

## ОТ РЕДАКЦИИ

## АКТУАЛЬНЫЙ ВОПРОС



Анна  
Юрьевна  
ЩЕРБИНА

Д.м.н. профессор РАН, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Москва

### Уважаемые коллеги!

Апрельский выпуск газеты подготовлен к VIII научно-практической конференции с международным участием «Первичные иммунодефициты: иммунология без границ», которая пройдет в гибридном формате с 3 по 5 апреля 2025 года в Москве на площадке ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

По традиции конференция объединит отечественных и зарубежных специалистов детского и взрослого здравоохранения, станет площадкой для обсуждения актуальных проблем совершенствования медицинской помощи пациентам с врожденными и приобретенными дефектами иммунной системы, а также с аллергологической патологией.

Научная программа мероприятия включает вопросы организации и совершенствования медицинской помощи пациентам с врожденными дефектами иммунитета, расширенного неонатального скрининга, современных принципов диагностики болезней иммунной системы и аллергической патологии, включая молекулярно-генетические методы, подходы к прогнозированию широкого спектра заболеваний и принципы лечения этой сложной группы больных с применением современных генно-инженерных и клеточных технологий.

В ходе конференции планируется также обсудить новейшие научные достижения в области клинической иммунологии, эпидемиологию врожденных дефектов иммунитета на территории России и стран СНГ. В ее рамках пройдут школа по диагностике врожденных дефектов иммунитета и школа медицинских сестер. В работе конференции примут участие специалисты в области клинической иммунологии, аллергологии, ревматологии, онкологии, гематологии, неонатологии, генетики, молекулярной и клеточной биологии.

# Врожденные дефекты иммунитета: взгляд на проблему в 2025 году

*Врожденные дефекты иммунитета (ВДИ), которые раньше назывались первичными иммунодефицитами (ПИД), представляют собой клинически и молекулярно-биологически разнородную группу генетически обусловленных заболеваний, в основе которых лежит нарушение работы тех или иных иммунных механизмов.*

Первые заболевания из этой группы были описаны в 1960-х, а первая их классификация состояла всего из 7 наименований. По мере описания дополнительных форм эта нозологическая группа расширилась, однако главным проявлением ВДИ изначально считались тяжелые, нередко смертельные инфекции. С появлением и совершенствованием генетических диагностических методов были описаны новые генотипы и фенотипы ВДИ с такими проявлениями, как аутоиммунные и редкие/атипичные онкологические заболевания, тяжелые формы аллергии и, позже, хроническое воспаление и аплазии кроветворения.

На этом этапе развития клинической иммунологии нозологические формы ВДИ уже исчислялись сотнями, однако их выявляемость в популяции по-прежнему оставалась на уровне орфанной — не более 1 случая на 100 тысяч населения, причем пациенты в основном относились к педиатрической возрастной группе. Однако по мере широкого внедрения в науку и практику методов секвенирования нового поколения, а также функциональных лабораторных и молекулярно-биологических тестов стало очевидно, что ВДИ лежат в основе многих случаев инфекционной и соматической патологии не только у детей, но и у взрослых. Например, нами было показано, что среди детей и взрослых с лимфомой — частым онкологическим заболеванием человека — частота ВДИ составила не менее 10 %, а у детей с синдромом Фишера — Эванса (комбинация иммунной тромбоцитопении и гемолитической анемии) тот или иной вид ВДИ был подтвержден более чем в 70 % случаев. Причем пациенты с ВДИ составляли наиболее тяжелые, резистентные к стандартной терапии случаи соответствующих онкологических и гематологических заболеваний.



### РОССИЙСКИЙ РЕГИСТР

Для изучения молекулярных основ и патогенеза ВДИ по инициативе Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов (НАЭПИД, <https://naepid.ru/>) был создан уникальный Российский регистр ВДИ, содержащий информацию о более чем 6300 детях и взрослых из всех субъектов РФ. На ранних этапах анализа данных регистра распространенность ВДИ в стране составляла не более 2,5 случая на 100 тысяч населения, что намного меньше, чем по данным регистров развитых стран Европы (не менее одного случая на 10 тысяч человек).

По данным регистра, летальность в группе известных российских пациентов с ВДИ составляла 13 %, однако было очевидно, что большая часть больных погибает от инфекционных и соматических проявлений ВДИ, не получив правильного иммунологического диагноза. Таким образом, реальная летальность ВДИ намного выше.

Для улучшения ранней диагностики ВДИ в рамках стартовавшего в России в 2023 г. расширенного неонатального скрининга (РНС) был организован и алгоритмизирован скрининг новорожденных на наиболее тяжелые формы Т- и В-клеточных иммунодефицитов.

### Алгоритм скрининга включает:

1. Первичное количественное определение молекулярных маркеров созревания Т- и В-лимфоцитов — так называемых TREC (T-cell receptor excision circles — Т-рецепторное эксцизионное кольцо) и KREC (kappa deleting excision circles — каппа-делеционное рекомбинационное эксцизионное кольцо).
2. Дальнейшее ретестирование при непрохождении новорожденным первого этапа скрининга, подтверждающее иммунофенотипирование лимфоцитов.
3. Генетическое обследование.

Окончание на стр. 2 ►



## АКТУАЛЬНЫЙ ВОПРОС

### Врожденные дефекты иммунитета: взгляд на проблему в 2025 году

◀ Окончание, начало на стр. 1



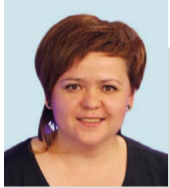
**Анна Александровна МУХИНА**

К.м.н., аллерголог-иммунолог, научный сотрудник отдела эпидемиологии и мониторинга первичных иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва



**Наталья Борисовна КУЗЬМЕНКО**

К.м.н., аллерголог-иммунолог, заведующая лабораторией эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов, доцент кафедры аллергологии и иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва



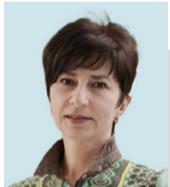
**Юлия Александровна РОДИНА**

К.м.н., аллерголог-иммунолог, заведующая отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва



**Дарья Валерьевна ЮХАЧЕВА**

К.м.н., аллерголог-иммунолог, заместитель заведующего отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва



**Анна Юрьевна ЩЕРБИНА**

Д.м.н. профессор РАН, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

один случай на 2 тысячи населения. Такое колоссальное различие в ожидаемой и имеющей место выявляемости ВДИ подтверждает факт значительной гиподиагностики этих состояний и говорит о необходимости принятия дальнейших мер по сокращению такого разрыва. Изучение молекулярно-генетических основ ВДИ и экстраполяция полученных знаний при обследовании пациентов с различной соматической патологией — один из путей решения данной задачи.

Согласно результатам нашего анализа данных регистра НАЭПИД, группа ВДИ в России представлена как минимум 164 нозологическими формами с дефектами в 143 уникальных генах и поломками восьми хромосом. Показано, что наиболее многочисленная группа пациентов (51 % всех генетически подтвержденных случаев) ограничивается девятью хорошо описанными формами ВДИ: синдромом Вискотта — Олдрича, X-сцепленной хронической гранулематозной болезнью, X-сцепленной агаммаглобулинемией, синдромом Ниймегена, наследственным ангионевротическим отеком, тяжелой врожденной нейтропенией, синдромом Луи — Бар, синдромом Швахмана — Даймонда, X-сцепленной формой тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, синдромом Ди Джорджи.

