрава России от 21.03.2017 № 124Н «Об утверждении порядков и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза», проводятся следующим образом: детям до 7 лет — иммунодиагностика пробой Манту; с 8 до 14 лет — иммунодиагностика с применением Диаскинтеста®, с 15 до 17 лет — иммунодиагностика Диаскинтестом® и флюорография.

Согласно последним данным [9, 10, 27, 29, 30, 53–55], внутрикожная проба с препаратом Диаскинтест® превосходит пробу Манту с 2 ТЕ по чувствительности и специфичности. Диаскинтест® вводится внутрикожно и вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией специфическую кожную реакцию, которая является проявлением гиперчувствительности замедленного типа. У лиц, вакцинированных БЦЖ и не инфицированных микобактерией туберкулеза (МБТ), реакция на препарат Диаскинтест® отсутствует [10, 31].

В результате исследований установлено, что препарат Диаскинтест® нетоксичен, не обладает сенсibilизирующими свойствами, безопасен [10]. В приказе Минздрава России от 29.12.2014 №951 «Об утверждении методических реко-

мендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» даны рекомендации о проведении дополнительно внутрикожной пробы с препаратом Диаскинтест® с целью дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии. С 2017 года, согласно Приказу Минздрава России от 21.03.2017 № 124Н «Об утверждении порядков и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза», с 8-летнего возраста скрининг на туберкулезную инфекцию у детей и подростков проводится с помощью Диаскинтеста® [32].

Было обследовано 450 детей в возрасте 5–15 лет. Пациенты разделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошли 288 пациентов с atopической бронхиальной астмой, установленной согласно критериям GINA, с легким, среднетяжелым и тяжелым течением [46–48], с интермиттирующим и персистирующим течением аллергического ринита и atopическим дерматитом легкой и средней степени тяжести, которая

мени (белок CFP10-ESAT60, 2 мкг), оценка результата осуществлялась через 72 часа. Иммунодиагностика в основной группе была проведена 132 пациентам 5–7 лет и 156 пациентам 8–15 лет. Все пациенты с atopическими заболеваниями находились в состоянии клинической ремиссии.

Проведенное обследование показало, что инфицирование МБТ в основной группе отмечено у 47 (16,4 %) пациентов с положительными результатами пробы с АТР в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT60, 2 мкг). Пациентам с положительным (папула более 5 мм) результатом пробы с АТР в стандартном разведении проведено углубленное обследование с компьютерной томографией грудной клетки, что позволило диагностировать наличие активной туберкулезной инфекции у 4 (1,4 %) пациентов 8–15 лет.

У 43 (14,9 %) пациентов установлен высокий риск развития активного туберкулеза (латентная туберкулезная инфекция), им показано наблюдение в группе диспансерного учета в противотуберкулезном учреждении по месту жительства.

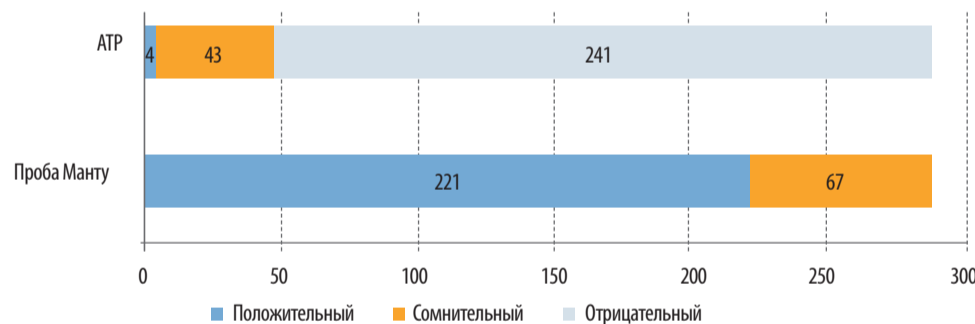


Рис. Результаты сравнительной иммунодиагностики пациентов основной группы (с atopическими заболеваниями) с контрольной, $p > 0,05$

оценивалась по шкале SCORAD. В контрольную группу вошли 162 пациента I и II группы здоровья без atopических заболеваний.