При этом отдельного внимания заслуживают уникальные моногенные формы ВДИ, которые были выявлены у одного или двух пациентов в популяции. Такие крайне редкие состояния представлены 80 нозологическими формами. Среди пациентов с подтвержденным генетическим дефектом в 44 % случаев были выявлены варианты, не описанные ранее. По правилам современной медицинской генетики даже при совпадении клинической картины заболевания вновь выявленные генетические варианты не могут считаться причинно-значимыми без соответствующей валидации. Созданные нами протоколы молекулярно-биологической валидации патогенетической значимости таких вариантов позволили достоверно подтвердить (в большинстве случаев) или опровергнуть их роль в этиологии заболеваний. Описание молекулярных механизмов ВДИ, лежащих в основе патологии человека, позволило нам кардинальным образом изменить подходы к клеточной и фармакологической терапии этих заболеваний.

Многие дефекты ВДИ ограничены гемопоэтическими клетками, поэтому логичным является проведение клеточной терапии этих состояний, в первую очередь — трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В России

разработаны протоколы ТГСК при различных видах ВДИ, накоплен огромный опыт ее проведения, заложены основы открытия новых трансплантационных центров в различных регионах страны. Данный вид терапии ВДИ показал свою высокую эффективность и привел к полному излечению ВДИ у 60–90 % пациентов (в зависимости от подлежащей патологии и соматического статуса), что еще раз подтверждает важность ранней диагностики этих состояний.

#### КЛИНИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

Пациенты с ВДИ являются сложными клиническими моделями, поскольку у них нередко имеет место сочетание инфекционной предрасположенности и аутоиммунной патологии. Стандартная иммуносупрессивная терапия аутоиммунных проявлений неизбежно ведет к тяжелейшим инфекционным осложнениям. Экспертами НАЭПИД были сформированы персонализированные протоколы терапии таких проявлений с использованием иммуноглобулинов для внутривенного и подкожного введения, моноклональных антител, гуманизированных химерных молекул и т.д. Подоб-



ИЛ-1 анакинры (Кинерет) впервые в мире показала прекрасные результаты.

На примере интерстициальной лимфоцитарной болезни легких нами продемонстрировано, что персонализированный подход к ее лечению с учетом не только иммуногистологии легких, но и подлежащего генетического дефекта позволяет достичь ремиссии данной легочной патологии у большинства пациентов.

Две другие группы пациентов: с синдромом Вискотта — Олдрича (СВО) с мутацией гена WAS и синдромом APDS (activated PI3K delta syndrome — синдром дельта-активированной PI3-киназы) с активирующей мутацией гена PIK3CD — служат примерами эффективности таргетной терапии, основанной на изучении подлежащего молекулярного дефекта, а также подтверждением того факта, что ВДИ являются не только уникальными клиническими, но и теоретическими моделями, позволяющими пролить свет на работу различных клеточных механизмов в норме и патологии.

Изучение синдрома APDS наглядно демонстрирует, что не только мутации с потерей функции (loss of function, LOF), но и приводящие к избыточной функции белка (gain of function, GOF) могут способствовать дисфункции лимфоцитов, дефекту антителопродукции и нарушению иммунологической толерантности. Изучение же дефектов тромбоцитов при СВО с использованием проточных камер и компьютерной симуляционной модели не только позволило расшифровать механизмы митохондриаль-зависимого некроза при данной патологии, но и привело к открытию механизмов тромбоцитарной смерти у человека в норме.

Инфекционные, аутоиммунные и онкологические заболевания с поражением

**Начатый в России в 2023 г. расширенный неонатальный скрининг предусматривает в том числе проверку новорожденных на тяжелые формы T- и B-клеточных иммунодефицитов**

ная тактика позволяет контролировать симптомы как аутоиммунных и аутовоспалительных, так и инфекционных заболеваний у большинства пациентов с ВДИ.

Например, гранулематозное поражение легких, печени и кишечника служит частым и грозным проявлением одного из распространенных видов ВДИ — хронической гранулематозной болезни (ХГБ) с дефектом в гене CYBB. Нами было показано, что макрофаги таких пациентов экспрессируют повышенное по сравнению со здоровыми контролями количество провоспалительного цитокина — интерлейкина-1 (ИЛ-1). Терапия гранулематозных осложнений большой группы пациентов с ХГБ с использованием ингибитора

различных органов являются причиной нетравматической летальности в 50 % случаев у детей и в 40 % у взрослых. Представленные данные убедительно доказывают, что в основе инфекционной и соматической патологии человека нередко лежат врожденные дефекты иммунитета. Настороженность в отношении этих состояний и знание путей маршрутизации пациентов с подозрением на ВДИ крайне важны для любых медицинских специалистов как педиатрического, так и терапевтического звена. Ведь только понимание молекулярных основ данных заболеваний в каждом конкретном клиническом случае позволяет подобрать персонализированную терапию широкого круга социально значимых заболеваний. 🙌

**АБВ ПРЕСС**  
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

www.abvpress.ru

#### Мобильное приложение

Бесплатно — для смартфонов и планшетов iOS и Android.



- ГАЗЕТЫ
- КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
- СПРАВОЧНИКИ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
- УДОБНЫЙ ФУНКЦИОНАЛ: ВОЗМОЖНОСТЬ ЧТЕНИЯ OFF-LINE.

Реклама

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!



# Особенности молекулярно-генетической диагностики врожденных дефектов иммунитета

В современной иммунологии диагноз врожденного дефекта иммунитета (ВДИ) не воспринимается всерьез без подтверждения молекулярно-генетическими методами или хотя бы попытки обнаружить генетическую причину болезни.



Наталья  
Борисовна  
КУЗЬМЕНКО

К.м.н., аллерголог-иммунолог, заведующая лабораторией эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов, доцент кафедры аллергологии и иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва

## ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Поиск молекулярно-генетической природы ВДИ важен не только с научной точки зрения — для изучения механизмов работы иммунной системы. В первую очередь это необходимо для выбора наиболее эффективной тактики ведения пациента, а также для генетического консультирования его семьи. Существуют несколько методов генетического тестирования, при помощи которых большинству пациентов с подозрением на ВДИ подтверждают диагноз. Это метод прямого секвенирования про Сенгеру, методы секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) — такие как полноэкзомное или полногеномное секвенирование (ПЭС и ПГС) — и таргетные панели, включающие различное число генов ВДИ. Выбор метода во многом зависит от клинической картины, наблюдающейся у пациента, и стартового лабораторного обследования.

Некоторые формы ВДИ можно узнать в лицо как в переносном, так и в прямом смысле. Например, дети с синдромом Ниймегена и «славянской» мутацией в гене *NBN* имеют микроцефалию, задержку развития и специфические черты лица, бросающиеся в глаза при первичном осмотре пациента любого возраста.

Пациенты с синдромом Вискотта — Олдрича (СВО) не имеют фенотипических особенностей строения лицевого скелета, однако уровень тромбоцитов у них всегда низкий, а размер их меньше обычного. Кроме того, в силу расположения гена *WAS*, дефекты которого приводят к болезни, на X-хромосоме это часто мальчики с проявлениями atopического дерматита (АтД). Совокупность тромбоцитопении, проявлений геморрагического синдрома, АтД и наличия инфекций (хотя в раннем возрасте это не обязательно) позволяет заподозрить у любого мальчика СВО.