В работе проводилась сравнительная оценка эффективности внутрикожных методов иммунодиагностики с использованием туберкулиновой пробы с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с АТР (аллерген туберкулезный рекомбинантный) в стандартном разведе-

Таким образом, в основной группе детей 8–15 лет выявление активного туберкулеза составило 1,4 %. В группе детей 5–7 лет он не зафиксирован. По результатам проведенной иммунодиагностики, у 83,7 % детей основной группы (с atopическими заболеваниями) и у 88,3 % детей контрольной группы (без atopических заболеваний) с положительными и сомнительными результатами туберкулиновой пробы с 2 ТЕ ППД-Л реакция на пробу

с АТР в стандартном разведении была отрицательной, что, вероятно, свидетельствовало об отсутствии в организме детей размножающихся микобактерий туберкулеза и повышенного риска развития активного заболевания туберкулезом. Положительный результат пробы Манту, вероятно, был обусловлен наличием у ребенка инфекционного иммунитета.

Доказана экономическая эффективность применения пробы с АТР для массового скринингового обследования на туберкулезную инфекцию данной категории детей вследствие отсутствия необходимости проведения комплекса дополнительных диагностических процедур для уточнения характера туберкулиновой чувствительности и проведения превентивной химиотерапии. По результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что использование инновационных методов ранней диагностики туберкулезной инфекции позволяет осуществлять дифференцированный подход к отбору в группы риска лиц, которым необходимо проведение углубленного обследования и превентивной химиотерапии. Это, безусловно, повышает мотивацию родителей в необходимости ранней диагностики туберкулезной инфекции.

Таким образом, использование пробы с АТР для диагностики туберкулезной инфекции в качестве скринингового метода у пациентов с atopическими заболеваниями при массовых осмотрах повышает диагностическую эффективность и, возможно, сократит расходы на проведение процедуры, а легкость и простота применения данного метода позволяют использовать его в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Благодаря применению данной методики раннего выявления туберкулеза у детей отмечается отчетливая тенденция к снижению показателей заболеваемости туберкулезной инфекцией по сравнению с предыдущими годами, что еще раз подчеркивает ее высокую эффективность и необходимость широкого внедрения.

Список литературы находится в редакции



VI Общероссийская конференция с международным участием
КОНТРАВЕРСИИ
 неонатальной медицины и педиатрии
 гранд-отель «Жемчужина» СОЧИ

Неонатология

Становление перинатальной паллиативной помощи • Нутрициология в неонатологической практике. Новые рекомендации ВОЗ по продолжительности естественного вскармливания. Банки донорского грудного молока в РФ • Пребывание недоношенного с родителями в ОРИТ — междисциплинарное решение широкого спектра проблем. Обучение родителей как залог успеха выхаживания детей с ОНМТ и ЭНМТ • *Noli nocere!* Безопасные технологии респираторной поддержки • Противовирусный контроль, эпидемиологическая безопасность

Педиатрия

Микромиру — мир! Поиск компромисса в диалоге с микробиотой • Подводные камни практической иммунопрофилактики — 2019 • Азбука борьбы с полипрагмазией. Юридические аспекты рациональной фармакотерапии • Аллергические заболевания и их лечение в XXI веке • Редко встречаемые и орфанные заболевания: от трудного диагноза к адекватно организованной терапии

Организационные вопросы

Клиническая работа в контексте клинических рекомендаций — итоги первой половины 2019 года • Преемственность неонатальной и амбулаторной педиатрической службы — как обеспечить? • Непрерывное медицинское образование: виден берег в реорганизации процесса! • Традиционная перекличка перинатальных центров. Обсудим наиболее эффективные подходы в отечественных реалиях • Контраверсии юридической ответственности и правовой защиты в педиатрии

Одновременно

12 -Й ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР
 СОЧИ – СЕНТЯБРЬ
 «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»
 7-10 сентября 2019 года



ЛЕКЦИЯ

Опухоли иммунной системы



Александр Григорьевич РУМЯНЦЕВ

Президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, академик РАН, профессор, д. м. н.