В этом случае, зная причинный ген, можно искать мутацию методом прямого секвенирования по Сенгеру. Чтобы убедиться в правильности гипотезы, на этапе до генетической диагностики возможно определение экспрессии белка *WAS* методом проточной цитометрии.

При нарушении работы одноименного гена белок не будет определяться. Такое исследование занимает считанные часы, в то время как секвенирование по Сенгеру гена *WAS* обычно требует от двух до четырех недель в зависимости от возможностей лаборатории. Таким образом, пациенту с СВО можно поставить диагноз в течение нескольких часов и начинать подготовку к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) параллельно с поиском генетической причины болезни.

Существует еще ряд ВДИ, клиническая картина которых и (или) минимальные лабораторные исследования способны подсказать, в каком гене искать дефект. К таким заболеваниям относится X-сцепленная агаммаглобулинемия с мутациями в гене *BTK*, также характерная для пациентов мужского пола. Из-за нарушения работы брутонтитрозинкиназы при дефекте *BTK* нарушается созревание В-лимфоцитов, которые не синтезируют необходимое количество иммуноглобулинов крови, вследствие чего развиваются инфекции дыхательных путей и различные аутоиммунные осложнения. При подозрении на эту форму ВДИ также возможно определение экспрессии белка методом проточной цитометрии с последующим поиском мутаций в гене *BTK*.

Часто встречается среди орфанных форм иммунодефицита с характерной клинической картиной в виде тяжелых инфекционных процессов, БЦЖита, развития гранулем — X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь (X-ХГБ). При подозрении на эту патологию можно определить хемилуминесценцию нейтрофилов и при ее нулевых значениях направить пациента на поиск мутаций в гене *СУВВ*, который кодирует одну из субъединиц НАДФ-оксидазы. Интересно, что не все дефекты в гене *СУВВ* определяются методами секвенирования. Примерно у 10% пациентов к нарушению работы белка приводят делеции одного или нескольких экзонов гена. Для выявления таких дефектов может использоваться мультиплексная лигазозависимая амплификация (MLPA).

Подобная ситуация складывается и при попытке подтверждения наследственного ангионевротического отека (НАО) 1-го типа с дефицитом С-ингибитора. Клиническая картина рецидивирующих отеков, часто возникающих в детстве и не отвечающих на стандартную терапию глюкокортикостероидами (ГКС) и антигистаминными препаратами, позволяет заподозрить НАО, определить снижение уровня и активности С1-ингибитора и направить пациента на генетическую диагностику. У большинства пациентов с НАО 1-го типа выявляются точечные мутации в гене *SERPING1*, для

обнаружения которых достаточно методов секвенирования. Однако, как и при X-ХГБ, велика доля пациентов с делециями нескольких экзонов или даже целого гена *SERPING1*, что требует использования других методов диагностики.

## КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ

Не для всех форм ВДИ характерны четкие клинические и/или лабораторные признаки, по которым можно ограничить генетический поиск одним геном. Из описанных на сегодня более чем 500 фенотипических ВДИ лишь несколько можно заподозрить до проведения генетического обследования (некоторые примеры приведены выше). В большинстве случаев врач сталкивается с более размытым фенотипом. Зачастую даже при одинаковом генетическом дефекте в основе заболевания пациенты демонстрируют разные возраст дебюта, клиническую картину и степень выраженности симптомов. В таких случаях методом выбора для подтверждения диагноза становится NGS. Объем исследования часто зависит от возможностей лаборатории и от финансирования исследования (гранты, помощь фондов и т.д.). При проведении ПЭС или ПГС можно расширить исследование до формата «трио», когда обследуются сразу пациент и его родители, а при необходимости и другие родственники.



Однако недостаточно только выявить какой-либо вариант методами молекулярно-генетической диагностики. Необходимо правильно определить его патогенность и сопоставить с клинической картиной. В последние годы расширение спектра диагностических возможностей привело к необходимости комплексного анализа полученных данных. Часто выявляются варианты с неопределенной клинической значимостью (VUS), требующие дальнейшего функционального тестирования или исследования семейного анамнеза.

В таких случаях важна междисциплинарная работа иммунологов, генетиков и биоинформатиков для корректной интерпретации результатов.

Кроме того, все чаще используется подход функционального валидационного тестирования, при котором предполагаемый патогенный вариант проверяется на клеточных моделях при помощи методов редактирования генома, таких как CRISPR/Cas9. Эти технологии позволяют не только подтвердить влияние мутации на функцию белка, но и, потенциально, разрабатывать персонализированные подходы к терапии.

Генетики и практические врачи должны быть очень осторожны при исключении или подтверждении патогенности варианта только на основании соответствия между клиническими признаками и идентифицированным геном, не предоставляя прямых доказательств его патогенетической роли, особенно в тех случаях, когда речь идет о заболеваниях с неполной пенетрантностью.

Однако необходимо помнить, что не у всех пациентов с клинико-лабораторными признаками иммунодефицита удастся обнаружить генетическую причину заболевания. Это не исключает диагноза ВДИ и необходимости назначения всего объема терапии для купирования симптомов. Для более эффективного лечения и возможности семейного генетического консультирования важно продолжать поиск.

Для этого с определенной периодичностью проводится оценка уже использованных диагностических методов, назначение новых исследований, а при необходимости и пересмотр данных секвенирования, сопоставление новых клинических симптомов с ранее обнаруженными вариантами неясного клинического значения и новые попытки доказательства патогенности этих вариантов. Кроме того, изучение эпигенетических механизмов, анализ транскриптома, оптическое картирование генома и другие технологии внесут свой вклад в развитие генетической диагностики ВДИ, позволят каждому пациенту подтвердить свой диагноз и получить персонализированное лечение.

Таким образом, диагностика ВДИ требует сочетания различных методологических подходов: клинической оценки, лабораторных тестов, молекулярно-генетического анализа и функциональных исследований. Комплексный подход позволяет не только установить точный диагноз, но и выбрать наиболее эффективную стратегию ведения пациента, включая таргетную терапию или подготовку к трансплантации стволовых клеток. 🌐



## ШКОЛА ПЕДИАТРА

# Роль врожденных факторов иммунитета плода, микробиома и инфекций матери в формировании перинатальной патологии новорожденных

Защита и иммунный контроль организма эмбриона, плода и новорожденного критически зависят от врожденного иммунитета. Эмбрион развивается из одноклеточной зиготы в бластоцисту и в процессе последовательных митотических делений проходит через гастрюляцию и органогенез.



Александр  
Григорьевич  
РУМЯНЦЕВ

Д.м.н., академик РАН, президент ФБГУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Рогачева», научный руководитель Института материнства и детства ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

В бластоцисте клетки пространственно перестраиваются, образуя три зародышевых листка: эктодерму, энтодерму и мезодерму. Эти листки дифференцируются в различные типы тканей или органов во время органогенеза. Органогенез начинается на третьей и заканчивается на восьмой неделе гестации (в эмбриональном периоде развития плода).