Опухоли иммунной системы (ОИС) — опухоли, развивающиеся из иммунокомпетентных клеток и их предшественников: Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров (НК-клеток) клеток системы фагоцитирующих макрофагов (СФМ), клеток гранулоцитарного ряда (предшественников нейтрофильных лейкоцитов, эозинофилов, базофилов, тучных клеток, циркулирующих и тканевых моноцитов/макрофагов), дендритных клеток. Опухоли иммунной системы составляют 50 % в структуре всех онкологических заболеваний у детей и 10–12 % — онкологических заболеваний взрослых.

Основными отличиями опухолей иммунной системы от опухолей других органов и тканей являются:

1. Ранняя диссеминация опухолей за счет совместной циркуляции опухолевых с нормальными клетками в токе крови.
2. Наличие у некоторых опухолей иммунной системы (хронический лимфоцитарный лейкоз, неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности) свойств как злокачественных (системная диссеминация), так и доброкачественных опухолей (медленный рост, отсутствие клинических симптомов в течение длительного времени).
3. Способность злокачественно трансформированных клеток иммунной системы сохранять свои функциональные характеристики (секреция иммуноглобулинов опухолевыми плазматическими клетками, секреция цитокинов опухолевыми Т-клетками, макрофагами, эозинофилами), несмотря на отсутствие в этих клеточных функциях физиологического смысла.

Особенности патогенеза опухолей иммунной системы представлены в таблице 1. Опухоли иммунной системы могут быть классифицированы по локализации (го-

ризонтальный уровень) и по уровню дифференцировки опухолевых клеток (вертикальный уровень).

По локализации различают:

- опухоли лимфоидных и миелоидных клеток костного мозга;
- опухолевые заболевания лимфатических узлов;
- опухоли тимуса;
- опухоли, происходящие из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (МАИ) — лимфомы желудка, лимфомы кожи и др.

К основным опухолям иммунной системы относятся лейкозы и лимфомы. Термин «лейкоз» (лейкемия) используется для определения гематологической опухоли, при которой злокачественные клетки исходят из костного мозга и в большинстве случаев присутствуют в крови. Лимфомы — опухоли иммунной системы, развивающиеся в лимфатических узлах или лимфоидных тканях органов (кишечника, легких, кожи и др.). Классификация опухолей иммунной системы по клеточным типам и уровню дифференцировки представлена в таблице 2.

Каждая из групп заболеваний дифференцируется на основании определения маркеров иммунной принадлежности клеток и их генетической характеристики. Как пример такой рабочей классификации можно привести классификацию гистиоцитозов (табл. 3).

Лечение ОИС с помощью эмпирических протоколов полихимиотерапии в течение более 70 лет с момента успешного использования в 1947 г. аметоптерина у ребенка с острым лимфобластным лейкозом достигло удивительных результатов. Во-первых, показано, что генерализованные опухоли, представляющие циркулирующий метастаз, могут быть излечены лекарствами без хирургических и лучевых вмешательств. Во-вторых, врожденный дефицит иммунитета, сопровождающий ОИС, требует сопроводительной антибактериальной и гемозаместительной терапии. В-третьих — и это главное достижение последних лет — использование иммунотерапии в виде антител, иммунотоксиков, CAR-клеток, клеточных вакцин и ТГСК в качестве методов контроля клеточной регуляции, сопровождающей ОИС.

Табл. 1. Особенности патогенеза опухолей иммунной системы

1	Принципиальные различия процессов клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза с солидными опухолями.
2	Клональность опухоли, клональная сукцессия, размытые границы клеточной регуляции гомеостаза и опухолевого роста. — Связь с ангиогенезом и питанием эндотелия сердца и сосудов. — Сохранение естественных механизмов выхода клеток за пределы сосудов, т.е. первичная генерализация процесса. — Циркулирующий метастаз и биология возврата в сосуды лимфатической и кровеносной системы. — Жизнь клеток иммунной системы в забарьерных органах: ЦНС, ВНС, ЖВС и ускользание опухоли от надзора. — Клеточные моноклоны, способность опухоли к дифференцировке и апоптозу. — Гранулемы — свидетели/защитники опухоли, продуцирующей цитокины.
3	Клинические особенности ОИС: — Полиморфизм и клиническое разнообразие. — Угнетение кроветворения. — Угнетение/нарушение иммунитета. — Нарушение взаимоотношений гранулоцитов и клеток СФМ с микробиотой.

Табл. 2. Классификация опухолей гемопэтической и лимфоидной ткани

1	Хронические миелопролиферативные заболевания.
2	Миелодиспластические синдромы (РА, РАИБ, ХММЛ, ЮММЛ).
3	Острый миелобластный лейкоз (7 клеточных вариантов).
4	Опухоли из предшественников В-клеток (лейкоз/лимфома В-линейной дифференцировки: про В-, общий В-, пре В- и зрелый В-ОЛЛ/НХЛ).
5	Опухоли из предшественников Т-клеток (лейкоз/лимфома Т-линейной дифференцировки: про Т-, преТ-, кортикальный Т-, зрелый Т-, альфа/бета +Т, гамма/ дельта +Т-ОЛЛ).
6	Опухоли из зрелых В-клеток (В-клеточный ПЛЛ, лимфома Беркитта).
7	Опухоли их зрелых Т- и НК-клеток (Т-клеточный ПЛЛ, анапластическая крупноклеточная лимфома).
8	Лимфома Ходжкина.
9	Гистиоцитарные опухоли и опухоли из дендритных клеток (гистиоцитоз из клеток Лангерганса, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз).
10	Мастоцитоз.

Внедрение молекулярно-генетических методов диагностики ОИС показало, что в основе их развития лежат первичные иммунодефициты, сопровождающие человека от младенчества до глубокой старости, для лечения которых нужны не эрадикационные методы терапии, а персонифицированный выбор клеток или молекул-регуляторов, антител, способных регулировать нарушенные процессы клеточной жизни многоклеточного организма человека. Доказательством этого в первую очередь служат успехи в лечении хронического миелолейкоза и промиелоцитарного лейкоза у взрослых и детей, ОЛЛ и НХЛ у детей, обеспечивающие более чем 80 % безрецидивную выживаемость >5 лет, рассматриваемую как биологическое выздоровление. Персонифицированная высокоспециализированная иммунотерапия опухолей иммунной системы лишена побочных проявлений, сопровождающих лечение больных ОИС химиопрепаратами.

Факты ассоциации ОИС с первичными иммунодефицитными состояниями (ИДС), с одной стороны, объясняют сочетание клеточных расстройств регуляции, с другой, — в значительной мере усложняют диагностику и мониторинг данной группы больных. Примером этого

могут служить лимфолиферативные заболевания, ассоциированные с ИДС.

В основе аутоиммунного лимфолиферативного синдрома лежат молекулярные дефекты апоптоза, клинически проявляющие себя увеличением не менее 3 групп лимфоцитов, гепатоспленомегалией, гипериммуноглобулинемией и аутоиммунными гемоцитопениями. Дифференцировать приходится с инфекционно-индуцированной лимфолиферацией (инфекционный лимфоцитоз, болезнь «кошачьей царапины», инфекционный мононуклеоз). Она часто развивается у пациентов с хронической гранулематозной болезнью на фоне течения бактериальных и микобактериальных инфекций. Это заболевание относится к ПИДМ, а именно к дефектам фагоцитоза вследствие мутаций генов, ответственных за продукцию белков, необходимых для активации NADP-оксидазы.

Опухоли иммунной системы, их этиология, патогенез, таргетная и персонифицированная терапия являются точкой роста и развития новой онкологии как науки о клеточных расстройствах регуляции гомеостаза и методах их ранней диагностики, профилактики и лечения, основной задачей которой является смена парадигмы с фатального заболевания на хронически прогрессирующий куративный процесс.