Эмбриональное кроветворение, представленное примитивными эритроидными и макрофагальными предшественниками, развивается до гастрюляции из внезародышевой ткани, то есть в момент старта плацентарного кровообращения. Именно плацента является ключевым посредником, регулирующим способность иммунной системы матери поддерживать локальный гомеостаз в месте имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Граница между матерью и плодом представлена трофобластами последнего и децидуальными стромальными клетками, а также, что очень важно, децидуальными иммунными клетками (макрофаги, дендритные клетки и естественные киллеры — NK). От момента имплантации до родов инвазивные трофобласты плода находятся в тесном контакте с децидуальными иммунными клетками матери.

В течение первых 8–12 недель вторичные лимфоидные ткани (тимус, костный мозг) отсутствуют, в связи с чем клетки врожденного иммунитета развиваются на территории желточного мешка и печени плода с минимальным воздействием внешних факторов или патогенов *in utero*, обеспечивая в первую очередь толерантность развивающегося организма к материнской среде. Именно внутриутробная среда модулирует развитие врожденного иммунитета, что имеет значение для неонатальных исходов.

Клиническое значение фетоматеринского микрохимизма нельзя переоценить. Именно иммунологическое взаимодействие между плодом и матерью определяет эффективное вынашивание беременности и обеспечивает развитие толерантности к микробиому и хроническим инфекциям будущей мамы. Нарушение взаимоотношений плода и матери способно приводить к осложнениям

беременности, ее невынашиванию и преждевременным родам.

В развитии осложнений беременности и родов, рождении детей с низкой и экстремально низкой массой тела и формировании перинатальной патологии новорожденных участвуют не только клетки, но и внеклеточные ростовые факторы и цитокины, продуцируемые иммунными клетками плода. Это значит, что ключевым звеном в паре «мать — плод» является плод, способный с 18-й недели внутриутробного развития включать в процесс взаимодействий и адаптивный иммунный ответ. Ответ этот еще незрелый и включается в полном объеме, как правило, после родов за счет контактов с внешними патогенами, в связи с чем важнейшее значение во внутриутробных отношениях с мамой имеет врожденный иммунитет плода и ребенка.

**Врожденные лимфоидные клетки участвуют в ранней защите от вирусов и бактерий, но их ответ на нарушение регуляции местной продукции провоспалительных цитокинов в жировой ткани приводит к метаболическим нарушениям и ожирению**

## ИММУНИТЕТ ПЛОДА

Клетки мезодермы желточного мешка и внезародышевой ткани служат источником формирования эндотелия сосудов, соединительной и кроветворной ткани, первоначально представленной эритроцитами, снабжающими развивающийся эмбрион кислородом. Уже к третьей неделе в желточном мешке появляется кровообращение, вместе с примитивными эритроцитами возникают мегакариоциты и макрофаги. С четырех недель беременности кроветворение и иммуногенез развиваются в нескольких независимых источниках: стенке дорсальной аорты и других крупных сосудах, сердце и плаценте (предшественники стволовых клеток, NK, макрофаги, тучные и врожденные лимфоидные клетки — ВЛК).

Предшественники макрофагов имеют организованную дифференцировку по органам и системам (мозг, печень, легкие, эпидермис и т.д.). ВЛК представлены пятью классами: NK, лимфоидные клетки — индукторы формирования лимфатической системы и ее коллекторов — лимфатических узлов (ЛТ) и три группы ВЛК (ILC-1, ILC-2 и ILC-3), классифицированные на основе факторов транскрипции, необходимых для созревания ВЛК.

В отличие от адаптивных лимфоцитов ВЛК колонизируют участки лимфоидной и барьерной ткани во время развития плода, но подвергаются соматической рекомбинации и не экспрессируют антиген-специфические рецепторы. Помимо формирования лимфоидных

органов ВЛК прежде всего инфильтрируют барьерные ткани, высланные бокаловидными клетками, такие как желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), дыхательные пути и кожа, то есть органы, контактирующие с внешней средой. ВЛК считаются тканерезидентными клетками, но недавние исследования показывают, что они могут мигрировать через лимфатическую систему и за счет сброса лимфы через *ductus thoracicus* попадать в верхнюю полую вену при инфекции и воспалении.

ILC1 зависят от транскрипционных факторов T-box и T-bet, продуцируют гамма-интерферон (INF- $\gamma$ ), белок рецептора интерлейкина 7 (IL-7) и CD127 у людей и CD200R у мышей; природный рецептор цитотоксичности NKp46 (также известный как NCR1) экспрессируется у обоих видов. Увеличение секреции INF- $\gamma$  ILC1

связано с патогенезом воспалительных заболеваний кишечника и ревматоидного артрита.

ILC2 представляют собой наиболее однородный класс ВЛК, зависящих от фактора транскрипции GATA-3 и продуцирующих цитокины 2-го типа, главным образом ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13. В основном они обнаруживаются в жировой ткани и легких. Повышенная активация ILC2, как предполагается, играет важную роль при аллергических заболеваниях кожи и слизистых. ILC2 участвуют в иммунных ответах на паразитарную инфекцию. У людей они экспрессируют молекулу, гомологичную рецептору хемоаттрактанта в клетках TH2 (CRTH2), и высокие уровни CD161, тогда как большинство мышинных ILC2 экспрессируют ST2 (из семейства рецепторов ИЛ-1).

Развитие и функция ILC3 зависят исключительно от транскрипционного фактора ROR $\gamma$ t (ретиноид-связанный сиротский рецептор  $\gamma$ t), в основном эти клетки обнаруживаются в кишечнике и коже. ILC3 как человека, так и мыши могут продуцировать колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF), ИЛ-17 и/или ИЛ-22. У людей можно выделить две основные подгруппы ILC3 на основе экспрессии природного рецептора цитотоксичности NKp44 (также известного как NCR2). Оба типа могут продуцировать ИЛ-17, участвующий в воспалении, но продукция ИЛ-22, которая имеет решающее значение для восстановления тканей и гомеостаза, в основном ограничивается NKp44+ ILC3. Увеличение

ILC3, продуцирующих ИЛ-17A, связано с развитием воспалительных заболеваний кишечника, рассеянного склероза и некротического энтероколита (НЭК), в то время как их уменьшение связано с развитием сепсиса.

Обширные исследования посвящены расшировке роли ILCs в обеспечении поддержания тканевого гомеостаза и иммунной защиты. Показано, что ILCs экспрессируют определенные наборы рецепторов тканеспецифичным образом, что позволяет обнаруживать сигналы, полученные от хозяина (в том числе от аларминов, нейрональных медиаторов, микробов и антигенов диеты). Интеграция этих эндогенных сигналов необходима для поддержания тканевого гомеостаза, поэтому нарушение регуляции ответов ВЛК приводит к воспалению и расстройствам клеточной регуляции и обмена веществ.

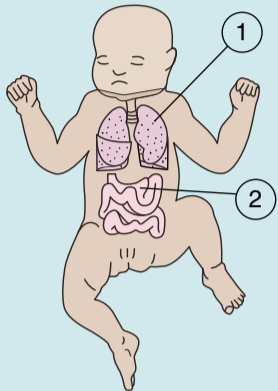
ВЛК в основном участвуют в ранней защите от вирусов и бактерий, но их ответ на нарушение регуляции местной продукции провоспалительных цитокинов в жировой ткани приводит к развитию метаболических нарушений и ожирения. ИЛ-5 и ИЛ-13, продуцируемые ILC2, индуцируют дифференцировку бокаловидных клеток и рекрутирование эозинофилов, базофилов и тучных клеток, которые участвуют в защите от заражения гельминтами и вирусами, но при отсутствии контроля эти клетки вызывают аллергические реакции и метаболические нарушения. Более того, истощение ILC2 у экспериментальных моделей предполагает роль этих клеток в развитии атопического дерматита и астмы.