Табл. 3. Классификация гистиоцитозов

I	Гистиоцитозы из дендритических клеток: 1. Гистиоцитозы из клеток Лангерганса. 2. Вторичные гистиоцитозы из дендритических клеток. 3. Солитарные гистиоцитомы из фенотипически различных дендритических клеток.
II	Гистиоцитозы из макрофагальных клеток (гемофагоцитарные синдромы): 1. Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, семейный и sporadический. 2. Вторичные гемофагоцитарные синдромы: — ассоциированные с инфекциями; — ассоциированные с опухолью; — другие. 3. Болезнь Розаи–Дорфмана (синусовый гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией). 4. Солитарная гистиоцитома с фенотипом макрофагов.
III	Злокачественные гистиоцитозы: 1. Острые лейкозы (ФАБ-классификация: М4, М5а, М5б). 2. Хронический миеломоноцитарный лейкоз. 3. Экстрamedулярная моноцитарная опухоль или саркома (моноцитарный аналог гранулоцитарной саркомы). 4. Гистиосаркома из дендритных клеток (локализованная или диссеминированная). 5. Гистиосаркома из макрофагов (локализованная или диссеминированная).

ПРАКТИКА

Неонатальный скрининг иммунодефицитных состояний как основа доклинической диагностики и профилактики ПИДС

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой гетерогенную группу врожденных нарушений иммунитета, большинство из которых проявляются в младенчестве и приводят к значительной заболеваемости и смертности. Количество идентифицированных ПИДС превысило 400 заболеваний, спектр клинических фенотипов и различных механизмов нарушения клеточной регуляции чрезвычайно широк.



**Илья
Анатолевич
КОРСУНСКИЙ**

Руководитель центра иммунологии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ, к. м. н.

До недавнего времени было невозможно идентифицировать детей с первичными иммунодефицитными состояниями до их манифестации в виде приводящих к инвалидизации и смертельным исходам инфекций тяжелого течения, аутоиммунных, онкологических и гематологических заболеваний. Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) и ряд других комбинированных ПИДС являются неотложными иммунологическими состояниями. Без трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в первые три месяца жизни они приводят к смерти детей. В своевременном выявлении этих состояний может помочь только неонатальный скрининг и, возможно, в будущем — неинвазивный пренатальный скрининг на ПИДС.

В случаях тяжелых ПИДС скрининг новорожденных на Т-клеточную лимфопению является идеальной стратегией для выявления заболеваний. Полный анализ крови с определением количества лимфоцитов является малоинформативным, скрининг пуповинной крови на популяционный состав Т-клеток методом проточной цитофлуориметрии занимает много времени и экономически не оправдан. Единственным методом для выявления ТКИН является разработанный анализ количества специфического для нативных Т-клеток суррогатного маркера TREC.

Как и для Т-клеток, существует суррогатный маркер количества наивных В-лимфоцитов, называемый KREC. В 2011 г. этот маркер был впервые использован для неонатального скрининга агаммаглобулинемии, общей вариабельной иммунной недостаточности и других В-клеточных расстройств. Мультиплексный анализ TREC и KREC позволяет в два раза увеличить количество диагностируемых больных и прочих нуждающихся в наблюдении новорожденных. Помимо

больных с В-клеточным дефицитом анализ выявляет пациентов с синдромом ломкости хромосом, синдромом Ниймеген и даже дефицитом ADA.

Первичные иммунодефицитные состояния сгруппированы в девять категорий по основному механизму каждого заболевания: комбинированные Т- и В-клеточные иммунодефициты, четко определенные синдромы с иммунодефицитами, дефицит антителообразования, заболевания с иммунной дисрегуляцией, врожденные пороки фагоцитов, дефекты врожденного иммунитета, аутовоспалительные заболевания, дефекты системы комплемента и фенокопии ПИДС, вызванные соматическими мутациями. Некоторые нозологии можно встретить в более чем одной категории. Благодаря появлению секвенирования следующего поколения число известных дефектов растет с каждым годом все более быстрыми темпами, что заставляет обновлять классификацию каждый год. Несмотря на многообразие мутаций, у самых тяжелых, требующих пристального внимания детей, есть общая черта — нарушение Т-клеточного звена иммунитета. Оно и влечет за собой классические проявления иммунодефицитных состояний: вторичные к вакцинации ВЦЖиты и рецидивирующие поносы, пневмоцистные пневмонии, тяжелое течение цитомегаловирусной инфекции, грибковых инфекций и т. д.