ILC3 широко распространены в тканях слизистой оболочки, и было доказано, что NCR2+ ILC3s необходимы для регулирования баланса между комменсальными и патогенными бактериями посредством продукции ИЛ-22. Напротив, NCR2 ILC3 могут способствовать развитию колита на модели воспалительного заболевания кишечника. Отсутствие иммунодефицита у пациентов с дефицитом ВЛК привело к появлению гипотезы, что ВЛК необходимы при наличии функциональных T- и B-клеток. Однако недавние исследования подтверждают идею о том, что ВЛК нельзя рассматривать как клетки, обладающие функциями, которые только дублируют таковые адаптивной иммунной системы.

В дополнение к работам, показывающим важную роль клеток ЛТ в формировании вторичных лимфоидных органов во время эмбриогенеза и в постнатальном развитии кишечных лимфоидных кластеров, недавние исследования также предоставили доказательства того, что подмножества ВЛК экспрессируют множество факторов,



**Преждевременные роды:**  
ILC2 и ILC3 в децидуальных лейкоцитах у женщин с преждевременными родами, IL-17A и IL-22 (Ху и соавт.)



**1**  
**Неонатальная пневмония:**  
INCR ILC3 и IL-22 (Gray и соавт.)

**Бронхолегочная дисплазия:**  
ILC3 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у людей с БЛД и преждевременные роды на мышшиной модели гипероксии (Oehrle и соавт.)

**2**  
**Некротический энтероколит:**  
INCR ILC3 и IL-22 (Cho и соавт.)  
INCR ILC3 продуцирует IL-17 (Babu и соавт.)

**Сепсис:**  
IL-17 продуцирует NCR ILC3 (Niu, Deshmukh и соавт.)

**Рисунок.** Схема предполагаемой роли ILC3 в патогенезе НЭК, постнатального сепсиса, неонатальной пневмонии, БЛД и преждевременных родов у недоношенных и новорожденных детей на основе опубликованных клинических и экспериментальных исследований на людях и мышшах

которые модулируют адаптивный иммунный ответ в здоровом состоянии и при болезни. В частности, ответ Т-клеток модулируют ILC2 и ILC3. Исследования на мышшах показывают, что в здоровом кишечнике ILC3 экспрессируют молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II, но не экспрессируют костимулирующие молекулы. Следовательно, они ингибируют специфичные для микробиоты реакции Т-клеток, тем самым предотвращая воспаление кишечника. Это объясняет механизмы развития толерантности плода к микробиоте матери. По-видимому, взаимодействие между ILC3 и фолликулярными Т-хелперными клетками (ТФН) ограничивает секрецию ИЛ-4 и продукцию IgA В-лимфоцитами слизистой оболочки.

**ВАЖНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ**

Поговорим о взаимодействии врожденной иммунной системы и микробиома матери. Известно, что беременные не стерильны, не стерильны и околоплодные воды, служащие питательной средой для эмбриона. Но почему плод не отвечает на микробиом матери? Убедительный ответ на этот вопрос был дан в недавнем экспериментальном исследовании. Авторы колонизировали стерильных мышшей штаммом *Escherichia coli*, который не мог сохраняться в кишечнике, но эффект воздействия бактерий отсутствовал при родах. А вот потомство наблюдаемых до восьми недель мышшей (что сопоставимо со взрослым возрастом человека) имело и сохранило иммунную память ILC-3. Следовательно, именно благодаря ВЛК ребенок воспринимает

материнский микробиом как свой, по существу делает его своим базовым, что сопровождает его в течение жизни. По-видимому, это может касаться и хронических материнских инфекций или бактерионосительства в первом триместре беременности, то есть эти патогены могут восприниматься потомком как свои, несмотря на цитопатическое воздействие на развивающиеся ткани во время органогенеза.

Важно отметить, что у безмикробных мышшей функции ILC-3 нарушены, что сопровождается снижением ILC-3, продуцирующей ИЛ-22, то есть функционирование и разнообразие ILC-3 зависят от микробиома матери.

**РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ**

Рассмотрим роль ВЛК в патогенезе заболеваний плода и новорожденного. Новорожденные, в частности недоношенные, подвержены развитию НЭК со значительной заболеваемостью и смертностью. Патогенез НЭК предполагает сочетание незрелого иммунного ответа с дисбактериозом или, точнее, с иммунологическим нарушением взаимоотношений плода и микробиоты матери. Роль ILC3 в патогенезе НЭК недавно была изучена в исследованиях как на мышшах, так и на людях. Cho и соавт. исследовали роль мышшиного ILC3 в патогенезе НЭК и обнаружили в своей модели, что НКр46 (лиганд-активатор нормальных клеток-киллеров) ILC3 увеличен. Авторы также показали, что экспрессия образцов кишечной ткани от детей с НЭК увеличила ИЛ-17RA (рецептор ИЛ-17A) и снизила ИЛ-22 по сравнению со здоровой кишечной тканью от младенцев без НЭК. Исследователи не обнаружили разницы в экспрессии цитокина ИЛ-17A. Снижение ИЛ-22 и увеличение НКр46 ILC3 предполагает, что дисбаланс в соотношении подтипов ИЛ-17A и ИЛ-22 ILC3 может быть вовлечен в патогенез НЭК.

Babu и соавт. в исследовании на мышшах продемонстрировали, что потомство, рожденное от матерей, питавшихся едой с высоким содержанием жиров, было

более восприимчиво к НЭК, опосредованной увеличением НКр46 ILC3, которые производили больше ИЛ-17, что предполагает функциональную гетерогенность ILC3 в неонатальном периоде.

Баланс подтипов ILC3 в неонатальном кишечнике также может быть важен, поскольку трансгенные мышши с повышенной экспрессией ИЛ-23 и последующим увеличением ILC3 имеют тяжелые проявления воспаления кишечника, что приводит к неонатальной смерти. В совокупности эти данные указывают на роль ILC3 в НЭК, но их следует воспринимать с осторожностью, учитывая, что в исследовании использовалась иммуногистохимия тканей мышшей, залитых парафином, а мышшиные модели НЭК не являются наилучшей презентацией человеческого заболевания. Необходимы дальнейшие исследования с использованием свежей ткани пациентов с НЭК, включающие характеристику ILC3 и других типов иммунных клеток, которые были вовлечены в НЭК, включая адаптивные Т-клетки.

ILC3 также может играть важную роль в восприимчивости к постнатальному сепсису, связанному с нарушением микробиома матери или недоношенных детей антибиотиками. У новорожденных мышшей восприимчивость к сепсису повышается после воздействия антибиотиков даже временно — в результате снижения ILC3, продуцирующего ИЛ-17. Кроме того, в мышшиной модели неонатальной пневмонии уровень ILC3, продуцирующего ИЛ-22, был снижен в легких потомства, рожденного от матерей, принимавших антибиотики широкого спектра действия за 5 дней до родов, а потомство также было более восприимчиво к пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*. После снижения уровня ILC3, продуцирующего ИЛ-22, частично вернулся к норме при восстановлении потомства с нормальной бактериальной колонизацией в постнатальном периоде.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — это хроническое респираторное заболевание, которое возникает у недоношенных

в результате преждевременных родов, воздействия кислорода и искусственной вентиляции легких. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа уровень ILC3 снижен у новорожденных с БЛД. У людей с мутациями RORC и нарушенной функцией ILC3 наблюдается хроническая инфекция, вызванная грибами *Candida*, а недоношенные имеют повышенную восприимчивость к грибковому сепсису, что также заставляет предполагать, что у недоношенных может быть нарушена функция ILC3.

Недавно дефекты ILCs были обнаружены в плацентах матерей после преждевременных родов. В исследовании, в котором оценивались децидуальные лейкоциты из плацент женщин после преждевременных и срочных родов, доля ILC2 и ILC3 была выше у мам после преждевременных родов. Авторы также обнаружили, что экспрессия цитокинов ILC3 ИЛ-22 и ИЛ-17A также увеличена у женщин со спонтанными преждевременными родами.

Эти результаты интригуют и требуют уточнения: каков материнский или фетальный источник ILC3 и какова потенциальная роль этих клеток в патогенезе преждевременных родов, частота которых не уменьшается, в том числе в развитых странах? Кратко изменения в подтипах ILC3, экстраполированных из неонатальных исследований, рассмотренных в статье, проиллюстрированы на рисунке.

**ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ**

Мы только начинаем осознавать важность ВЛК, и прежде всего ILC3, в патогенезе критических заболеваний, связанных не только с недоношенными, но и с доношенными новорожденными. Функциональная гетерогенность ILC3 у этой категории пациентов нуждается в дальнейшем определении и изучении механизмов иммунного контроля с участием врожденных дефектов иммунитета

Окончание на стр. 7 ▶



- Нусинерсен имеет самый продолжительный опыт применения в терапии СМА в мире<sup>1</sup>
- Нусинерсен показан для лечения СМА без ограничений по типу и возрасту пациентов<sup>2</sup>
- Нусинерсен имеет доказанную эффективность в улучшении двигательных функций у пациентов с любым типом СМА<sup>3-6</sup>

**Лантесенс®** нусинерсен

**МАЛЕНЬКИЙ ЧЕЛОВЕК — БОЛЬШИЕ ПЛАНЫ**

Реклама

1. По материалам, опубликованным на сайте FDA, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/209531lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531lbl.pdf) дата последнего обращения 16.05.2024.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лантесенс® ЛП-№(005199)-(P)-P) от 15.04.2024, <https://gts.rsnminzdrav.ru/Default.aspx>.

3. NURTURE Study Group. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord.* 2019 Nov;29(11):842-856. doi: 10.1016/j.nmd.2019.09.007. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31704158; PMCID: PMC7127296.

4. Castro D, et al. Nusinersen in Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: Results From Longer term Treatment From the Open label SHINE Extension Study. Presented at: 2020 American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting; May 18, 2020.

5. CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2018 Feb 15;378(7):625-635. doi: 10.1056/NEJMoa1710504. PMID: 29443664.

6. Coratti et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis *Orphanet J Rare Dis* (2021) 16:430.

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

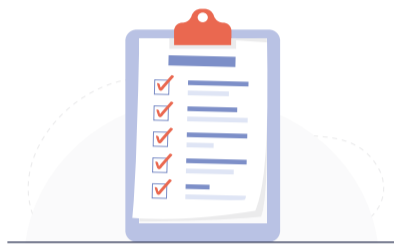
Анна Александровна МУХИНА

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



# Новости Российского регистра первичных иммунодефицитов

Российский регистр первичных иммунодефицитов (ПИД) Национальной ассоциации экспертов в области ПИД фиксирует непрерывный рост числа пациентов. Помимо включения новых больных в режиме реального времени с минимальным отставанием от момента постановки диагноза, в регистре постоянно обновляется информация о ранее внесенных пациентах. Работают верификация, мониторинг данных, происходит анализ данных регистра и создание кастомизированных отчетов.



## ИСТОЧНИК ИНФОРМАЦИИ

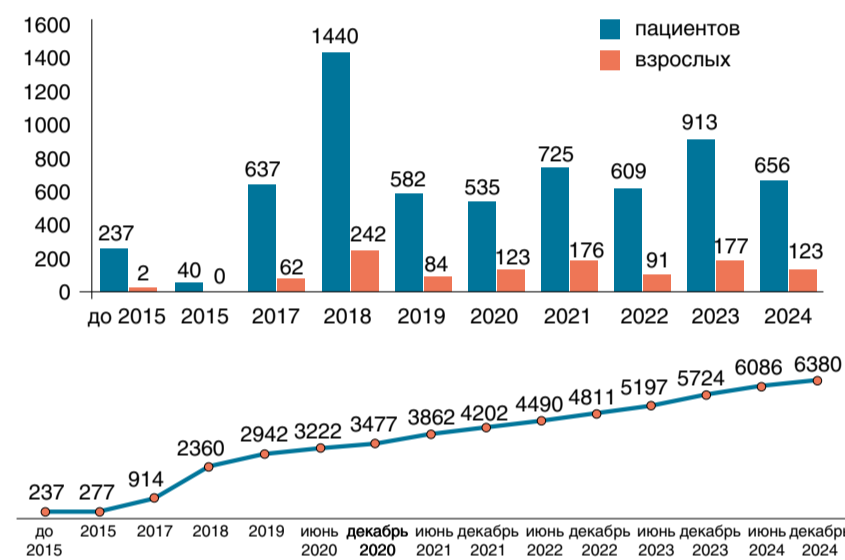
Регистр пациентов с врожденными ошибками иммунитета (ПИД) существует с 2017 года и активно собирает информацию о детях и взрослых по всей стране. Благодаря участию большого числа врачей данные регистра достоверно отражают динамику основных эпидемиологических характеристик ПИД. Продолжающийся непрерывный рост числа пациентов регистра по-прежнему происходит преимущественно за счет педиатрического контингента. Ежегодно диагноз ПИД впервые устанавливается не менее чем 500 детям, при этом у каждого пятого ребенка заболевание выявляется в результате расширенного неонатального скрининга (РНС).

Рост числа пациентов отражается на показателе распространенности ПИД, который за годы работы регистра практически удвоился, достигнув 2,74 на 100 тысяч населения (только живые пациенты). Сохраняется существенный разброс эффективности диагностики ПИД в различных регионах. Стоит отметить, что в отдельных субъектах, например в республике Татарстан, Москве, Ярославской области, распространенность значительно превышает среднюю по стране, приближаясь к мировым значениям — 1:10 000 населения.

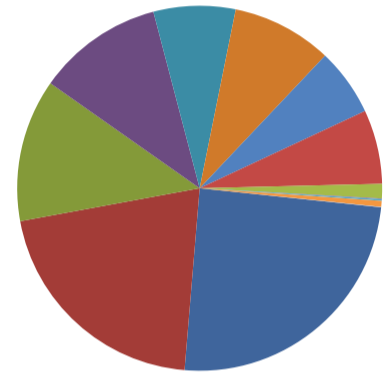
На графиках представлено актуальное соотношение нозологических форм ПИД с детализацией согласно международной классификации ПИД (2024).