Клиническая практика показывает, что как можно более ранняя постановка диагноза и назначения соответствующей терапии улучшают качество жизни пациентов с врожденными заболеваниями, предотвращают развитие многих осложнений, снижают летальность. В группе больных ПИДС ярче всего это видно у пациентов с ТКИН. Наиболее благоприятный исход для этих пациентов достигается с помощью трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

или генной терапии, начатой до манифестации инфекционных заболеваний. Новорожденные с ТКИН, трансплантированные в первые 3,5 месяца жизни, показали уровень выживаемости более 90%. Пациенты с ТГСК во время активного течения развившихся инфекционных заболеваний выживали только в половине случаев. Очевидно, что ранняя диагностика ПИДС значительно повышает эффективность лечения. Кроме того, она чрезвычайно важна для улучшения качества жизни пациента, поскольку задержка в выявлении заболевания приводит к отсутствию адекватной терапии и, следовательно, к дальнейшим серьезным инфекциям, которые могут мешать повседневной жизни, увеличивая риск различных неинфекционных осложнений.

В отличие от индивидуального персонализированного клинического обследования скрининговый тест дает возможность заподозрить редкое, но серьезное состояние. Поэтому ложноотрицательные результаты или неспособность идентифицировать истинные случаи должны быть сведены к абсолютному минимуму. С другой стороны, наличие ограниченного числа ложноположительных результатов рассматривается как неизбежная и необходимая цена за отсутствие пропущенных больных младенцев. Таким образом, биомаркеры, с помощью которых успешно проводят скрининг новорожденных, должны быть очень чувствительными, но не обязательно полностью специфичными. Проводящие популяционный скрининг лаборатории имеют возможность контакта с родителями новорожденного на случай проведения необходимого дополнительного обследования, когда результаты скрининга не являются нормальными, а последующее индивидуальное тестирование используется для сортировки ложноположительных результатов.

Первичные иммунодефицитные состояния могут быть обнаружены с помощью измерения уровней TREC и KREC в сухом пятне крови на карте неонатального скрининга. TREC являются побочным продуктом рекомбинации гена Т-клеточного рецептора, а KREC — В-клеточного. Следовательно, низкие уровни несущих эти молекулы лимфоцитов в периферической крови указывают на Т- и/или В-клеточную лимфопению.

Уровни TREC и KREC могут быть измерены с помощью количественной ПЦР с детекцией в режиме реального времени и, ввиду прямого маркирования зрелых наивных Т- и В-лимфоцитов, имеют высокий диагностический потенциал. Количественный анализ TREC активно применяется для оценки функции тимуса и неогенеза Т-клеток. Он был использован для диагностики иммунодефицитов, для неонатального скрининга ПИДС у новорожденных и как предиктор восстановления Т-клеточной функции после пересадки костного мозга.

В связи с разработкой методов генетического и молекулярного анализа практика пренатального и неонатального скрининга новорожденных получила значительное развитие в XXI веке. Это позволяет проводить раннюю диагностику тяжелых инвалидизирующих и/или смертельных заболеваний, определять тактику поведения семьи и медицинских работников в отношении плода и новорожденного, проводить плановую работу по мониторингу детей группы риска и их лечению, включая ТГСК и/или другие регулирующие клеточные технологии. Первичные иммунодефицитные состояния представляют собой гетерогенную группу клеточных расстройств, определяющих развитие широкого спектра заболеваний от младенчества до глубокой старости. Сегодня методом выбора неонатального скрининга ПИДС является мультиплексный анализ количества TREC и KREC в сухих пятнах крови на используемых в Российской Федерации картах неонатального скрининга. Данные зарубежных скринингов ПИДС и исследования, проведенные в нашей стране, свидетельствуют о том, что предполагаемый объем диагностируемых пациентов с ПИДС способен превысить объем выявляемых в нашей стране в настоящий момент пяти наследственных заболеваний. Кроме того, мультиплексный анализ TREC и KREC позволит выделить группу риска новорожденных и детей раннего возраста, требующих специального диспансерного наблюдения с исключением и/или контролем эволюции клеточных расстройств с целью предупреждения и/или коррекции заболеваний у детей.

Список литературы находится в редакции