## ДИНАМИКА ЧИСЛЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ РЕГИСТРА (n = 6380)

В 2024 году регистр пополнился 656 пациентами, из них 517 детей и 139 взрослых (возраст на текущий момент).



## НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ПИД (n = 6380)

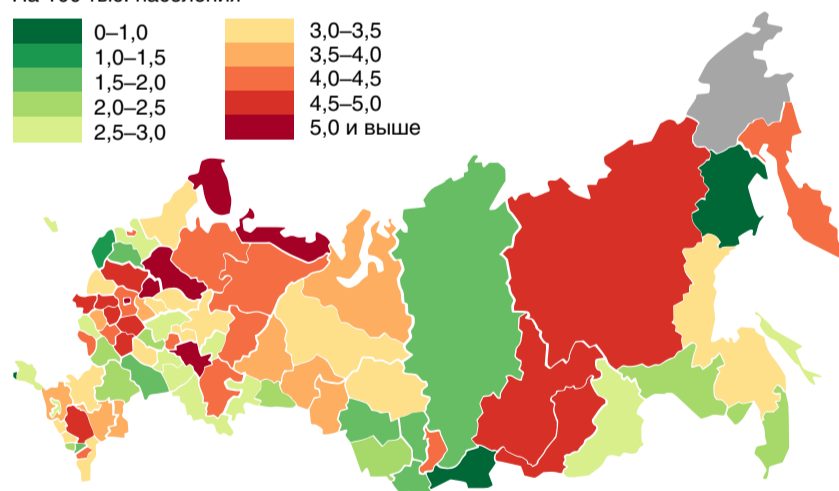


25 %	Гуморальные (1573)
21 %	Синдромальные (1139)
13 %	Аутовоспалительные заболевания (807)
11 %	Дефекты системы комплемента (712)
7 %	Дефекты фагоцитоза (463)
9 %	Комбинированные дефекты (567)
6 %	Иммунная дисрегуляция (382)
7 %	Неуточненный ПИД (419)
1 %	Дефекты врожденного иммунитета (82)
0,47 %	Костномозговая недостаточность (34)
0,03 %	Фенокопии (аутоантитела) (2)

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПИД ПО РЕГИОНАМ РФ (n = 5654)

Исключены селективный дефицит IgA, транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, синдром Маршалла (PFAPA)

На 100 тыс. населения



## НАРУШЕНИЯ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА (n = 1573)

Снижение двух классов IgA с нормальным и (или) малым количеством В-лимфоцитов	596
Гуморальные нарушения с нормальным уровнем В-лимфоцитов	557
Х-сцепленная агаммаглобулинемия	235
Агаммаглобулинемия неуточненная	83
Снижение уровня иммуноглобулинов всех классов с уменьшением и (или) отсутствием В-лимфоцитов	40
Неклассифицируемые нарушения гуморального звена	22
Несемейная	19
Наследственная гипогаммаглобулинемия неуточненная	14
Снижение уровня IgA, IgG с нормальным числом В-лимфоцитов	6
Агаммаглобулинемия	1

## КОМБИНИРОВАННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ С СИНДРОМАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (n = 1326)

Дефекты тимуса	424
Нарушения репарации ДНК	349
Синдром Вискотта — Олдрича	195
Хромосомный дефект	79
Гипер-IgE-синдромы (HIES)	79
ИД в сочетании с костными дисплазиями	73
Другие заболевания, сопровождающиеся ИД	58
Синдром Кабуки	48
Ангидротическая эктодермальная дисплазия с ИД	9
Врожденный дискератоз	6
Дефекты витамина B <sub>12</sub> и метаболизма фолатов	3
Лимфангиоматоз	2
Синдром Видемана — Штайнера	1

## ИММУННАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ (n = 382)

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром неуточненный	70
Лимфопролиферативные заболевания, ассоциирующиеся с вирусом Эпштейна – Барр	61
Дефекты Т-регуляторных клеток	61
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	37
Аутоиммунные состояния с лимфопролиферацией или без нее	34
Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (FNL) без гипопигментации	30
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH)	29
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, соматические мутации	24
Состояния иммунной дисрегуляции неуточненные	19
FNL с гипопигментацией	15
Иммунная дисрегуляция с колитом	1
Дефект RIPK1	1

## ДЕФЕКТЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА (n = 82)

Хронический кожно-слизистый кандидоз (ХКСК)	33
Менделеевская предрасположенность к микобактериальным заболеваниям (МСМД)	15
WHIM-синдром	13
Дефект врожденного иммунитета неуточненный	9
Синдром Ивмарка (изолированная врожденная аспления)	4
Остеопетроз	3
Предрасположенность к тяжелым вирусным инфекциям	2
Дефект сигнального пути толл-подобного рецептора	1
Гидраденит	1
Дефект STAT2	1



## Роль врожденных факторов иммунитета плода, микробиома и инфекций матери в формировании перинатальной патологии новорожденных

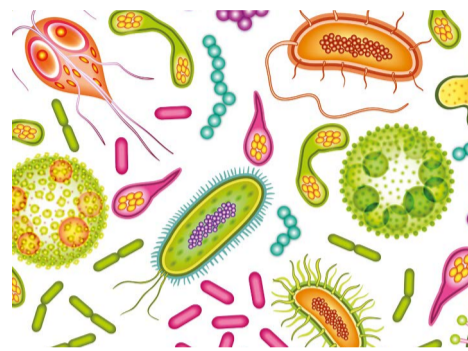
« Окончание, начало на стр. 4

и накладывающегося на него приобретенного иммунитета. Несмотря на сходство человеческого и мышиного ILC3, остаются принципиальные различия, одно из самых ярких из них — наличие TLR на человеческом ILC3. Кроме того, функция подтипов ILC3 у плода в неонатальных и взрослых моделях, по-видимому, различается. Также традиционно считается, что NCR ILC3 в первую очередь продуцируют цитокин ИЛ-22, но у новорожденных мышей этот подтип, по-видимому, имеет значительную продукцию ИЛ-17А, связанную с восприимчивостью к НЭК и сепсису. Бремя НЭК, БЛД и сепсиса у недоношенных значительно, поэтому потенциал терапевтических вмешательств, нацеленных на функцию ILC3, для улучшения результатов является привлекательным.

Механизмы, определяющие, как материнский микробиом и диета модулируют ILC3 плода, — это еще одна возможность, способная привести к достижению терапевтических целей.

Будущие направления исследований в области врожденного иммунитета плода и новорожденного должны включать:

- разработку и внедрение в практику тестов, характеризующих функциональную активность факторов врожденного иммунитета у плода, новорожденных и детей раннего возраста в норме и при патологии;
- иммуногистохимический и молекулярно-генетический анализ биоптата свежей кишечной ткани недоношенных и новорожденных при



- воспалительных состояниях (например, НЭК) для определения онтогенеза ILC3 и выявления подтипов ILC3, присутствующих у этой группы больных;
- уточнение клеточного состава врожденных иммунных факторов у аборт

тируемых по медицинским показаниям плодов с акцентом на материнские экологические, микробные и диетические факторы, которые влияют на количество и функциональные показатели линии ВЛК;

- постнатальные исследования ВЛК у недоношенных и доношенных новорожденных, которые помогут идентифицировать пути вовлечения и приверженность линии различных ВЛК в неонатальном периоде, включая изучение того, как местные тканевые факторы и микробная колонизация направляют гетерогенность и функцию ВЛК.

Учитывая множасьщиеся доказательства важности ВЛК в неонатальном периоде, эти исследования имеют потенциал выявления уникальных микробных, диетических и фармакологических воздействий для медицинского контроля врожденного иммунитета новорожденных путем воздействия на беременных и кормящих женщин или недоношенных детей.

Список литературы находится в редакции

**АБВ ПРЕСС** ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО –  
СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

abvpress.ru medvedomosti.media netoncolgy.ru

**ЖУРНАЛЫ**

- ОНКОУРОЛОГИЯ
- Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
- САРКОМЫ костей, мягких тканей и опухоли кожи
- РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ
- ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ
- УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ
- Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ
- ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
- НЕЙРОХИРУРГИЯ
- Российский Биотерапевтический Журнал
- ОНКО ПАТОЛОГИЯ
- ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ
- Хирургия и ОНКОЛОГИЯ
- НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЦИСТ
- НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ MD-ONCO

**ГАЗЕТЫ**

- Онкология Сегодня
- Урология сегодня
- СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ
- ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ
- Акушерство и гинекология
- НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ
- Московская Эндокринология СЕГОДНЯ

Реклама

**КОМПЛАРЕЙТ®**  
тоцилизумаб

Знакомая мелодия, легкое исполнение!

**Показания к применению:**

- Ревматоидный артрит (РА)
- Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)
- Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА)
- COVID-19
- Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ)

Краткая инструкция по применению препарата Компларейт®: Регистрационный номер: ЛП-№006657-РФ-РУ. Действующее вещество: тоцилизумаб. В 1 мл концентрата содержится 20 мг тоцилизумаба. В каждом флаконе в 4 мл концентрата содержится 200 мг тоцилизумаба. Лекарственная форма: Концентрат для приготовления раствора для инфузий. Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость. Показания к применению: ревматоидный артрит, полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, системный ювенильный артрит, COVID-19, синдром высвобождения цитокинов. Противопоказания: гиперчувствительность к тоцилизумабу или к любому из вспомогательных веществ, активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез), комбинация с ингибиторами ФНО-альфа или применение в течение 1 месяца после лечения анти-ФНО антителами, повышение активности печеночных ферментов в 30 раз от ВГП, абсолютное число нейтрофилов (АНЧ) <1 \* 10<sup>9</sup>/л, число тромбоцитов <50 \* 10<sup>3</sup>/мл (COVID-19), детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом, детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и системным ювенильным идиопатическим артритом, детский возраст до 18 лет для пациентов с синдромом высвобождения цитокинов. С осторожностью: Рецидивирующие или хронические инфекции в анамнезе, а также сопутствующие заболевания (например, диабет, сахарный диабет и интерстициальное заболевание легких), предрасполагающие к развитию инфекции. Явное поражение органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или дивертикулит в анамнезе. Активное заболевание печени или почечная недостаточность. Показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ), превышающие ВГП более чем в 1,5 раза. Уровень тромбоцитов ниже 100 \* 10<sup>3</sup>/мл. Нежелательные реакции: Наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями наблюдались у 25% пациентов, получавших тоцилизумаб в виде монотерапии или в комбинации с БГВП для лечения РА, сЮИА или пЮИА) были инфекции верхних дыхательных путей, насморк, головная боль, артериальная гипертензия и повышение активности АЛТ. Наиболее серьезными нежелательными реакциями были серьезные инфекции, острый дивертикулит и реакции гиперчувствительности. Наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями наблюдались у 25% пациентов, получавших тоцилизумаб для лечения COVID-19, были повышение активности печеночных трансаминаз, запор и инфекция мочевыводящих путей. См. полную информацию о препарате в инструкциях по медицинскому применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Компларейт®: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx?LP-№006657-РФ-РУ> от 26.08.2024. Дата доступа 12.03.2025  
2. Аналова Е.В., Бабарева Ю.С., Бугрова О.В., Винникова И.Б., Герасимова Е.В., Дремина Ю.З., Ершова О.Б., Занова Е.В., Иванова Ю.И., Ильянова Е.П., Костик М.М., Кречикова Д.Г., Кузнецов Д.А., Маслянский А.Л., Мешков А.Д., Мососова Н.С., Нагорнова К.А., Носович Д.В., Полякова С.А., Попова Т.А., Смолярук Е.А., Сорочкая В.Н., Шарва Ю.Г., Шилова Л.Н., Шостак М.С., Юнкун И.О., Актемова-Гиваровская Н.Е., Аманов Р.А., Маркова О.А., Загоруйко Е.И., Зуев Е.В. Сравнительное изучение клинической эффективности первого отечественного биологического тоцилизумаба по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы. Современная ревматология. 2024;18(6):36-45. <https://doi.org/10.4427/1996-7032.2024-6-36-45>

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Генериум не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

**МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Реклама

**Generium**  
Pharmaceutical

**ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ** | СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

№ 2 (42) 2025  
Дата выпуска номера: 20 апреля 2025 г.

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

**РЕДАКЦИОННАЯ ГРУППА:**  
Д.м.н., академик РАН А.Г. Румянцев  
Д.м.н., профессор А.Ю. Щербина  
К.м.н. А.А. Мухина  
К.м.н. Н.Б. Кузьменко  
К.м.н. Ю.А. Родина  
К.м.н. Д.В. Юхачева

Выпускающий редактор: И.В. Ковалева

Дизайн и верстка: С.С. Крашенинникова  
Корректор: И.Г. Бурд

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

**АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ**  
115478, Москва,  
Каширское шоссе, 24, стр. 15  
Тел. +7 (499) 929-96-19

**ПЕЧАТЬ**  
Отпечатано в типографии  
ООО «Юнион Принт»  
Нижний Новгород,  
Окский съезд, 2, корп. 1  
Заказ № 250772.

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 № Ф077-74576 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.

# SwiXX BioPharma

Modern Medicines for All

## Инновационные методы лечения Пациентоориентированный подход Команда высокопрофессиональных специалистов

Свикс Биофарма - фармацевтическая компания, представляющая портфель транснациональных корпораций по производству биофармацевтических, безрецептурных препаратов и изделий медицинского назначения, заменяя их филиалы или отдельные бизнес-подразделения на рынках, где они не ведут деловую активность. Наша преданная своему делу команда специалистов стремится обеспечить доступ пациентов к необходимым им современным лекарственным препаратам, которые производят наши партнеры.

Свикс Биофарма стратегически фокусируется на 4 терапевтических областях, предлагая инновационные методы лечения редких, онкологических и гематологических заболеваний, специализированной помощи и вакцинах.

ООО «СВИКС ХЭЛСКЕА», МЕЖДУНАРОДНАЯ ГРУППА КОМПАНИЙ СВИКС БИОФАРМА  
105 064, г. Москва, Земляной вал, д. 9  
Тел.: +7 495 229 06 61  
Электронная почта: [russia.info@swixxbiopharma.com](mailto:russia.info@swixxbiopharma.com)

NM-RU-2023-11-6117, 08-2023